



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de revisão

# Infecções graves em pacientes com artrite reumatoide em uso de anakinra, rituximab ou abatacept: revisão sistemática de estudos observacionais



Vanderlea Poëys Cabral<sup>a</sup>, Carlos Augusto Ferreira de Andrade<sup>b,\*</sup>,  
Sonia Regina Lambert Passos<sup>b</sup>, Maria de Fátima Moreira Martins<sup>c</sup>  
e Yara Hahr Marques Hökerberg<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Comissão de Controle de Infecção Hospitalar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), Laboratório de Epidemiologia Clínica, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 11 de agosto de 2015

Aceito em 12 de julho de 2016

On-line em 1 de outubro de 2016

### Palavras-chave:

Artrite reumatoide/terapia

Antirreumáticos/efeitos adversos

Infecção

Terapia biológica/efeitos adversos

Revisão de literatura como assunto

## R E S U M O

Existe um questionamento sobre aumento do risco de infecções graves pelo uso de medicamentos biológicos por pacientes com artrite reumatoide. Esta revisão sistemática de estudos observacionais objetivou avaliar o risco de infecções graves associadas ao uso de anakinra, rituximab e abatacept em pacientes com artrite reumatoide. Foram pesquisadas as bases PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Knowledge, Scirus, Cochrane, Excerpta Medica Database, Scielo e Lilacs até julho/2010. Infecções graves foram definidas como aquelas com de risco de vida, necessidade de antibióticos parenterais ou de hospitalização. Foram selecionados estudos observacionais longitudinais, sem restrição de idioma, que envolviam pacientes adultos com diagnóstico de artrite reumatoide que usaram anakinra, rituximab, abatacept. Em quatro estudos relacionados ao anakinra, foram relatadas 129 (5,1%) infecções graves em 2.896 pacientes, dos quais três evoluíram para óbito. Sobre o rituximab, dois estudos relataram 72 (5,9%) infecções graves em 1.224 pacientes, dos quais dois evoluíram para óbito. O abatacept foi avaliado em apenas um estudo, no qual foram relatadas 25 (2,4%) infecções graves em 1.046 pacientes. O principal sítio de infecção para os três medicamentos foi o trato respiratório. Uma possível explicação para a frequência elevada de infecções graves associadas ao anakinra pode ser o maior tempo de acompanhamento nos estudos selecionados. A frequência elevada de infecções graves associadas ao rituximab poderia ser creditada ao critério menos restrito de inclusão de pacientes. Portanto, deve ser cautelosa a monitoração de infecções nos pacientes com artrite reumatoide que usam esses três medicamentos.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mails: [carlosandrade07@gmail.com](mailto:carlosandrade07@gmail.com), [carlos.andrade@ipecc.fiocruz.br](mailto:carlos.andrade@ipecc.fiocruz.br) (C.A. Andrade).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.07.008>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis/therapy  
Anti-rheumatic drugs/adverse effects  
Infection  
Biological therapy/adverse effects  
Review of literature as topic

A question is raised about an increased risk of severe infection from the use of biological drugs in patients with rheumatoid arthritis. This systematic review of observational studies aimed at assessing the risk of severe infection associated with the use of anakinra, rituximab, and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. The following databases were searched: PubMed, Science Direct, Scopus, Web of Knowledge, Scirus, Cochrane, Excerpta Medica Database, Scielo, and Lilacs up to July 2010. Severe infections were defined as those life-threatening ones in need of the use of parenteral antibiotics or of hospitalization. Longitudinal observational studies were selected without language restriction, involving adult patients diagnosed with rheumatoid arthritis and who used anakinra, rituximab, or abatacept. In four studies related to anakinra, 129 (5.1%) severe infections were related in 2,896 patients, of which three died. With respect to rituximab, two studies reported 72 (5.9%) severe infections in 1,224 patients, of which two died. Abatacept was evaluated in only one study in which 25 (2.4%) severe infections were reported in 1046 patients. The main site of infection for these three drugs was the respiratory tract. One possible explanation for the high frequency of severe infections associated with anakinra may be the longer follow-up time in the selected studies. The high frequency of severe infections associated with rituximab could be credited to the less strict inclusion criteria for the patients studied. Therefore, infection monitoring should be cautious in patients with rheumatoid arthritis in use of these three drugs.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que afeta 0,5% a 1% da população mundial de adultos, com predomínio em mulheres e maior incidência na faixa de 30 a 50 anos.<sup>1</sup> A poliartrite simétrica característica da AR pode acarretar dor, destruição articular e deformidades, principalmente nas articulações das mãos e dos punhos, além de dor e manifestações sistêmicas, como fadiga, rigidez matinal e perda ponderal.<sup>2</sup>

Os pacientes com AR podem permanecer com doença ativa apesar do uso de *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (DMARDs) sintéticas (ou não biológicas), como metotrexato, leflunomida, azatioprina e ciclosporina. Por isso, desde 1997 novas terapias, como DMARDs biológicos, têm sido empregadas e demonstram maior eficácia no tratamento da AR,<sup>3</sup> dentre os quais DMARDs antagonistas do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (infiximab, etanercept, adalimumab e golimumab) e não antagonistas do TNF- $\alpha$  (abatacept, rituximab, anakinra e tocilizumab).<sup>4</sup>

Alguns ensaios controlados randomizados demonstraram aumento de infecções com o uso de DMARDs não antagonistas do TNF- $\alpha$  em pacientes com AR, tanto para o rituximab (5,2 para associação metotrexate/rituximab versus 3,7 por 100 pacientes-ano para uso isolado de metotrexate),<sup>5</sup> bem como para o abatacept (2,9% para associação versus 1,9% para metotrexate isolado).<sup>6</sup> Contudo, outros autores não encontraram esse aumento para o rituximab,<sup>7</sup> para o abatacept,<sup>8</sup> bem como para o anakinra.<sup>9</sup>

Foram publicadas três revisões sistemáticas (RS) que avaliaram os DMARDs não antagonistas do TNF- $\alpha$ .<sup>4,10,11</sup>

Gartlehner et al.<sup>10</sup> analisaram a eficácia e segurança comparativa de três antagonistas do TNF- $\alpha$  e de um não antagonista do TNF- $\alpha$  (anakinra) para tratamento de artrite reumatoide em 18 estudos observacionais e experimentais, sem apresentar resultados sobre infecções.

Salliot et al.,<sup>11</sup> com base em 12 ensaios clínicos, sugeriram uma tendência sem significância estatística ao aumento do risco de infecções graves durante tratamento com rituximab (*odds ratio* (OR) = 1,45; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,56-3,73), abatacept (OR = 1,35; IC 95%: 0,78-2,32) e anakinra (OR = 2,75; IC 95%: 0,91-8,35).

Storage et al.<sup>4</sup> em uma revisão sistemática de oito ensaios clínicos (randomizados e abertos) identificaram infecções graves em até 2,3% em uso isolado de abatacept e de 1,3% a 12,7% no uso de abatacept associado a DMARDs sintéticos.

Bernatsky et al.,<sup>12</sup> embora tenham feito uma metanálise de estudos observacionais sobre segurança de DMARDs biológicos, estudaram apenas antagonistas do TNF- $\alpha$ . Assim, ressaltamos que, exceto para o abatacept, ainda não foram feitas revisões sistemáticas de estudos observacionais sobre o risco de infecções graves associado aos não antagonistas de TNF- $\alpha$  (anakinra, rituximab e tocilizumab).

O objetivo do presente estudo foi avaliar o risco de infecções graves associado ao uso de anakinra, rituximab, abatacept e tocilizumab em pacientes com AR com o uso apenas de estudos observacionais.

## Método

A descrição desta revisão sistemática foi feita segundo um protocolo pré-especificado, baseado na diretriz *Preferred*

Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).<sup>13</sup> A seguir apresentamos as principais definições e etapas descritas no protocolo. Infecções graves foram definidas como aquelas nas quais ocorre risco de vida, necessidade de antibióticos parenterais ou de hospitalização nos pacientes adultos com AR que fizeram uso de anakinra, rituximab e abatacept. Foram selecionados exclusivamente estudos observacionais longitudinais, inclusive estudos de avaliação pós-venda e seguimentos de ensaios clínicos (por exemplo: ensaios clínicos “abertos” ou *open label*).

As seguintes bases de dados eletrônicas foram pesquisadas: PubMed, Lilacs, Scopus, Web of Science, Science Direct, Excerpta Medica Database (Embase), Scielo e Scirus. Para cada base foram elaboradas estratégias de busca que combinaram os seguintes descritores: *infection, bacterial infections, antirheumatic agents, adverse effects, therapeutic use, arthritis rheumatoid e drug therapy*. Não foram impostas restrições quanto ao idioma. A estratégia usada no Pubmed foi: ((*infection [MeSH Terms]* OR *bacterial infections [MeSH Terms]*) AND (*antirheumatic agents/adverse effects [MeSH Terms]* OR *Antirheumatic Agents/therapeutic use [MeSH Terms]*) AND (*arthritis, rheumatoid/drug therapy [MeSH Terms]*). Estratégias equivalentes foram elaboradas para as outras bases. A base Scirus cobriu também literatura cinza. As buscas incluíram estudos publicados até julho de 2010, abrangeram períodos anteriores sem limitação de data de publicação. As listas de referências de todos os artigos foram investigadas manualmente à procura de novos artigos (referências cruzadas).

Foi criado um banco de dados das buscas eletrônicas com o auxílio do programa EndNote X1. As citações duplicadas foram eliminadas. Os títulos e resumos potencialmente relevantes foram selecionados de forma independente pelos pares de revisores VPC/CAFA e VPC/SRLP, que também fizeram as leituras dos textos completos, extração das informações e avaliação da qualidade dos estudos. As divergências foram resolvidas por consenso e, quando necessário, foi solicitada a opinião do terceiro revisor, externo ao par.

A extração independente dos dados foi baseada no preenchimento de um formulário padronizado com dados relevantes sobre cada estudo (referência completa, país, tamanho da amostra, desenho, duração, características clínico-demográficas dos pacientes, resultados relativos ao risco de infecções graves e pontuação na avaliação de qualidade). Os autores foram contatados para solicitação de dados necessários não contidos na versão publicada dos artigos.

Para interpretação da frequência de infecções graves usamos a classificação proposta por Meyboom e Egberts<sup>14</sup> para reações adversas aos medicamentos: comuns, quando acontecem de 1% a 10% dos usuários, incomuns entre 0,1% a 1% e raras em menos de 0,1%.

Para avaliação da qualidade dos estudos observacionais foi usado um instrumento adaptado da *Newcastle-Ottawa Scale*.<sup>15</sup> Foram considerados três itens, cada um recebia um ponto quando atendia ao padrão exigido: 1) forma de seleção dos participantes - amostra descrita e representativa da população-alvo por ser completa, aleatória ou sistemática; 2) proporção de perdas - descrita e inferior a 20,0% e; 3) forma de aferição do desfecho - instrumento de aferição disponível ou descrito. Quando os três itens foram pontuados, o estudo foi considerado de alta qualidade; quando foram pontuados

dois itens, de qualidade intermediária e quando pontuado apenas um item, de baixa qualidade.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Parecer 017/2010).

## Resultados

Foi elaborado um fluxograma (fig. 1) que descreve os resultados das buscas bibliográficas. Essas buscas nas oito bases de dados forneceram inicialmente 1.583 resumos, dos quais 19 foram selecionados para leitura dos artigos completos. Além desses, foram selecionados 44 dos 49 resumos obtidos por referências cruzadas, resultaram em 63 estudos completos. Desses, apenas sete foram aprovados e incluídos na revisão sistemática: cinco *open label* (Nuki et al.,<sup>16</sup> Fleishmann et al.,<sup>17</sup> Keystone et al.,<sup>18</sup> Genovese et al.<sup>19</sup> e Schiff et al.<sup>20</sup>), um estudo caso-controle aninhado em uma coorte<sup>21</sup> e um estudo de coorte<sup>22</sup> (fig. 1).

A tabela 1 apresenta as características gerais de cada estudo. Os sete estudos observacionais incluídos nesta revisão tiveram duração total de acompanhamento de seis a 63 meses, foram feitos em países europeus, nos Estados Unidos da América (EUA) e no México e abordaram 5.166 pacientes com diagnóstico de AR tratados com um dos três medicamentos (anakinra, rituximab e abatacept). Não foi executada uma metanálise devido à presença de múltiplas fontes de heterogeneidade entre os estudos e do número limitado de publicações para os fármacos avaliados (tipos diferentes de desenhos de estudo, critérios de elegibilidade e medicamentos).

### Anakinra

Foram medicados com anakinra 2.896 pacientes avaliados em quatro estudos com duração de 12 a 63 meses: um de coorte,<sup>22</sup> dois *open label*<sup>16,17</sup> e um caso-controle aninhado em coorte<sup>21</sup> (tabela 1).

Os pacientes avaliados eram predominantemente do sexo feminino, com média de 52,8 a 54,8 anos, tempo médio de duração da AR de quatro a 13 anos e doença muito ativa conforme o número de articulações edemaciadas ou dolorosas, proteína C reativa e o índice de atividade de doença baseado em 28 articulações (DAS28 > 5,1). Nos dois artigos que informaram sobre comorbidades<sup>21,22</sup> foram observadas principalmente doença pulmonar crônica e *diabetes mellitus*. O uso concomitante de corticoesteroides variou de 45,9% a 87% e o uso de DMARDs sintéticos de 71,4% a 80,5% (tabela 2).

Brassard et al.<sup>21</sup> avaliaram exclusivamente o risco de tuberculose, agregaram os dados demográficos do uso de três DMARDs biológicos (infiximab, etanercept e anakinra). Apesar do contato com o autor, não obtivemos os dados demográficos específicos para o anakinra, bem como os sítios de infecção.

Na tabela 3 estão apresentados os quatro estudos nos quais foram relatados 147 episódios de infecções graves em 129 (5,1%) dos 2.896 pacientes tratados com anakinra com as respectivas incidências (frequências e taxas).

A frequência de infecções para anakinra variou de 1,3 a 11,1%. Nuki et al.<sup>16</sup> e Brassard et al.<sup>21</sup> apresentaram frequências idênticas (1,3%). Fleischmann et al.<sup>17</sup> relataram como

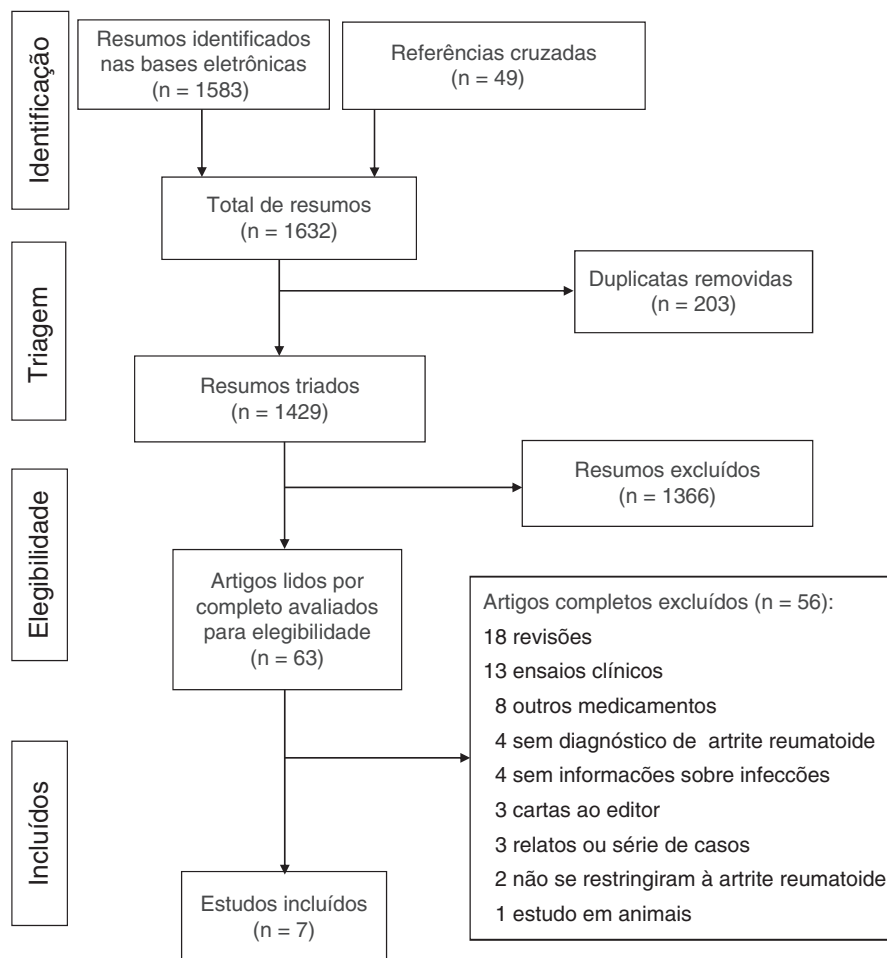


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão sistemática.

infecções mais frequentes as pneumonias (23,8%) e as celulites (14,8%), porém sem detalhar aspectos clínicos. Esses autores foram os únicos que relataram óbitos relacionados ao uso de anakinra. Nuki *et al.*<sup>16</sup> não especificaram os sítios dos quatro

casos de infecções graves e, embora tenham referido dois óbitos, não os atribuíram ao anakinra. Listing *et al.*<sup>22</sup> relataram um paciente que desenvolveu artrite infecciosa que evoluiu com osteomielite.

Tabela 1 – Descrição das sete publicações (2002-2009) sobre o risco de infecções graves em pacientes com artrite reumatoide associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- $\alpha$

Primeiro autor, ano	Medicamento	Desenho	Local	Tamanho amostral	Duração do estudo em meses
Nuki, <sup>a</sup> 2002 <sup>16</sup>	Anakinra	Open label	Europa (11 países)	309	12 a 18
Listing, 2005 <sup>22</sup>	Anakinra	Coorte	Alemanha	70	18
Brassard, <sup>b</sup> 2006 <sup>21</sup>	Anakinra	Caso-controle aninhado em coorte	EUA	1.414	63
Fleischmann, <sup>c</sup> 2006 <sup>17</sup>	Anakinra	Open label	EUA	1.103	36
Keystone, 2007 <sup>18</sup>	Rituximab	Open label	-	1.039	6
Genovese, 2009 <sup>19</sup>	Rituximab	Open label	9 ensaios internacionais	185	12
Schiff, 2009 <sup>20</sup>	Abatacept	Open label	EUA, Europa e México	1.046	6

DMARDs, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs* (drogas antirreumáticas modificadoras de doença); EUA, Estados Unidos da América.

<sup>a</sup> 218 em uso de anakinra e 71 de placebo nos seis meses iniciais do ensaio clínico duplo-cego, todos incluídos na fase de extensão *open label* (12 meses).

<sup>b</sup> O desfecho foi tuberculose.

<sup>c</sup> Incluídos os pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico duplo-cego e *open-label* por 30 meses.

**Tabela 2 – Características clínico-demográficas das amostras de pacientes com artrite reumatoide nos estudos sobre o risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- $\alpha$** 

Primeiro autor, Ano	Droga	Amostra n	Mulheres %	Média idade (dp)	Atividade da artrite reumatoide	Anos de doença (dp)	Comorbidades (%)	Cortico esteroide n (%)	Uso de DMARDs sintéticos n (%)	Uso de DMARDs sintéticos n (dp)
Nuki, 2002 <sup>16</sup>	Anakinra	309	75,1	52,8 (13,0)	NAD 33,5 (13,1) NAE 25,9 (9,3) PCR 3,9 (3,8)	4,0 (2,4)	-	142 (45,9)	223 <sup>c</sup> (72,2)	1,2 <sup>c</sup> (1,0)
Listing, 2005 <sup>22</sup>	Anakinra	70	77,1	54,3 (11,6)	6,1 (1,2) <sup>a</sup>	13,0 (7,0-22,0) <sup>b</sup>	DPC (12,9) Diabetes (11,4) Psoríase (1,4)	61 (87,0)	50 <sup>d</sup> (71,4)	4,2 (1,9)
Brassard, 2006 <sup>21</sup>	Anakinra	1.414	-	-	-	-	Diabetes, silicose IRC, transplante de órgão sólido e carcinoma (...)	-	-	-
Fleischmann, <sup>e</sup> 2006 <sup>17</sup>	Anakinra	1103	74,3	54,8 (19-85) <sup>f</sup>	NAD 22,2 (0-68) NAE 18,2 (0-66) PCR 2,7(0,1-25,6)	10,3 (0,2-59,5) <sup>f</sup>	- <sup>g</sup>	654 (59,3)	888 <sup>d</sup> (80,5)	-
Keystone, 2007 <sup>18</sup>	Rituximab	1039	80,0	51,9 (11,4)	6,8 (1,0) <sup>a</sup>	11,2 (8,2)	- <sup>h</sup>	-	-	2,5 <sup>e</sup> (1,6)
Genovese, 2009 <sup>19</sup>	Rituximab	185	78,4	51,2 (12,3)	7,0 (0,9) <sup>a</sup>	11,9 (9,2)	-	-	-	4,0 <sup>f</sup> (2,4)
Schiff, 2009 <sup>20</sup>	Abatacept	1046	81,2	54,4 (12,4)	6,2 (0,7) <sup>a</sup>	11,6 (9,5)	-	611 (58,4)	1003 <sup>e</sup> (96,2)	-

dp, desvio-padrão; DMARDs, *Disease modifying antirheumatic drugs* (drogas antirreumáticas modificadoras de doença); PCR, proteína C reativa; n, número; NAD, n° articulações dolorosas; NAE, n° articulações edemaciadas.

<sup>a</sup> Atividade da artrite reumatoide pelo DAS28 (dp) – índice de atividade da doença com 28 articulações.

<sup>b</sup> Intervalo interquartil.

<sup>c</sup> Uso prévio de DMARDs não biológicos.

<sup>d</sup> Uso concomitante de DMARDs não biológicos.

<sup>e</sup> Incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo;

<sup>f</sup> (mínimo e máximo).

<sup>g</sup> Excluídos diabetes e câncer.

<sup>h</sup> Exclusão: alterações no hemograma, nas enzimas hepáticas e creatinina.

**Tabela 3 – Resultados relativos ao risco de infecções graves associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com artrite reumatoide**

Primeiro autor, ano	Droga	Amostra n°	Pacientes infectados (n° episódios)	Infecções graves % (IC 95%) <sup>b</sup>	Taxa infecções graves/100 pessoas-ano (IC 95%)	Sítios de infecção n° (%)	Óbitos n°
Nuki, 2002 <sup>16</sup>	Anakinra	309	4 (4)	1,3 (0,4-3,3)	-	-	0 <sup>c</sup>
Listing, 2005 <sup>22</sup>	Anakinra	70	1 (2)	2,9 (0,4-9,9)	3,2 (0,4-11,5)	Artrite: 1 Osteomielite aguda: 1	0
Brassard, 2006 <sup>21</sup>	Anakinra	1414	19 (19)	1,3 (0,8-2,1)	-	-	0
Fleischmann, <sup>a</sup> 2006 <sup>17</sup>	Anakinra	1103	105 (122)	11,1 (9,3-13,1)	5,4 (4,5-6,4)	Pneumonia: 29 Celulite: 18 Sepse: 5 Outros: 70	3 (sepse)
Keystone, 2007 <sup>18</sup>	Rituximab	1039	- (59)	5,7 (4,4-7,3)	5,1 (4,0-6,6)	-	2 (brucopneumonia e sepse)
Genovese, 2009 <sup>19</sup>	Rituximab	185	12 (13)	7,0 (3,8-11,7)	7,0 (4,1-12,0)	Gastroenterite: 4 Pneumonia: 2 Diverticulite: 2 Bronquite: 1 ITU: 2 Celulite: 1 Artrite séptica: 1	0
Schiff, 2009 <sup>20</sup>	Abatacept	1046	25 (25)	2,4 (1,6-3,5)	-	Pneumonia: 6 Bronquite: 3	0

IC 95%, intervalo de 95% de confiança; ITRS, infecção do trato respiratório superior; ITU, infecção do trato urinário.

<sup>a</sup> Incluídos pacientes que participaram dos seis meses iniciais do ensaio clínico controlado por placebo.

<sup>b</sup> Calculados no programa WinPepi com IC 95% exato de Fisher.

<sup>c</sup> O autor deste artigo relatou a ocorrência de dois óbitos não atribuídos à Anakinra.

**Tabela 4 – Avaliação da qualidade dos estudos selecionados sobre o risco de infecções graves em pacientes com artrite reumatoide associado ao uso de DMARDs biológicos não anti-TNF- $\alpha$  com o uso do instrumento baseado na Newcastle-Ottawa Scale. Avaliação de cada item (seleção de participantes, perdas, desfecho e seleção das variáveis) e da pontuação total**

Primeiro autor, ano	Seleção dos participantes <sup>a</sup>	Perdas <sup>b</sup>	Desfecho <sup>c</sup>	Pontuação total
Nuki, 2002 <sup>16</sup>	1	0	0	1
Listing, 2005 <sup>22</sup>	1	0	1	2
Brassard, 2006 <sup>21</sup>	1	0	1	2
Fleischmann, 2006 <sup>17</sup>	1	0	1	2
Keystone, 2007 <sup>18</sup>	1	1	1	3
Genovese, 2009 <sup>19</sup>	1	1	1	3
Schiff, 2009 <sup>20</sup>	1	1	0	2

DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs (drogas antirreumáticas modificadoras de doença).

<sup>a</sup> Seleção dos participantes – 1 ponto para amostra descrita e representativa da população (completa, aleatória ou sistemática).

<sup>b</sup> Perdas – 1 ponto para proporção de perdas descrita e inferior a 20%.

<sup>c</sup> Avaliação do desfecho – 1 ponto para instrumento de aferição do desfecho disponível ou descrito.

Três estudos<sup>17,21,22</sup> foram classificados como qualidade intermediária e um estudo como baixa<sup>16</sup> (tabela 4).

### Rituximab

O rituximab foi administrado em 1.224 pacientes avaliados em dois ensaios clínicos *open label* com duração de seis<sup>18</sup> e 12 meses<sup>19</sup> (tabela 1). Esses pacientes também eram predominantemente do sexo feminino com média de 51,8 anos, atividade elevada da AR de acordo com o DAS28 (> 5,1) e tempo médio de duração da doença de 11 a 12 anos (tabela 2).

Na tabela 3 estão apresentados os dois estudos referentes ao rituximab nos quais foram relatados 72 episódios de infecções graves (5,9%) nos pacientes tratados, a maior incidência foi obtida por Genovese et al.<sup>19</sup> Essas infecções ocorreram em diversos sítios, principalmente trato respiratório superior (TRS), trato urinário e trato gastrointestinal.

Embora Keystone et al.<sup>18</sup> não tenham especificado todos os sítios de infecção grave, relataram dois óbitos atribuídos ao uso de rituximab: um por brucopneumonia e o outro por sepse neutropênica após uso de trimetoprim.

A qualidade dos dois estudos<sup>18,19</sup> foi classificada como alta (tabela 4).

### Abatacept e tocilizumab

Apenas um ensaio clínico *open label* com duração de seis meses avaliou o abatacept.<sup>20</sup> Os autores incluíram 1.046 pacientes com características semelhantes quanto a sexo, faixa etária, tempo de duração e atividade da AR relatadas nos estudos referentes ao anakinra e ao rituximab. Pneumonias e bronquites foram os principais tipos de infecção observados (tabelas 2 e 3). A qualidade do estudo de Schiff et al.<sup>20</sup> foi considerada intermediária. (tabela 4). No período da revisão, nenhum estudo observacional avaliou infecções em pacientes com AR em uso de tocilizumab.

## Discussão

Esta revisão compilou informações de 5.166 pacientes com AR, que usaram anakinra, rituximab ou abatacept, dos quais pelo menos 166 apresentaram infecções graves, desses 5,1% com anakinra, 5,9% com rituximab e 2,4% com abatacept, eventos caracterizados como comuns.<sup>14</sup> Apenas um estudo incluído<sup>16</sup> foi considerado de baixa qualidade, os restantes pontuaram em pelo menos dois dos três critérios de qualidade avaliados.

Pontos fortes da presente revisão consistem na ampla busca feita, na definição abrangente de infecções graves e na sua originalidade, uma vez que apesar de terem sido publicadas outras RS de estudos observacionais, não avaliaram isoladamente esses medicamentos. Detectamos apenas uma revisão de estudos observacionais<sup>23</sup> que, embora tenha avaliado a segurança dos medicamentos analisados por nós, apresentaram seus resultados de forma conjunta, incluindo também antagonistas de TNF- $\alpha$ .

Curtis et al.<sup>24</sup> descreveram em uma coorte (1998-2011) que as taxas de infecções graves bacterianas associadas ao rituximab foram de 4,4 (IC 95% 3,1-6,4) e de abatacept de 2,8 (IC 95% 1,7-4,7) por 100 pacientes-ano. Nossos resultados foram semelhantes, uma vez que a frequência de infecções foi também maior para o rituximab do que para o abatacept.

Uma metanálise publicada por Singh et al.,<sup>25</sup> que avaliou infecções graves em pacientes com AR tratados com nove medicamentos biológicos, incluiu os três medicamentos estudados na nossa RS, porém não incluíram estudos observacionais e apresentaram resultados conjuntamente para os nove medicamentos, mostraram aumento de infecções graves para uso de biológicos em doses convencionais (OR = 1,90; IC 95% 1,50-2,39).

A incidência de infecções relacionadas ao uso do abatacept no presente estudo (2,4%), possivelmente pelo curto tempo (seis meses) de acompanhamento do único artigo identificado,<sup>20</sup> foi semelhante à incidência encontrada por Salliot et al.<sup>11</sup> (2,5%) em um ensaio randomizado com duração de 12 meses.<sup>26</sup>

Na presente RS, as taxas de infecções graves para o anakinra foram heterogêneas, variaram de 1,3% nos estudos de seguimento menor (Nuki et al.<sup>16</sup> - 12 meses e Listing et al.<sup>22</sup> - 18 meses) a 11,1% no estudo de maior amostra (1.103 pacientes) e tempo de seguimento de 36 meses.<sup>17</sup> Em uma RS que

incluiu quatro ensaios clínicos com seis meses de duração, Salliot et al.<sup>11</sup> encontraram apenas 1,4% de infecções graves.

Nos estudos incluídos em nossa RS que avaliaram rituximab<sup>18,19</sup> os tempos de seguimento de seis a 12 meses foram semelhantes aos dos três ensaios incluídos por Salliot et al.<sup>11</sup> Assim, a frequência mais elevada de infecções graves atribuídas por nós ao rituximab poderia ser parcialmente creditada ao critério de inclusão de Keystone et al.,<sup>17</sup> que admitiram pacientes com diagnóstico de *diabetes mellitus*, diferentemente do que ocorreu na RS de Salliot et al.<sup>11</sup>

Ao compararmos a nossa RS com as publicadas por Salliot et al.<sup>11</sup> e Storage et al.,<sup>4</sup> observamos que o trato respiratório foi o principal sítio de infecções em relação ao anakinra e ao abatacept. Entretanto, em relação ao rituximab, além do trato respiratório, também os tratos urinário e gastrointestinal foram os principais sítios de infecções graves tanto na nossa RS quanto em Salliot et al.<sup>11</sup>

O número de estudos observacionais publicados sobre eventos adversos com uso de DMARDs não antagonistas de TNF- $\alpha$  é escasso. Essa é uma limitação que afeta a presente revisão e outras revisões publicadas sobre esse tema.<sup>11,27</sup>

Destacamos que além das infecções graves terem ocorrido com uma frequência considerada como comum, acarretaram óbitos (três em 125 infecções graves com anakinra, dois em 72 com rituximab e nenhum com abatacept). Se levarmos em conta que o tempo de acompanhamento máximo na maioria dos estudos analisados foi de apenas três anos, o que não permite a observação de mais casos fatais, enfatizamos a importância desta RS para a prática clínica da reumatologia. Considerando os riscos de infecções graves acarretadas por esses medicamentos, os pacientes devem ser monitorados quanto às vias respiratórias e urinárias de forma regular com vigilância ativa em relação às infecções, particularmente, aquelas mais graves, para evitar quadros como broncopneumonia por sepsé.

## Financiamento

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36:182-8.
2. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47:151-9.
3. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376:1094-108.

4. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2010;25:1-17.
5. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006;9:2793-806.
6. Weinblatt MW, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2807-16.
7. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment results of a phase iib randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-400.
8. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy WJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept twelve-month results of a phase Iib, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2263-71.
9. Cohen BS, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1062-8.
10. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33:2398-408.
11. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:25-32.
12. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010;37:928-31.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
14. Meyboom RHB, Egberts AC, Gribnau FWJ, Hekster YA. Comparing therapeutic benefit and risk. *Pharmacovigilance in perspective.* *Drug Saf.* 1999;21:429-47.
15. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. Ontario; [s.d.] [Acessado em 1 fevereiro 2015]. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).
16. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2838-46.
17. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester G-R, Bennett R, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1006-12.
18. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3896-908.
19. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, Keystone E, Matteson EL, et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1894-7.
20. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X, et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1708-14.
21. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:717-22.
22. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3403-12.
23. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:529-35.
24. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:990-7.
25. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015;386:258-65.
26. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty five days after the first infusion. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1470-9.
27. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2008;52:2-27.