

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DAS CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA

JANSEN GIESEN FALCÃO

**ESTRATÉGIAS DE TROCA PARA SEGUNDO IMUNOBIOLOGICO NA ARTRITE
REUMATOIDE: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE AGENTES
IMUNOBIOLOGICOS EM DOENÇAS REUMÁTICAS – BIOBADABRASIL**

VITÓRIA

2017

JANSEN GIESEN FALCÃO

**ESTRATÉGIAS DE TROCA PARA SEGUNDO IMUNOBiolÓGICO NA ARTRITE
REUMATOIDE: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE AGENTES
IMUNOBiolÓGICOS EM DOENÇAS REUMÁTICAS – BIOBADABRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Valim Cristo

VITÓRIA

2017

JANSEN GIESEN FALCÃO

**ESTRATÉGIAS DE TROCA PARA SEGUNDO IMUNOBIOLOGICO NA ARTRITE
REUMATOIDE: RESULTADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE AGENTES
IMUNOBIOLOGICOS EM DOENÇAS REUMÁTICAS – BIOBADABRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado Profissional em Medicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Aprovada em 21 de agosto de 2017.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Valim Cristo
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Profa. Dra. Maria Bernadete Renoldi de O Gavi
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Profa. Dra. Eliana Zandonade
Universidade Federal do Espírito Santo - UFES

Prof. Dr. David Jamil Hadad
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

AGRADECIMENTOS

A construção deste trabalho não foi tarefa fácil. Talvez eu tenha enfrentado o maior desafio de minha vida profissional. Desde o primeiro dia em que resolvi dizer sim à principal personagem deste projeto minha vida nunca mais seguiu completa. Algo ainda precisava ser feito. E foram dias difíceis. Muitas vezes o caminho parecia intransponível e a barreira grande demais, maior que a força de vencer esse desafio. Tema desafiador na proporção da complexidade e densidade, prazo escasso, jornada de trabalho exaustiva. Descobri que de um momento para o outro eu deixei de controlar o tempo e a ordem das coisas. Eu que passava o dia inteiro no controle da jornada, decidindo vidas com as minhas escolhas. E o tema mudou. Quantas vezes eu desisti. Quantas vezes me pareceu impossível. Quantas e quantas eu quase perdi meu equilíbrio.

Mas não faltaram pessoas e anjos para permitir que esse dia chegasse. Aos amigos e familiares por compreenderem a ausência. Aos meus pais Alceu e Gerusa agradeço pelo suporte psicológico e moral para seguir em frente. Tia Inês por ajudar sem medir esforços. Aos meus colegas de trabalho e amigos de todos os dias. Gleyda, prof. David, Fellipe, Gustavo, prof. Eliana, Tarcio, Ana, Dr. Paulo e Dra. Penha pelo incentivo, parceria e apoio. Ao Dr. Gustavo Peixoto pela paciência e confiança. Dra Eliana Zandonade por abrir tão gentilmente as portas de sua casa e do seu precioso trabalho. Em especial, à Dra. Valéria Valim, uma mente brilhante e maior que para o seu tempo, por mostrar sempre que seria possível. Por tantos ensinamentos, orientações e conhecimento. Por não ter desistido nunca, por não ter dado ouvidos às minhas lamúrias e ignorar o meu claro desânimo. Por mostrar a toda hora que é possível ser grande de ciência e de coração. Tenho uma dívida de gratidão que se materializa e eterniza aqui nesta tese. Muito obrigado por tudo.

E a doce Júlia e minha eterna e incansável parceira desta vida Gisele, a quem devo muito toda esta jornada. Ela não é só minha, lindas. Sabemos o que enfrentamos juntos. Sabemos o que vivemos e ainda viveremos. Vocês são o motivo e a grande verdade desta obra quase acabada. Sem vocês meus dias ainda estariam iguais. Amo vocês. Muito obrigado por existirem.

RESUMO

OBJETIVOS: Comparar as diferentes estratégias de troca para a segunda Terapia Imunobiológica (TIB) na Artrite Reumatoide (AR), do registro BIOBADABRASIL.

MÉTODOS: Coorte de base populacional incluindo 1.109 pacientes com AR que preencheram os critérios classificatórios da American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010 e que iniciaram a primeira TIB. Os pacientes foram acompanhados em até 7 anos, no período de janeiro de 2009 até dezembro de 2015. Foram consideradas as variáveis sexo, idade, duração da doença, Disease Activity Score 28 (DAS 28), além de tratamentos concomitantes, que também foram avaliados. Foram aplicados testes Kaplan-Meier, Qui-Quadrado, Kruskal-Wallis, Wilcoxon-Mann-Whitney e análise de regressão de Cox. As drogas Golimumabe (GOLI) e Certolizumabe (CERTO) foram excluídas da análise de sobrevida em função da pequena amostra.

RESULTADOS: Da amostra estudada, 85% dos pacientes eram mulheres com idade média de 50 anos e 11 anos de diagnóstico. O Fator Reumatoide (FR) positivo do grupo foi de 87%, DAS 28 de $5,36 \pm 1,35$, 76% estavam em uso de corticoide e 71% foram avaliados em uso de Metotrexate (MTX). Noventa e um por cento iniciaram agente Anti-fator de Necrose Tumoral (Anti-TNF), nas seguintes proporções: Adalimumabe (ADA) 33% (370), Infliximabe (INF) 32 % (356), Etanercepte (ETA) 23% (258), Rituximabe (RTX) 4% (48), Tocilizumabe (TOCI) 3% (35), Golimumabe(GOLI) 2% (19), Abatacepte (ABA), 1% (14) e Certolizumabe (CERTO) 1% (9).

No primeiro tratamento, a sobrevida foi maior para o grupo de não anti-TNF ($58,50 \pm 3,46$ e 95%CI 51,71 – 65,28) que o grupo de anti-TNF ($53,43 \pm 1,21$ e 95%CI 51,05 – 55,77), $p=0,042$. O Tocilimumabe (TOCI) apresentou maior sobrevida ($57,22 \pm 4,57$ e 95%CI 48,27 – 66,17) quando comparado ao grupo dos anti-TNF ($53,41 \pm 1,21$ 95%CI 51,05 – 55,77) e $p=0,023$. Apenas 32,28% (358) trocaram para um segundo IB (Imunobiológico). Destes, 65,92% (236) mudaram de anti-TNF para anti-TNF (ETA=105, ADA=83, INF=33, outros anti-TNF=15); 27,93% (100) trocaram

de anti-TNF para não anti-TNF (RTX=38, TOCI=32, ABA=30) e um menor número de apenas 6,13% (22) mudaram de não anti-TNF para outra classe. Em função da pequena amostra, GOLI e CERTO foram excluídos da segunda análise de sobrevida. A melhor estratégia de troca foi de anti-TNF para não-anti-TNF: $50,72 \pm 3$ meses (CI 95% 44,84-56,60) vs $44,67 \pm 2,46$ meses (CI 95% 39,85-49,49) $p=0,010$. Apesar de usarem menos corticoide e terem maior DAS 28 no início do tratamento, os pacientes que migraram de anti-TNF para TOCI apresentaram melhor sobrevida ($55,80 \pm 4,74$ IC 95% 46,51,65,09 meses, $p=0,029$) comparado ao ETA ($50,06 \pm 3,61$ IC 95% 42,99-57,14), RTX ($47,75 \pm 4,93$ IC 95% 38,10-57,40), ABA ($44,89 \pm 5,94$ IC 95% 33,25-56,53), ADA ($39,45 \pm 3,89$ IC 95% 31,83-47,08) e INF ($34,43 \pm 4,65$ IC 95% 25,31-43,55). O principal motivo da troca do primeiro IB foi por ineficácia ou perda de eficácia (64%, $n = 216$), seguido de efeitos adversos (26%, $n=87$) e outros motivos (10%, $n = 33$). Quando o motivo da troca se deu por evento adverso, a melhor alternativa foi observada com a troca para um agente não anti-TNF com $50,29 \pm 4,93$ meses (95%IC=40,62 – 59,95) vs $43,23 \pm 4,22$ meses (95%IC= 34,96 – 51,51) , $p=0,038$.

CONCLUSÃO: Os agentes anti-TNF são as drogas mais prescritas no registro brasileiro BIOBADABRASIL como primeira e segunda TIB. A opção por um agente não anti-TNF como primeira TIB foi a melhor alternativa. A Troca de anti-TNF para não anti-TNF também representou a melhor opção. TOCI mostrou melhor sobrevida como segundo IB. O principal motivo da troca ocorreu por ineficácia ou perda de eficácia. Quando o motivo da troca foi evento adverso , optar por um agente não anti-TNF foi melhor alternativa.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Terapia biológica. Sobrevida. Troca. Anti-TNF. Não Anti-TNF, Tocilizumabe.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To compare different strategies of switching to a second biological therapy in Rheumatoid Arthritis (RA) in patients from BIOBADABRASIL register.

METHODS: Data from a population-based cohort including 1,109 patients with RA according to American College Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2010. Patients were followed from beginning of the first biologic therapy up to 7 years (2009-2015). Sex, age, disease duration, DAS 28 and concomitant treatments at baseline were considered. Kaplan-Meier estimates, Chi-square, Kruskal-Wallis and Wilcoxon-Mann-Whitney tests, Cox regression analysis were applied when appropriate. Results were expressed as mean \pm SD and %(n). Small sample size precluded the inclusion of Golimumab (GOLI) and Certolizumab (CERTO) in the survival analysis.

RESULTS: From all, 85% were women, mean age of 50 years and disease duration of 11 years. Rheumatoid Factor (RF) was positive in 87%, DAS 28 5.36 ± 1.35 , 76% using corticoid and 71% taking Methotrexate (MTX). Ninety one percent started Anti-Tumor Necrosis Factor (Anti-TNF), as followed: Adalimumab (ADA) 33% (370), Infliximab (INF) 32 % (356), Etanercept (ETA) 23% (258), Tocilizumab (TOCI) 3% (35), Golimumab (GOLI) 2% (19), Certolizumabe (CERTO) 1% (9), Abatacept (ABA), 1% (14) e Rituximab (RTX) 4% (48).

Considering first treatment, survival of non anti-TNF (58.50 ± 3.46 ; 95%CI 51.71 – 65.28) was higher than anti-TNF (53.43 ± 1.21 ; 95%CI 51.05 – 55.77), $p=0.042$. Tocilimumab (TOCI) showed higher survival (57.22 ± 4.57 ; 95%CI 48.27 – 66.17) when compared to anti –TNF (53.41 ± 1.21 ; 95%CI 51.05 – 55.77); $p=0.023$. Only 32.28% (358) switched to a second biological therapy. 65.92% (236) switched from anti-TNF to anti-TNF (ETA=105, ADA=83, INF=33, others anti-TNF=15); 27,93% (100) switched from anti-TNF to non anti-TNF (RTX=38, TOCI=32, ABA=30) and few 6,13% (22), from non anti-TNF to any class. 336 patients who started using anti-TNF (INF= 140, ADA=120, ETA=69) and switched to a second biological therapy were included for survival analysis. The best switching strategy was from anti-TNF to non anti-TNF: 50.72 ± 3 months (CI95% 44.84-56.60) *versus* 44.67 ± 2.46 months (CI95%

39.85-49.49), $p=0.010$. Even using less corticoid and showing higher DAS 28 in the beginning of treatment, patients who changed from anti-TNF to TOCI achieved better survival (55.80 ± 4.74 ; CI95% 46.51-65.09 months, $p=0.029$) compared to ETA (50.06 ± 3.61 ; IC 95% 42.99-57.14), RTX (47.75 ± 4.93 ; CI95% 38.10-57.40), ABA (44.89 ± 5.94 ; CI95% 33.25-56.53), ADA (39.45 ± 3.89 ; CI95% 31.83-47.08) and INF (34.43 ± 4.65 ; CI95% 25.31-43.55). The reasons for switching were inefficacy or loss of efficacy (64%, $n = 216$), adverse effects (26%, $n=87$), and others (10%, $n = 33$). When the reason for switching was adverse effects, the best option was a non anti-TNF with 50.29 ± 4.93 months (95%IC=40.62 – 59.95) versus 43.23 ± 4.22 months (95%IC= 34.96 – 51.51), $p=0.038$.

CONCLUSION: The anti-TNF is the most prescribed drugs at BIOBADABRASIL register as first and second biological therapy. The option for a non anti-TNF as first biological therapy showed better survival. Switching from anti-TNF to non anti-TNF was better too. TOCI was the drug with better survival as second biological therapy. The main reason for switching was inefficacy or loss of efficacy. When the reason was adverse effect the best option was switching to non anti-TNF.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Biological therapy. Survival. Anti-TNF. Non anti-TNF. Tocilizumab.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Mecanismo de ação: terapias imunobiológicas na Artrite Reumatoide | 18 |
| Figura 2 - Data da comercialização no Brasil e características dos principais agentes biológicos..... | 21 |
| Figura 3 - Fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide segundo recomendações do consenso brasileiro 2012..... | 26 |
| Figura 4 - Fluxograma de estratégias de troca por grupo de imunobiológico anti-TNF e não antiTNF..... | 37 |
| Gráfico 1 - Curva de sobrevida dos agentes anti-TNF comparada aos agentes não anti-TNF como Terapia Inicial..... | 42 |
| Gráfico 2 - Influência do uso de corticoides na curva de sobrevida do segundo Agente Imunobiológico..... | 50 |
| Gráfico 3 - Curva de sobrevida dos agentes anti-TNF comparada aos agentes não anti-TNF na segunda terapia e no tempo total (1 + 2 tratamento)..... | 53 |
| Gráfico 4 - Curva de Sobrevida por droga na segunda terapia por agente Imunobiológico..... | 56 |
| Gráfico 5 - Curva de sobrevida do segundo agente Imunobiológico por motivo da troca..... | 58 |
| Gráfico 6 - Influência das características clínicas na sobrevida do agente anti-TNF como segundo imunobiológico..... | 60 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Estratégias terapêuticas e suas diferenças entre as diretrizes e consensos que influenciaram a terapia imunobiológica no Brasil..... | 33 |
| Tabela 2 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de AR..... | 38 |
| Tabela 3 - Principais imunobiológicos prescritos como tratamento inicial para AR... | 40 |
| Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes que iniciaram terapia com agente anti-TNF comparado com não anti-TNF..... | 41 |
| Tabela 5 - Sobrevida dos agentes não anti-TNF comparados aos agentes anti-TNF individualmente por droga não anti-TNF..... | 43 |
| Tabela 6 - Influência do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes que iniciaram TOCI comparados com anti-TNF..... | 43 |
| Tabela 7 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes que iniciaram com um anti-TNF e trocaram para um segundo tratamento..... | 45 |
| Tabela 8 - Principais imunobiológicos prescritos como segundo agente para AR.... | 47 |
| Tabela 9 - Principais trocas de um agente anti-TNF para outro agente anti-TNF..... | 48 |
| Tabela 10 - Influência das variáveis clínicas e epidemiológicas na sobrevida segunda IB... | 48 |
| Tabela 11 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes no segundo tratamento por grupo de droga: anti-TNF x não anti-TNF..... | 51 |
| Tabela 12 - Sobrevida individual da segunda TIB e análise individual das drogas no subgrupo de pacientes que trocaram para um agente não anti-TNF.... | 55 |
| Tabela 13 - Motivo da troca de terapia biológica..... | 57 |
| Tabela 14 - Influência do motivo da troca na sobrevida do imunobiológico..... | 59 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ADA | Adalimumabe |
| ABA | Abatacepte |
| Anti-TNF | Anti-fator de Necrose Tumoral |
| Anti-CCP | Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico |
| HLA | <i>Human Leukocyte Antigen</i> |
| ACR | <i>American College of Rheumatology</i> |
| AINES | Anti Inflamatórios não esteroidais |
| AR | Artrite Reumatoide |
| CERTO | Certolizumabe |
| DAS 28 | <i>Disease Activity Score 28</i> |
| DMCD | Drogas Modificadoras do Curso da Doença |
| DMCDs | Drogas Modificadoras do Curso da Doença Sintéticas |
| DMCDst | Drogas Modificadoras do Curso da Doença Sintéticas-Alvo |
| EAp | Espondiloartropatias |
| ETA | Etanercepte |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EULAR | European League Against Rheumatism |
| TNF | Fator de Necrose Tumoral |
| FR | Fator Reumatoide |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| GOLI | Golimumabe |
| HAQ | <i>Health Assessment Questionnaire</i> |
| HUCAM | Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes |
| IB | Imunobiológico |
| ICAD | Índice Composto de Atividade da Doença |
| IFP | Interfalangianas proximais |
| IL | Interleucina |
| INF | Infliximabe |
| LFN | Leflunomida |
| LES | Lúpus Eritematoso Sistêmico |
| MCF | Metacarpofalangianas |

| | |
|------|---|
| MTX | Metotrexate |
| PCDT | Protocolo Clinico e Diretrizes Terapeuticas da Artrite Reumatoide |
| RTX | Rituximabe |
| SBR | Sociedade Brasileira de Reumatologia |
| SDAI | Índice Simplificado de Atividade de Doença |
| SSZ | Sulfassalazina |
| TIB | Terapia Imunobiológica |
| TOCI | Tocilizumabe |
| UFES | Universidade Federal do espírito Santo |

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 1.1 ARTRITE REUMATOIDE..... | 13 |
| 1.2 REGISTROS EM TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATOIDE..... | 26 |
| 1.3 SOBREVIDA DO SEGUNDO TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICO NA ARTRITE REUMATOIDE..... | 29 |
| 2 OBJETIVOS..... | 34 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL..... | 34 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 34 |
| 3 MÉTODOS..... | 35 |
| 4 RESULTADOS..... | 37 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 61 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 75 |
| REFERÊNCIAS..... | 76 |
| ANEXO – A..... | 86 |
| ANEXO – B..... | 87 |
| ANEXO – C..... | 88 |
| ANEXO – D..... | 89 |
| ANEXO – E..... | 90 |
| ANEXO – F..... | 93 |

1 INTRODUÇÃO

Com objetivo de facilitar o entendimento, a introdução foi desenvolvida por tópicos.

1.1 ARTRITE REUMATOIDE

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por comprometimento da membrana sinovial de articulações periféricas e por diversas manifestações extra-articulares (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012).

1.1.1 Artrite Reumatoide: epidemiologia, mecanismos, diagnóstico, clínica e tratamento

A prevalência da AR é estimada em 0,5% a 1% da população, com predomínio em mulheres (4:1) e maior incidência na faixa etária de 30 a 50 anos (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012). No Brasil, um estudo do ano de 2004 mostrou prevalência de 0,46% da população, o que representa quase um milhão de pessoas com essa doença. (Senna, 2004).

Apesar de etiologia ainda incerta, evidências apontam para o aumento da incidência de AR (em até 15%) entre familiares, principalmente gêmeos monozigóticos, sugerindo um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen* - HLA), considerado o principal fator genético para o desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos do HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas. Em um estudo brasileiro com pacientes cuja característica é de maioria herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (*shared epitope* - epitopo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (Usnayo, Andrade *et al.*, 2011).

Em indivíduos geneticamente predispostos, fatores ambientais como o tabagismo e infecções podem desencadear o aparecimento da AR. O tabaco e a doença periodontal induzem a citrulinização de proteínas e a expressão de neoantígenos.

Outros agentes infecciosos como o parvovírus B19, micoplasma e Vírus Epstein-Barr (EBV) - por mimetismo molecular - e outros autoantígenos presentes na articulação como as proteoglicanas e o colágeno tipo II, são estímulos antigênicos para ativação de linfócito TCD4+ (LTCD4+), que é o grande orquestrador da resposta imune na AR (Firestein, 2014).

O LTCD4+ ativado na membrana sinovial estimula a diferenciação de osteoclastos, produção de metaloproteinases por fibroblasto e condrócito e a ativação do macrófago via interferon gama. O macrófago ativado produz citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina-1 (IL1), Interleucina-6 (IL6) e TNF-alfa que perpetuam e amplificam a resposta inflamatória. A diferenciação das células T para as células Th17 resultam na produção da citocina IL-17, que é potente e promove a sinovite. Também ocorre a produção de autoanticorpos via estimulação dos linfócitos B. As células B alimentam ainda mais o processo patogênico através da apresentação de antígenos e da produção de citocinas e de autoanticorpos. Embora o FR não seja um autoanticorpo, sua presença indica o envolvimento da resposta da célula B na patogênese da AR (McInnes & Schett, 2017).

Além dos efeitos articulares, as citocinas pró-inflamatórias desempenham reações sistêmicas, incluindo a produção de proteínas de fase aguda – como por exemplo a Proteína C Reativa (PCR) – a anemia causada por doença crônica e também doenças cardiovasculares e osteometabólicas. Podem ainda afetar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em fadiga e depressão (Choy, 2012).

A AR se manifesta tipicamente por poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo ocasionar uma relevante limitação funcional. Dados de um estudo brasileiro de pacientes com AR na fase inicial sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite, representando 70% dos pesquisados, dentre eles, 91% manifestam sinovite persistente nas mãos e rigidez matinal prolongada – por mais de duas horas. (Da Mota, Laurindo *et al.*, 2010). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício da doença ativa. As articulações interfalangianas proximais (IFP) e metacarpofalangianas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos. A maioria dos pacientes apresenta curso clínico flutuante, com períodos de melhora e de exacerbação dos sintomas. Embora afete predominantemente as articulações, a AR

é uma doença sistêmica e pode afetar outros órgãos, como o coração, os pulmões e os olhos. Quando isso ocorre, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida dos indivíduos de cinco até dez anos.(Laurindo, I.M.M., et al, 2004)

O diagnóstico da AR é estabelecido com base em achados clínicos e nos exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, seja de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012). Com o objetivo de permitir a classificação de indivíduos com AR, foram estabelecidos critérios pelo *American College of Rheumatology (ACR)*, em 1987, e mais recentemente, pelo *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)*, em 2010 (Aletaha, Neogi *et al.*, 2010).

Segundo a normatização da ACR 1987, são necessários quatro dos sete critérios seguintes para classificar um paciente como portador de AR, sendo que os quatro primeiros devem estar presentes em pacientes com história de, pelo menos, 6 semanas de evolução. São eles (Arnett, Edworthy *et al.*, 1988):

1. rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. artrite de três ou mais das seguintes áreas: articulações IFP, MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF;
3. artrite de mãos (punhos, MCF ou IFP);
4. artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
5. nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
6. FR (presente em qualquer título);
7. alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de, pelo menos, seis em dez) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica e levam em consideração o envolvimento articular constatado pelo exame físico e/ou de imagem (US ou RM), presença de FR e anti-CCP, a duração dos sintomas e os reagentes da fase aguda (Aletaha, Neogi *et al.*, 2010) (Anexo A).

Para acompanhamento do paciente com AR, é necessário ainda na avaliação inicial da doença, caracterizar os parâmetros que serão úteis para a monitoração adequada da atividade da doença. Para a monitorização de atividade da doença, foram criados e validados Índices Compostos da Atividade de Doença (ICAD). Os principais índices são: o Índice de Atividade da Doença – DAS 28 (do inglês, Disease Activity Score 28), o Índice Simplificado de Atividade de Doença - SDAI (do inglês, Simplified Disease Activity Index) e o Índice Clínico de Atividade de Doença - CDAI (do inglês, Clinical Disease Activity Index) (Anexo B) (Da Mota, Cruz et al., 2011).

1.1.2 TERAPIAS BIOLÓGICAS

Durante os últimos anos merece enorme destaque o tratamento das artrites inflamatórias, em particular devido ao maior entendimento da patogênese dessas doenças nos níveis celulares e moleculares.

As terapias biológicas proporcionaram um claro avanço no tratamento de diversas condições reumatológicas (Tak, Rigby *et al.*, 2011). Na AR, a TIB foi introduzida no Brasil no ano 2000 e trouxe novas expectativas, possibilitando ao especialista oferecer uma nova opção terapêutica para aqueles pacientes cujos dano estrutural e déficit funcional seriam inevitáveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Protocolo BIOBADABRASIL, 2008).

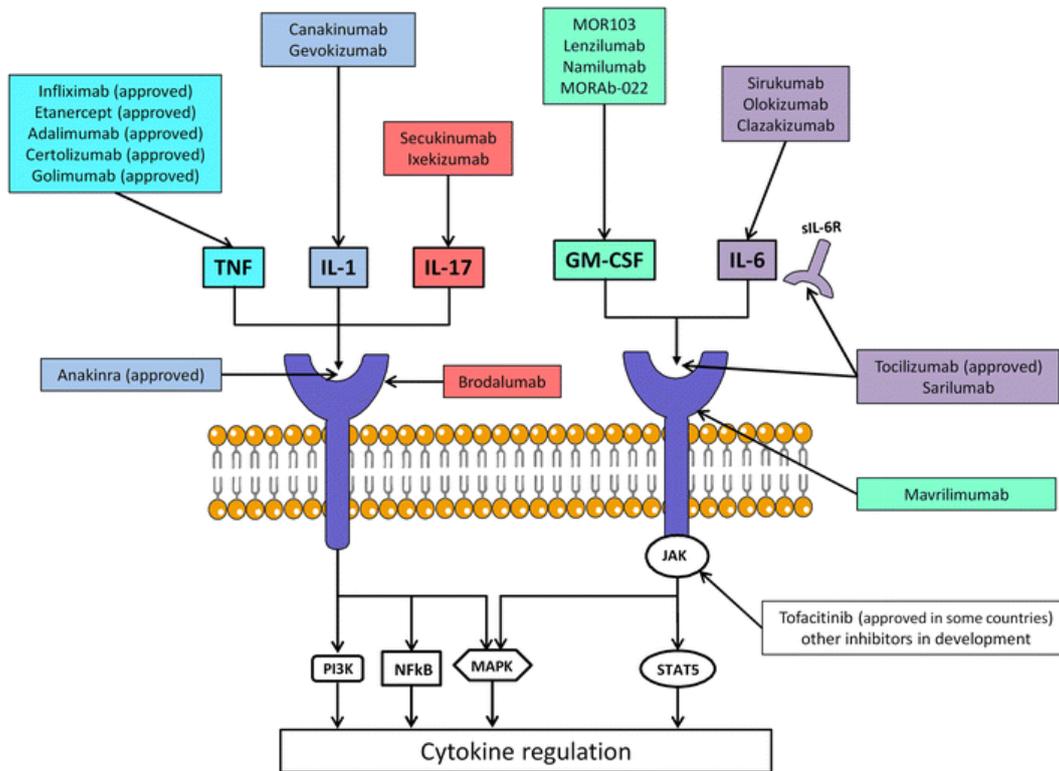
Os imunobiológicos consistem em anticorpos monoclonais que se dirigem contra as moléculas envolvidas nos diversos mecanismos do sistema imunológico, proporcionando uma alternativa aos métodos existentes de tratamentos com drogas antirreumáticas, modificadoras do curso da doença (DMCD), e com outros medicamentos imunossupressores (Rosman, Shoenfeld *et al.*, 2013).

O alvos terapêuticos dos agentes imunobiológicos compreendem: as citocinas, a coestimulação das células T, os linfócitos, os inibidores das moléculas de sinalização intracelular e os inibidores dos fatores de crescimento (McInnes e Schett, 2011) .

Entre os inibidores das citocinas, estão os Anti-TNF (ADA, ETA, INF, CERTO e GOL1), o Anti-IL-6 (TOCI) e o Anti-IL-1 (Anakinra e Canakinumabe) (Upchurch e Kay, 2012), sendo este último indicado para o tratamento da AR e criopirinopatias, porém não disponível no Brasil como droga de primeira linha.

O TNF é uma citocina fundamental para muitos aspectos da resposta inflamatória. Os macrófagos, mastócitos e linfócitos T ativados (especialmente células Th1) secretam o TNF- α e ele estimula os macrófagos a produzirem metabólitos citotóxicos, aumentando sua capacidade de fagocitose. Embora o estímulo inicial para a inflamação das articulações ainda permaneça incerto, acredita-se que os macrófagos secretem o TNF- α na articulação doente, ativando as células endoteliais e também outros monócitos e fibroblastos sinoviais. As células endoteliais ativadas expressam moléculas de adesão, resultando no recrutamento de células inflamatórias para a articulação. A ativação dos monócitos tem um efeito de *feedback* positivo sobre células T e ativação dos fibroblastos sinoviais. Os fibroblastos sinoviais ativados secretam interleucinas, que recrutam células inflamatórias adicionais, como ilustrado na figura abaixo (Figura 1) . Com o tempo, ocorrem hipertrofia sinovial e formação de *pannus*, levando à destruição do osso e da cartilagem articular, o que acarreta dor e deformidade características da AR (Burmester e Pope, 2017).

Figura 1 – Mecanismo de ação: terapias imunobiológicas na artrite reumatóide



TNF = fator de necrose tumoral, IL-1 = interleucina 1, IL-6 = interleucina 6, IL-8 = interleucina 8, PGE2 = prostaglandina E

Fonte: Noack M & Miossec P. *Semin Immunopathol*, 2017.

O primeiro agente imunobiológico comercializado no Brasil em 2000 foi o Infliximabe (INF), um anticorpo anti-TNF quimérico, administrado por via intravenosa a cada 6 ou 8 semanas, conforme ilustrado abaixo (Figura 2). Depois, em 2003, surgiram o Etanercepte (ETA), um anticorpo anti-receptor solúvel do TNF, administrado subcutâneo semanal, e o Adalimumabe (ADA), um anticorpo anti TNF 100% humano, administrado subcutâneo.

Em 2006, foi comercializado o Rituximabe (RTX), administrado 1 (um) grama de 15 em 15 dias a cada 6 a 18 meses. O RTX é um agente imunobiológico com ação nas células B (Ac Monoclonal Quimérico contra CD20) indicado para o tratamento de pacientes portadores de AR, com uma melhor resposta em pacientes que possuem FR positivo e/ou anti-CCP positivo (Emery, Deodhar *et al.*, 2010). Também é indicado para pacientes portadores Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (Proft, Schulze-Koops *et al.*, 2017) e em outras doenças reumáticas - com indicação "off

label - como na síndrome de Sjögren, crioglobulinemia e púrpura trombocitopênica idiopática (Valim, Trevisani *et al.*, 2015) (Ramos-Casals M, 2008).

Comercializado desde 2007, o Abatacepte (ABA) é o único agente que inibe a coestimulação de células T. É um anticorpo anti-CTLA 4 (Antígeno Citotóxico de Linfócitos T CD4) que age inibindo de forma competitiva a resposta de células T dependentes de CD28 (células T CD4 e CD8 imaturas e não imaturas (McInnes e Schett, 2011).

Já em 2009, o Tocilizumabe (TOCI), uma droga anti-IL-6 de 8mg/kg endovenoso a cada 4 semanas foi incorporado ao tratamento. Apenas em 2011, o Golimumabe (GOLI), um anticorpo anti-TNF humano endovenoso e em 2012, o Certolizumabe (CERTO), um anticorpo anti-TNF pegolado subcutâneo foram disponibilizados. (McInnes e Schett, 2017).

Entre os inibidores das moléculas de sinalização intracelular, o Tofacitinibe, um inibidor oral dos receptores *Janus kinase* (JAK 1 e 3), foi aprovado em 2012 pela FDA e comercializado no Brasil desde 2015 (Traynor, 2012) (Burmester e Pope, 2017).

Devido à maior disponibilidade no Brasil e ao fácil acesso da população aos três anti-TNFs comercializados inicialmente (INF, ETA e ADA), esses agentes tornaram-se os mais indicados por especialistas para o tratamento de pacientes com Espondilite Anquilosante (EA) e AR (Fafa, Louzada-Junior *et al.*, 2015).

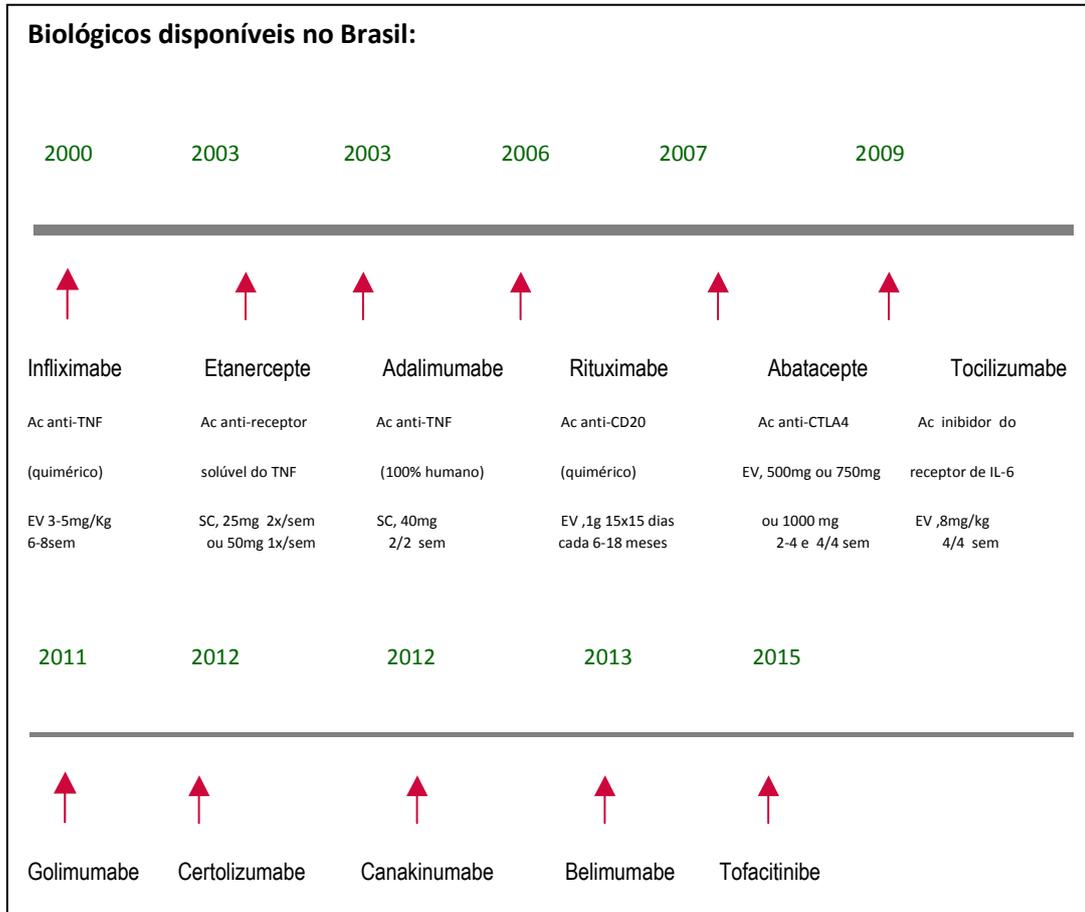
Com a publicação do PDCT em 2015 (Portaria nº 996/MSaúde/ANS, 2015), outros agentes inibidores do TNF (CERTO e GOLI) passaram a ser mais prescritos, mas o número de pacientes em uso dessas terapias ainda é muito inferior aos que utilizam os agentes mencionados anteriormente.

Em março de 2015, foi autorizada a utilização do ABA em pacientes com atividade moderada e grave, nos casos de falha primária a um anti-TNF (ineficácia) após, pelo menos, 6 meses de terapia com DMCD biológico (DMCDB). Também poderia ser utilizado se falha secundária (perda de eficácia) à um anti-TNF e nos casos de contra-indicação absoluta a todos os anti-TNF. (Resolução nº 133/MS/ANS, 2015).

Em 2016, o TOCI também recebeu autorização para o uso em monoterapia nos casos mais graves e com restrição ao uso de DMCDs, como o MTX (Resolução nº 233/MS/ANS, 2016).

Já o TOFA foi incorporado ao mercado brasileiro somente este ano, 2017, para o tratamento de pacientes adultos, com AR ativa moderada a grave e com resposta inadequada a um ou mais DMCDs (Resolução nº.24/MS/ANS, 2017). Existe, portanto, pouca experiência nacional com essa droga.

Figura 2. Data da comercialização no Brasil e características dos principais agentes biológicos.



Fonte: Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas - Protocolo Sociedade Brasileira de Reumatologia - Versão 1.3 (Julho de 2015).

1.1.3 - ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

O tratamento da AR inclui educação ao paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. As terapias medicamentosas incluem uso de AINES, corticoides, DMCD (DMCDs, DMCDb, DMCDst) e drogas imunossupressoras (Da Mota, 2012) (Burmester, 2017). Deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (Da Mota, 2012).

O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR precoce ou inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, isto é, um momento

em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença (Da Mota, 2010).

A administração de DMCD deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR, dentre esses, o Metotrexato (MTX) é o medicamento padrão, devendo ser introduzido tão logo o diagnóstico seja definido (Da Mota, 2012). Outras opções terapêuticas, em caso de falha ou intolerância, são a Leflunomida (LFN), Sulfassalazina (SSZ), Hidroxicloroquina e Ciclosporina. Azatioprina, Ciclofosfamida, Micofenolato e Corticoides em altas doses são opções para manifestações extra-articulares.

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança devem fazer parte do tratamento da AR. Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados com intervalos menores – de um a três meses. Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de maior evolução), intervalos maiores podem ser considerados - de seis a doze meses (Da Mota, Cruz et al., 2012).

Monitorização da atividade da doença também deve fazer parte do acompanhamento desses pacientes. Para tanto, ICAD devem ser utilizados (Da Mota, 2011). Os ICAD incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICADs são o Índice de Atividade de Doença-DAS 28, SDAI e o CDAI. Existe boa correlação entre esses ICADs, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (Anexos B e C).

O consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da AR (Da Mota, Cruz et al., 2012) sugere já na primeira etapa da terapia, a administração de DMCD imediatamente após o diagnóstico (Figura 3). De 30 até 90 dias as metas terapêuticas devem ser reavaliadas. O objetivo final será sempre a remissão da doença ou, não sendo possível, a baixa atividade avaliada nos ICADs. Na ausência de resposta, estando presente preferencialmente o MTX, essas drogas podem ser trocadas ou combinadas (Da Mota, Cruz et al., 2012). O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas em AR (PCDT) autoriza o uso de antimaláricos, como a hidroxicloroquina, para os pacientes que não podem utilizar o MTX e de baixa atividade de doença. Também recomenda combinação de drogas para os casos

graves, mas já sinaliza com a sugestão da troca de uma DMCDs por outra para os doentes com pior evolução (Portaria nº 996/PCDT/MS/ANS, 2015).

Após seis meses, com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença moderada ou alta, recomenda-se o início de DMCDb (Da Mota, Cruz et al., 2012). O PCDT sugere a associação a uma DMCDs, preferencialmente o MTX (Portaria nº 996/PCDT/MS/ANS, 2015).

De maneira geral, as DMCDb reduzem a inflamação articular, o dano estrutural, a incapacidade funcional, melhoram a qualidade de vida e, possivelmente, a fadiga (Emamikia, 2016).

A EULAR em 2016, reforça a necessidade de terapia com DMCDs de forma precoce e coloca o MTX também como droga principal (Smolen, 2017). Ao contrário da recomendação de 2013, que sugere otimizar a dose do MTX antes de escolher associar outra DMCDs (Smolen, 2014). Mas, a combinação de MTX com curto ciclo de corticoides ainda é preferível à combinação de DMCDs devido aos múltiplos eventos adversos da combinação de drogas diferentes nessa associação. A SSL ou a LFN permanecem como alternativas aos intolerantes ao MTX.

O comitê do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 2015 recomendou contra o uso de terapia prolongada com DMCDs como estratégia inicial, mas mantinha a preferência pelo MTX (Singh, 2016).

A EULAR continua a dividir a estratégia de tratamento da AR em fases que devem ser também reavaliadas preferencialmente pelo especialista (reumatologista) a cada um a três (1 a 3) meses, de acordo com a resposta clínica, como questão principal, sem ignorar as questões econômicas ou locais (Smolen, 2017).

Também na EULAR, toda terapia deverá ser guiada através de metas terapêuticas que busquem a remissão, a manutenção da remissão ou a baixa atividade da doença. Caso a melhora esperada não seja identificada em três meses ou o alvo não atingindo em seis meses, o reumatologista deverá decidir pela modificação da terapia (Smolen, Aletaha et al., 2016).

Na primeira fase, ao contrário das recomendações brasileiras (Da Mota, 2012), na

ACR 2015 (Singh, 2016) e na EULAR 2016 (Smolen, 2017), não existe a obrigatoriedade de combinações de DMCD com ao menos duas drogas para se definir falha da primeira estratégia. Caso existam critérios para o mau prognóstico, a falha de uma DMCDs, preferencialmente o MTX, já pode indicar início da TIB ou o uso de uma DMCD sintética-alvo como o TOFA. Mas em função do maior conhecimento e experiência com as TIBs, as DMCDst (no Brasil apenas os inibidores da Janus-Kinase foram aprovados) não receberam recomendação preferencial, mas foram incorporadas ao arsenal terapêutico para uso clínico como opção aos IBs, diferentemente do ACR 2015, que foram limitados apenas para os pacientes que não respondiam ao IB.

Entende-se por critérios de mau prognóstico toda doença moderada ou alta mesmo após uso de uma DMCD, altos níveis de atividade laboratorial inflamatória, alto índice de articulações edemaciadas, presença de FR e/ou anti-CCP, especialmente, em níveis elevados, combinação desses critérios anteriores ou presença de erosões precoces e falência de dois ou mais DMCDs (Smolen, Aletaha et al., 2016).

Todos os imunobiológicos aprovados para uso (anti-TNF, ABA, TOCI e, em situações especiais, o RTX) pelo EMA (*European Medicines Agency*) ou FDA (Administração Americana de Drogas e Alimentos) podem ser selecionados, sem uma posição hierárquica por mecanismo de ação (anti-TNF vs. Não anti-TNF) ou individualmente por droga. A EULAR também reconhece o uso de biossimilares pela relação custo versus benefício favorável especialmente em alguns países (Yoo, 2017). Como eles foram recentemente aprovados no Brasil, não havia pacientes incluídos até a data de fechamento do banco, portanto não serão objeto deste estudo.

Em situações clínicas específicas, a escolha de uma droga frente a outras deve prevalecer e ser definida pela decisão do prescritor. Esta sugestão modifica fortemente as diretrizes anteriores que sugeriam preferencialmente os anti-TNF como IB inicial (Singh, 2016)(Da Mota, 2012) (Portaria nº 996/PCDT/MS/ANS, 2015).

A combinação dos imunobiológicos com DMCDs e com o MTX é superior e deve ser preferencial à monoterapia com imunobiológicos (Burmester, 2016). Nos pacientes que não toleram associação com DMCDs, os inibidores de via da IL-6 como TOCI ou

os DMCDst em monoterapia podem ter vantagens sobre as outras TIBs (Fleischmann, 2016) (Teitsma, 2016).

Se a terapia com o primeiro biológico não atingir as metas, uma segunda TIB ou DMCDst deverá ser considerada. Se a terapia com anti-TNF foi instituída, um outro agente anti-TNF ou não anti-TNF pode ser indicado (Smolen, Aletaha et al., 2016).

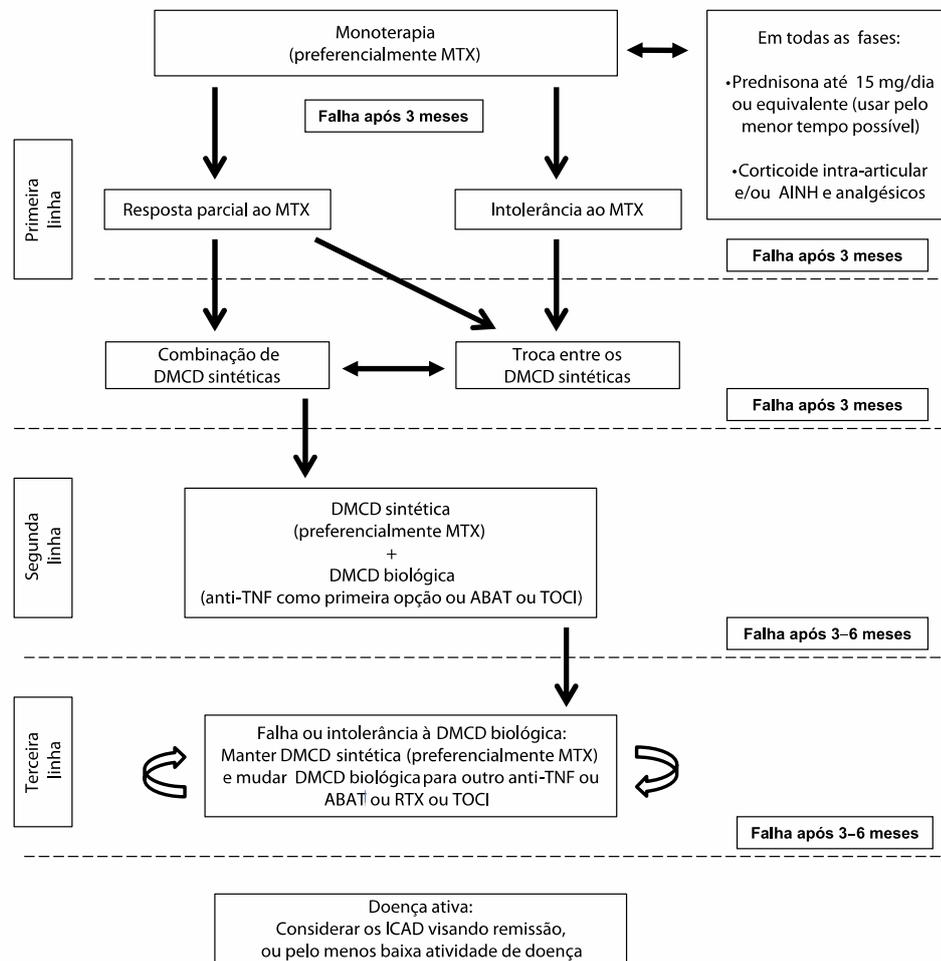
Não existe ainda clara evidência em literatura para decidir por um mecanismo de ação sobre o outro mesmo após a falha de um agente anti-TNF (Torrente-Segarra, 2016) (Manders, 2015).

Todavia, em uma recente revisão, o benefício da troca da classe de droga após uso prévio de um agente anti-TNF parece ser a melhor alternativa, determinando maior sobrevida quando ocorre mudança do mecanismo de ação (Burmester, 2017).

A segurança dessas terapias também foi estabelecida (Van Vollenhoven, 2013) (Weinblatt, 2013) e o ganho parece estender-se mesmo após a fase de melhora clínica inicial, observada tanto quando se utiliza uma ou outra classe (Remy, Avouac et al., 2011).

A TIB pode ser descontinuada com muita cautela caso o paciente continue em remissão após suspensão dos corticoides, especialmente, quando combinados com as DMCDs, que devem permanecer por mais tempo (Smolen, Burmester et al., 2016).

Figura 3 - Fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide segundo recomendações do consenso brasileiro 2012.



ABAT: abatacepte; AINH: anti- inflamatórios não hormonais; DMCD: droga modificadora do curso da doença; ICAD: índices compostos de atividade da doença; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe; TOCI: tocilizumabe.

Fonte: Rev Bras Reumatol 2012;52(2)

1.2 REGISTROS EM TERAPIA BIOLÓGICA NA ARTRITE REUMATOIDE

A segurança e efetividade das terapias biológicas a longo prazo vem sendo testadas através da criação de registros locais capazes de coletar dados de uma variada população de pacientes tratados na prática diária. Esses são os chamados registros em terapia biológica (Zink, 2009).

Nos estudos de sobrevida, o tempo de ocorrência de um determinado evento, no caso a suspensão da terapia biológica, é calculado através da análise de

sobrevivência, técnica ideal para analisar respostas binárias (ter ou não ter um evento) em estudos longitudinais que se caracterizam por tempo de seguimento diferente entre os indivíduos e perdas de *follow-up* (Botelho F, 2009).

No ano 2000, com a aprovação do primeiro IB na Espanha, a *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) considerou importante buscar informações de fármaco-vigilância sobre esses novos medicamentos disponíveis para o tratamento das doenças reumáticas, sendo então, desenvolvido um estudo longitudinal tipo registro junto a Sociedade Espanhola de Reumatologia que foi denominado BIOBADASER (Banco de Dados dos Agentes Imunobiológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia) (Descalzo, 2007) (Carmona, 2010). Esse estudo continua ativo e, visto sua importância, sua metodologia foi disponibilizada para os países da América Latina, o chamado BIOBADAMERICA.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) assumiu a responsabilidade do projeto, denominado BIOBADABRASIL (Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas), de forma independente aos interesses da indústria farmacêutica e desenvolvido por um grupo de investigadores interessados no registro de terapias biológicas (SBR, Protocolo BIOBADABRASIL, 2008). O principal objetivo é avaliar a segurança e a efetividade dos tratamentos com agentes imunobiológicos no nosso país e desenvolver um grande estudo epidemiológico prospectivo para monitorar pacientes que recebem medicamentos imunobiológicos, incluindo todos aqueles licenciados para o tratamento de qualquer doença reumática (indicação regular e *off-label*) (Titton, 2011).

O BIOBADABRASIL já possuía em 31 de junho de 2015, 32 centros ativos e 2.611 pacientes incluídos, sendo constituído principalmente por mulheres, com idade média de 50 anos, no início da doença reumática e com predomínio de AR (64%), seguido de EAp (18%) e 3.553 tratamentos (dados não publicados obtidos no Relatório BIOBADABRASIL de junho de 2015).

Outra grande motivação para se criar um registro nacional dos pacientes com terapia biológica no tratamento de doenças reumáticas foi em decorrência das particularidades da população brasileira, tais como a diversidade genética da

população, a condição socioeconômica e a ocorrência de certas doenças endêmicas (Titton, 2011).

Estudos de registro em todo o mundo têm contribuído para melhorar a qualidade do atendimento dos pacientes portadores de doenças reumáticas. Eles podem esclarecer dúvidas que passariam despercebidas se não fossem os bancos de dados atualmente disponíveis em diversos países (Watson, 2005) (Sokka, 2003) (Zink, 2009) (Van Vollenhoven, 2005) (Hetland, 2005) (Descalzo, 2007) (Pavelka, 2009) (Arends, S. et al., 2011).

A medida de resposta à terapia a longo prazo utilizando critérios como o da EULAR, critérios de resposta da ACR e o Questionário de Qualidade de Vida (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*) (Anexo C), exigem um acompanhamento cuidadoso e restrito aos pacientes e isso pode ser difícil no contexto dos cuidados de rotina a longo prazo. Uma alternativa útil para avaliar os resultados a longo prazo dos IBs é a sobrevida da terapia, pois esta pode ser considerada o resultado de todas as variáveis que afetam a descontinuidade do tratamento e pode vir a representar uma medida indireta geral do valor de um medicamento na prática clínica (Iannone, 2012).

A sobrevida do tratamento com a TIB pode variar de acordo com inúmeros fatores, desde fatores intrínsecos da própria doença, do tempo de observação do estudo, do número de tratamentos, das diferentes classes de medicamentos, entre outros.

Em um estudo recente que comparou a sobrevida de tratamento entre os agentes anti-TNF em pacientes portadores de AR foi mostrado uma rápida melhora clínica com redução da inflamação no primeiro ano de tratamento, porém houve uma considerável descontinuidade após cinco anos de acompanhamento, sendo os principais motivos da suspensão os eventos adversos e ineficácia da droga (Markatseli, 2012).

Em uma grande coorte incluindo 853 pacientes adultos portadores de AR em uso de anti-TNF, avaliou-se a taxa de sobrevida das drogas e os fatores preditores de adesão à terapia. A sobrevida do ETA foi significativamente maior em relação ao ADA e ao INF ($p < 0,05$), bem como o uso concomitante de DMCDs, principalmente

o MTX, e a presença de comorbidades que influenciou significativamente na continuidade das drogas ($p < 0,01$) (Lannone, 2012).

São necessários outros estudos controlados ou coortes para avaliar o tempo de sobrevida dos IBs, utilizados nas doenças reumáticas e os fatores que influenciam na suspensão da droga de acordo com a população estudada.

1.3 SOBREVIDA DO SEGUNDO TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICO NA ARTRITE REUMATOIDE

Após a administração da primeira terapia imunobiológica, a utilização de uma segunda terapia pode ser indicada de forma direta e sua eficácia já foi sugerida em estudos onde a primeira falhou em alcançar benefício (Burmester, 2016) (Favalli, 2014).

Também existem poucos estudos “*head to head*” que avaliaram a eficácia de uma droga sobre a outra como segunda TIB (Genovese, 2005) (Cohen, 2006) (Emery, 2008). Mudar o mecanismo de ação parece beneficiar subgrupos de pacientes (Remy, Avouac et al., 2011) mas “ciclar” para outra droga da mesma classe, é permitido (Smolen, Aletaha et al., 2016).

Mesmo após o uso de um agente anti-TNF, o uso de uma segunda terapia imunobiológica pode determinar o aumento da sobrevida dessas drogas (Gottenberg, Brocq et al., 2016). Após no mínimo seis meses de terapia com a DMCDb (exceto o Certolizumabe Pegol, que será reavaliado após três meses) e mantida a atividade de doença em moderada ou alta, pode-se realizar a troca por um novo DMCDb (Da Mota, Cruz et al., 2012).

Considera-se falha primária ou ineficácia quando o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum momento durante período adequado de observação (de três a seis meses) e falha secundária (perda de eficácia) quando, após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade (Ministério da Saúde, ANS, 2015).

Em caso de falha primária a um anti-TNF, alguns autores recomendam a utilização de uma DMCDb de outra classe (ABA, TOCI ou RTX) (Singh, 2015). Em caso de falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF (Baser, Ganguli et al., 2015) ou por ABA, RTX ou TOCI, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais (Smolen, Aletaha et al., 2016). Quando a opção pela troca for de um agente anti-TNF por outro agente anti-TNF, sugere-se optar pelo GOL, já que nessas situações apresenta melhor desempenho como segundo agente anti-TNF, em algumas análises (Nam JL, 2010) (Bernatsky S; 2010). No registro francês, com 356 pacientes, publicado em 2015 (Lequerre, Farran et al., 2015), a maior sobrevida foi observada com a segunda terapia imunobiológica comparada com a primeira. Neste estudo, o motivo da troca não a influenciou.

Algumas lacunas na literatura mundial ainda precisam ser respondidas. A variabilidade dos resultados de acordo com a metodologia, com a população ou o segmento aponta para a necessidade de considerar a realidade do local pesquisado.

Avaliando alguns resultados da primeira terapia em registros já realizados na coorte Italiana de 12 anos de seguimento (Favalli, Pregnotato et al., 2016), comparando as opções principais dos anti-TNF disponíveis para uso clínico naquele país, o ETA apresentou melhor resultado. Combinado com MTX, essas drogas tiveram maior sobrevida.

Ainda, observamos que no húngaro publicado em 2017, com 540 pacientes avaliados no período de 2006 até 2013, houve maior sobrevida da terapia com um agente não anti-TNF (Brodszky, Biro et al., 2017).

Já no registro inglês BSRBR-RA, publicado em 2016, 2.636 pacientes com AR iniciaram IB (Kihara, 2017). Nesse estudo, o agente não anti-TNF alcançou melhor controle de atividade da doença, mas as taxas de descontinuidade e a resposta clínica terapêutica após seis meses foram as mesmas entre os dois grupos, reforçando a heterogenicidade de resultados. A combinação com MTX, neste estudo, não modificou a sobrevida da primeira ou segunda TIB, ao contrário de outras evidências (Smolen, Aletaha et al., 2016).

Na coorte inglesa de Blake et al (Blake, Rao et al., 2014), o total de 317 pacientes trocaram de TIB. Neste estudo, a troca de um agente anti-TNF para um agente anti-TNF por ineficácia obteve pior sobrevida.

Na segunda terapia, o registro Corrona norte-americano com 1.004 pacientes, a sobrevida do não anti-TNF após o uso de um agente anti-TNF foi superior a de um agente anti-TNF. A segurança do agente não anti-TNF foi similar aos agentes anti-TNF, assim como os eventos adversos (Harrold, 2015).

Em estudos de desenho do tipo revisão sistemática, uma meta-análise multicêntrica de registros europeus publicada em 2013 (Arora et al., 2013), revelou que, apesar de maior utilização do INF, esta droga apresenta maior descontinuação quando comparada aos outros agentes. Resultado similar foi observado por outra meta-análise de nove estudos com mais de 200.000 pacientes em que se verificou menor taxa de descontinuação do ETA comparado com outros anti-TNF (Souto, Maneiro et al., 2016).

Até o final de 2016, três estudos placebo-controlados haviam avaliado a troca para um segundo agente não anti-TNF (Genovese, 2005) (Cohen, 2010) (Emery, 2015) com maior utilização de ABA, RTX e TOCI. No mesmo período, quatro estudos observacionais também avaliaram a troca de anti-TNF para um não anti-TNF vs a troca para outro anti-TNF (Finckh, 2007) (Chatzidionysiou, 2013) (Emery, 2015) (Harrold, 2015). No estudo Roc publicado ao final do período, (Gottenberg, Brocq et al., 2016) os agentes não anti-TNF foram mais efetivos que os agentes anti-TNF após uso de um anti-TNF.

Apesar da necessidade de estudos comparativos entre as drogas (Gibofsky, 2013) (Singh, 2012) de forma prospectiva, existem poucos estudos “*head to head*” em literatura comparando IBs em pacientes nativos de DMCDb (Schiff, 2008) (Van Vollenhoven, 2012) (Fleischmann, 2012).

O estudo fase IV ADACTA, que comparou TOCI *versus* ADA, demonstrou superioridade do inibidor de IL-6 frente ao inibidor de TNF como terapia biológica inicial. Já o estudo AMPLE, não observou diferenças na sobrevida entre um anti-TNF frente a um não anti-TNF (Weinblatt, Schiff et al., 2013) mas estes tiveram

melhor perfil de segurança. No estudo SWITCH-RA de 2013, a troca de um anti-TNF para um RTX alcançou melhor resposta clínica que outros anti-TNF sugerindo melhor indicação para essa classe de drogas, especialmente dos pacientes soropositivos, e quando a troca deveu-se a ineficácia (Emery, 2013).

Mesmo com os resultados disponíveis de outras nacionalidades obtidos em diferentes desenhos, o PCDT e o consenso brasileiro não trazem recomendações objetivas ou específicas para as opções de troca para a segunda TIB. Todavia, os agentes imunobiológicos estão amplamente aceitos no Brasil, tanto por reumatologistas quanto pelos próprios pacientes que recebem os medicamentos, visto a eficácia observada. Porém, ainda pouco se conhece sobre o tempo real de eficácia da droga e os fatores que influenciam na resposta ao tratamento pela falta de um registro brasileiro.

Essa dúvida somente pode ser esclarecida através da aplicação de estudos observacionais prospectivos como é o caso do BIOBADABRASIL, no qual poderemos avaliar o tempo de eficácia dos medicamentos, comparar os agentes imunobiológicos e visualizar os fatores preditores de falha no tratamento.

Na literatura médica, ainda não existem estudos para a população brasileira, inseridos do registro BIOBADABRASIL, que tenham verificado a principal opção de IB, a melhor escolha para a troca e o principal motivo para decidir a mudança de terapia através da análise de sobrevida. O nosso estudo pretende responder a essas questões, situando a realidade do país frente aos dados de outras nacionalidades ora disponíveis e permitir subsídio para o prescritor brasileiro decidir de forma apropriada e segura na nossa população

Tabela 1 – Estratégias Terapêuticas e suas diferenças entre as diretrizes e consensos que influenciaram a terapia imunobiológica no Brasil:

| | CONSENSO BRASILEIRO 2012 – SBR | PCDT MS/ANS 2015 | ACR – Guideline for RA - 2015 | EULAR 2016 |
|---|---|---|---|---|
| 1ª ETAPA: Terapia de Primeira linha | <ul style="list-style-type: none"> - DMCD em monoterapia para AR precoce e baixa. - Combinar terapia para alta atividade - Preferir MTX. - Optar por SSL ou LFN se MTX contra-indicado. | <ul style="list-style-type: none"> - DMCD em monoterapia para AR precoce e baixa - Combinar terapia para alta atividade - preferir MTX - Alternativa para MTX: antimaláricos, SSL ou LFN. | <ul style="list-style-type: none"> DMCD em monoterapia para AR precoce, baixa ou alta atividade - - Preferir MTX. - Não usar terapia tripla com DMCDs - Sem evidências para recomendar TOFA. | <ul style="list-style-type: none"> DMCDs em monoterapia para AR precoce, baixa ou alta atividade . - Preferir MTX. Otimizar dose.-- Optar por SSL ou LFN se MTX contra-indicado. -TOCI ou TOFA em monoterapia se MTX contra-indicado e mau prognóstico |
| Terapia para falha inicial à monoterapia com DMCDs | <ul style="list-style-type: none"> - Combinar esquemas de DMCDs - Associar corticoides em dose baixa - IB após primeira falha apenas se múltiplos critérios de mau prognóstico | <ul style="list-style-type: none"> - Preferir trocar DMCDs ou combinar esquemas de DMCDs | <ul style="list-style-type: none"> - Sem evidências para recomendar combinar DMCD - Associar corticoides para ponte até IB, com dose baixa e curto tempo - associar anti-TNF ou não anti –TNF - associar TOFA em casos especiais (preferência por droga oral) | <ul style="list-style-type: none"> -Combinar DMCD em situações sem critérios de mau prognóstico. - Associar tempo curto de corticoides - Associar IB anti-TNF ou não anti – TNF se falha e mau prognóstico |

Fonte: da Mota 2012; Singh 2016.; Smolen, 2017;

2 OBJETIVOS

Visando melhor compreensão e organização deste estudo, os objetivos foram divididos em geral e específico conforme apresentação a seguir.

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar as diferentes estratégias de troca para segundo IB na AR no estudo de registro BIOBADABRASIL .

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a)** Descrever as características clínicas de pacientes portadores de AR.
- b)** Descrever os principais IB utilizados no tratamento da AR;
- c)** Comparar as curvas de sobrevida entre anti-TNF e não anti-TNF como primeira TIB;
- d)** Descrever as principais causas de troca da primeira para segunda TIB;
- e)** Descrever as principais opções de troca da primeira para a segunda TIB;
- f)** Comparar as curvas de sobrevida entre anti-TNF e não anti-TNF como segundo IB;
- g)** Comparar as curvas de sobrevida dos principais IB após a utilização de um anti-TNF.

3 MÉTODOS

Coorte de base populacional de pacientes do Registro Brasileiro de Terapia Biológica em Doenças Reumáticas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (BIOBADABRASIL), com diagnóstico de AR e que iniciaram a terapia com o primeiro agente IB, no período entre janeiro de 2009 e dezembro de 2015 (ANEXO D).

Os pacientes portadores de AR preencheram os critérios diagnósticos do ACR 1987 (Arnett, Edworthy *et al.*, 1988) e os critérios classificatórios do ACR/EULAR (ALETAHA *et al.*, 2010). Todos os pacientes foram incluídos quando iniciaram a primeira TIB e consentidos na participação do estudo (Anexos E e F). O tempo de observação foi de até 7 anos após a introdução da primeira TIB, período em que os dados prospectivos foram considerados. Para estudo das estratégias de troca, foram incluídos todos os pacientes que iniciaram a primeira TIB e que fizeram a troca para outro agente IB.

Foram estudadas as variáveis demográficas (sexo e idade), a duração da doença em anos, a presença de FR, as comorbidades e o índice de atividade da doença por meio do DAS 28.

Foram utilizados os testes Qui-quadrado para variáveis dicotômicas, o teste de Kruskal-Wallis e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas.

A curva de Kaplan-Meier, um teste não paramétrico, foi aplicado para medir o tempo de sobrevida da primeira troca por classe de drogas como também para estimar a sobrevida de cada droga como segundo agente IB. O tempo foi calculado em meses desde o início da primeira troca até a descontinuação do tratamento. Os pacientes foram censurados se ainda estivessem em uso do agente IB ao final do estudo (07 anos).

A pequena amostra de GOLII e CERTO foi excluída da análise de sobrevida de tratamento por droga por ser insuficiente e pouco representativa. Os motivos para

descontinuação do tratamento foram analisados e classificados em ineficácia ou perda de eficácia, eventos adversos ou outros (decisão do paciente, problemas de fornecimento da terapia, gravidez ou remissão da doença).

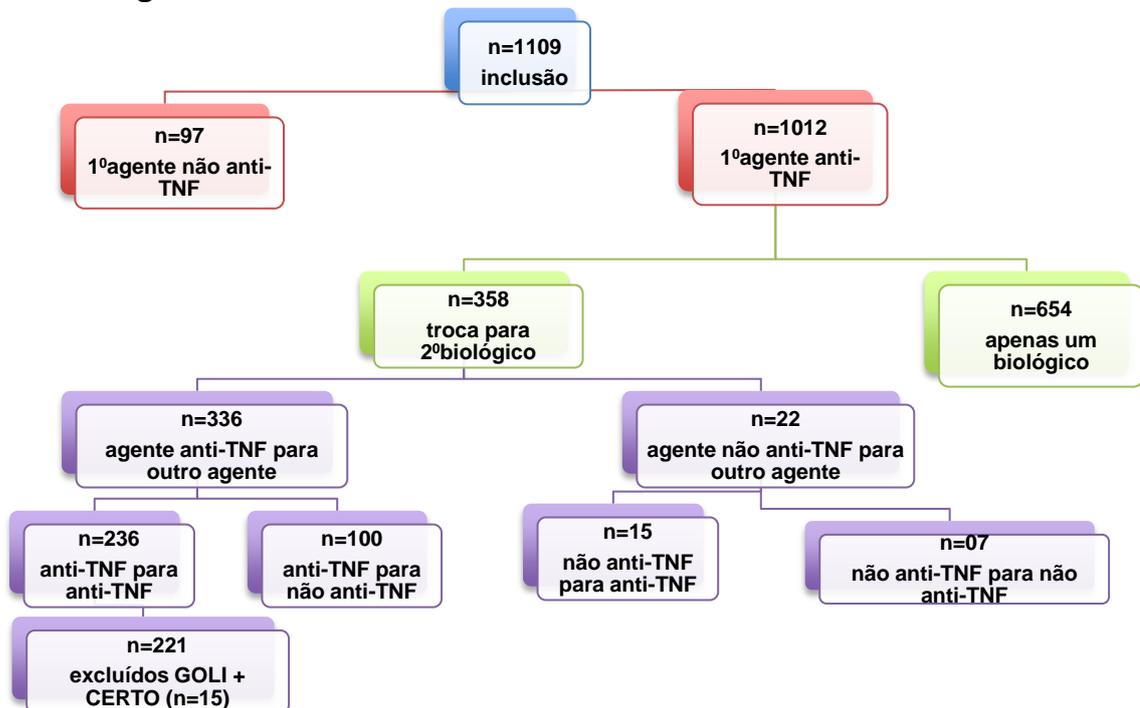
Entende-se por evento adverso grave qualquer um relacionado ou não com o tratamento que, com independência da dose, produza morte, ponha em perigo a vida, faça o paciente procurar serviço hospitalar ou prolongue a permanência no hospital, ocasione uma incapacidade persistente ou importante, ou ainda determine malformações congênitas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo.

Os dados foram coletados de todos os centros participantes e a aprovação dos comitês de ética, com o termo de consentimento informado, foram obrigatórios. A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) para análise secundária dos dados foi deferida em 10 de dezembro de 2009 (Anexo D).

4 RESULTADOS

Entre janeiro de 2009 a dezembro de 2015, foram incluídos no registro BIOBADABRASIL 1.109 pacientes com AR que iniciaram IB e foram selecionados para o estudo (Figura 4).

Figura 4 - Fluxograma de estratégias de troca por grupo de agente imunobiológico anti-TNF e não anti-TNF



N=Número de paciente, CERTO=Certolizumabe, GOLI=Golimumabe, TNF=Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor

Da amostra estudada, 85% dos pacientes eram do sexo feminino apresentando média de idade de $50,1 \pm 11,8$ anos. Comorbidades e fatores de risco cardiovascular observados: hipertensão arterial (36%), tabagismo (13%) diabetes mellitus (11%) e dislipidemia (10%). O FR foi positivo em 87% e a média da atividade de doença foi alta ($DAS\ 28 = 5,36 \pm 1,35$). Um grande percentual dos pacientes (98%) estava em uso de corticoides (76%) e DMCD, principalmente as DMCDs como o MTX (71%) e a LFN (39%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de AR

| Variável | Categoria | N | % |
|--------------------------------------|-------------------|-----|-----|
| Sexo | Homem | 169 | 15% |
| | Mulher | 940 | 85% |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | 3 | 0% |
| | 20 --- 30 | 46 | 4% |
| | 30 --- 40 | 162 | 15% |
| | 40 --- 50 | 308 | 28% |
| | 50 --- 60 | 357 | 32% |
| | 60 e mais | 232 | 21% |
| Idade | Menos de 20 anos | 1 | 0% |
| | 20 --- 30 | 18 | 2% |
| | 30 --- 40 | 105 | 9% |
| | 40 --- 50 | 223 | 20% |
| | 50 --- 60 | 372 | 34% |
| | 60 e mais | 389 | 35% |
| Tempo (em anos) da doença | até 5 anos | 133 | 12% |
| | 6 a 10 anos | 364 | 33% |
| | 11 a 15 anos | 272 | 25% |
| | 16 a 20 anos | 146 | 13% |
| | 21 a 30 anos | 137 | 12% |
| | 31 anos e mais | 57 | 5% |
| Ano do diagnóstico | até 1980 | 35 | 3% |
| | de 1981 a 1990 | 82 | 7% |
| | 1991 a 2000 | 288 | 26% |
| | 2001 a 2010 | 640 | 58% |
| | 2011 a 2015 | 64 | 6% |
| Fator Reumatóide | | 960 | 87% |
| Diabetes | | 119 | 11% |
| Tabagismo | | 145 | 13% |
| Dislipidemia | | 116 | 10% |
| Hipertensão arterial | | 394 | 36% |
| Ano do início do primeiro tratamento | 2008 | 175 | 16% |
| | 2009 | 221 | 20% |
| | 2010 | 214 | 19% |
| | 2011 | 218 | 20% |
| | 2012 | 129 | 12% |
| | 2013 | 86 | 8% |
| | 2014 | 50 | 5% |
| | 2015 | 16 | 1% |
| DAS 28 início categorizado | Remissão | 19 | 2% |

| | | | |
|-----------------------------|---------------|------|-----|
| | Leve | 40 | 4% |
| | Moderada | 443 | 40% |
| | Alta | 602 | 55% |
| CORTICOID | | 848 | 76% |
| MTX | | 792 | 71% |
| LFN | | 428 | 39% |
| IB (Terapia Imunobiológica) | Adalimumabe | 370 | 33% |
| | Infliximabe | 356 | 32% |
| | Etanercepte | 258 | 23% |
| | Rituximabe | 48 | 4% |
| | Tocilizumabe | 35 | 3% |
| | Golimumabe | 19 | 2% |
| | Abatacepte | 14 | 1% |
| | Certolizumabe | 9 | 1% |
| IB por classe | Anti-TNF | 1012 | 91% |
| | Não Anti-TNF | 97 | 9% |
| Número de DMCD na inclusão | 0 | 27 | 2% |
| | 1 | 210 | 19% |
| | 2 | 508 | 46% |
| | 3 | 300 | 27% |
| | 4 | 64 | 6% |

N=Número, %=Percentual, DAS 28=Disease Activity Score 28, DMCD=Drogas Modificadoras do Curso da Doença, TNF=Fator de Necrose Tumoral, IB=Terapia Imunobiológica, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

Do total de 1.109 pacientes, 91% (n=1012) iniciaram TIB com um agente anti – TNF e apenas 9% (n= 97) iniciaram com um agente não anti TNF (Figura 4). O ADA (33%) foi a principal droga indicada seguido do INF (32%) e ETA (23%) para primeiro tratamento da AR (Tabela 3).

Tabela 3 - Principais imunobiológicos prescritos como tratamento inicial para artrite reumatoide

| Variável | Categoria | N | % | |
|---------------------------------|-----------------|---------------------|------------|-----------|
| Imunobiológico | Adalimumabe | 370 | 33% | |
| | Infliximabe | 356 | 32% | |
| | Etanercepte | 258 | 23% | |
| | Rituximabe | 48 | 4% | |
| | Tocilizumabe | 35 | 3% | |
| | Golimumabe | 19 | 2% | |
| | Abatacepte | 14 | 2% | |
| | Certolizumabe | 9 | 1% | |
| | Anti-TNF | 1012 | 91% | |
| Imunobiológico por grupo | Adalimumabe | 370 | 33% | |
| | Infliximabe | 356 | 32% | |
| | Etanercepte | 258 | 23% | |
| | Golimumabe | 19 | 2% | |
| | Certolizumabe | 9 | 1% | |
| | | Não Anti-TNF | 97 | 9% |
| | Rituximabe | 48 | 4% | |
| | Tocilizumabe | 35 | 3% | |
| Abatacepte | 14 | 2% | | |

N=Número, %=Percentual, TNF=Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor

As características clínicas eram similares entre os pacientes que iniciaram com anti-TNF e não anti-TNF, e a gravidade foi maior nos que iniciaram com não anti-TNF (maior número de pacientes com DAS 28 alto no grupo de pacientes que usaram não anti TNF e DAS 28 moderado no grupo que iniciou anti-TNF). Todavia, houve um menor uso de corticoides e de LFN no grupo que iniciou com um não anti-TNF quando comparado ao grupo que iniciou uma droga anti-TNF (Tabela 4). O ano do início da IB também diferiu entre os grupos assim como o número de combinações de terapias com DMCD (Tabela 4).

Tabela 4 - Características clínicas dos pacientes que iniciaram terapia com agente anti-TNF comparado com não anti-TNF

| Variável | Categoria | Fármaco | | | | p-valor |
|--------------------------------------|-------------------|----------|-----|--------------|-----|---------|
| | | Anti-TNF | | Não Anti-TNF | | |
| | | N | % | N | % | |
| Sexo | Homem | 153 | 15% | 16 | 16% | 0,719 |
| | Mulher | 859 | 85% | 81 | 84% | |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | 3 | 0% | 0 | 0% | 0,155 |
| | 20 --- 30 | 43 | 4% | 3 | 3% | |
| | 30 --- 40 | 152 | 15% | 10 | 10% | |
| | 40 --- 50 | 286 | 28% | 22 | 23% | |
| | 50 --- 60 | 325 | 32% | 32 | 33% | |
| | 60 e mais | 202 | 20% | 30 | 31% | |
| Idade | Menos de 20 anos | 1 | 0% | 0 | 0% | 0,132 |
| | 20 --- 30 | 17 | 2% | 1 | 1% | |
| | 30 --- 40 | 98 | 10% | 7 | 7% | |
| | 40 --- 50 | 208 | 21% | 15 | 15% | |
| | 50 --- 60 | 345 | 34% | 27 | 28% | |
| | 60 e mais | 342 | 34% | 47 | 48% | |
| Tempo em anos da doença | até 5 anos | 120 | 12% | 13 | 13% | 0,272 |
| | 6 a 10 anos | 327 | 32% | 37 | 38% | |
| | 11 a 15 anos | 248 | 25% | 24 | 25% | |
| | 16 a 20 anos | 141 | 14% | 5 | 5% | |
| | 21 a 30 anos | 124 | 12% | 13 | 13% | |
| | 31 anos e mais | 52 | 5% | 5 | 5% | |
| Fator Reumatoide | | 871 | 86% | 89 | 92% | 0,117 |
| Diabetes | | 107 | 11% | 12 | 12% | 0,585 |
| Tabagismo | | 134 | 13% | 11 | 11% | 0,596 |
| Dislipidemia | | 108 | 11% | 8 | 8% | 0,456 |
| Hipertensão | | 354 | 35% | 40 | 41% | 0,219 |
| Ano do início do primeiro tratamento | 2008 | 167 | 17% | 8 | 8% | 0,004 |
| | 2009 | 196 | 19% | 25 | 26% | |
| | 2010 | 192 | 19% | 22 | 23% | |
| | 2011 | 207 | 20% | 11 | 11% | |
| | 2012 | 117 | 12% | 12 | 12% | |
| | 2013 | 78 | 8% | 8 | 8% | |
| | 2014 | 44 | 4% | 6 | 6% | |
| | 2015 | 11 | 1% | 5 | 5% | |
| CORTICOID | | 783 | 77% | 65 | 67% | 0,022 |
| MTX | | 728 | 72% | 64 | 66% | 0,215 |
| LFN | | 404 | 40% | 24 | 25% | 0,003 |
| Número de DMCD | 0 | 20 | 3% | 7 | 7% | 0,004 |
| | 1 | 186 | 18% | 24 | 25% | |

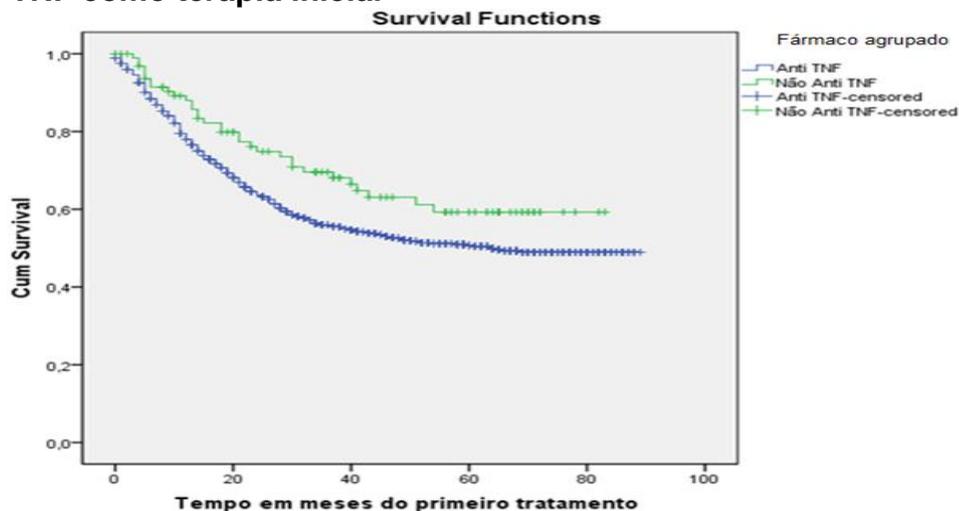
| | | | | | | |
|--------|-----------------|-----|-----|----|-----|-------|
| | 2 | 466 | 46% | 42 | 43% | |
| | 3 | 278 | 27% | 22 | 23% | |
| | 4 | 62 | 6% | 2 | 2% | |
| DAS 28 | Remissão | 18 | 2% | 1 | 1% | 0,027 |
| | Leve | 38 | 4% | 2 | 2% | |
| | Moderada | 417 | 41% | 26 | 28% | |
| | Alta | 537 | 53% | 65 | 69% | |
| DAS 28 | Remissão e Leve | 56 | 6% | 3 | 3% | 0,332 |
| | Moderada e Alta | 954 | 94% | 91 | 97% | |

N=Número, %=Percentual, p-valor=Nível de Significância < 0,05, TNF=Fator de Necrose Tumoral, DAS 28= Disease Activity Score 28, DMCD=Drogas Modificadoras do Curso da Doença, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

No primeiro tratamento, a sobrevida foi maior para o grupo que iniciou com um não anti-TNF ($58,50 \pm 3,46$ e 95%CI 51,71 – 65,28) comparado com um anti-TNF ($53,43 \pm 1,21$ e 95%CI 51,05 – 55,77), $p=0,042$ (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Curva de sobrevida dos agentes anti-TNF comparada aos agentes não anti-TNF como terapia inicial



p-valor: 0,042

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05./ Fonte: Elaborado pelo autor

Dentro do subgrupo de pacientes que iniciou terapia com não anti –TNF, o TOCI apresentou maior sobrevida ($57,22 \pm 4,57$ e 95%CI 48,27 – 66,17) quando comparado aos anti –TNF ($53,41 \pm 1,21$ 95%CI 51,05 – 55,77) e $p=0,023$ (Tabela 5).

Tabela 5 - Sobrevida dos agentes não anti-TNF comparados aos agentes anti-TNF individualmente por droga não anti-TNF

| Categoria | Resumo | | Média Estimada Kaplan Meyer | | | | | | |
|--------------|--------|---------|-----------------------------|-----|-------|-------------|--------|-------|---------|
| | N | Eventos | Censura | | Média | Erro padrão | IC 95% | | p-valor |
| | | | N | % | | | LI | LS | |
| Anti-TNF | 1012 | 464 | 548 | 54% | 53,41 | 1,21 | 51,05 | 55,77 | 0,656 |
| Rituximabe | 48 | 20 | 28 | 58% | 51,76 | 5,01 | 41,94 | 61,58 | |
| Anti-TNF | 1012 | 464 | 548 | 54% | 53,41 | 1,21 | 51,05 | 55,77 | 0,023 |
| Tocilizumabe | 35 | 8 | 27 | 77% | 57,22 | 4,57 | 48,27 | 66,17 | |
| Anti-TNF | 1012 | 464 | 548 | 54% | 53,41 | 1,21 | 51,05 | 55,77 | 0,337 |
| Abatacepte | 14 | 4 | 10 | 71% | 59,83 | 8,73 | 42,73 | 76,94 | |

N=Número, %=Percentual, IC=Intervalo de Confiança, LI=Limite Inferior, LS=Limite Superior, p-valor=Significância Estatística < 0,05, TNF=Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor

Estes pacientes eram mais graves e apresentavam DAS 28 apenas moderado ou alto, usavam menos DMCDs e menos corticoides (Tabela 6).

Tabela 6 - Influência do perfil clínico e epidemiológico dos pacientes que iniciaram TOCI comparados com anti-TNF

| Variável | Categoria | Comparação Anti-TNF x Tocilizumab | | | | p-valor |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----|-------------|-----|---------|
| | | Anti-TNF | | Tocilizumab | | |
| | | N | % | N | % | |
| Sexo | Homem | 153 | 15% | 8 | 23% | 0,212 |
| | Mulher | 859 | 85% | 27 | 77% | |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | 3 | 0% | 0 | 0% | 0,482 |
| | 20 --- 30 | 43 | 4% | 1 | 3% | |
| | 30 --- 40 | 152 | 15% | 2 | 6% | |
| | 40 --- 50 | 286 | 28% | 8 | 23% | |
| | 50 --- 60 | 325 | 32% | 14 | 40% | |
| | 60 e mais | 202 | 20% | 10 | 29% | |
| Idade atual | Menos de 20 anos | 1 | 0% | 0 | 0% | 0,488 |
| | 20 --- 30 | 17 | 2% | 0 | 0% | |
| | 30 --- 40 | 98 | 10% | 1 | 3% | |
| | 40 --- 50 | 208 | 21% | 5 | 14% | |
| | 50 --- 60 | 345 | 34% | 13 | 37% | |
| | 60 e mais | 342 | 34% | 16 | 46% | |

| | | | | | | |
|----------------------------|----------------|-----|-----|----|-----|-------|
| | Até 5 anos | 120 | 12% | 3 | 9% | 0,149 |
| | 6 a 10 anos | 327 | 32% | 15 | 43% | |
| Tempo (em anos) da doença | 11 a 15 anos | 248 | 25% | 11 | 31% | |
| | 16 a 20 anos | 141 | 14% | 0 | 0% | |
| | 21 a 30 anos | 124 | 12% | 3 | 9% | |
| | 31 anos e mais | 52 | 5% | 3 | 9% | |
| | <hr/> | | | | | |
| | Até 1980 | 32 | 3% | 2 | 6% | 0,171 |
| | De 1981 a 1990 | 74 | 7% | 2 | 6% | |
| Ano do diagnóstico | 1991 a 2000 | 270 | 27% | 5 | 14% | |
| | 2001 a 2010 | 580 | 57% | 26 | 74% | |
| | 2011 a 2015 | 56 | 6% | 0 | 0% | |
| | <hr/> | | | | | |
| Fator Reumatóide | | 871 | 86% | 30 | 86% | 0,953 |
| Diabetes | | 107 | 11% | 5 | 14% | 0,485 |
| Tabagismo | | 134 | 13% | 5 | 14% | 0,858 |
| Dislipidemia | | 108 | 11% | 2 | 6% | 0,347 |
| Hipertensão | | 354 | 35% | 16 | 46% | 0,192 |
| DAS 28 início categorizado | Remissão | 18 | 2% | 0 | 0% | 0,002 |
| | Leve | 38 | 4% | 0 | 0% | |
| | Moderada | 417 | 41% | 4 | 13% | |
| | Alta | 537 | 53% | 28 | 88% | |
| CORTICOID | | 783 | 77% | 22 | 63% | 0,045 |
| MTX | | 728 | 72% | 27 | 77% | 0,500 |
| LFN | | 404 | 40% | 3 | 9% | 0,000 |
| Número de DMCD | 0 | 20 | 2% | 2 | 6% | 0,012 |
| | 1 | 186 | 18% | 13 | 37% | |
| | 2 | 466 | 46% | 15 | 43% | |
| | 3 | 278 | 27% | 5 | 14% | |
| | 4 | 62 | 6% | 0 | 0% | |

N=Número, %=Percentual, p-valor=Significância Estatística < 0,05 , DAS 28=Disease Activity Score 28, DMCD=Drogas Modificadoras do Curso da Doença, TNF=Fator de Necrose Tumoral, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

Dos 1.109 pacientes incluídos, apenas 32,28% (n= 358) fizeram troca para uma segunda TIB. Destes, apenas 6.13% (n=22) trocaram do primeiro IB não anti-TNF para um IB anti TNF (n=15) ou para não – anti TNF (n=7) e em função do pequeno número amostral, essas combinações de troca não participaram da análise de sobrevida. (Figura 4).

Já 93,85% (n=336) iniciaram terapia com um agente anti-TNF (INF= 140, ADA=120, ETA=69, Outros= 7) e fizeram a primeira troca para um segundo IB, sendo portanto, selecionados para as análises de sobrevida. Neste grupo, as características clínicas e epidemiológicas também foram semelhantes à amostra geral com a maioria mulheres (88%), o FR positivo (88%) e a classificação de doença moderada a grave (93%). A maior parte também estava em uso de corticoides (72%), de MTX (58%) ou de LFN (29%) (Tabela 7).

Tabela 7 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes que iniciaram com um anti-TNF e trocaram para um segundo tratamento

| Variável | Categoria | N | % |
|-------------------------------|-------------------|-----|-----|
| Sexo | Homem | 42 | 13% |
| | Mulher | 294 | 88% |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | 0 | 0% |
| | 20 --- 30 | 19 | 6% |
| | 30 --- 40 | 64 | 19% |
| | 40 --- 50 | 97 | 29% |
| | 50 --- 60 | 100 | 30% |
| Idade atual | 60 e mais | 56 | 17% |
| | Menos de 20 anos | 0 | 0% |
| | 20 --- 30 | 7 | 2% |
| | 30 --- 40 | 36 | 11% |
| | 40 --- 50 | 79 | 24% |
| Tempo (em anos) da doença | 50 --- 60 | 114 | 34% |
| | 60 e mais | 100 | 30% |
| | Até 5 anos | 34 | 10% |
| | 6 a 10 anos | 125 | 37% |
| | 11 a 15 anos | 89 | 26% |
| Ano do diagnóstico | 16 a 20 anos | 40 | 12% |
| | 21 a 30 anos | 37 | 11% |
| | 31 anos e mais | 11 | 3% |
| | até 1980 | 6 | 2% |
| | de 1981 a 1990 | 20 | 6% |
| Fator Reumatóide | 1991 a 2000 | 80 | 24% |
| | 2001 a 2010 | 217 | 65% |
| | 2011 a 2015 | 13 | 4% |
| Fator Reumatóide | | 296 | 88% |
| Diabetes | | 29 | 9% |
| Tabagismo | | 41 | 12% |

| | | | |
|----------------------------|---------------------------------|-----|-----|
| Dislipidemia | | 28 | 8% |
| Hipertensão | | 113 | 34% |
| DAS 28 Início categorizado | Remissão | 10 | 3% |
| | Leve | 12 | 4% |
| | Moderada | 123 | 37% |
| | Alta | 191 | 57% |
| DAS 28 | Remissão e Leve | 22 | 7% |
| | Moderada e Grave | 314 | 93% |
| Motivo da primeira troca | Ineficácia ou Perda de eficácia | 216 | 64% |
| | Eventos adversos | 87 | 26% |
| | Outros | 33 | 10% |
| CORTICOID | | 243 | 72% |
| MTX | | 195 | 58% |
| LFN | | 98 | 29% |

N=Número, %=Percentual, DAS 28= Disease Activity Score 28, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

Dos 336 pacientes, 29,77%(n=100) iniciaram com uma droga anti-TNF e trocaram para uma droga não anti-TNF, sendo o RTX a mais prescrita como segunda terapia não anti -TNF (RTX=38, TOC=32, ABA=30) (Tabela 8).

Tabela 8 - Principais imunobiológicos prescritos como segundo agente para artrite reumatóide

| Variável | N | % |
|---------------------|----------------------------|------------|
| Etanercepte | 105 | 31% |
| Adalimumabe | 83 | 25% |
| Rituximabe | 38 | 11% |
| Infliximabe | 33 | 10% |
| Tocilizumabe | 32 | 10% |
| Abatacepte | 30 | 9% |
| Golimumabe | 12 | 3% |
| Certolizumabe | 3 | 1% |
| Anti-TNF | 236 | 70% |
| Etanercepte | 105 | 31% |
| Adalimumabe | 83 | 25% |
| Infliximabe | 33 | 10% |
| Golimumabe | 12 | 3% |
| Certolizumabe | 3 | 1% |
| Não Anti-TNF | 100 | 30% |
| Rituximabe | 38 | 11% |
| Tocilizumabe | 32 | 10% |
| Abatacepte | 30 | 9% |
| Troca | Anti-TNF para Anti-TNF | 236 70% |
| | Anti-TNF para Não Anti-TNF | 100 30% |

N=Número, %=Percentual, TNF=Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor

Já 70,23% dos pacientes (n=236) iniciaram com uma droga anti-TNF e trocaram para uma outra droga anti-TNF sendo ETA a principal opção neste subgrupo (ETA=105, ADA=83, INF=33 e outros anti-TNF=15) (Tabela 9). O ETA também apresentou tendência a maior sobrevida como segundo IB quando comparado aos demais anti-TNF. As trocas de ADA para ETA (25%), INF para ETA (24%) e INF para ADA (24%) ocorreram com maior frequência (Tabela 9).

Tabela 9 - Principais trocas de um agente anti-TNF para outro agente anti-TNF

| Categoria | Resumo | | Média Estimada Kaplan Meyer | | | | | | |
|----------------------------|--------|---------|-----------------------------|-----|-------|-------------|--------|-------|---------|
| | N | Eventos | Censura | | Média | Erro padrão | IC 95% | | p-valor |
| | | | N | % | | | LI | LS | |
| Anti-TNF para Anti-TNF | 236 | 111 | 125 | 53% | 56,62 | 2,17 | 52,36 | 60,87 | 0,014 |
| Anti-TNF para Não Anti-TNF | 100 | 31 | 69 | 69% | 66,1 | 3,09 | 60,05 | 72,14 | |
| INF-ADA | 45 | 26 | 19 | 42% | 52,52 | 4,56 | 43,58 | 61,46 | 0,519 |
| INF-ETA | 46 | 23 | 23 | 50% | 55,75 | 4,85 | 46,24 | 65,25 | |
| ADA-ETA | 48 | 16 | 32 | 67% | 61,84 | 4,52 | 52,98 | 70,69 | |
| ADA-INF | 17 | 9 | 8 | 47% | 46,8 | 6,56 | 33,94 | 59,66 | |
| ETA-ADA | 27 | 15 | 12 | 44% | 49,13 | 5,52 | 38,3 | 59,95 | |
| ETA-INF | 7 | 4 | 3 | 43% | 39,79 | 2,12 | 35,62 | 43,95 | |

N=Número, %=Percentual, IC=Intervalo de Confiança, LS=Limite Superior, LI=Limite Inferior, p-valor=Nível de Significância < 0,05, TNF=Fator de Necrose Tumoral, ADA=Adalimumabe, ETA=Etanercepte, INF=Infliximabe.

Fonte:Elaborada pelo autor

As variáveis independentes sexo, idade, hábito de fumar e comorbidades não influenciaram na sobrevida geral do segunda TIB, assim como também não houve diferença por motivo da troca ou por gravidade da doença independente da opção do grupo de troca (Tabela 10). Todavia, houve aumento da sobrevida no grupo de pacientes que usavam menos corticoides (Gráfico 2).

Tabela 10 - Influência das variáveis clínicas e epidemiológicas na sobrevida segunda TIB

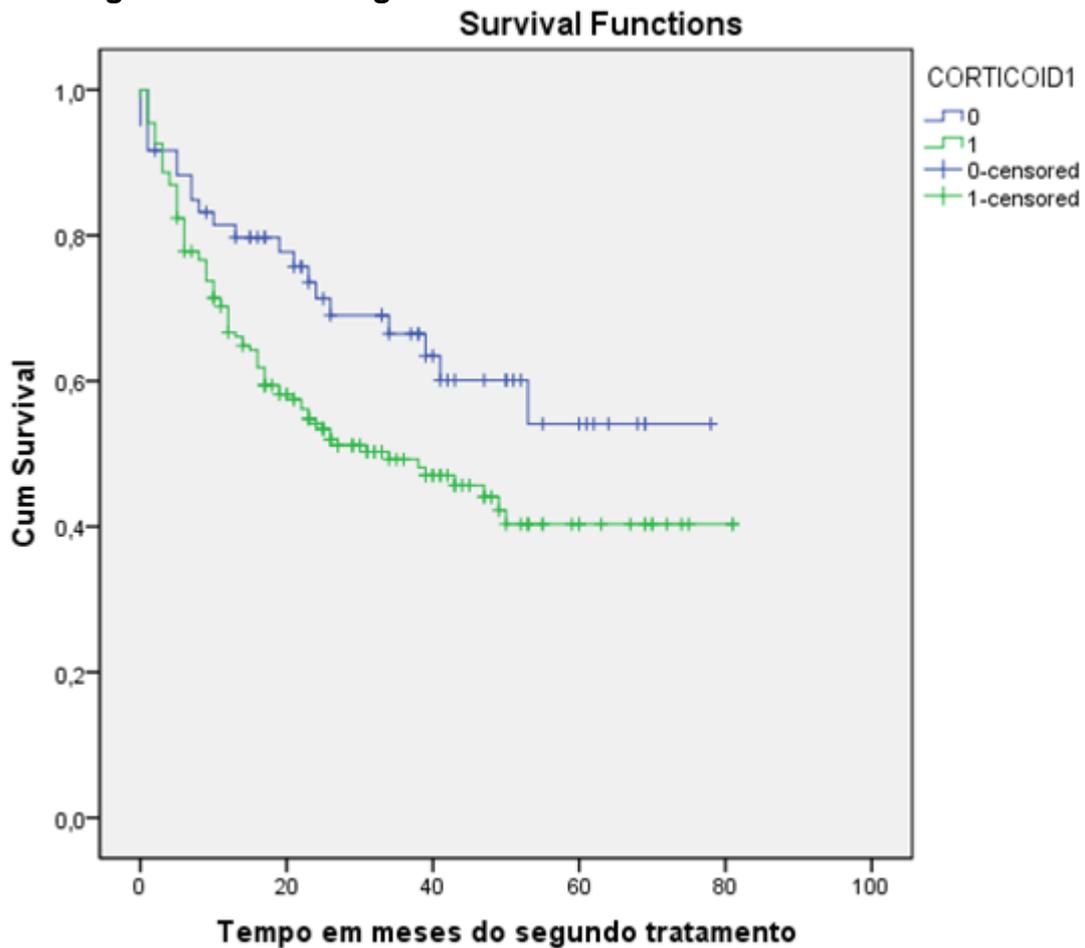
| Variável | Categoria | Resumo | | Média Estimador Kaplan Meyer | | | | | p-valor | |
|-------------------------------|-------------------|--------|---------|------------------------------|-----|-------|-------------|--------|---------|-------|
| | | N | Eventos | Censura | | Média | Erro padrão | IC 95% | | |
| | | | | N | % | | | LI | | LS |
| Total | | 336 | 142 | 194 | 58% | 48,63 | 2,03 | 44,65 | 52,6 | - |
| Sexo | Homem | 42 | 18 | 24 | 57% | 45,28 | 5,24 | 35,01 | 55,55 | 0,957 |
| | Mulher | 294 | 124 | 170 | 58% | 48,64 | 2,17 | 44,39 | 52,89 | |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | | | | | | | | | 0,637 |
| | 20 --- 30 | 19 | 9 | 10 | 53% | 34 | 5,40 | 23,41 | 44,59 | |
| | 30 --- 40 | 64 | 26 | 38 | 59% | 49,54 | 4,69 | 40,35 | 58,74 | |
| | 40 --- 50 | 97 | 41 | 56 | 58% | 49,57 | 3,68 | 42,36 | 56,77 | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 50 --- 60 | 100 | 47 | 53 | 53% | 42,78 | 3,38 | 36,15 | 49,41 | |
| | 60 e mais | 56 | 19 | 37 | 66% | 48,39 | 4,25 | 40,06 | 56,72 | |
| | Menos de 20 anos | | | | | | | | | 0,486 |
| Idade atual | 20 --- 30 | 7 | 4 | 3 | 43% | 16,57 | 4,82 | 7,13 | 26,02 | |
| | 30 --- 40 | 36 | 14 | 22 | 61% | 50,42 | 6,2 | 38,26 | 62,58 | |
| | 40 --- 50 | 79 | 35 | 44 | 56% | 36,01 | 2,98 | 30,17 | 41,84 | |
| | 50 --- 60 | 114 | 49 | 65 | 57% | 48,35 | 3,45 | 41,59 | 55,11 | |
| | 60 e mais | 100 | 40 | 60 | 60% | 48,11 | 3,25 | 41,74 | 54,47 | |
| Tempo em anos da doença | Até 5 anos | 34 | 9 | 25 | 74% | 31,57 | 3,04 | 25,61 | 37,53 | 0,025 |
| | 6 a 10 anos | 125 | 65 | 60 | 48% | 40,47 | 3,17 | 34,26 | 46,68 | |
| | 11 a 15 anos | 89 | 28 | 61 | 69% | 56,78 | 3,76 | 49,41 | 64,16 | |
| | 16 a 20 anos | 40 | 15 | 25 | 63% | 47,58 | 4,62 | 38,53 | 56,63 | |
| | 21 a 30 anos | 37 | 18 | 19 | 51% | 45,95 | 5,76 | 34,66 | 57,23 | |
| | 31 anos e mais | 11 | 7 | 4 | 36% | 29,59 | 6,14 | 17,55 | 41,63 | |
| Ano do diagnóstico | Até 1980 | 6 | 4 | 2 | 33% | 17,00 | 6,25 | 4,75 | 29,25 | 0,131 |
| | 1981 a 1990 | 20 | 11 | 9 | 45% | 35,18 | 4,19 | 26,97 | 43,4 | |
| | 1991 a 2000 | 80 | 29 | 51 | 64% | 54,58 | 3,90 | 46,93 | 62,23 | |
| | 2001 a 2010 | 217 | 96 | 121 | 56% | 47,13 | 2,54 | 42,16 | 52,1 | |
| | 2011 a 2015 | 13 | 2 | 11 | 85% | 25,92 | 2,67 | 20,7 | 31,15 | |
| Fator Reumatóide | 296 | 130 | 166 | 56% | 47,66 | 2,15 | 43,44 | 51,88 | 0,210 | |
| Diabetes | 29 | 9 | 20 | 69% | 50,55 | 5,03 | 40,68 | 60,42 | 0,153 | |
| Tabagismo | 41 | 21 | 20 | 49% | 38,19 | 4,74 | 28,91 | 47,47 | 0,253 | |
| Dislipidemia | 28 | 11 | 17 | 61% | 40,42 | 4,66 | 31,28 | 49,56 | 0,696 | |
| Hipertensão | 113 | 51 | 62 | 55% | 45,4 | 3,31 | 38,92 | 51,88 | 0,493 | |
| DAS 28 início categorizado | Remissão | 10 | 4 | 6 | 60% | 26,46 | 5,43 | 15,81 | 37,11 | 0,809 |
| | Leve | 12 | 4 | 8 | 67% | 30,87 | 4,93 | 21,2 | 40,53 | |
| | Moderada | 123 | 50 | 73 | 59% | 47,75 | 2,94 | 41,98 | 53,51 | |
| | Alta | 191 | 84 | 107 | 56% | 47,19 | 2,70 | 41,9 | 52,47 | |
| DAS 28 | Remissão e Leve | 22 | 8 | 14 | 64% | 29,11 | 3,83 | 21,6 | 36,61 | 0,894 |
| | Moderada e Grave | 314 | 134 | 180 | 57% | 48,56 | 2,08 | 44,48 | 52,65 | |
| Motivo da primeira troca | Ineficácia ou perda de eficácia | 216 | 93 | 123 | 57% | 48,16 | 2,51 | 43,25 | 53,08 | 0,799 |
| | Eventos adversos | 87 | 37 | 50 | 57% | 46,78 | 3,86 | 39,22 | 54,35 | |
| | Outros | 32 | 12 | 20 | 63% | 48,53 | 6,02 | 36,73 | 60,32 | |
| CORTICOID | 243 | 111 | 132 | 54% | 46,1 | 2,4 | 41,39 | 50,8 | 0,037 | |
| MTX | 195 | 90 | 105 | 54% | 45,93 | 2,67 | 40,7 | 51,16 | 0,090 | |
| LFN | 98 | 40 | 58 | 59% | 48,69 | 3,83 | 41,2 | 56,19 | 0,861 | |

N=Número, %=Percentual, IC=Intervalo de Confiança, LS=Límite Superior, LI=Límite Inferior, p-valor=Nível de Significância < 0,05, DAS 28=Disease Activity Score 28, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 2 - Influência do uso de corticoides na curva de sobrevida do segundo agente imunobiológico



Cum=Curva, Survival=Sobrevida, Corticoid=Corticoides, p-valor=Significância Estatística <0,05.

Fonte: Elaborado pelo auto

Na análise de subgrupos, os pacientes que migraram de um agente anti-TNF para uma agente anti-TNF ou não anti-TNF também apresentavam características clínicas e epidemiológicas similares, mas os pacientes do subgrupo não anti-TNF eram mais jovens, usavam menos leflunomida e estavam em uso de mais metotrexate. Apesar

do motivo principal da troca ter sido a ineficácia ou perda de eficácia, nos pacientes que trocaram para um agente não anti-TNF, esse motivo foi ainda mais frequente (Tabela 11).

Tabela 11 - Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes no segundo tratamento por grupo de droga: anti-TNF x não anti-TNF

| Variável | Categoria | Anti -TNF | | Não Anti-TNF | | p-valor |
|-------------------------------|-------------------|-----------|-----|--------------|-----|---------|
| | | N | % | N | % | |
| Sexo | Homem | 28 | 12% | 14 | 14% | 0,588 |
| | Mulher | 208 | 88% | 86 | 86% | |
| Idade no início do tratamento | Abaixo de 20 anos | 0 | 0% | 0 | 0% | 0,027 |
| | 20 --- 30 | 11 | 5% | 8 | 8% | |
| | 30 --- 40 | 51 | 22% | 13 | 13% | |
| | 40 --- 50 | 68 | 29% | 29 | 29% | |
| | 50 --- 60 | 61 | 26% | 39 | 39% | |
| | 60 e mais | 45 | 19% | 11 | 11% | |
| Idade atual | Menos de 20 anos | 0 | 0% | 0 | 0% | 0,665 |
| | 20 --- 30 | 5 | 2% | 2 | 2% | |
| | 30 --- 40 | 26 | 11% | 10 | 10% | |
| | 40 --- 50 | 60 | 25% | 19 | 19% | |
| | 50 --- 60 | 75 | 32% | 39 | 39% | |
| | 60 e mais | 70 | 30% | 30 | 30% | |
| Tempo (em anos) da doença | Até 5 anos | 18 | 8% | 16 | 16% | 0,289 |
| | 6 a 10 anos | 93 | 39% | 32 | 32% | |
| | 11 a 15 anos | 64 | 27% | 25 | 25% | |
| | 16 a 20 anos | 28 | 12% | 12 | 12% | |
| | 21 a 30 anos | 25 | 11% | 12 | 12% | |
| | 31 anos e mais | 8 | 3% | 3 | 3% | |
| Ano do diagnóstico | Até 1980 | 4 | 2% | 2 | 2% | 0,707 |
| | de 1981 a 1990 | 15 | 6% | 5 | 5% | |
| | 1991 a 2000 | 55 | 23% | 25 | 25% | |
| | 2001 a 2010 | 155 | 66% | 62 | 62% | |
| | 2011 a 2015 | 7 | 3% | 6 | 6% | |
| Fator Reumatóide | | 204 | 86% | 92 | 92% | 0,15 |
| Diabetes | | 18 | 8% | 11 | 11% | 0,314 |
| Tabagismo | | 32 | 14% | 9 | 9% | 0,243 |
| Dislipidemia | | 21 | 9% | 7 | 7% | 0,565 |
| Hipertensão | | 83 | 35% | 30 | 30% | 0,359 |
| Ano do início | 2008 | 53 | 22% | 25 | 25% | 0,309 |

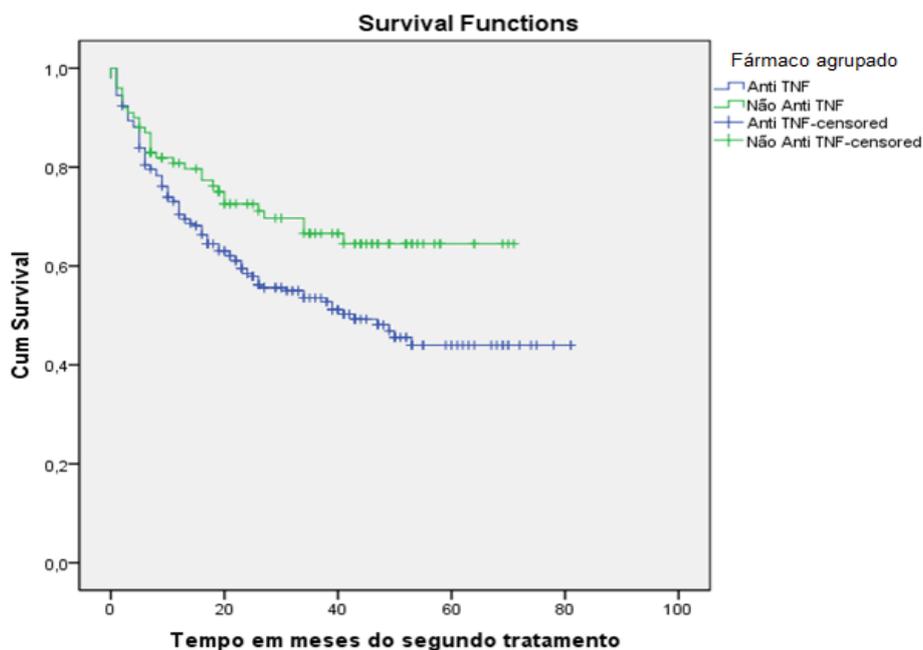
| | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|-----|------|-----|------|-------|
| do primeiro tratamento | 2009 | 57 | 24% | 18 | 18% | |
| | 2010 | 54 | 23% | 20 | 20% | |
| | 2011 | 45 | 19% | 19 | 19% | |
| | 2012 | 17 | 7% | 8 | 8% | |
| | 2013 | 9 | 4% | 7 | 7% | |
| | 2014 | 1 | 0% | 3 | 3% | |
| DAS 28 início categorizado | Remissão | 6 | 3% | 4 | 4% | 0,106 |
| | Leve | 11 | 5% | 1 | 1% | |
| | Moderada | 79 | 33% | 44 | 44% | |
| | Alta | 140 | 59% | 51 | 51% | |
| DAS 28 | Remissão e Leve | 17 | 7% | 5 | 5% | 0,455 |
| | Moderada e Grave | 219 | 93% | 95 | 95% | |
| Motivo da primeira troca | Ineficácia ou perda de eficácia | 134 | 57% | 82 | 82% | 0 |
| | Eventos adversos | 73 | 31% | 14 | 14% | |
| | Outros | 28 | 12% | 4 | 4% | |
| CORTICOID | | 176 | 75% | 67 | 67% | 0,156 |
| MTX | | 126 | 53% | 69 | 69% | 0,008 |
| LFN | | 85 | 36% | 13 | 13% | 0 |
| IB (Terapia Imunobiológica) | Infliximabe | 33 | 14% | 0 | 0% | |
| | Etanercepte | 105 | 44% | 0 | 0% | |
| | Adalimumabe | 83 | 35% | 0 | 0% | |
| | Golimumabe | 12 | 5% | 0 | 0% | |
| | Certolizumabe | 3 | 1% | 0 | 0% | |
| | Rituximabe | 0 | 0% | 38 | 38% | |
| | Tocilizumabe | 0 | 0% | 32 | 32% | |
| | Abatacepte | 0 | 0% | 30 | 30% | |
| Troca de IB (por classe) | Anti-TNF para Anti-TNF | 236 | 100% | 0 | 0% | |
| | Anti-TNF para Não Anti-TNF | 0 | 0% | 100 | 100% | |
| Troca de IB (droga x droga) | INF-ADA | 45 | 24% | 0 | 0% | |
| | INF-ETA | 46 | 24% | 0 | 0% | |
| | ADA-ETA | 48 | 25% | 0 | 0% | |
| | ADA-INF | 17 | 9% | 0 | 0% | |
| | ETA-ADA | 27 | 14% | 0 | 0% | |
| | ETA-INF | 7 | 4% | 0 | 0% | |

N=Número, %=Percentual, DAS 28=Disease Activity Score 28, ADA=Adalimumabe, ETA=Etanercepte, INF=Infliximabe, TNF=Fator de Necrose Tumoral, IB=Terapia Imunobiológica, CORTICOID=Corticoide, MTX=Metotrexate, LFN=Leflunomida.

Fonte: Elaborada pelo autor

A melhor estratégia na primeira troca foi de um agente anti-TNF para um agente não anti-TNF, com tempo de sobrevida da segunda droga por grupo de $50,72 \pm 3,00$ meses (95%CI 44,84 – 56,60) vs $44,67 \pm 2,46$ meses (95%CI 39,85 – 49,49) quando comparada à troca de um anti – TNF para um anti – TNF ($p=0,01$) (Gráfico 3), independente da escolha do agente inicial. Quando analisado o tempo total (tratamento 1 + tratamento 2) das 2 terapias em conjunto a troca de um anti – TNF para um não anti – TNF também foi superior com $66,10 \pm 3,09$ meses (95%CI 60,05 – 72,14) vs $56,62 \pm 2,17$ meses (95%CI 52,36 – 60,87) e $p=0,014$ (Gráfico 3).

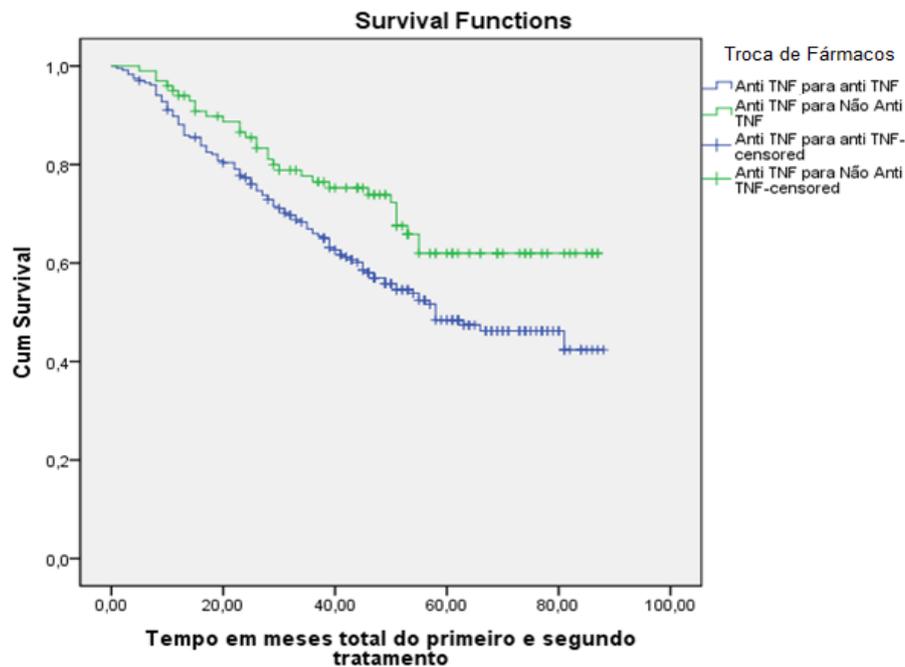
Gráfico 3 - Curva de sobrevida dos agentes anti-TNF comparada aos agentes não anti-TNF na segunda terapia e no tempo total (1 + 2 tratamento)



p-valor= 0,015

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.

Fonte: Elaborada pelo autor



p-valor= 0,014

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor

Quando as drogas foram estudadas separadamente, o TOCI foi superior ao ETA ($50,06 \pm 3,61$ IC 95% 42,99-57,14), RTX ($47,75 \pm 4,93$ IC 95% 38,10-57,40), ABA ($44,89 \pm 5,94$ IC 95% 33,25-56,53), ADA ($39,45 \pm 3,89$ IC 95% 31,83-47,08) e INF ($34,43 \pm 4,65$ IC 95% 25,31-43,55), nessa ordem de maior para menor sobrevida (Gráfico 4). Entretanto, quando comparado individualmente dentro do subgrupo que trocou para um agente não anti-TNF, não houve diferença na sobrevida entre as drogas (Tabela 12).

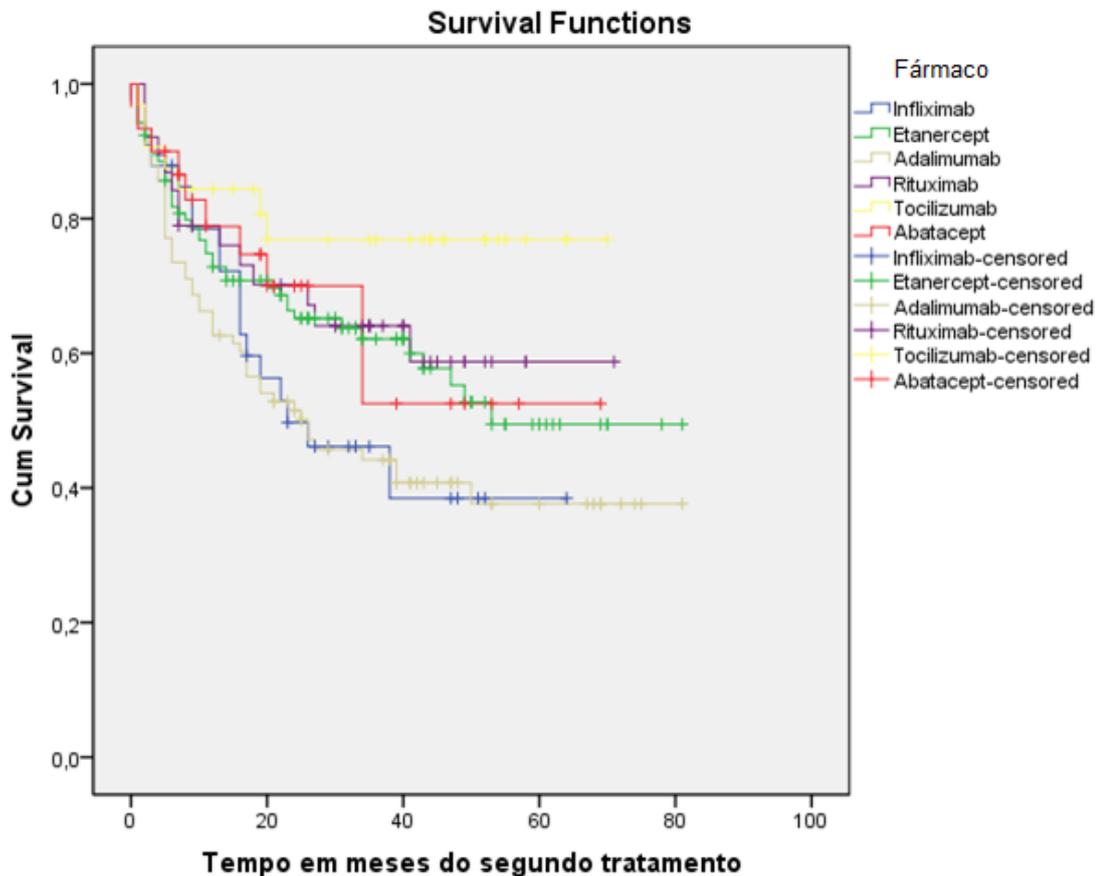
Tabela 12 - Sobrevida individual da segunda TIB e análise individual das drogas no subgrupo de pacientes que trocaram para um agente não anti-TNF

| Variável | Categoria | Resumo | | | | Média Estimador Kaplan Meyer | | | | p-valor |
|--|----------------------------|--------|---------|---------|-----|------------------------------|-------------|--------|-------|---------|
| | | N | Eventos | Censura | | Média | Erro padrão | IC 95% | | |
| | | | | N | % | | | LI | LS | |
| IB (Terapia Imunobiológica) | INF | 33 | 18 | 15 | 45% | 34,43 | 4,65 | 25,31 | 43,55 | 0,018 |
| | ETA | 105 | 42 | 63 | 60% | 50,06 | 3,61 | 42,99 | 57,14 | |
| | ADA | 83 | 48 | 35 | 42% | 39,45 | 3,89 | 31,83 | 47,08 | |
| | RTX | 38 | 14 | 24 | 63% | 47,75 | 4,93 | 38,1 | 57,4 | |
| | TOCI | 32 | 7 | 25 | 78% | 55,8 | 4,74 | 46,51 | 65,09 | |
| | ABA | 30 | 10 | 20 | 67% | 44,89 | 5,94 | 33,25 | 56,53 | |
| IB por classe (sem GOL/ CERTO) | anti-TNF para anti-TNF | 221 | 108 | 113 | 51% | 44,67 | 2,46 | 39,85 | 49,49 | 0,01 |
| | anti-TNF para não anti-TNF | 100 | 31 | 69 | 69% | 50,72 | 3,00 | 44,84 | 56,6 | |
| IB droga x droga (não anti x não anti) | RTX | 38 | 14 | 24 | 63% | 47,75 | 4,93 | 38,1 | 57,4 | 0,893 |
| | ABA | 30 | 10 | 20 | 67% | 44,89 | 5,94 | 33,25 | 56,53 | |
| IB droga x droga | RTX | 38 | 14 | 24 | 63% | 47,75 | 4,93 | 38,1 | 57,4 | 0,208 |
| | TOCI | 32 | 7 | 25 | 78% | 55,8 | 4,74 | 46,51 | 65,09 | |
| IB droga x droga | TOCI | 32 | 7 | 25 | 78% | 55,8 | 4,74 | 46,51 | 65,09 | 0,233 |
| | ABA | 30 | 10 | 20 | 67% | 44,89 | 5,94 | 33,25 | 56,53 | |

N=Número, %=Percentual, IC=Intervalo de Confiança, LI=Limite Inferior, LS=Limite Superior, p-valor=Significância Estatística < 0,05 , IB=Terapia Imunobiológica, GOL=Golimumabe, CERTO=Certolizumabe (CERTO), ABA=Abatacepte, ADA=Adalimumabe, ETA=Etanercepte, INF=Infliximabe, RTX=Rituximabe, TNF=Fator de Necrose Tumoral, TOCI=Tocilimumabe, IB=Terapia Imunobiológica.

Fonte: Elaborada pelo autor

Gráfico 4 - Curva de sobrevida por droga na segunda terapia por agente imunobiológico



p-valor= 0,029

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, p-valor=Significância Estatística < 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor

O principal motivo para descontinuação da droga entre os pacientes que iniciaram com um agente anti-TNF foi por ineficácia / perda de eficácia (64%, n=216), seguido de eventos adversos (26%, n=87) e outras causas (10%, n=33), p=0,001. Na análise dos subgrupos, nos pacientes que trocaram para não anti-TNF, a ineficácia ou perda de eficácia ocorreu em 82% (n=4), seguido de 14% por eventos adversos (n=14) e 4% por outros motivos (n=33). Já no grupo que utilizou um segundo agente anti-TNF a ineficácia/perda de eficácia correspondeu a 57%(n=134), eventos adversos a 31%(n=73) ou outras causas a 12%(n=29) (Tabela 13).

Tabela 13– Motivo da troca de terapia biológica

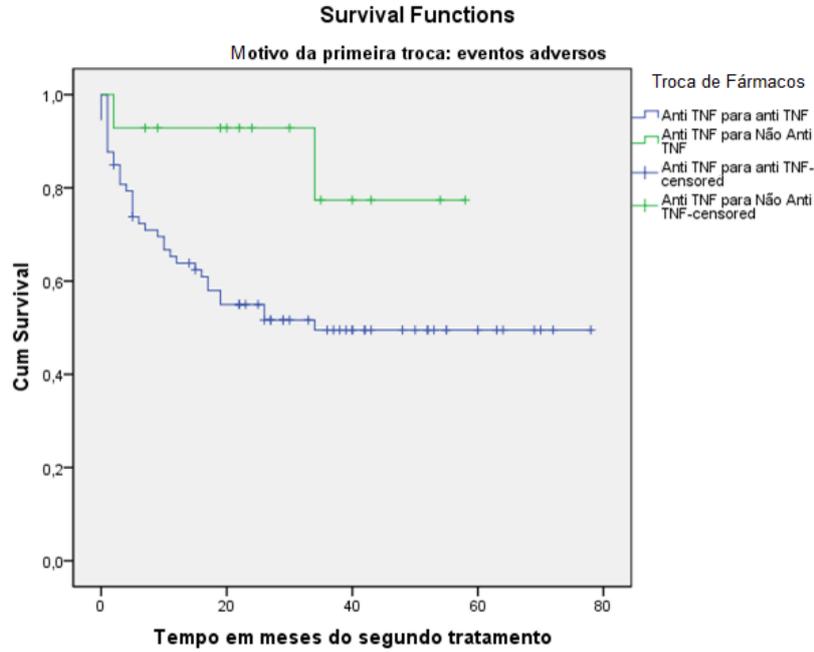
| | | Troca de Fármacos | | Total |
|--------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------|-------------|
| | | Anti-TNF para Anti-TNF | Anti-TNF para Não Anti-TNF | |
| Motivo da primeira troca | Ineficácia ou perda de eficácia | 134 57% | 82 82% | 216* 64% |
| | Eventos adversos | 73 31% | 14 14% | 87 26% |
| | Outros | 28 12% | 4 4% | 32 10% |
| Total | | 235 100% | 100 100% | 335 100% |

*p = 0,001 Teste Qui-quadrado
 TNF=Fator de Necrose Tumoral.

Fonte: Elaborada pelo autor

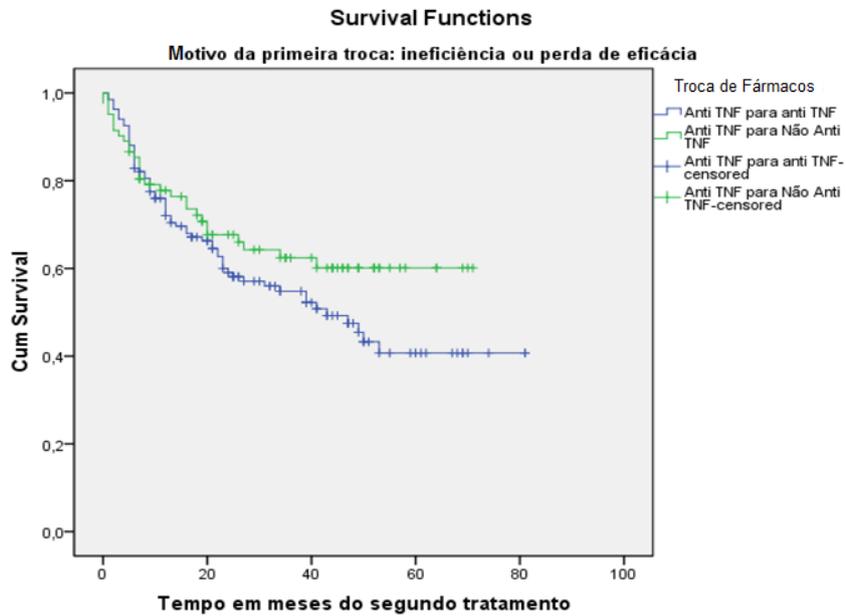
Quando o motivo da troca se deu por evento adverso, a melhor alternativa foi observada com a troca para um agente não anti-TNF com $50,29 \pm 4,93$ meses (95%IC=40,62 – 59,95) vs $43,23 \pm 4,22$ meses (95%IC= 34,96 – 51,51) , $p=0,038$ (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Curva de sobrevida do segundo agente imunobiológico por motivo da troca



p-valor:0,166

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.



p-valor:0,038

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor

Não existiu diferença na sobrevida entre as classes quando o motivo da mudança ocorreu

por ineficácia ou perda de eficácia (Tabela 14).

Tabela 14 - Influência do motivo da troca na sobrevida do imunobiológico

| Variável | Categoria | Resumo | | | | Média Estimador Kaplan Meyer | | | | p-valor |
|---------------------------------|----------------------------|--------|---------|----------------|-------|------------------------------|-----------------|-------|-------|---------|
| | | N | Eventos | Censura N % | Média | Erro padrão | IC 95% LI LS | | | |
| Fármaco com motivo | Anti-TNF para Anti-TNF | 134 | 64 | 70 52% | 45,07 | 3,13 | 38,94 | 51,2 | 0,166 | |
| Ineficácia ou perda de eficácia | Anti-TNF para Não Anti-TNF | 82 | 29 | 53 65% | 47,91 | 3,42 | 41,21 | 54,6 | | |
| Fármaco com motivo | Anti-TNF para Anti-TNF | 73 | 35 | 38 52% | 43,23 | 4,22 | 34,96 | 51,51 | 0,038 | |
| Efeitos adversos | Anti-TNF para Não Anti-TNF | 14 | 2 | 12 86% | 50,29 | 4,93 | 40,62 | 59,95 | | |
| Fármaco com motivo | Anti-TNF para Anti-TNF | 28 | 12 | 16 57% | A | A | A | A | A | |
| Outros | Anti-TNF para Não Anti-TNF | 4 | 0 | 4 100% | A | A | A | A | | |

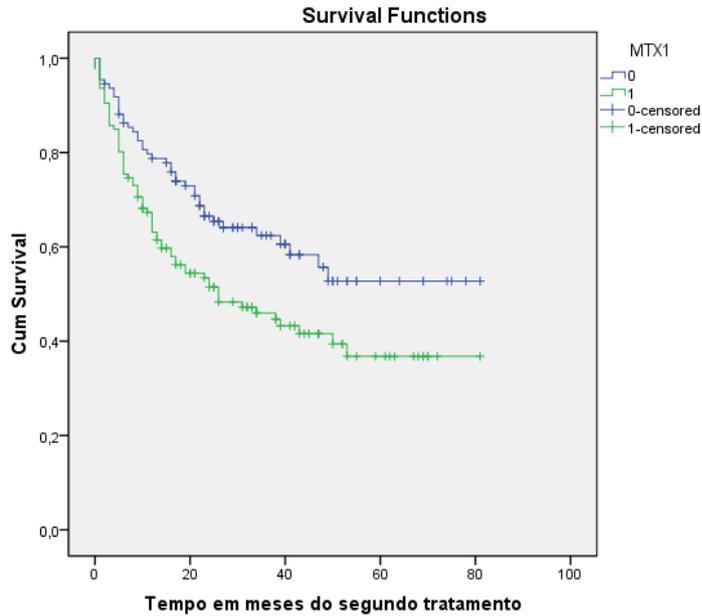
A: valores não puderam ser calculados pois não houve evento.

N=número de pacientes, %=Percentual, IC=Intervalo de Confiança, LI=Limite Inferior, LS=Limite Superior, p-valor=Significância Estatística < 0,05 ,TNF=Fator de Necrose Tumoral,

Fonte: Elaborada pelo autor

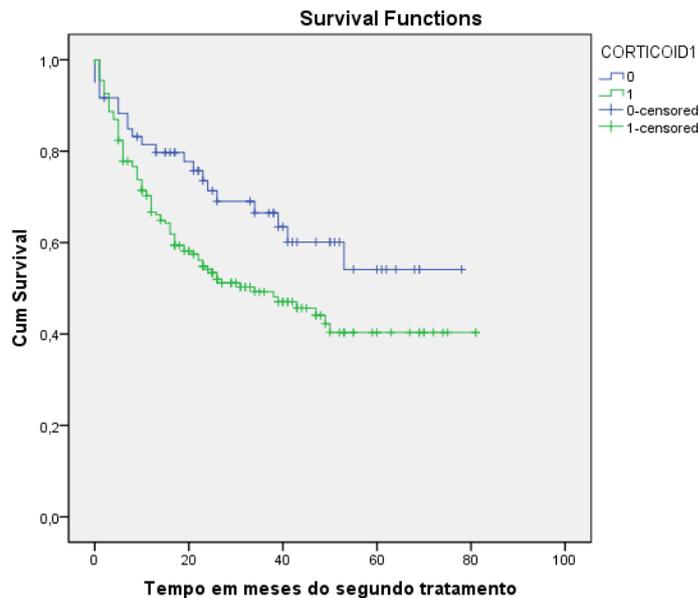
Não houve diferença na sobrevida da segunda IB no subgrupo de pacientes que trocaram de anti-TNF para anti-TNF, mas os pacientes que fizeram troca para um anti-TNF e usavam menos corticoides ou metrotexate tiveram melhor sobrevida (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Influência das características clínicas na sobrevida do agente anti-TNF como segundo imunobiológico



p-valor=0,030*

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, MTX=Metotrexate, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.



p-valor=0,010**

Cum=Curva, Survival=Sobrevida, Corticoid=Corticoides, TNF=Fator de Necrose Tumoral, p-valor=Significância Estatística < 0,05.

Fonte: Elaborado pelo autor

5 DISCUSSÃO

A sobrevida da TIB tem sido verificada em estudos controlados, observacionais e principalmente em registros, que possibilitam a análise de dados em “vida real”. Nos pacientes que não respondem à terapia com DMCDs, espera-se uma resposta de 60% a 70% com a TIB (Sullivan et al., 2013). Por se tratar de terapia recente (o primeiro imunobiológico liberado para uso clínico na AR foi em 2000), com alto custo, necessidade de recursos especiais para administração e monitorização, indisponibilidade das drogas em muitas regiões e limitações regionais, encontramos em literatura muitas lacunas e poucos estudos controlados do tipo *head to head* (Weinblatt et al., 2013) (Schiff et al., 2014) (Gottenberg et al., 2016) (Smolen, Burmester et al., 2016)

Apesar dos consensos e diretrizes internacionais publicadas, existem diferenças marcantes entre os pacientes de outras nacionalidades que utilizam o IB e que podem determinar resultados distintos. Até a apresentação deste estudo, não localizamos na literatura médica evidências de outra pesquisa que tenha avaliado estratégias de troca baseadas em análise de sobrevida de IB no registro brasileiro BIOBADABRASIL.

O presente estudo descreveu as características clínicas de pacientes portadores de AR no registro multicêntrico BIOBADABRASIL, avaliou as principais opções de TIB e comparou as curvas de sobrevida entre as principais classes e as drogas disponíveis para uso como primeira e segunda terapia. Também avaliou as causas de descontinuidade e os fatores que poderiam determinar a suspensão da primeira terapia e que influenciam na prescrição da segunda.

O tamanho da nossa amostra inicial (n=1.109), foi superior ao observado em outras coortes que analisaram a sobrevida da TIB (Leon, Rodriguez-Rodriguez et al., 2016) (Favalli, Becciolini et al., 2017) e muito similar ao de outras (Soliman et al. 2012) (Emery, Sebba et al., 2013).

Na população avaliada, confirmando os dados de registros internacionais e do registro brasileiro (Titton, Silveira et al., 2011) (Da Mota, Brenol et al., 2015) (Fafa, Louzada-Junior et al., 2015) (Brodzky et al., 2017) (Yonekura, Oliveira et al., 2017),

obtivemos um percentual de 85% de mulheres portadoras de AR. O grande predomínio dessa doença na população feminina brasileira em idade perimenopausal já foi também observado nos estudos de outras amostras populacionais (Hirabara, Takahashi *et al.*, 2014) (Neovius, Arkema *et al.*, 2015) (Leon, Rodriguez-Rodriguez *et al.*, 2016).

A alta prevalência do FR nessa população confirma sua correlação com evolução desfavorável e doença mais grave, conforme já observado por outros pesquisadores que avaliaram FR e TIB (Emery, Sebba *et al.*, 2013) (Harrold, Reed *et al.*, 2015).

O DAS 28 foi utilizado como marcador de atividade de doença e tem boa correlação com gravidade e desfecho desfavorável. Neste estudo, foi observado uma maior prevalência de DAS 28 alto (DAS 28 = 5,36) reforçando a gravidade dos pacientes que são submetidos à TIB. Este indicador tem grande aceitação na comunidade científica e especificamente na AR pode ser utilizado como alvo para melhor orientar terapias e tomadas de decisão. Diferentes consensos utilizam o DAS 28 como parâmetro para estabelecer metas a serem alcançadas, em que o prescritor pode decidir pela manutenção ou pela modificação do plano terapêutico iniciado. O *National Institute for Health and Care Excellence* do Reino Unido (NICE, 2010; 2012), assim como o consenso brasileiro para tratamento da AR (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012), e o PCDT para AR (Portaria nº 996/PCDT/MS/ANS, 2015) recomendaram a introdução de IB após duas falhas de DMCDs, sendo uma delas o MTX, em pacientes com doença severa e DAS 28 > 5,1.

No Brasil, essas recomendações no início da década influenciaram a prescrição dos IB em combinação com múltiplas terapias de DMCDs. Isso se reflete nos números que encontramos no registro BIOBADABRASIL. No presente estudo, 98% dos pacientes estavam em uso de uma ou múltiplas combinações de DMCDs. Algumas coortes de diferentes populações sugerem o benefício da combinação de DMCDs sobre a monoterapia com MTX (Van Vollenhoven *et al.*, 2009) (Moreland, O'dell *et al.*, 2012) (O'dell, Curtis *et al.*, 2013). Restringir a TIB apenas para os pacientes com múltiplas falhas às DMCDs ou com maior gravidade, também pode resultar no grande número de terapias combinadas dessas drogas no momento da administração do IB (Kihara *et al.*, 2017).

HetLand e colaboradores (Hetland, Christensen *et al.*, 2010), no registro Dinamarquês com oito anos de acompanhamento, também encontraram uma elevada atividade da doença através do DAS 28. 80% dos pacientes tinham FR positivo e 72% faziam uso concomitante de MTX, números semelhantes ao observados em nossa amostra.

Quanto ao uso concomitante de corticoide, apenas 44% dos pacientes faziam uso no registro Dinamarquês (Hetland, Christensen *et al.*, 2010), diferente do encontrado em nossa coorte na qual identificamos 76% dos pacientes com AR em uso de corticoides. O primeiro grande consenso brasileiro, que estratificou em níveis de recomendação e apresentou um posicionamento claro dos IB nas estratégias para tratamento da AR, foi publicado apenas em 2012 (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012). Portanto, existia à época, grande adesão e experiência no manejo da terapia com corticoide, já introduzidos para doenças inflamatórias e imunes de forma consagrada. Também foi observado uma maior utilização dos corticoides no nosso estudo quando comparado a outra coorte internacional (Schiff *et al.*, 2014) e sua correlação em todas as nossas análises impactou negativamente na sobrevida. A necessidade de corticoide em um maior número de pacientes pode indicar doença mais grave, mais ativa e prescrição mais tardia da TIB. O estudo CareRA (Verschueren *et al.*, 2015) que analisou pacientes mais graves recrutados entre 2009 e 2013, período similar ao deste estudo, sugere que a combinação de mais de uma DMCDs não é superior à combinação com corticoides na falha da terapia inicial, com uma DMCDs para o controle clínico. Isso também pode justificar o maior número de prescrições de corticoides na nossa população, mas sem impacto na sobrevida das TIB.

De maneira geral, os corticoides são contraindicados em doses elevadas e de forma prolongada (Visser E Van Der Heijde, 2009) (Dixon *et al.*, 2012) (Del Rincon *et al.*, 2014) (Van Sul, Van Der Weele *et al.*, 2014). Assim, TIB poderia ser indicada como opção para redução, retirada ou impedimento da necessidade dessas drogas, evitando eventos adversos (Smolen *et al.*, 2014) (Singh *et al.*, 2016). Esse posicionamento já faz parte das estratégias terapêuticas das diretrizes brasileiras

mais atuais (Portaria nº 996/PCDT/MS/SAS, 2015) e revisões internacionais (Burmester; Pope, 2017).

As comorbidades associadas ao risco cardiovascular também foram muito prevalentes nos nossos pacientes, sendo a hipertensão arterial a mais frequentemente observada (36%). Este valor é superior a média nacional estimada em 24,9%, em 2015, o que já é esperado na AR em função das características da doença e evento adverso das terapias. O hábito de fumar foi observado em 13% dos pacientes. Na população brasileira, acima de 18 anos, 11% das mulheres e 18,9% dos homens são tabagistas com média geral de 14,7% até o ano de 2013 (Instituto Nacional do Câncer, OPCT, MS, 2015), similar ao observado em nossa amostra. Diferente do observado, era esperada uma frequência maior de tabaco na nossa população, visto que o hábito de fumar influencia o aparecimento ou agravamento da AR. No registro do Reino Unido, 20% dos pacientes tinham o hábito de fumar e 29% dos pacientes eram hipertensos (Kihara et al., 2017).

No nosso estudo, as drogas anti-TNF representaram a principal TIB inicial com um percentual de 91%, conforme observado em outra coorte que estudou TIB em AR (Carmona, et al., 2006).

O ADA foi o IB preferencialmente prescrito no registro BIOBADABRASIL, representando 33% da amostra avaliada, seguido por INF (32%) e ETA (23%).

Esse achado confirma os resultados da coorte Espanhola com 851 pacientes (Leon, Rodriguez-Rodriguez *et al.*, 2016), que no seguimento de 1999 até 2013, observou também 33% de uso do ADA seguido por ETA (24%) e, diferente do nosso estudo, apenas 19% usaram INF. Semelhante ao nosso estudo, na coorte da Hungria com 540 pacientes (Brodszky et al., 2017), em 8 anos de seguimento até 2013, o INF (33%) e ADA (28%) foram as drogas mais prescritas sendo seguidas por ETA (24%). Nesta inédita coorte brasileira, a melhor opção como primeira TIB foi alcançada com um agente não anti-TNF. Ao avaliar as características clínicas e epidemiológicas, os grupos apresentavam-se muito similares no ano do início da terapia, e ao longo do estudo foram constatadas diferenças como uso menor de corticoide, menos DMCDs como a LFN. Foi verificado um DAS 28 com maior predomínio de alto índice de

atividade no grupo que usou um não anti-TNF. Esse resultado confirma os achados de outras coortes populacionais que compararam terapia anti-TNF versus não anti-TNF em pacientes com AR, como observado no registro britânico BSRBR-RA (Kihara et al., 2017) que apontou melhor sobrevida com TOCI quando comparado aos anti-TNF. O primeiro estudo *head to head*, publicado em 2013, que comparou um anti-TNF com um não anti-TNF (Weinblatt et al., 2013) também mostrou superioridade do agente não anti-TNF (ABA melhor sobrevida que ADA).

Considerando escolher uma terapia personalizada e o mecanismo de ação, nos pacientes mais graves, a opção por um IB não anti-TNF como o TOCI pode ser a melhor alternativa. No estudo controlado randomizado ADACTA (Gabay et al., 2013) que comparou TOCI com um anti-TNF de forma direta, o inibidor de IL-6 foi superior nos pacientes virgens de IB, que não responderam ao MTX, o que também foi observado em nossa pesquisa.

Dentro do subgrupo dos pacientes que iniciaram a terapia com um agente anti-TNF, analisando separadamente cada droga, o ETA alcançou maior sobrevida (ETA>ADA>INF). O estudo italiano (Favalli, Becciolini *et al.*, 2017) que avaliou por 10 anos a sobrevida da IB em doenças reumáticas, também observou maior sobrevida do ETA como primeira terapia anti-TNF. A maior segurança dessa droga e perfil de baixo índice de eventos adversos podem ter favorecido o resultado segundo o estudo italiano. Em outra análise, o mesmo pesquisador avaliou por 12 anos a terapia anti-TNF na AR e observou a sobrevida média de 53,5 meses para o IB de melhor resultado com uso do ETA (Favalli, Pregnotato *et al.*, 2016). Nessa pesquisa, o perfil de segurança mais favorável também favoreceu o IB. A sobrevida para o ETA observada em nosso estudo também foi bastante similar ao italiano com média de 53,43 meses. Uma metanálise espanhola de 98 estudos (Souto; Maneiro, Gómez-Reino, 2016) também observou taxa de descontinuação maior nas drogas anti-TNF com ação por anticorpo monoclonal quando comparado ao ETA.

O ETA também foi a principal escolha de troca para um segundo agente anti-TNF, seguido por ADA e INF. Conforme já mencionado, a escolha mais prevalente por ETA também na segunda terapia pode ser explicada pelo bom desempenho como terapia inicial quando comparada a outros tipos de anti-TNF e também por sua

disponibilidade, perfil de segurança, baixa incidência de efeitos colaterais e posologia interessante para alguns casos. Por ser uma proteína de fusão, com menor efeito imunogênico e meia vida mais curta, esse agente permite ao médico antecipar a interrupção da sua administração antes da piora ou da progressão de evento adverso na população de pacientes susceptíveis.

Na análise de sobrevida do subgrupo de pacientes que trocaram para outro agente anti-TNF, o ETA também apresentou melhor desempenho quando comparado aos outros anti-TNF prescritos como segunda terapia. Esse resultado já foi demonstrado na coorte francesa (Frazier-Mironer, Dougados *et al.*, 2014), que encontrou menor índice de descontinuação com ETA se comparado ao ADA e INF.

A troca de ADA por ETA ocorreu com maior frequência, seguido de INF por ETA e INF pela ADA. Esta troca também foi prevalente em outros estudos que analisaram segunda TIB. Na coorte francesa, publicada em 2015, que analisou 356 pacientes que trocaram de IB, a troca de INF ou ADA por ETA também foi mais frequente e resultou em maior sobrevida que o inverso (Lequerré *et al.*, 2015).

A alta prevalência dos anti-TNF como primeira e segunda terapia no registro brasileiro já era esperada no nosso estudo e merece considerações. A primeira IB liberada no Brasil foi o INF (BiobadaBrasil,2008). Durante muitos anos, apenas os agentes anti-TNF estavam disponíveis como opção. O consenso brasileiro (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012) bem como algumas diretrizes internacionais para o tratamento da AR (Singh, Saag *et al.*, 2016) ainda sugeriam o início da IB com essas drogas em função do maior conhecimento, maior experiência (uma vez que foram aprovadas previamente ao uso dos não anti-TNF) e maior disponibilidade para uso em alguns países como o Brasil.

Entretanto, a Liga Europeia Contra o Reumatismo/EULAR (Smolen, Aletaha *et al.*, 2016) (Smolen, Landewe *et al.*, 2017) em suas recomendações atuais passou a posicionar ambas as classes de DMCDb em um mesmo nível de escolha, sugerindo a preferência de uma sobre a outra apenas em situações clínicas específicas.

As causas dessa mudança já foram compreendidas. Apesar do estudo americano *head to head* AMPLE (SCHIFF *et al.*, 2014) que comparou ABA com ADA não ter

observando diferenças em eficácia na terapia com o agente anti-TNF comparado a um agente não anti-TNF, outros estudos que testaram a eficácia dos IBs não anti-TNF confirmaram seu uso como terapia apropriada para controle da AR em monoterapia ou associada ao MTX (Westhovens *Et Al.*, 2009) (Westhovens, *Et Al.*, 2009) (Tak *Et Al.*, 2011) (Emery, Burmester *Et Al.*, 2015) .

Mais recentemente, o estudo multicêntrico placebo-controlado C-EARLY (Emery, Bingham *et al.*, 2017) confirmou o melhor desempenho da combinação da IB à DMCD “âncora” (MTX) nos pacientes virgens de IB e com critérios de mau prognóstico quando comparado à monoterapia com MTX. Como exceção, os inibidores de IL-6 obtiveram na monoterapia resultados ainda melhores pelas definições da ACR 70 (Felson, Anderson *et al.*, 1995) quando comparados ao MTX (Bijlsma, Welsing *et al.*, 2016; Burmester, Rigby *et al.*, 2016), emergindo como alternativa para os pacientes onde a DMCDs está contraindicada.

Influenciadas por esses resultados, novas orientações para o início da TIB de forma mais precoce e com possibilidade de uso de outras classes não anti-TNF foram sugeridas. A combinação de um IB com uma DMCDs deve ser recomendada para os pacientes que não atingem o alvo (remissão quando possível ou redução da sintomatologia e dos índices de gravidade para os de pior evolução). Recomenda-se também caso já existam critérios de mau prognóstico (Smolen, Aletaha *et al.*, 2016) (Smolen, Landewe *et al.*, 2017).

Dessa forma, os imunobiológicos já podem ser prescritos sem preferência por classe, combinados às DMCDs, modificando a recomendação prévia de 2013 (Smolen, Landewe *et al.*, 2014). Podem ser prescritos também como monoterapia para os pacientes intolerantes ou com contraindicação ao uso de DMCDs convencionais como o MTX, SSZ e LFN. Especificamente nesses casos, sugere-se iniciar diretamente com um IB não anti-TNF inibidor de via de IL -6 como o TOCI, modificando a recomendação anterior que orientava exclusivamente um agente anti-TNF como IB inicial (Burmester; Pope, 2017).

Assim, a terapia passou a ser prioritariamente individualizada e centrada na apresentação clínica de cada paciente, preferencialmente decidida e monitorizada

por especialistas (reumatologistas), com reavaliações frequentes, evitando indicar o IB tardiamente. No presente estudo, o ano do início da terapia também influenciou na sobrevida da TIB. Uma coorte sueca com 3.782 pacientes também observou que o índice de descontinuação da TIB aumenta de acordo com o retardo na decisão do momento de início da terapia (Neovius et al., 2015).

Em acordo com essas novas recomendações, nossos resultados já demonstram tendência crescente na prescrição dos não anti-TNF como primeiro IB nos pacientes mais graves com alta atividade de doença, mas até o fim do recrutamento, os anti-TNF permaneciam como os mais prescritos.

Nos pacientes que não respondem ao primeiro IB será indicada a administração de novas terapias sequenciais com outro agente IB (Aletaha et al., 2016) (Smolen, Landewe et al., 2017).

No presente estudo, 32,28% (N=358) dos pacientes que iniciaram terapia com um IB trocaram para um segundo agente. Esse percentual de falha da primeira TIB é similar ao observado em outros estudos, em concordância com os 30% sugeridos pelo consenso europeu (Smolen, Aletaha et al., 2016) (Smolen, Landewe et al., 2017) e pode ser influenciada principalmente por ineficácia (falha primária) ou perda de eficácia (falha secundária), além de eventos adversos entre outras causas como desabastecimento da droga, gestação ou interesse do paciente (Chatzidionysiou et al., 2015).

No entanto, em estudo conduzido por Gomez-Reino e Carmona, a troca foi menos frequente (10% de troca) assim como também no banco de dados americano CORRONA em que o percentual de pacientes que trocaram foi menor que 30% (Harrold et al, 2015). Já na coorte húngara (Brodszky et al., 2017) mais pacientes fizeram a troca (60%), o que confirma a variabilidade dos resultados em diferentes populações e a necessidade do nosso estudo no registro brasileiro.

Conforme esperado, o maior percentual dos pacientes que mudaram de terapia também eram mulheres, apresentavam FR positivo, DAS 28 com moderada e alta intensidade e utilizavam inicialmente um agente anti-TNF (n=336).

No segundo tratamento com imunobiológicos, o tempo de início da doença modificou a sobrevida, independentemente da classe da segunda droga. Seria esperado que os pacientes com menos tempo de evolução da doença, com terapia mais precoce e com a disponibilização de novas opções terapêuticas ao longo do seguimento, apresentassem maior retenção da TIB, mas a estratificação em múltiplas camadas para a análise estatística não permitiu identificar com precisão a faixa da melhor sobrevida para a segunda TIB.

Apenas 29,77% dos pacientes iniciaram terapia com anti-TNF e fizeram a troca para um agente não anti-TNF (n=100). Nesta opção de troca, o RTX foi a droga mais prescrita seguida por TOCI e ABA. A preferência por RTX já foi vista em outros registros (Brodzky et al., 2017) e pode ser entendida como uma alternativa dentro da classe de maior conhecimento e experiência, uma vez que este IB já foi aprovado e utilizado para outras doenças imunes e oncológicas como o Linfoma de Hodgkin. Essa droga também foi autorizada para manejo clínico, mais precocemente em alguns países, como alternativa para troca de IBs (Kihara et al., 2017). Nas sobreposições de AR com outras colagenoses, é mais indicado usar um não anti-TNF e pode ser sugerida a opção por essa droga. Na AR, em situações clínicas específicas, como complicações por vasculites viscerais, especialmente as pneumonites que limitam o uso de anti-TNF, é uma alternativa frequente. Constatou-se também um melhor desempenho nos pacientes mais graves que apresentam FR positivo. Em pacientes com baixa resposta aos DMCDs, o RTX já foi testado e não foi inferior aos anti-TNF. No estudo inglês, ORBIT, o uso de RTX frente aos anti-TNF foi avaliado um para um (1:1) e sua indicação foi considerada mais custo-efetiva (Porter, Van Melckebeke *et al.*, 2016).

A escolha por um agente não anti-TNF pode ser influenciada por patologias associadas. No estudo que analisou o desempenho de TOCI comparado aos anti-TNF como primeira ou segunda terapia no registro britânico BSRBR-RA, os pacientes que iniciaram com não anti-TNF apresentavam maior prevalência de neoplasia e fibrose pulmonar que os usuários de anti-TNF (Kihara et al., 2017), mas o nosso estudo não avaliou especificamente essa questão.

Já 70,23% (n=236) dos pacientes fizeram a troca para um agente anti-TNF como segunda TIB, e, conforme esperado, foi a opção de mecanismo de ação mais frequente. A opção por um anti-TNF como segunda TIB também era a recomendação principal nos consensos e diretrizes brasileiras (Da Mota, Cruz *et al.*, 2012) (Portaria nº 996/PCDT/MS/ANS,2015) e internacionais (Singh, Furst *et al.*, 2012) (Smolen, Landewe *et al.*, 2014) anteriores às novas publicações. Mais uma vez, em função da maior disponibilidade e experiência com seu manejo, esses medicamentos também foram consagrados como terapia de escolha para primeira troca de IB (Smolen, Landewe *et al.*, 2010)

A recomendação foi sustentada por estudos com base em registros nacionais conduzidos em modelo “vida real” que confirmavam o benefício do uso de um agente anti-TNF como segunda TIB (Schiff *et al.*, 2014). Buch e colaboradores (2012) também identificaram resultados satisfatórios com a troca para outro anti-TNF, mas esse registro demonstrou a queda do desempenho ao longo do tempo.

No nosso estudo, ao contrário do posicionamento das diretrizes brasileiras publicadas até então, a troca de um agente anti-TNF para um agente não anti-TNF alcançou maior sobrevida. Dois estudos placebo-controlados também identificaram maior sobrevida dos não anti-TNF (Genovese *et al.*,2005) (Chen, Jobanputra *et al.*, 2006), assim como quatro estudos observacionais (Finckh, Ciurea *et al.*, 2007) (Chatzidionysiou; Van Vollenhoven, 2013) (Emery, Gottenberg *et al.*, 2015); (Harrold *et al.*, 2015). A coorte da Hungria que avaliou 540 pacientes entre 2006 e 2013 também observou maior sobrevida dos não anti-TNF quando comparados aos anti-TNF (Brodszky *et al.*, 2017). O estudo ROC publicado no Journal of the American Medical Association (JAMA), em 2016, avaliou 300 pacientes que trocaram de IB anti-TNF por ineficácia ou perda de eficácia e foram randomizados 1:1 para receber um agente anti-TNF diferente do prévio ou um agente não anti-TNF. Observou-se maior efetividade após 24 meses para a classe dos não-anti-TNF (Gottenberg, Brocq *et al.*, 2016). Outro estudo francês encontrou maior sobrevida na troca de anti-TNF para não-anti-TNF do que vice-versa (Lequerré *et al.*, 2015).

O melhor desempenho pode ser justificado pela mudança do mecanismo de ação que influenciaria na retenção da droga e também pela prevenção da falha

secundária (perda de eficácia) com o uso prolongado de drogas da mesma classe. Um dos mecanismos sugeridos para essa perda de eficácia seria a produção de anticorpos contra a própria droga (Bartelds, Krieckaert *et al.*, 2011).

Quando as drogas foram analisadas separadamente, o TOCI foi superior às demais seguida por ETA e RTX. Esse dado pode ser visto em outros estudos que também avaliaram o TOCI como segunda terapia. A IL-6 é uma citocina chave envolvida na formação do *pannus* e também na inflamação sistêmica. O bloqueio desta citocina é potente no controle da inflamação. Embora não existam estudos *head to head* entre as TIBs para avaliação de eficácia especificamente nessas situações, os principais estudos com TOCI alcançaram os maiores níveis de ACR 70 (Hirabara, Takahashi *et al.*, 2014) (Pascart, Philippe *et al.*, 2016) (Kihara *et al.*, 2017). Dessa maneira, a potência terapêutica do TOCI, seu perfil de segurança e tolerância podem justificar seu bom desempenho. É possível que essa droga também possa ter resultado favorável como primeira terapia, mas o número reduzido da presnete amostra limitou nossa análise. Os pacientes usavam, no momento da inclusão do nosso estudo, menos corticoides, menos DMCDs combinados e tinham DAS 28 mais elevado no início da terapia, sinalizando um interessante perfil para que se fizesse a opção por essa droga. Contudo, o TOCI é um inibidor de IL-6 com clássico potencial para diminuir marcadores inflamatórios laboratoriais (PCR e VHS) que podem, por si só, determinar redução do DAS 28 (Brodszky *et al.*, 2017). Por outro lado, o percentual de pacientes com o anti-CCP positivo também não foi avaliado e pode ter influenciado no resultado, já que o perfil dos pacientes estudados era propício a uma melhor resposta com TOCI (Kihara *et al.*, 2017).

Já o mesmo estudo de Gottenberg *et al.* (2016), de forma pragmática, mostrou melhor sobrevida com a classe dos não anti-TNF, mas sem diferenças na PCR dos pacientes que usaram TOCI, reforçando assim, o benefício do não anti-TNF de forma independente da melhora laboratorial esperada com os inibidores de IL-6 (Gottenberg, Brocq *et al.*, 2016).

Conforme sugerido por outros estudos (Emery, Bingham *et al.*, 2017) (Hyrich, 2006), na população do registro BIOBADABRASIL também houve tendência ao aumento na sobrevida da primeira TIB associada ao uso de MTX. Tal fato ainda não é bem

esclarecido, mas pode se dever à redução na produção de anticorpos contra o imunobiológico pelo MTX (Jani, Isaacs *et al.*, 2016). Após a primeira troca, já não observamos o mesmo desempenho, apesar de maior prescrição do MTX em terapia combinada com o segundo IB dentro do subgrupo não anti-TNF, que teve maior sobrevida. Isso pode ser explicado pela diferença na dosagem ou pelas múltiplas combinações de drogas administradas no subgrupo de pacientes que migraram para um segundo tratamento com IB. Questões individuais de adesão e de tolerância dos pacientes e a percepção deles sobre os possíveis eventos adversos ocasionados por essas drogas, podem ter gerado interrupções desconhecidas para o banco das DMCDs como o MTX durante a segunda terapia, o que poderia ter influenciado no resultado, mas nosso estudo não analisou essa questão.

Na amostra estudada do registro BIOBADABRASIL, o principal motivo da troca para um segundo agente imunobiológico foi a perda de eficácia ou ineficácia. No estudo britânico de Blake *et al.* (2014), também 67% dos pacientes trocaram de IB por perda de eficácia ou ineficácia, dado bastante similar ao do nosso estudo (ineficácia ou perda de eficácia=64%) e 22% por evento adverso, que também foi comparável ao nosso estudo (evento adverso=26%). O registro sueco também observou 66% de troca por falha e 17,4% por evento adverso (Chatzidionysiou, Askling *et al.*, 2015).

Ao contrário do sugerido pelas diretrizes e estudos anteriores, que permitiam a troca para um agente de mesma classe quando o motivo da falha era a perda de eficácia (nas situações clínicas em que não existiam fatores de mau prognóstico) ou até mesmo por evento adverso (Rémy *et al.*, 2011), nesta análise, quando o motivo da troca deveu-se a um evento adverso, a mudança da classe de um anti-TNF para um não anti-TNF alcançou maior sobrevida. Esse achado é concordante com a literatura e representa um risco aumentado de descontinuidade da droga anti-TNF quando o motivo da troca for por causa de um evento adverso. Pode ser entendida pela mudança do mecanismo de ação, evitando, assim, repetir o evento anteriormente observado (Brodzsky *et al.*, 2017).

As novas diretrizes e consensos já apontam para essa opção de troca como melhor alternativa para esse subgrupo de pacientes. Nas atualizações do EULAR, em 2016, já estava sugerido optar pela troca para um agente não anti-TNF (ABA, TOCI ou

RTX) em situações clínicas de ineficácia ou evento adverso após o uso de um agente anti-TNF (Smolen et al, 2017). Esse entendimento foi confirmado nos resultados do registro brasileiro. A mudança do mecanismo de ação parece mesmo ser uma melhor alternativa quando a meta com um agente anti-TNF não é alcançada (ineficácia) ou deixa de ser observada (perda de eficácia). No estudo de Blake e colaboradores, a maior chance de descontinuidade foi observada quando a troca por ineficácia motivou a escolha por outro anti-TNF. Também ainda no estudo de Blake basear a troca por questões clínicas, flexibilizando o médico na escolha de terapia individualizada, foi melhor alternativa (Blake,2014).

Nessas situações, tentar “ciclar” para outro agente anti-TNF pode ser uma opção que traga benefício, porém menos recomendada. Uma revisão recente publicada no Lancet (Burmester; Pope, 2017) mantém a possibilidade de troca para um segundo agente anti-TNF, mas reforça o posicionamento da Liga Europeia ao indicar os agentes não anti-TNF para os pacientes com critérios de pior prognóstico, ineficácia (falência primária) ou evento adverso após a falha dos anti-TNF na primeira terapia.

Esse é primeiro estudo brasileiro que analisou as principais TIB na AR e a sobrevida das drogas no registro BIOBADABRASIL. Nossos resultados apontam para um melhor direcionamento do tratamento no Brasil e devem influenciar as próximas diretrizes. Mas, apresenta ainda algumas limitações. A pequena diferença entre os grupos anti-TNF e os não anti-TNF nas características clínicas e epidemiológicas podem ter influenciado os resultados da análise na primeira terapia. Limitações do tamanho da amostra, apesar de compatíveis com dados da literatura, impediram uma análise corrigida para as diferenças basais. Também o pequeno número de terapias em alguns subgrupos de drogas, provavelmente, impediu uma significância estatística na análise de sobrevida individual. A estratificação do ano do início da terapia em múltiplas camadas também não permitiu definir o melhor ano da troca da TIB.

Estudos com metodologia adequada para avaliação de terapias sequenciais após uso de um primeiro IB e o efeito da sua combinação com DMCDs como o MTX são dificilmente encontrados na literatura. Sabemos que um terço dos pacientes que iniciam terapia com IB já estão sem uso do MTX (Gabay, Riek *et al.*, 2015), e esse

número tende a diminuir em terapias sequenciais por ineficácia ou perda de eficácia. Em função de limitações do banco de dados não foi possível separar a falência primária da secundária.

Também não foi possível avaliar cada evento adverso de forma isolada, não nos permitindo desta forma identificar situações clínicas específicas como diagnóstico ou surgimento de câncer, doenças pulmonares ou infecções, como causas principais do evento adverso e sua influência na troca e escolha das drogas. A análise do DAS 28 não isolando as variáveis inflamatórias PCR/VHS pode ter favorecido os resultados do inibidor de IL-6. Estudos com a avaliação de outros índices de resposta clínica como o CDAI/IACD (*Clinical Disease Activity Index*/Índice de Atividade Clínica de Doença) devem ser realizados.

Nossos resultados sugerem que decidir pela introdução precoce do IB nos pacientes mais graves, evitando assim as múltiplas combinações de DMCDs, pode ser a melhor alternativa. Estudos com maior casuística para análise *head to head*, que avaliem o tempo de doença até a decisão de troca e o quanto isso influencia na sobrevida, devem ser realizados em análises futuras.

6 CONCLUSÃO

Pacientes portadores de AR que iniciam IB apresentam perfil clínico e epidemiológico de doença grave, de longa duração, com necessidade de múltiplas terapias com corticoides e DMCDs sintéticos. A associação da doença com outras comorbidades como hipertensão arterial e diabetes também é frequente.

Os imunobiológicos anti-TNF, ADA, INF e ETA respectivamente, são as drogas mais prescritas na população brasileira.

A opção por um agente não anti-TNF como primeira TIB foi melhor no registro brasileiro BIOBADABRASIL, alcançando maior sobrevida quando comparada aos agentes anti-TNF. Nos pacientes mais graves, a escolha do TOCI parece ser alternativa prevaiente dentro do subgrupo de drogas não anti-TNF, quando comparadas às drogas anti-TNF na primeira terapia.

A troca para uma segunda TIB ocorre predominantemente por ineficácia ou perda de eficácia da droga. A maior parte dos pacientes que fizeram troca para segunda terapia estavam em uso de anti-TNF.

Os imunobiológicos anti-TNF são as drogas mais prescritas como opção da troca para uma segunda terapia biológica. Entre os anti-TNF, o ETA foi o mais prescrito e com maior sobrevida como primeira e segunda terapia. A combinação de troca ADA para ETA foi observada com maior frequência.

A melhor estratégia de troca foi de um agente anti-TNF para um agente não anti-TNF, alcançando maior sobrevida. Quando o motivo da mudança da droga ocorre por evento adverso, a troca de um anti-TNF para um não anti-TNF também tem melhor sobrevida. O TOCI foi superior às demais drogas alcançando maior sobrevida como segundo IB.

REFERÊNCIAS

- ALETAHA, D. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, Atlanta, v. 62, n. 9, p. 2569-81, Sep. 2010. Erratum in: **Ann Rheum Dis**, Atlanta, v. 69, n. 10, p. 1892, Oct. 2010.
- ANGEL DESCALZO, M.; COMITÉ CIENTÍFICO DE BIOBADASER; GRUPO DE ESTUDIO BIOBADASER. Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases (BIOBADASER): state report, January 26 th, 2006. **Reumatol Clin**, Barcelona, v. 20, n. 1, p. 4-20, Jan. 2007.
- ARENDS, S. et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. **Arthritis Res Ther**, London, v. 13, n. 3, p. R94, Jun. 2011.
- ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 31, n. 3, p. 315-24, Mar. 1988.
- BARTELD, G. M. et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. **JAMA**. Chicago, v. 305, n. 14, p. 1460-8, Apr. 2011.
- BASER, O. et al. Impact of Switching From an Initial Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Health Care Resource Utilization and Costs Among Patients With **Rheumatoid Arthritis**. *Clin Ther [S.I.]*, v. 37, n. 7, p. 1454-65, Jul 1 2015.
- BERNATSKY, S.; HABEL, Y.; RAHME, E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metanalysis of tumor necrosis factor antagonists. **J Rheumatol**. v.37, n.5, p.928-931,2010.
- BIJLSMA, J. W. et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. **Lancet [S.I.]**, v. 388, n. 10042, p. 343-55, Jul 23 2016.
- BLAKE, T. et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic drugs in rheumatoid arthritis: a UK regional audit of practice. **BMC Musculoskelet Disord**, London, v. 15, p. 290, 2014.
- BOTELHO, F.; SILVA, C.; CRUZ, F. Epidemiologia explicada: análise de sobrevivência. **Acta Urológica**, Lisboa, v. 26, n. 4, p. 33-8, 2009.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. Relatório de Recomendação nº 233, setembro de 2016. **Tocilizumabe em monoterapia na segunda etapa de tratamento da artrite reumatoide moderada a grave**. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Tocilizumabe_ArtriteReumatoide_final.pdf
- BRASIL, Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS. **Resolução nº 133**, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 996**, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília: D.O.U.; 2015.
- BRASIL. Observatório da política Nacional de Controle do Tabaco. **Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro da OMS para o Controle do Tabaco** - CONICQ, 2015 Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/observatorio_controle_tabaco/site/home/dados_numeros/prevalencia-de-tabagismo>. Acesso em: 20 fev 2017.
- BRODSZKY, V. et al. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. **Clinicoecon Outcomes Res**, New Zealand, v. 15, n. 9, p. 139-47, 2017.

BUCH, M. H. et al. To switch or not to switch after a poor response to a TNFalpha blocker It is not only a matter of ACR20 OR ACR50. **Autoimmun Rev** [S.I.], v. 11, n. 8, p. 558-62, Jun 2012.

BURMESTER, G. R. et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. **Ann Rheum Dis**, Local, v. 75, n. 6, p. 1081-91, Jun. 2016.

BURMESTER, G. R.; POPE, J. E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. **Lancet**, London, v. 389, n. 10086, p. 2338-48, Jun, 2017.

CARMONA L, DE LA VEGA M, RANZA R, CASADO G, TITTON DC, DESCALZO MÁ, GÓMEZ-REINO J. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. **Clin Exp Rheumatol**. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-163-7. Epub 2014 Oct 30. PubMed PMID: 25365109.

CARMONA, L. et al. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. **Arthritis Res Ther**, London, v. 8, n. 3, p. R72, Apr. 2006.

CHATZIDIONYSIOU, K. et al. Effectiveness of TNF inhibitor switch in RA: results from the national Swedish register. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 74, n. 5, p. 890-6, May 2015.

CHATZIDIONYSIOU, K.; VAN VOLLENHOVEN, R. F. Rituximab vs anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. **Scand J Rheumatol**, London, v. 42, n. 3, p. 190-5, 2013.

CHEN, Y. F. et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. **Health Technol Assess** [S.I.], v. 10, n. 42, p. iii-iv, xi-xiii, 1-229, Nov 2006.

CHOY, E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v. 51, Suppl 5, p. 3-11, 2012.

DA MOTA, L. M. et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol** [S.I.], v. 51, n. 3, p. 199-219, May-Jun 2011.

DA MOTA, L. M. et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol** [S.I.], v. 52, n. 2, p. 152-74, Mar-Apr 2012.

DA MOTA, L. M. et al. Demographic and clinical characteristics of a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol** [S.I.], v. 50, n. 3, p. 235-48, May-Jun 2010.

DA MOTA, L. M. et al. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. **Clin Rheumatol** [S.I.], v. 34 Suppl 1, p. S29-44, Mar 2015.

DEL RINCON, I. et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol** [S.I.], v. 66, n. 2, p. 264-72, Feb 2014.

DIXON, W. G. et al. Immediate and delayed impact of oral glucocorticoid therapy on risk of serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control analysis. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 71, n. 7, p. 1128-33, Jul 2012.

EMAMIKIA, S. et al. Induction maintenance with tumour necrosis factor-inhibitor combination therapy with discontinuation versus methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of efficacy in randomised controlled trials. **RMD Open**. 2016 Sep 6;2(2):e000323. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000323. eCollection 2016.

EMERY, P. Rituxmab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative

effectiveness study. **Ann Rheum Dis**. 2015 Jun;74(6):979-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203993. Epub 2014 Jan 17.

EMERY, P. et al. Biologic and oral disease-modifying antirheumatic drug monotherapy in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, London, v. 72, n. 12, p. 1897-904, Dec. 2013.

EMERY, P. et al. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naive patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 76, n. 1, p. 96-104, Jan 2017.

EMERY, P. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate responders (SERENE)). **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 69, n. 9, p. 1629-35, Sep 2010.

EMERY, P. et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)): **Ann Rheum Dis**, London, v. 70, n. 8, p. 1519, Aug. 2011.

EMERY, P. et al. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period. **Ann Rheum Dis**, London, v. 74, n. 1, p. 19-26, Jan. 2015.

EMERY, P. *et al.* Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 74, n. 6, p. 979-84, Jun 2015.

FAFÁ, B. P. et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. **Clin Rheumatol**, Germany, v. 34, n. 5, p. 921-7, May 2015.

FAVALLI EG, BIGGIOGGERO M, MARCHESONI A, MERONI PL. Survival on treatment with second-line biologic therapy: a cohort study comparing cycling and swap strategies. **Rheumatology (Oxford)**. 2014 Sep;53(9):1664-8. doi: 10.1093/rheumatology/keu158. Epub 2014 Apr 12. Erratum in: **Rheumatology (Oxford)**. 2015 Jul;54(7):1337.

FAVALLI, E. G. et al. Change Over Time in the Pattern of Clinical Response to First-line Biologic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: **Observational Data in a Real-life Setting**. **J Rheumatol** [S.I.], v. 44, n. 2, p. 262-263, Feb 2017.

FAVALLI, E. G. et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. **Arthritis Care Res** (Hoboken) [S.I.], v. 68, n. 4, p. 432-9, Apr 2016.

FAVALLI, E. G. et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registro. **Arthritis Care & Res**, Roboken, v. 68, n. 4, p. 432-9, April, 2016.

FAVALLI, E. G. ; BECCIOLINE, A. ; MERONI, P. L. Change Over Time in the Pattern of Clinical Response to First-line Biologic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: Observational Data in a Real-life Setting. **J Rheumatol**, Toronto, v. 44, n. 2, p. 262-3, Feb. 2017.

FELSON, D. T. et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 38, n. 6, p. 727-35, Jun. 1995.

FINCKH, A. et al. Physicians of the Swiss Clinical Quality Management Program for Rheumatoid Arthritis. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 56, n. 5, p. 1417-23, May, 2007.

- FIRESTEIN, G. S. The disease formerly known as rheumatoid arthritis. **Arthritis Res Ther**, v. 16, n. 3, p. 114, 2014.
- FLEISCHMANN, R. et al.. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. **RMD Open**. 2016 Jul 6;2(2):e000262. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000262. eCollection 2016.
- FRAZIER-MIRONER, A. et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line bioterapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. **Joint Bone Spine [S.I.]**, v. 81, n. 4, p. 352-9, Jul 2014.
- GABAY, C. et al. Effectiveness of biologic DMARDs in monotherapy versus in combination with synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: data from the Swiss Clinical Quality Management Registry. **Rheumatology**, Oxford, v. 54, n. 9, p. 1664-72, Sep. 2015.
- GABAY, C. et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. **Lancet [S.I.]**, v. 381, n. 9877, p. 1541-50, May 04 2013.
- GENOVESE, M. C. et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. **N Engl J Med**, London, v. 353, n. 11, p. 1114-23, 2005.
- GOMEZ-REINO, J. J. et al. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. **Arthritis Res Ther [S.I.]**, v. 8, n. 1, p. R29, 2006.
- GÓMEZ-REINO, J. J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. **Arthritis Rheum**, Atlanta v. 48, n. 8, p. 2122-7, Aug. 2003.
- GOTTENBERG, J. E. et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, Chicago, v. 316, n. 11, p. 1172-80, Sep. 2016.
- HARROLD, L. R. et al. Comparative effectiveness and safety of rituximab versus subsequent anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis with prior exposure to anti-tumor necrosis factor therapies in the United States Corrona registry. **Arthritis Res Ther [S.I.]**, v. 17, p. 256, Sep 18 2015.
- HARROLD, L. R. et al. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. **Ann Rheum Dis**, London, v. 74, n. 2, p. 430-6, Feb. 2015.
- HETLAND, M. L. et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 62, n. 1, p. 22-32, Jan. 2010.
- HETLAND, M. L. et al. Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). **Scand J Rheumatol**, London, v. 34, n. 1, p. 40-4, 2005.
- HIRABARA, S. et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. **Clin Rheumatol [S.I.]**, v. 33, n. 9, p. 1247-54, Sep 2014.
- HOROWITZ, D. L.; FURIE, R. Belimumab is approved by the FDA: what more do we need to know to optimize decision making? **Curr Rheumatol Rep**, Philadelphia, v.14, n.4, p. 318-23, Aug. 2012.

- HYRICH, K. L. et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.
- IANNONE, F. et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. **J Rheumatol**. Toronto, v. 39, n. 6, p. 1179-84, Jun. 2012.
- JANI, M. et al. Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol**, Malden, v. 67, p. 8, p. 2011-9, 2015.
- JANI, M. et al. Detection of anti-drug antibodies using a bridging ELISA compared with radioimmunoassay in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients with random drug levels. **Rheumatology** (Oxford) [S.I.], v. 55, n. 11, p. 2050-2055, Nov 2016.
- KIHARA, M. et al. Use and effectiveness of tocilizumab among patients with rheumatoid arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register for rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, Germany, v. 36, n. 2, p. 241-50, Feb. 2017.
- LAURINDO, I. M. M. et al. Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. Sociedade Brasileira de Reumatologia. **Rev Bras Reumatol**, v. 44. n. 6. p. 435- 42, 2004.
- LEON, L. et al. Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice **Scand J Rheumatol**, London, v. 45, n. 6, p. 456-60, Nov. 2016.
- LEQUERRÉ, T. et al. Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers. **Joint Bone Spine**, Paris, v. 82, n. 5, p. 330-7, Oct. 2015.
- LIPSKER, D.; LENORMAND, C. Indications and modes of use for interleukin (IL)-1 antagonists in inflammatory dermatosis: a new therapeutic approach to immune-mediated inflammatory diseases. **Ann Dermatol Venereol**, London, v.139, n. 6-7, p. 459-67, Jun. 2012.
- MANDERS, S. et al. Cost effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial. **Arthritis Res Ther**. 2015 May 22;17:134. doi: 10.1186/s13075-015-0630-5.
- MARKATSELI, T. E. et al. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, Italy,, v. 30, n. 1, p. 31-8, Jan./Feb. 2012.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, England, v. 365, n. 23, p. 2205-19, Dec. 2011.
- MERRILL, J. T. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 62, n.1, p. 222-33, Jan. 2010.
- MORELAND, L. W. et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 64, n. 9, p. 2824-35, Sep. 2010.
- MOTA, L. M. et al. Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**. São Paulo, v. 52, n. 2, p. 152-74, mar./abr. 2012.
- MOTA, L. M. et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, São Paulo, v. 51, n. 3, p. 199-219, maio/jun. 2011.
- NAM, J.L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. **Ann Rheum Dis**.v.69, n.6, p.976-986, 2010.

NEOVIUS, M. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Ann Rheum Dis**, London, v. 74, n. 2, p. 354-60, Feb. 2015.

NICE. **Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198)**. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta247/resources/tocilizumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-198-82600436098501>>. Acesso em: 20 fev. 2017.

NOACK M, MIOSSEC P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. **Semin Immunopathol**. 2017 Jun;39(4):365-383. doi: 10.1007/s00281-017-0619-z. Epub 2017. Feb 17. Review. PubMed PMID: 28213794.

O'DELL, J. R. et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. **N Engl J Med**, London, v. 369, n. 4, p. 307-18, 2013.

O'DELL, J. R. et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis: results from a two-year randomized, double-blind trial. **Arthritis Rheum [S.I.]**, v. 65, n. 8, p. 1985-94, Aug 2013.

PAGEAU, S. C. Denosumab. **MAbs**, Austin, v. 1, n. 3, p. 210-5, May/Jun. 2009.

PASCART, T. et al. Comparative efficacy of tocilizumab, abatacept and rituximab after non-TNF inhibitor failure: results from a multicentre study. **Int J Rheum Dis**, Oxford, v. 19, n. 11, p. 1093-102, Nov. 2016.

PATHOGENETIC insights from the treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet [S.I.]**, v. 389, n. 10086, p. 2328-2337, Jun 10 2017.

PAVELKA, K. et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, Italy, v.27, n. 6, Nov./Dec. 2009.

PORTER, D. et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. **Lancet**, London, v. 388, n. 10041, p. 239-47, 2016.

PROFT, F. et al. [Safety and efficacy of off-label use of biologic therapies in patients with inflammatory rheumatic diseases refractory to standard of care therapy : Data from a nationwide German registry (GRAID2)]. **Z Rheumatol [S.I.]**, Jun 06 2017.

RAMOS-CASALS, M. et al. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. **Medicine (Baltimore)**, Baltimore, v. 87, n. 6, p. 345-64, Nov, 2008.

Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas **BIOBADABRASIL**. Relatório de 31/12/2013. Disponível em:<
<https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>

RÉMY, A. et al. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, v. 29, n. 1, p. 96-103, Jan./Feb. 2011.

ROSMAN, Z. et al. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. **BMC Med [S.I.]**, v. 11, p. 88, Apr 04 2013.

ROSMAN, Z.; SHOENFELD, Y.; ZANDMAN-GODDARD, G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. **BMC Med**, London, v. 4, p. 11-88, Apr. 2013.

SCHIFF, M. H. et al. Rheumatoid arthritis secondary non-responders to TNF can attain an efficacious and safe response by switching to certolizumab pegol: a phase IV, randomised, multicentre, double-blind, 12-week study, followed by a 12-week open-label phase. **Ann Rheum Dis**, London, v. 73, n. 12,

p. 2174-7, Dec. 2014.

SCHIFF, M. et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. **Ann Rheum Dis**, London, v. 67, n. 8, p. 1096-103, Aug. 2008.

SCHIFF, M. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 73, n. 1, p. 86-94, Jan 2014.

SENNA, E. R. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol** [S.I.], v. 31, n. 3, p. 594-7, Mar 2004.

SINGH, J. A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res**, Hoboken, v. 64, n. 5, p. 625-39, May 2012.

SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care Res**, Hoboken, v. 68, n. 1, p. 1-25, Jan. 2016.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 76, n. 6, p. 960-977, Jun 2017.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 73, n. 3, p. 492-509, Mar 2014.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 69, n. 6, p. 964-75, Jun 2010.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 76, n. 6, p. 960-977, Jun 2017.

SMOLEN, J. S. et al. GO-AFTER study investigators. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. **Lancet**, London, v. 374, n. 9685, p. 210-21, Jul. 2009.

SMOLEN, J. S. et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. **Lancet** [S.I.], v. 388, n. 10061, p. 2763-2774, Dec 03 2016.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Lancet** [S.I.], May 3 2016.

SMOLEN, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. **Ann Rheum Dis**, London; v. 75, n. 1, p. 3-15, Jan. 2016.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis**, London, v. 69, n. 6, p. 964-75, Jun. 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Comitê Científico Biobadabrazil. **Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas**, protocolo, versão 1.0, agosto de 2008.

SOKKA, T. et al. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, Italy, v.21, n. suppl 31, p. S146-53, 2003.

SOLIMAN, M. M. et al. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Care Res (Hoboken)** [S.I.], v. 64, n. 8, p. 1108-15, Aug 2012.

SOUTO, A; MANEIRO, J. R; GÓMEZ-REINO, J. J. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care database. **Rheumatology**, Oxford, v. 55, n.3, p. 523-34, Mar. 2016.

SULLIVAN, S. D. et al. Economic consequences of sequencing biologics in rheumatoid arthritis: a systematic review. **J Med Econ**, Richmond, v. 16, n. 3, p. 391-6, 2013.

TAK, P. P. et al. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. **Ann Rheum Dis**, London, v. 70, n. 1, p. 39-46, Jan. 2011.

TEITSMA XM, tl al. Tocilizumab as monotherapy or combination therapy for treating active rheumatoid arthritis: a meta-analysis of efficacy and safety reported in randomized controlled trials. **Arthritis Res Ther**. 2016 Sep 22;18(1):211.

TITTON, D. C. et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. **Rev Bras Reum**, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 152-60, mar./abr 2011.

TORRENTE-SEGARRA V. et al. VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist. **Reumatol Clin**. 2016 Nov - Dec;12(6):319-322. doi: 10.1016/j.reuma.2015.11.019. Epub 2016 Jan 29. English, Spanish. PubMed PMID: 26831256.

TRAYNOR, K. New drug and biological product approvals, 2011. **Am J Health Syst Pharm** [S.I.], v. 69, n. 3, p. 180-2, Feb 01 2012.

UPCHURCH, K. S.; KAY, J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, Oxford, v. 51, n. suppl 6, p vi28-36, Dec. 2012.

USNAYO, M. J. et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol** [S.I.], v. 51, n. 5, p. 474-83, Sep-Oct 2011.

VALIM, V. et al. Recommendations for the treatment of Sjogren's syndrome. **Rev Bras Reumatol** [S.I.], v. 55, n. 5, p. 446-57, Sep-Oct 2015.

VAN GESTEL, A. M. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 39, n. 1, p. 34-40, Jan. 1996.

VAN SIJL, A. M. et al. Myocardial infarction after rituximab treatment for rheumatoid arthritis: Is there a link? **Curr Pharm Des** [S.I.], v. 20, n. 4, p. 496-9, 2014.

VAN VOLLENHOVEN R. et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. **Ann Rheum Dis**. 2013 Sep 1;72(9):1496-502.

VAN VOLLENHOVEN, R. F, ASKLING, J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. **Clin Exp Rheumatol**, Pisa, Italy, v. 23, n. 5, suppl 39, p. S195-200, 2005.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and

hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot Trial): 1-year results of a randomized trial. **Lancet**, London, v. 374, n. 9688, p. 459-66, 2009.

VERSCHUEREN, P. et al. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. **Ann Rheum Dis**, London, v. 74, p. 27-34, 2015.

VERSCHUEREN, P. et al. Patients lacking classical poor prognostic markers might also benefit from a step-down glucocorticoid bridging scheme in early rheumatoid arthritis: week 16 results from the randomized multicenter CareRA trial. **Arthritis Res Ther** [S.I.], v. 17, p. 97, Apr 09 2015.

VISSER, K.; VAN DER HEIJDE, D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. **Ann Rheum Dis** [S.I.], v. 68, n. 7, p. 1094-9, Jul 2009.

WATSON, K. et al. The British Society for Rheumatology biologics register. **Ann Rheum Dis**, London, v. 64, suppl 4, p. iv42-3, 2005.

WEINBLATT, M. E. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. **Arthritis Rheum** [S.I.], v. 65, n. 1, p. 28-38, Jan 2013.

WESTHOVENS, R. et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. **Ann Rheum Dis**, London, v. 68, n. 12, p. 18870-7, Dec. 2009.

WESTHOVENS, R. et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. **J Rheumatol** [S.I.], v. 36, n. 4, p. 736-42, Apr 2009.

YONEKURA, C. L. et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoracao de Terapias Biologicas - BiobadaBrasil). **Rev Bras Reumatol Engl Ed** [S.I.], Jul 21 2017.

YOO DH, SUH CH, SHIM SC, JEKA S, MOLINA FFC, HRYCAJ P, WILAND P, LEE EY, MEDINA-RODRIGUEZ F. et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Up to Two Courses of the Rituximab Biosimilar CT-P10 Versus Innovator Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results up to Week 72 of a Phase I Randomized Controlled Trial. **BioDrugs**. 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s40259-017-0232-7. [

ZINK, A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. **Ann Rheum Dis**. 2009 Aug;68(8):1240-6. doi: 10.1136/ard.2008.091926. Epub 2008 Jul 22. Review. PubMed PMID: 18647854.

ZINK, A. et al. European biologics registers: methodology, selected results and perspectives. **Ann Rheum Dis**, London, v. 68, n. 8, p. 1240-6, Aug. 2009.

ZINK, A. et al. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. **Ann Rheum Dis**, London, v. 60, n. 3, p. 199-206, Mar. 2001.

ANEXOS

ANEXO A – Diagnóstico da Artrite Reumatoide ACR/EULAR

Critérios ACR / EULAR (American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism) de 2010

| Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR | |
|--|---|
| Envolvimento articular ^A | |
| 1 grande articulação ^B | 0 |
| 2-10 grandes articulações | 1 |
| 1-3 pequenas ^C articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) | 2 |
| 4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações) | 3 |
| >10 articulações ^D (pelo menos uma pequena articulação) | 5 |
| Sorologia ^E (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação) | |
| FR negativo <u>e</u> AACP negativo | 0 |
| FR positivo em título baixo <u>ou</u> AACP positivo em título baixo | 2 |
| FR positivo em título alto <u>ou</u> AACP positivo em título alto | 3 |
| Provas de fase aguda ^F (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação) | |
| PCR normal <u>e</u> VHS normal | 0 |
| PCR anormal <u>ou</u> VHS anormal | 1 |
| Duração dos sintomas ^G | |
| < 6 semanas | 0 |
| ≥ 6 semanas | 1 |

^AO envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídas da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.

^BSão consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

^CSão consideradas pequenas articulações: punhos, MTCF, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

^DNesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionados em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

^ENegativo refere-se a valores (Unidade Internacional-UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como "positivo em título baixo".

^FNormal / anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (*Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas*).

^GDuração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR = fator reumatoide; AACP = anticorpos antiproteína/ peptídeo citrulinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

ANEXO B - Índices compostos de atividade de doença (ICAD)

Cálculo e valor total dos índices compostos da atividade de doença (ICAD)

| Elementos | SDAI | CDAI | DAS28 (com 4 variáveis) |
|--|-----------------------|---------------------|--|
| Contagem de articulações edemaciadas | (0-28) Soma simples | (0-28) Soma simples | Raiz quadrada da soma simples |
| Contagem de articulações dolorosas | (0-28) Soma simples | (0-28) Soma simples | Raiz quadrada da soma simples |
| Reagentes de fase aguda | PCR (0,1 - 10 mg/dL) | — | VHS 2-100 mm ou PCR 0,1-10 mg/dL transformação logarítmica |
| Avaliação global saúde (Paciente) | — | — | 0-100 mm |
| Avaliação de atividade de doença (Paciente) | (0-10 cm) | (0-10 cm) | — |
| Avaliação de atividade de doença (Avaliador) | (0-10 cm) | (0-10 cm) | — |
| Índice total (Variação do índice) | Soma simples (0,1-86) | Soma simples (0-76) | Requer inserir o número na calculadora (0,49-9,07) |

SDAI: Índice simplificado de atividade de doença; CDAI: Índice clínico de atividade de doença; DAS28: Índice de atividade de doença (28 articulações); PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação. Assumindo uma variação entre 2 e 100 mm/h para a VHS e entre 0,1 e 10 mg/dL para a PCR.

Fonte: Rev. Bras. Reumatol. vol.51 no.3 São Paulo May/June 2011 . Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide

**ANEXO C - AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL Health Assessment
Questionnaire - HAQ (0 a 3)**

| | Atividade | Sem dificuldade | Com alguma dificuldade | Com muita dificuldade | Incapaz de fazer |
|----|--|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| 1 | Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas? | | | | |
| 2 | Lavar sua cabeça e os seus cabelos? | | | | |
| 3 | Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços? | | | | |
| 4 | Deitar-se e levantar-se da cama? | | | | |
| 5 | Cortar um pedaço de carne? | | | | |
| 6 | Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água? | | | | |
| 7 | Abrir um saco de leite comum? | | | | |
| 8 | Caminhar em lugares planos? | | | | |
| 9 | Subir cinco degraus? | | | | |
| 10 | Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho? | | | | |
| 11 | Tomar um banho de chuveiro? | | | | |
| 12 | Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário? | | | | |
| 13 | Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça? | | | | |
| 14 | Curvar-se para pegar suas roupas no chão? | | | | |
| 15 | Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô? | | | | |
| 16 | Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos? | | | | |
| 17 | Abrir e fechar torneiras? | | | | |
| 18 | Fazer compras na redondeza onde mora? | | | | |
| 19 | Entrar e sair de um ônibus? | | | | |
| 20 | Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água? | | | | |

ANEXO D – Autorização da Pesquisa CCS - UFES



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 10 de dezembro de 2009.

Da: Profa. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof^a. Valéria Valim Cristo
Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas”**.

Senhora Pesquisadora,

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa n^o. 191/09 intitulado: **“Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas”** e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 09 de dezembro de 2009.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde n^o 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,

Prof^a Dra Ethel Leonor Noia Maciel
COORDENADORA
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

ANEXO E – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



BIOBADABRASIL

Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Protocolo aprovado pelo Comitê de Ética do centro _____ na data _____, ata número _____.

Centro: _____

Promotor do Registro: SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

Por favor, comprove que entende todos os pontos deste documento e confirme com o médico que lhe propôs participar deste registro toda a informação que precise.

Qual é o objetivo deste registro – BIOBADABRASIL?

O objetivo deste registro é conhecer melhor os medicamentos de recente comercialização que se utilizam para tratar doenças reumáticas. Vamos investigar quais são as causas que levam à suspensão do tratamento. Às vezes, os pacientes não toleram, outras vezes este medicamentos produzem alterações na análise do sangue, sobretudo quando o medicamento é administrado durante períodos prolongados de tempo.

Por que você foi eleito?

Pede-se para você participar porque o centro em que você recebe tratamento foi selecionado. Os pacientes com doenças que precisam receber estes tratamentos podem e deveriam ser incluídos neste registro.

Tenho que participar do registro?

Sua participação neste registro é muito importante, mas também voluntária. Você pode se negar a participar ou retirar-se em qualquer momento sem que isso repercuta em sua relação médico-paciente.

Participar do registro influirá no tratamento que recebo?

Não. Participe ou não, você receberá exatamente o mesmo tratamento.

Em que consiste minha participação? Que benefícios e que riscos tenho ao participar deste registro?

A única diferença com respeito aos pacientes que, estando em sua mesma situação, não participa do BIOBADABRASIL, é que você receberá uma chamada telefônica da Sociedade Brasileira de Reumatologia uma vez ao ano, muito rápida, unicamente para que nos informe de seu estado geral de saúde no último ano, independentemente de que siga ou não com os tratamentos. Para isto necessitamos que nos informe seus telefones de contato.

Este estudo, a princípio não tem fixado prazo de término.

Confidencialidade

Em todo momento, a informação que se recorra neste registro se manterá anônima para as pessoas que realizem as análises dos dados, ou que escrevam relatórios ou artigos científicos.

Alguns dados do seu prontuário serão introduzidos pelo seu médico em uma base de dados de propriedade da Sociedade Brasileira de Reumatologia, que será o órgão que analisará dos dados.

Monitores da Sociedade Brasileira de Reumatologia, ou contratados por ela, terão acesso aos dados para comprovar se a informação que foi introduzida na base de dados é fidedigna e se corresponde aos dados de sua história clínica.

Seus dados pessoais serão utilizados unicamente para conhecer cada ano seu estado de saúde. Em nenhum caso os cederemos a terceiros. Você terá direito ao acesso, retificação e cancelamento de seus dados em qualquer momento, para isto seguiremos as

recomendações com respeito à confidencialidade da Comissão Nacional de Saúde, Resolução nº 196, 1996.

Financiamento do Registro

A manutenção de um registro destas características é muito caro, por isso a Sociedade Brasileira de Reumatologia tem solicitado ajuda financeira à indústria farmacêutica. Nenhum dos laboratórios tem acesso aos dados pessoais dos pacientes seguidos pelo registro, nem sequer aos dados não analisados, somente aos relatos que a Sociedade Brasileira de Reumatologia realiza periodicamente – a que todo o mundo tem acesso na página *web* do projeto (www.reumatologia.com.br).

Pessoas de contato

Por favor, não deixe de perguntar ao seu médico do estudo sobre qualquer dúvida que tenha ou se deseja ter maior informação, o Dr (a). _____, no telefone _____.

Também pode entrar em contato, em qualquer momento, com a Sociedade Brasileira de Reumatologia no telefone (11) 3289-7165, para conhecer qualquer dado sobre o BIOBADABRASIL.

ANEXO F – Ficha de coleta de dados do BIOBADABRASIL

| Ficha coleta de dados | | | |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Nome: | | | |
| Idade: | | | |
| Sexo: | | | |
| Procedência: | | | |
| FR: POSITIVO | <input type="checkbox"/> | TITULO _____ | NEGATIVO <input type="checkbox"/> |
| CID: _____ | | | |
| DAS28: < =2,6 | <input type="checkbox"/> | >2,6- 3,2 | <input type="checkbox"/> |
| | | > 3,2- 5,1 | <input type="checkbox"/> |
| | | > 5,1 | <input type="checkbox"/> |
| Biológico 1: Início | Fim | Motivo: Ineficácia 1 ^a | <input type="checkbox"/> |
| | | Perda de eficácia | <input type="checkbox"/> |
| | | Evento Adverso | <input type="checkbox"/> |
| | | Outro | <input type="checkbox"/> |
| Biológico 2: Início | Fim | Motivo: Ineficácia 1 ^a | <input type="checkbox"/> |
| | | Perda de eficácia | <input type="checkbox"/> |
| | | Evento Adverso | <input type="checkbox"/> |
| | | Outro | <input type="checkbox"/> |
| Biológico 3: Início | Fim | Motivo: Ineficácia 1 ^a | <input type="checkbox"/> |
| | | Perda de eficácia | <input type="checkbox"/> |
| | | Evento Adverso | <input type="checkbox"/> |
| | | Outro | <input type="checkbox"/> |