

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

BÁRBARA PETRONETTO FAFÁ

**SOBREVIDA E CAUSAS DE DESCONTINUIDADE DO PRIMEIRO
ANTI TNF NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE COMPARADO COM
ARTRITE REUMATOIDE: ANÁLISE DO BIOBADABRASIL**

VITÓRIA

2014



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

BÁRBARA PETRONETTO FAFÁ

**SOBREVIDA E CAUSAS DE DESCONTINUIDADE DO PRIMEIRO
ANTI TNF NA ESPONDILITE ANQUILOSANTE COMPARADO COM
ARTRITE REUMATOIDE: ANÁLISE DO 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.

VITÓRIA

2014

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

Fafá, Bárbara Petronetto, 1985--

F111s Sobrevida e causas de descontinuidade do primeiro anti tnf
na Espondilite Anquilosante comparado com Artrite Reumatoide:
análise do BiobadaBrasil / Bárbara Petronetto Fafá. – 2014.

83 f. : il.

Orientadora: Valéria Valim.

Dissertação (Mestrado Profissional em Medicina) –
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da
Saúde.

1. Espondilite Anquilosante. 2. Artrite Reumatoide. 3. Terapia
biológica. 4. Sobrevida. 5. Anti TNF. I. Valim, Valéria. II.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da
Saúde. III. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM MEDICINA**

**SOBREVIDA E CAUSAS DE DESCONTINUIDADE DO PRIMEIRO ANTI TNF NA
ESPONDILITE ANQUILOSANTE COMPARADO COM ARTRITE REUMATOIDE: ANÁLISE
DO BIOBADABRASIL**

Bárbara Petronetto Fafá

**Dissertação submetida à Coordenação do Mestrado Profissional em
Medicina associado à Residência Médica do Centro de Ciências da
Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para a
obtenção do Título de Mestre.**

Avaliada em 16/06/2014 por:

Prof^a. Dr^a. Valéria Valim – Orientadora - UFES

Prof^a. Dr^a. Eliana Zandonade - UFES

Prof^a. Dr^a. Mirhelen Mendes de Abreu - UFSCar

AGRADECIMENTOS

Desde já, toda forma de agradecimento, neste momento, é ínfima diante de tanto incentivo e dedicação àqueles que se fizeram presentes, nesta etapa da minha vida. Agradeço, em primeiro lugar, a Deus, que desde sempre me revelou a vontade de ajudar ao próximo dando-me oportunidade, aos 17 anos de idade, de entender o sentido, a responsabilidade e a grandeza de cuidar das pessoas. Não me canso de agradecer tudo que Ele fez por mim e a forma como guiou meus passos, até aqui.

Ao meu esposo, Felipe Pavesi, o maior incentivador dos meus sonhos, que tantas vezes soube me esperar. Renunciou a diversos momentos de lazer, sem nenhuma cobrança e, ao contrário, sempre dedicado, com gestos e palavras de incentivo mesmo nos momentos mais difíceis. Tudo que passamos juntos só aumentou a minha admiração e uniu ainda mais nossas vidas.

Meus pais, Mari e Ronaldo, que estiveram sempre ao meu lado e me mostraram a força e o valor do estudo na conquista dos objetivos. Não estaria hoje agradecendo se não fosse a dedicação que tiveram por mim durante todos esses anos. Amo vocês, e tudo que tenho e sou dedico a você mãe e a você pai.

Minhas irmãs, Bruna e Mariana, que conseguem saber tudo que passa em minha vida mesmo sem precisar dizer uma palavra. Tenham certeza que mesmo distante vocês me ajudaram muito.

A minha orientadora, Profa. Dra. Valéria Valim, que nesses dois anos e meio esteve ao meu lado de forma integral. Uma profissional exemplar e dedicada, que não mede esforços para incentivar o aprendizado em todas as circunstâncias. Serei eternamente grata por tudo o que fez por mim.

Agradeço ao Prof. Dr. David C. Tilton, investigador principal do BiobadaBrasil, que me confiou a oportunidade de usufruir dos dados deste importante estudo coordenado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia.

A Profa. Eliana Zandonade, pelo apoio desde a idealização do projeto, com a admirável paciência para formulação de ideias quanto ao melhor desenvolvimento

das análises, esclarecendo dúvidas sempre nos momentos necessários.

Minhas amigas, Raquel e Laiza, que viveram comigo diversas incertezas. Minhas conselheiras e também incentivadoras desta conquista. Vocês são meu espelho.

Por fim, obrigada todas as pessoas que, de certa forma, contribuíram para o meu crescimento. Ivete, Arnóbio, Vinícius e Laura, obrigada pelo acolhimento.

RESUMO

Introdução: A sobrevida do tratamento com agentes biológicos pode ser influenciada por muitos fatores e parece ser diferente entre as diversas doenças reumáticas e entre os diferentes agentes biológicos.

Objetivo: Comparar a sobrevida e causas de descontinuidade do tratamento com anti fator de necrose tumoral (anti TNF) na espondilite anquilosante (EA) com a artrite reumatoide (AR).

Métodos: Coorte de base populacional, de pacientes do Registro Brasileiro de Terapia Biológica em Doença Reumáticas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (BiobadaBrasil), com diagnóstico de EA e AR, incluídos no banco entre janeiro de 2008 e dezembro de 2013. O tempo de observação foi de até 4 anos após a introdução do primeiro tratamento. Sexo, idade, duração da doença, comorbidades e tratamentos concomitantes foram analisados. Curva de Kaplan-Meier, Chi-quadrado, testes Kruskal-Wallis e Wilcoxon-Mann-Whitney e regressão de Cox foram utilizados quando apropriado. Valor de $p \leq 0,05$ foi considerado significativo.

Resultados: Foram incluídos 1303 pacientes, 67,2% mulheres, $50,5 \pm 12,6$ anos de idade, sendo 372 (28,5%) com EA e 931 (71,5%) com AR. Quanto a classe da terapia biológica anti TNF, 38,7% ($n = 504$) usava infliximabe (IFX), 34,9% ($n = 455$) adalimumabe (ADA) e 26,4% ($n = 344$) etanercepte (ETA). Pacientes com EA tiveram maior taxa de retenção (82,3 % vs 67,3%; $p \leq 0,001$) e maior sobrevida em meses ($63,1 \pm 1,45$, CI = 60,2 – 65,9 vs. $47,5 \pm 0,95$, CI = 45,6 – 49,4 meses; $p \leq 0,001$). Pacientes com EA tiveram menor risco de interromper tratamento anti TNF (Odds = 0,455, $p < 0,001$), independente do sexo e da idade. A interrupção por ineficácia (6,2% vs 15,8% , $p < 0,001$) e eventos adversos graves (5,9% vs 11,3% , $P.003$) foram menores na EA. A curva de sobrevida dos três anti TNF foi semelhante nos pacientes com EA. Na AR, o ETA apresentou maior taxa de retenção em comparação ao ADA e IFX. O risco de interrupção do ETA foi menor que o IFX (HR = 0,72 (IC = 0,53 - 0,96). Idade, sexo, uso de medicamentos concomitantes, atividade da doença, duração da doença, HLA B27 e fator

reumatoide não foram associados com descontinuidade do tratamento nas duas doenças.

Conclusão: Pacientes com EA tem maior sobrevida de tratamento com anti TNF independente do sexo e da idade. Também apresentam menor taxa de eventos adversos graves e parece estar relacionado ao mecanismo da doença, uma vez que possuem uma menor taxa de ineficácia.

Palavras-chave: terapia biológica, sobrevida, anti TNF, espondilite anquilosante, artrite reumatoide.

ABSTRACT

Introduction: Treatment survival with biological therapy may be influenced by many factors and it seems to be different among various rheumatic diseases and biological agents.

Objective: To compare the survival and causes of the discontinuation of anti-tumoral necrosis factor (anti TNF) therapy in Ankylosing Spondylitis (AS) with Rheumatoid Arthritis (RA).

Methods: A population-based cohort of AS and RA patients from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (BiobadaBrasil) included between 2008-2013. The observation time was up to 4 years following the introduction of the first treatment. Sex, age, disease duration, disease activity, comorbidities and concomitant therapies were assessed. Kaplan-Meier curve, Chi-square, Kruskal-Wallis and Wilcoxon-Mann-Whitney tests and Cox regression were used whenever appropriated. The p value < 0.05 was considered significant.

Results: 1.303 patients were included, 67.2% were women, 50.5 ± 12.6 years old, 372 (28.5%) had AS and 931 (71.5%) had RA. As to the biological class of their anti TNF therapy, 38.7% (n = 504) used infliximabe (IFX), 34.9% (n = 455) used adalimumabe (ADA) and 26.4% (n = 344) used etanercepte (ETA). Patients with AS had higher retention rate (82.3 % vs 67.3%; p ≤ 0.001) and higher survival (42.67 ± 0.67, CI = 41.34-43.99 vs. 36.83 ± 0.54, CI = 35.77-37.89 months; p ≤ 0.001). Patients with SA have half risk of anti TNF discontinuation (odds = 0.455, p<0.001), regardless of sex and age. Discontinuation due to ineffectiveness (6.2% vs 15.8%, p<0.001) and adverse event (5.9% vs. 11.3%, p.003) was smaller in AS. Survival was similar to all 3 anti TNF for SA. The RA showed best retention rate for ETA compared to ADA and IFX in the RA. The risk of ETA discontinuation was lower than the IFX (HR = 0.72 (IC= 0.53-0.96). Age, sex, medication, disease activity, disease duration, HLA B27 and rheumatoid factor were not associated with treatment discontinuity in both disease.

Conclusion: AS patients have higher survival by treatment with anti TNF independent of sex and age. They also have a lower rate of serious adverse events and seem to be related to the disease mechanism, since they have a lower rate of inefficiency.

Key-words: biological therapy, survival, anti TNF, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Mecanismo de ação do fator de necrose tumoral.....	18
Figura 2 -	Sobrevida do Anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide.....	40
Figura 3 -	Sobrevida dos três anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Clínicas da Espondilite Anquilosante e da Artrite Reumatoide.....	39
Tabela 2 - Taxa de retenção, tempo de sobrevida e causas de descontinuidade dos anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide.....	40
Tabela 3 - Regressão de COX e risco de descontinuidade dos anti TNF por evento adverso e ineficácia na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide.....	41
Tabela 4 - Comparação entre os fatores que interferem na suspensão da terapia biológica entre pacientes com Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatoide.....	42
Tabela 5 - Risco independente de interrupção da terapia biológica de acordo o diagnóstico.....	42
Tabela 6 - Taxa de retenção entre homens.....	43
Tabela 7 - Análise de regressão logística para comparar os fatores de risco que influenciam na suspensão da terapia em pacientes com Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatoide.....	43

LISTA DE SIGLAS

- **Adalimumabe (ADA)**
- **Antígeno Leucocitário Humano (HLA)**
- ***American College of Rheumatology (ACR)***
- **Anti inflamatórios não esteroidais (AINE)**
- **Artrite Reumatoide (AR)**
- ***Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)***
- ***Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)***
- ***Disease Activity Score 28 (DAS 28)***
- **Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD)**
- **Etanercepte (ETA)**
- **Espondiloartropatias (EAp)**
- **European League Against Rheumatism (EULAR)**
- **Fator de Necrose Tumoral (TNF)**
- **Fator Reumatoide (FR)**
- ***Food and Drug Administration (FDA)***
- ***Health Assessment Questionnaire (HAQ)***
- **Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM)**
- **Índice Composto de Atividade da Doença (ICAD)**
- **Infliximabe (IFX)**
- **Interfalangeanas (IF)**

- **Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)**
- **Metacarpofalangeanas (MCF)**
- **Metatarsofalangeanas (MTF)**
- **Metotrexate (MTX)**
- **Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)**
- **Universidade Federal do Espírito Santo (UFES)**

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
1.1 TERAPIA BIOLÓGICA.....	17
1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	20
1.2.1 Critérios clínicos.....	21
1.2.2 Critério radiológico.....	21
1.3 ARTRITE REUMATOIDE.....	24
1.3.1 Envolvimento articular (0-5).....	26
1.3.2 Sorologia (0-3).....	27
1.3.3 Duração dos sintomas (0-1).....	27
1.3.4 Reagentes de fase aguda (0-1).....	27
1.4 REGISTROS EM TERAPIA BIOLÓGICA.....	29
2 OBJETIVOS.....	34
2.1 OBJETIVO GERAL.....	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
3 METODOLOGIA.....	35
4 RESULTADOS.....	37

5 DISCUSSÃO.....	44
6 CONCLUSÃO.....	51
7 REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE A.....	61
ANEXO A.....	76
ANEXO B.....	77
ANEXO C.....	78
ANEXO D.....	81
ANEXO E.....	82

1 INTRODUÇÃO

1.1 TERAPIA BIOLÓGICA

A terapia com agentes biológicos para o tratamento das doenças reumáticas foi introduzida no Brasil no ano de 2000 e trouxe novas expectativas, pois possibilitou o especialista oferecer uma nova opção terapêutica para aqueles em que o dano estrutural e o déficit funcional seriam inevitáveis (Protocolo BiobadaBrasil) versão 1.0, agosto 2008). São anticorpos monoclonais que se dirigem contra moléculas envolvidas nos diversos mecanismos do sistema imunológico e proporcionam uma alternativa aos métodos existentes de tratamento com drogas anti reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCD) e outros medicamentos imunossupressores (Rosman Z, 2013).

O tratamento de artrites inflamatórias tem sofrido um intenso progresso nos últimos anos em parte, 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 PP, 2011).

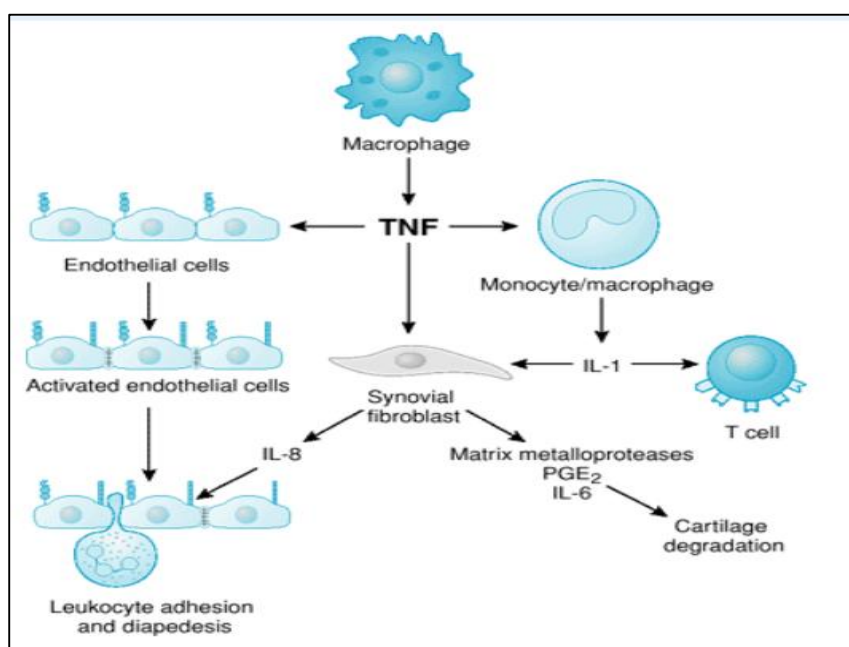
O alvos terapêuticos dos agentes biológicos compreendem: as citocinas, a co-estimulação células T, os linfócitos, os inibidores das moléculas de sinalização intracelular e os inibidores dos fatores de crescimento (McInnes IB, 2011).

Entre os inibidores das citocinas, estão os anti fator de necrose tumoral (anti TNF) (Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Certolizumabe e Golimumabe), anti IL-6 (Tocilizumabe) e anti IL-1 (Anakinra e Canakinumabe) (Upchurch KS, 2012 ; Lipsker D, 2012), sendo este último indicado para o tratamento da artrite reumatoide e criopirinopatias, porém não disponível no Brasil como drogas de primeira linha.

O TNF é uma citoquina fundamental para muitos aspectos da resposta inflamatória. Os macrófagos, mastócitos e linfócitos T ativados (especialmente células Th1) secretam o TNF - α . O TNF - α estimula os macrófagos a produzirem metabolitos citotóxicos, aumentando sua capacidade de fagocitose. Embora o estímulo inicial para a inflamação das articulações ainda permanece incerto, acredita-se que os

macrófagos secretam o TNF - α na articulação doente, o que ativa as células endoteliais, 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 feed back 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. Com o tempo ocorre hipertrofia sinovial e formação de pannus, o que leva à destruição do osso e da cartilagem articular, gerando dor e deformidade características da AR.

Figura 1 – Mecanismo de ação do fator de necrose tumoral



Fonte:<http://pharmacologycorner.c>

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

O único agente que inibe a coestimulação de células T é o Abatacepte, um anticorpo anti-CTLA 4 (Antígeno Citotóxico de Linfócitos T CD4) que age inibindo de forma competitiva a resposta de células T dependente de CD28 (células T CD4 e CD8 imaturas e não imaturas) (McInnes IB, 2011).

O Rituximabe é um agente biológico com ação nas células B (Ac monoclonal quimérico contra CD20) indicado para o tratamento de pacientes portadores de artrite reumatoide, com uma melhor resposta em pacientes que possuem fator reumatoide positivo e/ou anti-CCP positivo (Emery P, 2010). Também é indicado para pacientes portadores Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (Merrill JT, 2010) e em outras doenças reumáticas com indicação “off label” como na Síndrome de Sjögren, Crioglobulinemia e Púrpura Trombocitopênica Idiopática (Ramos-Casals M, 2008). Mais recentemente, o biológico Belimumabe, também com ação anti célula B, foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento do LES e já esta disponível no Brasil (Horowitz DL, 2012).

Entre os inibidores das moléculas de sinalização intracelular um exemplo é o Tofacitinibe, um inibidor oral dos receptores *Janus kinase* (JAK 1 e 3), aprovado em 2012 pela FDA e será em breve comercializado no Brasil (Traynor K, 2012). Entre os inibidores dos fatores de crescimento, o único disponível no Brasil é o Denosumabe, um anticorpo monoclonal inibidor do ligante RANK (receptor importante na maturação de osteoclastos) indicado para pacientes portadores de Osteoporose (Pageau SC, 2009).

O primeiro agente biológico comercializado no Brasil em 2000 foi o Infliximabe (IFX), um anticorpo anti TNF quimérico administrado de 3-5 mg/kg a cada 6 ou 8 semanas. Depois, em 2003, surgiram o Etanercepte (ETA), um anticorpo anti-receptor solúvel do TNF administrado 50 mg subcutâneo semanal e o Adalimumabe (ADA), um anticorpo anti TNF 100% humano administrado subcutâneo a cada 14 dias. Em 2006 foi comercializado o Rituximabe, administrado 1g 15/15 dias a cada 6-18 meses, 2007 o Abatacepte, com doses de 500mg, 750mg ou 1000mg endovenoso a cada 4 semanas, 2009 o Tocilizumabe, de 8mg/kg endovenoso a cada 4 semanas, 2011 o Golimumabe, um anticorpo anti TNF humano com dose 3-5 mg/kg endovenoso a cada 6-8 semanas e em 2012 o Certolizumabe, um anticorpo anti TNF pegolado de

400 mg subcutâneo nas semanas 0 e 2 seguido de 200 mg a cada 2 semanas (McInnes IB,2011), (Protocolo BiobadaBrasil versão 1.2, julho 2012).

Devido a disponibilidade no Brasil e ao fácil acesso da população aos três anti TNF comercializados inicialmente - IFX, ETA e ADA - esses agentes tornaram-se os mais indicados por especialistas para o tratamento de pacientes com espondilite anquilosante (EA) e a artrite reumatoide (AR).

1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE

As espondiloartropatias (EAp) constituem um grupo de doenças reumáticas de origem imunológica com padrão familiar, e que afetam predominantemente o esqueleto axial, podendo também acometer as articulações periféricas e enteses, principalmente dos membros inferiores. As EAp, em especial a EA, tem associação significativa com o antígeno leucocitário humano (HLA) B27 (Schiotis RE, 2008).

Em 2008, foi proposto e globalmente aceito o nome “espondiloartrites”, que enfatiza a natureza axial (“espondilo”) e periférica (“artrite”) do grupo. O conjunto das EAp compreende a espondilite anquilosante, a artrite psoriásica, a artrite reativa, as espondiloartrites indiferenciadas e as artrites associada às doenças inflamatórias do intestino, em especial a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa (Schiotis RE, 2008). A EA é o protótipo do grupo das EAp (Dougados M, 2009). Entre as doenças do grupo das EAp, a EA é a mais frequente e aquela que mais bem representa o conjunto de manifestações clássicas das EAp (Sampaio-Barros PD, 2013).

Os fatores de risco genéticos contribuem por aproximadamente 80-90% da suscetibilidade na EA (Thomas GP, 2010), sendo o principal deles o HLA-B27, uma molécula MHC classe I presente em diversas populações (Ramos M, 2002). A maior concordância entre gêmeos monozigóticos (50-75%) versus dizigóticos (15%) confirma a forte agregação familiar (Thomas GP, 2010).

O HLA-B27, geralmente presente em cerca de 90% dos pacientes com EA em populações não miscigenadas, é positivo em aproximadamente 69,5% dos pacientes brasileiros e 51% dos pacientes ibero-americanos. Esta menor frequência do HLA-

B27 está provavelmente associada à maior heterogeneidade populacional observada na América Latina (Gallinaro AL, 2010 ; Sampaio-Barros PD, 2011).

O conhecimento da fisiopatologia da doença avançou muito nos últimos anos e pode auxiliar no tratamento e seus resultados, bem como no contexto de classificação e diagnóstico. Duas citocinas são de particular interesse para a propagação e perpetuação da inflamação nas EAp (Dougados M, 2011). Em primeiro lugar, o papel chave do TNF, em associações genéticas com moléculas sinalizadoras, como demonstrado em modelos experimentais, tem sido sugerido através da eficácia dos bloqueadores do TNF no tratamento da doença (Armaka M, 2008) e em segundo lugar a interleucina 23 (IL-23), que demonstrou forte associação genética com HLA-B27, induzindo a produção desta citocina, o que pode alterar a resposta celular Th17, produzindo níveis anormais de interleucina 17 (IL-17) (DeLay ML, 2009).

Em 1984 foram propostos critérios diagnósticos para EA, os chamados Critérios de Nova York modificados (Van der Linden S, 1984), que inclui variáveis clínicas e radiológica:

1.2.1 Critérios clínicos

- a) - Dor lombar e rigidez por mais de 3 meses, que melhora com o exercício, mas não é aliviada pelo repouso;
- b) - Limitação do movimento da coluna lombar nos planos sagital e frontal; e
- c) - Limitação da expansibilidade torácica em relação aos valores normais correlacionados para idade e sexo .

1.2.2 Critério radiológico

- a) - Sacroileíte grau > 2 bilateral ou unilateral grau 3-4 .

O diagnóstico de EA é definido quando o critério radiológico é associado a pelo menos 1 critério clínico.

Posteriormente, surgiram outros critérios de classificação, o critério de Amor em 1990/1991 (Amor B, 1990) e do Grupo de Estudo Europeu de Espondiloartropatias (ESSG) (Dougados M, 1991) porém, cobriam todo espectro do grupo das EAp e

incluíam o envolvimento tanto axial quanto periférico da doença, bem como alterações mais precoces vistas no raio x. Os mais recentes critérios de classificação ASAS para espondiloartrite axial foram desenvolvidos para casos iniciais e casos já estabelecidos, e inclui a técnica de ressonância magnética (inflamação ativa) como uma importante ferramenta para o diagnóstico precoce da doença (Rudwaleit M, 2009).

Entre os sintomas da doença, a dor lombar crônica é o mais comum, e entre as causas de lombalgia, aproximadamente 5% é atribuível a alguma doença do subgrupo das EAp. A presença de dor lombar inflamatória aumenta a probabilidade de EAp para cerca de 14%. Duas características muito específicas da dor lombar inflamatória são dor alternante nas nádegas e despertar na segunda metade da noite por dor na coluna ou rigidez articular. A avaliação médica da dor lombar inflamatória é através de sintomas subjetivos como fadiga, nível de dor e duração da rigidez matinal. A artrite periférica ocorre em todos os subtipos das EAp. Até 50% dos pacientes podem desenvolver oligoartrite assimétrica (≤ 4 articulações), na maioria das vezes com acometimento de grandes articulações dos membros inferiores. Entesite ou inflamação em inserções de tendões, ligamentos e cápsulas articulares podem se apresentar como tendinite de Aquiles, fascite plantar e entesite intercostal, o que provoca sintoma de dor torácica (Golder V, 2013).

Quanto as manifestações extra articulares da doença, a uveíte anterior aguda é mais comumente encontrada no subgrupo de pacientes com EA e ocorre em cerca de 40% dos pacientes. Se manifesta com hiperemia ocular aguda, unilateral, dolorosa, associada a turvação visual e fotofobia. Cerca de 60 % dos pacientes apresentam alguma inflamação da mucosa intestinal em exame de colonoscopia, porém a doença inflamatória do intestino sintomática ocorre em de cerca 10% dos pacientes. Também existe um risco de até 15% de desenvolvimento de fibrose pulmonar apical e de 10 % de incompetência da válvula aórtica, manifestações que ocorrem mais comumente na fase avançada da doença (Golder V, 2013).

Existem diversos instrumentos de medida para os diversos domínios clínicos da doença, por exemplo: para avaliação do domínio função é utilizado o escore BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) (Anexo D) (Calin A, 1995), para o domínio dor utiliza-se a escala visual analógica, a mobilidade da coluna é avaliada

através da expansibilidade torácica e/ou rotação cervical e/ou através do teste de Schober e/ou o escore BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), e o domínio fadiga, pelo escore BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (Anexo C), entre outros (Van der Heijde D, 1999).

O principal foco do tratamento é o controle da atividade da doença, objetivando o alívio da dor, da rigidez e da fadiga, preservando sempre a função física e psicossocial (Yu DT, 2011).

Em pacientes portadores de EA e com sintomas de dor e rigidez articular, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são recomendados como tratamento medicamentoso de primeira linha (Braun J, 2011). De acordo com as recomendações do ASAS, não há nenhuma evidência de eficácia das DMCD sintéticas, incluindo o metotrexato (MTX) e sulfassalazina, para o tratamento da doença articular axial (Sieper J, 2009), já a sociedade brasileira de reumatologia indica o uso de MTX e sulfassalazina como opções terapêuticas, baseado em estudos que obtiveram uma boa resposta em alguns desfechos clínicos com dor e rigidez articular. Também recomenda a prescrição de AINE para pacientes com sintomas de dor moderada ou intensa como opção terapêutica a longo prazo, com preferência aos inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2) (Sampaio-Barros PD, 2013).

O tratamento anti TNF deve ser considerado em pacientes com atividade persistentemente elevada da doença apesar do tratamento convencional de AINE de acordo com as recomendações ASAS (Sieper J, 2009).

Em 2010, foi publicado a primeira atualização das recomendações de tratamento do ASAS/EULAR, que descreve (Braun J, 2011):

- o principal objetivo do tratamento na EA é maximizar a qualidade de vida a longo prazo através do controle dos sintomas e da inflamação, prevenindo a progressão do dano estrutural, preservando sempre função e a participação social.
- AINE são recomendados como tratamento medicamentoso de primeira linha para pacientes com dor e rigidez articular.
- o tratamento contínuo com AINE é indicado para pacientes com doença

persistentemente sintomática e ativa.

- se houver falha com 2 AINE diferentes em doses adequadas por pelo menos 3 meses, considerar anti TNF.
- não há nenhuma evidência da eficácia das DMCD, incluindo MTX e sulfassalazina, para o tratamento da doença axial.
- sulfassalazina pode ser considerada em pacientes com artrite periférica.
- a terapia anti TNF deve ser administrada em pacientes com elevada atividade da doença (BASDAI >4), apesar dos tratamentos convencionais.
- pacientes com manifestações axiais puras não tem indicação para uso das DMDC sintéticas, e o tratamento com anti TNF pode ser iniciado.
- pacientes com artrite periférica sintomática podem ter benefício com injeção local de corticosteroides.

Quanto à efetividade do tratamento, os estudos sugerem que o efeito tanto dos AINE quanto dos anti TNF são de magnitude relevantes quando considerado resultados relatados pelos pacientes. Uma diferença significativa na eficácia entre as duas terapias foi observada para o domínio de reagentes de fase aguda, que parece ser reduzido exclusivamente por bloqueadores do TNF (Escalas C, 2010).

1.3 ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. Acomete aproximadamente 0,5% – 1% da população, com maior incidência entre mulheres na faixa etária de 30 – 50 anos (Alamanos Y, 2006; Marques-Neto JF, 1993).

A doença têm por característica principal o acometimento simétrico das pequenas e grandes articulações, com maior frequência de envolvimento as articulações das mãos e dos pés (Brenol CV, 2012). Pode evoluir com deformidades irreversíveis e limitação funcional, além de aumentar a mortalidade relacionada a própria doença e seu tratamento (Chehata JC, 2001 ; Mota LM da, 2011).

Sua causa exata é desconhecida, mas fatores genéticos e ambientais estão envolvidos. As células T e células B, bem como a interação de citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel chave na fisiopatologia da doença. A diferenciação das células T em células Th 17 (Th17) resultam na produção de IL-17, uma citocina potente que promove a sinovite. As células B alimentam ainda mais o processo patogênico através da apresentação de antígenos e da produção de citocinas e auto anticorpos. O dano articular se inicia na membrana sinovial onde ocorre o influxo e ativação de células mononucleares e formação de novos vasos sanguíneos gerando a sinovite. As células T CD4 + ativadas por antígenos ampliam a resposta imunológica, estimulando outras células mononucleares, fibroblastos sinoviais, condrócitos e osteoclastos. A produção de citocinas, especialmente TNF alfa, IL-6 e IL-1 provocam a inflamação sinovial . Além dos efeitos articulares, as citocinas pró-inflamatórias desempenham efeitos sistêmicos, incluindo a produção de proteínas de fase aguda (por ex. PCR), anemia de doença crônica, doenças cardiovasculares e osteometabólicas, e podem afetar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal resultando em fadiga e depressão (Choy E, 2012).

A sociedade brasileira de reumatologia recomenda diagnosticar e tratar precoce e adequadamente as comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, dislipidemia, síndrome metabólica e aterosclerose, pois reduz a morbimortalidade relacionada à doença e melhora a qualidade de vida dos pacientes (Pereira IA, 2012). Existem lacunas substanciais no conhecimento atual que não permitem classificar corretamente os pacientes com AR com base em seu real risco cardiovascular e identificar com precisão aqueles pacientes que se beneficiariam de uma avaliação detalhada deste risco (Martín-Martínez MA, 2014).

O período inicial da doença, que compreende os primeiros 12 meses, é chamado de AR inicial, e é considerado uma janela de oportunidade terapêutica, momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo (Mota LM da, 2011).

Os critérios de classificação utilizados para início da terapia baseiam-se tanto nos critérios do ACR de 1987 (Arnett FC, 1988) quanto nos critérios do ACR/EULAR de 2010 (Aletaha D, 2010).

Nos critérios ACR, são necessários quatro de sete critérios para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os critérios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução:

1. rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações interfalangeanas (IF) proximais, articulações metacarpofalangeanas (MCF), punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e articulações metatarsfalangeanas (MTF);
3. artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IF proximais);
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 pósterio anteriores de mãos e punhos).

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa:

1.3.1 Envolvimento articular (0-5)

- a) 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
- b) 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1

c) 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1a IF, IF proximais, 2a a 5a MTF e punhos): 2

d) 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1a IF, IF proximais, 2a a 5a MTF e punhos): 3

e) mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5

1.3.2. Sorologia (0-3):

a) FR e anti-CCP negativos: 0

b) FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2

c) FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3

1.3.3. Duração dos sintomas (0-1)

a) menos de 6 semanas: 0

b) igual ou superior a 6 semanas: 1

1.3.4. Reagentes de fase aguda (0-1)

a) proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0

b) proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

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 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 - DAS28 (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 E) (Mota LM da, 2011, Van Gestel AM, 1996).

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 AINE, corticoides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCD) sintéticas e biológicas e drogas imunossupressoras (Mota LM da, 2012).

O tratamento precoce da doença esta associado à uma maior probabilidade de remissão devendo ser indicado a partir da definição do diagnostico de AR (Furst DE, 2011).

Segundo o consenso de 2012 da sociedade brasileira de reumatologia sobre tratamento da AR, as DMCD sintéticas incluem o MTX, a sulfassalazina, a leflunomida, os antimaláricos e os sais de ouro. Entre as DMCD biológicas, os tratamentos indicados incluem os anti TNF (infiximabe, adalimumabe, etanercepte, certolizumabe e golimumabe), o bloqueador da coestimulação linfócitos T (abatacepte), o bloqueador do receptor de interleucina 6 (tocilizumabe) e o depletor de linfócitos B (rituximabe). Os agentes biológicos são indicados para pacientes que persistam com atividade da doença apesar do tratamento com pelo menos dois esquemas com DMCD sintéticas, no qual pelo menos um deles é a combinação de DMCD sintéticas. O uso de biológico deve estar associado a uma DMCD sintética, preferencialmente o MTX, e recomenda-se o uso de anti TNF como terapia biológica inicial (Mota LM da, 2012).

A Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) recomenda iniciar o tratamento da AR com DMCD sintética em combinação com corticoide, seguido da adição de outra DMCD sintética se o alvo do tratamento (remissão ou baixa atividade da doença)

não estiver sido estabelecido após um período de 6 meses. Após este período, uma DMCD biológica pode ser indicada, não havendo superioridade de uma sobre a outra, exceto o Tofacitinibe, que deve ser recomendado somente após falha de alguma DMCD biológica (Smolen JS, 2013).

No Brasil, entre pacientes portadores de artrite reumatoide, no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR publicado em 27 de junho 2013, a indicação da terapia biológica ocorre após 6 meses com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa de tratamento, que consiste no uso de DMCD sintéticas, quando o paciente apresenta moderada ou alta atividade da doença conforme um índice composto de atividade da doença (ICAD). O mesmo deve ser utilizado em associação à uma DMCD sintética (metotrexate, sulfassalazina ou leflunomida). Apenas em casos de contra indicação absoluta as DMCD sintéticas, recomenda-se a monoterapia com DMCD biológica (Brasil, 2013).

Os agentes biológicos, que têm como alvo componentes específicos da resposta imune, são altamente eficazes na redução dos sintomas e no ritmo de progressão da doença, além de melhorarem a função física e a qualidade de vida em pacientes com doença moderada ou grave (Curtis JR, 2011).

1.4 REGISTROS EM TERAPIA BIOLÓGICA

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. Estes são os chamados registros em terapia biológica (Zink A, 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 de 2000, com a aprovação do primeiro agente biológico na Espanha, a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários 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 e denominado BIOBADASER (Banco de dados dos agentes biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia) (Angel Descalzo M, 2007). Esse estudo continua ativo e, visto sua importância, sua metodologia foi disponibilizada para outros países da América Latina, o BIOBADAMERICA. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) assumiu a responsabilidade do projeto, denominado BiobadaBrasil, de forma independente aos interesses da indústria farmacêutica e desenvolvido por um grupo de investigadores interessados no registro de terapias biológicas (Protocolo BiobadaBrasil versão 1.0, agosto 2008).

Para avaliar a segurança e a efetividade dos tratamentos com agentes biológicos no nosso país foi criado o BiobadaBrasil (Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas), o qual já possui em 31/12/2013, 31 centros ativos e 2.408 pacientes incluídos, sendo constituído principalmente por mulheres, com idade média de cinquenta anos no início da doença reumática e com predomínio de AR (64%), seguido de EA (18%) (Relatório BiobadaBrasil dezembro, 2013).

Como acontece em outros registros, o BiobadaBrasil é promovido por uma sociedade de reumatologia, a SBR, e têm como principal propósito desenvolver um grande estudo epidemiológico prospectivo para monitorar pacientes que recebem medicamentos biológicos, incluindo todos aqueles licenciados para o tratamento de qualquer doença reumática (indicação regular e *off-label*) (Titton DC, 2011).

A grande motivação para se criar um registro nacional dos pacientes com terapia biológica para o 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 DC, 2011).

Atualmente, os agentes biológicos estão amplamente aceitos tanto por reumatologistas quanto pelos próprios pacientes que recebem os medicamentos, visto a eficácia observada. Porém, ainda pouco se conhece o tempo real de eficácia da droga e os fatores que influenciam na resposta ao tratamento pela falta de um registro. Essa dúvida somente pode ser esclarecida através da aplicação de estudos observacionais prospectivos como é o caso do BiobadaBrasil, através do qual podemos avaliar o tempo de eficácia dos medicamentos, comparar entre os agentes biológicos e visualizar os fatores preditores de falha no tratamento.

Estudos de registro em todo o mundo têm contribuído bastante para melhorar a qualidade do atendimento dos pacientes portadores de doenças reumáticas, e podem esclarecer dados que passariam despercebidos se não fossem os bancos de dados atualmente disponível em diversos países, como: Watson K, 2005; Sokka T, 2003; Zink A, 2001; Van Vollenhoven RF, 2005; Gómez-Reino JJ, 2003; Hetland ML, 2005; Pavelka K, 2009; Arends S, 2011.

A medida de resposta à terapia a longo prazo utilizando critérios como o da Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR), critérios de resposta do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e o Questionário de Qualidade de Vida (HAQ) exigem um acompanhamento cuidadoso e restrito dos 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 antagonistas do TNF alfa é a sobrevivência do tratamento, pois a taxa retenção da droga pode ser considerada um 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 F, 2012).

A sobrevida de tratamento com a terapia biológica pode variar de acordo com inúmeros fatores, desde fatores intrínsecos da própria doença, do tempo de observação do estudo, ser o primeiro tratamento ou subsequente, 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 artrite reumatoide mostrou 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 o evento adverso e ineficácia da droga (Markatseli TE, 2012).

Uma grande coorte, incluindo 853 pacientes adultos portadores de artrite reumatoide em uso de anti TNF, avaliou a taxa de sobrevida das drogas e os fatores preditores de adesão a terapia. A sobrevida do ETA foi significativamente maior em relação ao ADA e ao IFX ($p < 0,05$), com taxas de retenção global após 4 anos de acompanhamento menor que 50%. O uso concomitante de DMCD sintética, principalmente o MTX, foi um preditor positivo de adesão a terapia anti TNF, enquanto a presença de comorbidades não influenciou na sobrevida das drogas ($p < 0,01$) (Iannone F, 2012).

Há poucos estudos comparando sobrevida de terapia biológica entre pacientes com EA e AR.

O ATTRA, estudo de registro da República Checa, comparou a sobrevida de tratamento do primeiro agente biológico anti TNF entre pacientes portadores de AR e EA e concluiu que a sobrevida da droga foi maior em pacientes com EA do que naqueles com RA: 84% versus 78% e 72% versus 49% após 1 e 3 anos de tratamento, respectivamente (Pavelka K, 2009).

Um grande estudo de sobrevida extraído do registro BIOBADASER comparou a sobrevida dos agentes anti TNF entre pacientes com EA e AR entre 2000 e 2005. A sobrevida nas EA foi significativamente maior nos primeiros três anos de tratamento, após ajustado pela idade, sexo e uso de infliximabe, com uma menor taxa de eventos adversos ($P < 0.001$), sendo os antagonistas do TNF uma opção eficaz para o tratamento das espondiloartrites quando as drogas tradicionais não alcançam a resposta satisfatória (Carmona L, 2006).

As causas da interrupção e fatores associados estão bem estabelecidos na AR, mas ainda são pouco conhecidos na EA. Pacientes com EA parecem apresentar melhor sobrevida. Isto poderia ser parcialmente explicado por serem pacientes mais jovens e do sexo masculino, mas ainda é pouco conhecido se está relacionado ao mecanismo de doença ou a outros marcadores prognósticos.

São necessários outros estudos controlados e coorte prospectiva para avaliar o tempo de sobrevida dos agentes anti TNF utilizados nas doenças reumáticas e os fatores que influenciam na suspensão da droga. Muitos estudos foram realizados em portadores de AR porém pouco se conhece sobre pacientes portadores de EA.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- a) Analisar a sobrevida e as causas de descontinuidade do primeiro anti TNF na Espondilite Anquilosante comparado com Artrite Reumatoide.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever as características clínicas entre pacientes portadores de Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatoide no estudo de registo BiobadaBrasil.
- b) Comparar a curva de sobrevida e taxa de retenção do anti TNF em pacientes com Espondilite Anquilosante com Artrite Reumatoide.
- c) Descrever as causas de descontinuidade de tratamento na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide.
- d) Avaliar se as características clínicas e epidemiológicas são fatores associados a descontinuidade de tratamento.
- e) Comparar as curvas de sobrevida dos três anti TNF.

3 METODOLOGIA

Coorte de base populacional, de pacientes do Registro Brasileiro de Terapia Biológica em Doenças Reumáticas da Sociedade Brasileira de Reumatologia (BiobadaBrasil), com diagnóstico de EA e AR, incluídos no banco entre janeiro de 2008 até dezembro de 2013. Os pacientes portadores de EA preencheram critérios de New York modificados para EA de 1984 (Van der Linden S, 1984) e os pacientes com AR preencheram os critérios diagnósticos do ACR 1987 (Arnett FC, 1988) ou os critérios classificatórios do ACR/EULAR (Aletaha D, 2010).

A aprovação pelo comitê de ética em pesquisa pelo Centro de Ciências da Saúde da UFES (Universidade Federal do Espírito Santo) para análise secundária dos dados foi deferida em 10 de dezembro de 2009 (Anexo B).

Os critérios para inclusão foram: pacientes que iniciaram tratamento com a primeira terapia biológica anti TNF e que autorizaram o registro de dados de acordo como o termo de consentimento informado (Anexo A) segundo o primeiro protocolo de Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas de agosto de 2008.

As causas de descontinuidade foram classificadas em abandono por ineficácia, evento adverso grave ou outros (decisão do paciente, problemas de abastecimento do produto, desejo de gravidez ou remissão).

Entende-se por evento adverso grave qualquer evento 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 neste, ocasione uma incapacidade persistente ou importante, ou ainda determine malformações congênitas.

As variáveis demográficas (sexo e idade), duração da doença em meses, positividade para o Fator Reumatoide (FR) ou para o HLA-B27, escore de atividade da doença com a contagem de 28 articulações edemaciadas ou doloridas (*Disease Activity Score 28 – DAS28*) para pacientes portadores de AR e índice de atividade

da doença para portadores de EA (BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), uso concomitante de DMCD sintéticas, uso de MTX, corticoide e número de comorbidades foram comparadas entre os dois grupos.

A taxa de retenção global, a taxa de retenção para cada anti TNF, o tempo de sobrevida em meses e causas de descontinuidade foram comparados entre os dois grupos. O risco de descontinuidade dos anti TNF (IFX, ADA e ETA) por evento adverso ou perda de eficácia foi avaliado em cada grupo separadamente. Para comparação entre curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier dos diferentes anti TNF foi utilizado log-rank. A regressão de Cox foi usada para comparar os diferentes anti TNF nas 2 doenças.

Para as comparações dos fatores que poderiam influenciar na suspensão da terapia biológica como: sexo masculino, idade, duração da doença em meses, uso de DMCD sintéticas, atividade da doença através do DAS 28 e BASDAI, uso concomitante de MTX e corticoide entre o grupo que manteve e o grupo que suspendeu o tratamento, 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 análise de regressão logística foi utilizada para calcular o risco de interromper a terapia anti TNF de acordo com o diagnóstico de EA e AR, independente da idade e do sexo. Também foi usada para avaliar a relação entre alguns fatores de risco que influenciam na interrupção da terapia como idade, sexo, duração da doença em meses, atividade da doença (DAS 28 e BASDAI), uso de corticoide, uso de DMCD sintéticas, presença do FR e HLA-B27.

Foi comparado a taxa de retenção da terapia anti TNF entre homens portadores de EA e homens com AR com idade menor que 50 anos, entre 50 e 60 anos e entre 60 e 69 anos através do teste Z para análise de duas proporções.

Foi considerado significativo p-valor <0,05.

4 RESULTADOS

Dos 2408 pacientes com doenças reumáticas incluídos no registro BiobadaBrasil até dezembro de 2013, extraímos somente pacientes com diagnóstico de EA e AR, sendo um total de 1303 pacientes. Desses, 372 (28,5%) eram portadores de EA e 931 (71,5%) portadores de AR.

Da amostra total estudada, 67,2% eram mulheres, tinham $50,5 \pm 12,6$ anos de idade com $104,6 \pm 100,6$ meses de duração da doença, e apresentavam elevada atividade da doença no início do tratamento com BASDAI $5,6 \pm 1,9$ e DAS 28 de $5,3 \pm 1,3$. Quanto à classe de biológico anti TNF, 504 (38,7%) usavam IFX, 455 (34,9%) ADA e 344 (26,4%) ETA.

Os pacientes com EA eram mais jovens ($43,7 \pm 11,9$ vs $53,2 \pm 11,9$; $p < 0,001$) predominantemente do sexo masculino (80% vs 14%; $p < 0,001$), usavam menos DMARD sintéticas (43% vs 92,6%; $p < 0,001$) e corticoide (30,4% vs 72,4%; $p < 0,001$) e tinham menos comorbidades (29% vs 46,8%; $p < 0,001$). Entre as comorbidades analisadas, pacientes com EA tinham menos hipertensão arterial sistêmica (20% vs 33,5%; $p < 0,001$) diabetes (3,2% vs 10,4%; $p < 0,001$), dislipidemia (5,4% vs 10,5%; $p = 0,003$) porém, com uma taxa de tabagismo semelhante comparado ao grupo com AR (11,6% vs 12,7%; $p = 0,580$) (Tabela 1).

A sobrevida e taxa de retenção em meses dos pacientes com EA ($63,1 \pm 1,45$ meses) foram maiores do que nos pacientes com RA ($47,5 \pm 0,95$ meses) ($p < 0,001$) (Figura 1; Tabela 2). Quando analisado as causas de descontinuidade, a taxa de ineficácia (6,2% vs 15,8%; $p < 0,001$) e de eventos adversos (5,9% vs 11,3%; $p = 0,003$) foram menores nos pacientes com EA. Em relação a descontinuidade do tratamento por outros motivos como gravidez, falta de abastecimento do produto, remissão da doença ou qualquer outra causa desconhecida, a taxa de suspensão entre as duas doenças foi semelhante (5,6% vs 5,6%; $p = 0,966$) (Tabela 2).

Assim como a taxa de retenção global, a taxa de retenção de cada anti TNF também foi maior nos pacientes com EA. Quanto ao anti TNF analisado isoladamente,

pacientes com EA apresentaram maior taxa de retenção em relação aos pacientes com AR de 81,3% vs 69% para o ADA ($p = 0,013$), 83,2% vs 72,8% para o ETA ($p = 0,041$) e 82,3% vs 61,8% para o IFX ($p < 0,001$) (Figura 3).

As curvas de sobrevida e taxas de retenção dos 3 anti TNF foram semelhantes nos pacientes com EA. Na AR, as curvas de sobrevida foram diferentes, sendo que o ETA apresentou maior taxa de retenção (Figura 3) e menor risco de interrupção comparado ao IFX (HR = 0,72 (IC = 0,53-0,96); Regressão de Cox) (Tabela 3).

Na amostra estudada, não observamos diferença nas características clínicas como sexo, idade, duração da doença em meses, atividade da doença no início do tratamento e uso concomitante de outras DMCD sintéticas entre os pacientes que interromperam e os que permaneceram em tratamento, nas duas doenças (Tabela 4).

A análise de regressão logística evidencia que pacientes com EA tem risco 50% menor de interromper a terapia anti TNF, comparado com a AR, independente do sexo e idade (Odds = 0,50 ; $p < 0,0001$, análise de regressão logística) (Tabela 5) .

A taxa de retenção entre pacientes do sexo masculino foi maior na EA do que na AR em todas as faixas etárias analisadas, que distribuiu a amostra em grupos abaixo de 50 anos, entre 50 e 59 anos e entre 60 e 69 anos (Tabela 6).

A análise de regressão logística comparou entre os dois grupos os fatores que poderiam influenciar na suspensão da terapia biológica como idade, sexo, duração da doença em meses, atividade da doença no início do tratamento, associação com outras DMCD sintéticas, presença do HLA-B27 e do FR. Não houve diferença significativa em nenhuma das variáveis na amostra estudada (Tabela 7).

Tabela 1. Características Clínicas da Espondilite Anquilosante e da Artrite Reumatoide

Características	EA (N=372)	AR (N=931)	p-valor
Sexo masculino % ¹	80,1	14,0	< 0,001
Idade (anos) ²	43,7 ± 11,9	53,2 ± 11,9	< 0,001
B27 / Fator reumatoide %	13,6	86,8	-
Duração da doença (meses) ²	125,8 ± 94,6	142,9 ± 100,5	0,147
Atividade da doença (no momento da inclusão) ²	BASDAI= 5,6 ± 1,9	DAS 28 = 5,3 ± 1,3	Não comparável
DMCD % ¹	43,0	92,6	< 0,001
MTX % ¹	32,5	72,2	< 0,001
Corticoide % ¹	30,4	72,4	< 0,001
Comorbidades % ¹	29,0	46,8	< 0,001
Hipertensão % ¹	20,7	33,5	< 0,001
Diabetes % ¹	3,2	10,4	< 0,001
Dislipidemia % ¹	5,4	10,5	0,003
Tabagismo % ¹	11,6	12,7	0,580
Infliximabe % ¹	44,1	36,4	0,010
Adalimumabe % ¹	28,8	37,5	0,003
Etanercepte % ¹	27,2	26,1	0,698

(¹) Z test for two proportions.

(²) Mann-Whitney test.

(-) Statistics not computed because a category is constant.

DAS 28 = *Disease Activity Score 28*; BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI).

DMCD = Drogas modificadoras do curso da doença sintéticas.

Figura 2: Sobrevida do Anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide

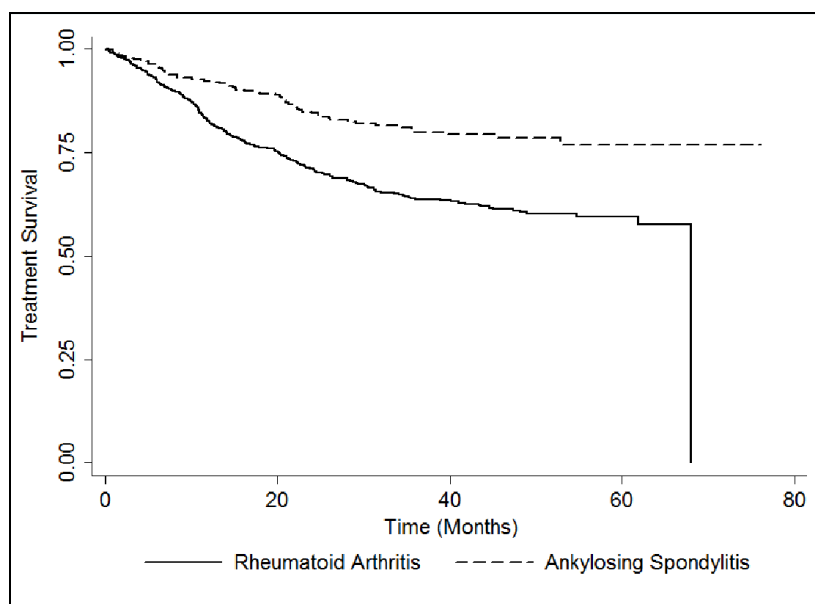


Tabela 2: Taxa de retenção, tempo de sobrevida e causas de descontinuidade dos anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide

	EA	AR	p-valor
	(N = 372)	(N = 931)	
Taxa de retenção (%) ¹	306 (82,3%)	627 (67,3%)	< 0,001
Sobrevida (meses) ²	63,1 ± 1,45 (95%CI= 60,2 – 65,9)	47,5 ± 0,95 (95% CI= 45,6 – 49,4)	< 0,001
Evento adverso (%) ¹	22 (5,9%)	105 (11,3%)	0,003
Perda de eficácia (%) ¹	23 (6,2%)	147 (15,8%)	< 0,001
Outras causas de descontinuidade* (%) ¹	21 (5,6%)	52 (5,6%)	0,966

(*) Outras causas de descontinuidade inclui gravidez, remissão, falta de abastecimento do produto e desconhecida.

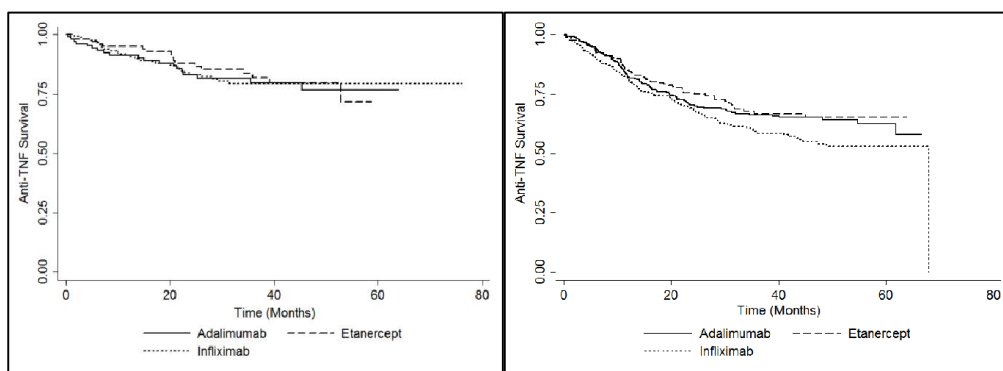
(¹) Teste Z para comparação de duas proporções.

(²) Log Rank (Mantel-Cox) teste.

EA= Espondilite Anquilosante.

AR= Artrite Reumatoide.

Figura 3 - Sobrevida dos três anti TNF na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide



Inibidor TNF	EA		AR		p-valor ¹
	Taxa de retenção %	Log-Rank	Taxa de retenção %	Log-Rank	
Adalimumabe	81,3		69,0		0,013
Etanercepte	83,2	0,842	72,8	0,054	0,041
Infliximabe	82,3		61,8		<0,001

(¹) Teste Z para comparação de duas proporções.

EA= Espondilite Anquilosante

AR= Artrite Reumatoide

Tabela 3: Regressão de Cox e risco de descontinuidade dos anti TNF por evento adverso e ineficácia na Espondilite Anquilosante e na Artrite Reumatoide

Biológico	Infliximabe x Adalimumabe		Adalimumabe x Etanercepte		Etanercepte x Infliximabe	
	AS	RA	AS	RA	AS	RA
Todos os pacientes	0.90 (0.51 - 1.59)	1.25 (0.96 - 1.91)	1.19 (0.62 - 2.28)	1.13 (0.83 - 1.54)	0.91 (0.50 - 1.67)	0.715 (0.53 - 0.96)
Perda de eficácia	0.75 (0.22 - 2.50)	0.72 (0.54 - 1.13)	3.31 (1.03 - 10.58)	0.98 (0.63 - 1.55)	0.43 (0.13 - 1.45)	1.36 (0.87 - 2.11)
Evento adverso	0.61 (0.19 - 1.97)	1.02 (0.66 - 1.59)	1.42 (0.35 - 5.75)	0.88 (0.50 - 1.54)	0.70 (0.23 - 2.17)	1.03 (0.61 - 1.73)

EA= Espondilite Anquilosante

AR= Artrite Reumatoide

Tabela 4 - Comparação entre os fatores que interferem na suspensão da terapia biológica entre pacientes com Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatoide

Características	EA (N=372)		AR (N=931)	
	Usando biológico	Interromperam biológico	Usando biológico	Interromperam biológico
Sexo masculino % ¹	81,0	75,8	14,4	13,2
Idade (Anos) ²	43,8 ± 11,9	43,4 ± 11,7	53,1 ± 12,1	53,4 ± 11,3
Duração da doença (meses) ²	108,3 ± 107,4	100,5 ± 100,2	105,9 ± 92,6	105,6 ± 103,9
DMCD % ¹	43,5	40,9	91,9	94,1
Atividade da doença (inicial) ²	5,5 ± 1,9	5,8 ± 2,0	5,3 ± 1,3	5,3 ± 1,4
MTX % ¹	32,4	33,3	71,9	73,0
Corticoide % ¹	22,9	28,8	75,4	79,9

(*) Diferença estatisticamente significativa (p <0,05) entre aqueles que estão usando o biológico e aqueles que suspenderam. DMCD = drogas modificadoras do curso da doença sintéticas. MTX = metotrexate. EA = Espondilite anquilosante. AR = Artrite Reumatoide

(¹) Z test for two proportions.

(²) Mann-Whitney test.

Tabela 5 - Risco independente de interrupção da terapia biológica de acordo o diagnóstico

Variáveis independentes	EA & AR	Odds*	p-valor
	N = 1303		
Diagnósticos	68,9	0,499	0,000

EA = Espondilite Anquilosante ; AR = Artrite Reumatoide.

* Ajustado para idade e sexo.

Tabela 6 - Taxa de retenção entre homens

Idade	EA	AR	p-valor ¹
	%	%	
Menor 50	82,7	70,2	0,001
Entre 50 e 59	79,1	64,9	0,010
Entre 60 e 69	87,9	66,7	0,014

(¹) Z test for two proportions.

(-) Statistics not computed because a category is constant.

EA = Espondilite Anquilosante

AR = Artrite Reumatoide

Tabela 7 - Análise de regressão logística para comparar os fatores de risco que influenciam na suspensão da terapia em pacientes com Espondilite Anquilosante e Artrite Reumatoide

Variáveis independentes	EA			AR		
	N = 372	Probabilidade	p-valor	N = 931	Probabilidade	p-valor
Idade (anos)	43,7	0,994	0,635	53,2	1,002	0,749
Duração da doença (meses)	101,9	1,001	0,538	105,7	1,000	0,990
Atividade da doença (no início da terapia)	5,6	1,056	0,446	5,3	1,031	0,558
Corticoide	30,4	1,408	0,275	72,4	1,301	0,127
DMCD	43,0	0,829	0,510	92,6	1,399	0,239
B27 / Fator Reumatoide	-	-	-	86,8	1,103	0,641
Sexo	80,1	0,740	0,357	14,0	0,880	0,538

(-) B27 foi removido por constante para casos selecionados

EA = Espondilite Anquilosante

AR = Artrite Reumatoide

DMCD = drogas modificadoras do curso da doença

5 DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu as características clínicas de pacientes portadores de EA e AR do registro multicêntrico BiobadaBrasil e comparou a curva de sobrevivência entre os três anti TNF (IFX, ADA e ETA) nas duas doenças, bem como a taxa de retenção do tratamento. Também avaliou as causas de descontinuidade e os fatores que poderiam influenciar na suspensão da terapia.

No estudo, obtivemos um maior percentual de pacientes incluídos no grupo AR. Isto ocorreu porque a artrite reumatoide é uma doença mais prevalente e a liberação da terapia biológica ocorreu primeiro para esta doença. Um estudo multicêntrico brasileiro com amostras populacionais encontrou uma prevalência de AR em 1% da população adulta (Marques-Neto JF, 1993). No Brasil, por ser um país de intensa miscigenação racial, a prevalência da EA é difícil de ser obtida devido a grande diversidade das regiões, tendo em vista uma positividade do HLA-B27 elevada em populações brancas não miscigenadas e baixa em negros não miscigenados (Sampaio-Barros PD, 2001).

Na amostra estudada, os pacientes com EA eram predominantemente homens, adultos na 3ª. a 4ª. décadas de vida, com doença de evolução tardia e elevada atividade de doença. Uma frequência alta de pacientes estavam em uso de corticoide e do MTX, o que pode estar relacionado a maior frequência, no Brasil, de acometimento periférico que responde a esta terapia (Gallinaro AL, 2010). Os pacientes com AR eram predominantemente mulheres, em idade perimenopausal, semelhante ao que se espera e ao observado em outras amostras populacionais (Neovius M, 2013). Apresentavam elevado grau de atividade de doença medido pelo DAS 28, sendo que 72,4% usavam corticoide, 72,2% usavam MTX, 86% tinham FR positivo e quase metade da amostra (46,8%) apresentavam alguma comorbidade como, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *militus* ou dislipidemia. HetLand ML e col (2010), no registro Dinamarquês com oito anos de acompanhamento de pacientes com AR, também encontraram uma elevada atividade da doença através do DAS 28, 80% dos pacientes tinham FR positivo e 72% faziam uso concomitante de MTX, semelhante ao observado em nossa amostra. Quanto ao uso concomitante

de corticoide, apenas 44% dos pacientes faziam uso prednisolona, diferente do encontrado em nossa coorte. A necessidade de corticoide em um maior número de pacientes pode indicar doença mais grave, mais ativa e mais tardia, com menor taxa de remissão apenas com DMCD sintéticas.

A coorte Italiana de pacientes com AR também encontrou uma menor percentual de pacientes em uso de corticoide (34%) comparado a nossa amostra (72%), mas com resultados semelhantes quanto a atividade da doença pelo DAS 28 (5,5%), positividade do FR (71%), uso concomitante de MTX (79%) e comorbidades associadas (33%) (Iannone F, 2012).

As características clínicas da EA e da AR foram significativamente diferentes, como esperado, visto a grande diversidade no perfil epidemiológico das duas doenças. No grupo EA, os pacientes eram mais jovens do que na AR (43,7% vs 53,2%) com uma maior frequência de homens (80% vs 14%), menor número de comorbidades (29% vs 46%), usavam menos MTX (32,5% vs 72,2%) e corticoide (30,4% vs 72,4%) e, semelhante ao grupo com AR, apresentavam elevada atividade da doença com BASDAI de 5,6. Alguns estudos de registro também descreveram estas características (Pavelka K, 2009; Carmona, 2006).

O registro ATTRA, uma coorte da República Checa, encontrou uma prevalência de 76,8% de homens com idade média de 36,8 anos no grupo EA comparado com 23,4% de homens e média de idade de 45,9 anos no grupo AR e tinham uma elevada atividade da doença calculada pelo BASDAI (6,4) (Pavelka K, 2009). Nesta amostra, a média de idade tanto do grupo EA quanto do grupo AR foi ainda menor da média encontrada em nossa amostra.

O grande estudo de registro espanhol BIOBADASER também descreveu as características clínicas dos pacientes com EAp e AR e o observado foi semelhante aos registros já apresentados. Ocorreu uma diferença significativa no sexo e na idade entre os grupos. Pacientes com EAp eram mais jovens (45 anos) e predominantemente homens (64,8%) do que o grupo de pacientes com AR (54 anos e 21% homens, respectivamente) (Carmona L, 2006).

Como descrito acima, a EA acomete mais frequentemente pacientes jovens do sexo masculino e a AR acomete mais frequentemente mulheres na idade adulta. Esta

diferença epidemiológica pode implicar em uma maior prevalência de comorbidades na AR, como comprovado em alguns estudos (Dougados M, 2013; Tiippana-Kinnunen T, 2013). Noemí e colaboradores, em uma grande coorte do registro espanhol BIOBADASER com 4851 pacientes portadores de EAp e AR, também encontraram uma distribuição desigual por sexo entre os dois grupos, com um maior número de mulheres no grupo AR, bem como uma maior taxa de comorbidades e tratamentos concomitantes em relação ao grupo das EAp (Busquets N, 2011). Vimos também que os pacientes do grupo AR apresentaram mais comorbidades que aqueles com EA. Além das características epidemiológicas, a própria doença poderia implicar no aparecimento de comorbidades. A AR é uma doença mais inflamatória e com mais citocinas envolvidas e portanto, potencialmente mais aterogênica que a EA.

Obtivemos uma taxa de retenção global de 82,3% no grupo EA e de 67,3% no grupo AR com sobrevida em meses de 63,1 e 47,5 meses, respectivamente. Outros estudos avaliaram a sobrevida dos anti TNF a longo prazo na prática clínica e encontraram taxas de retenção ainda mais baixas na AR. A coorte do BIOBADASER encontrou uma taxa de retenção de 50% após exposição a um anti TNF no grupo de pacientes com AR após um período de 4 anos (Busquets N, 2011) e o registro Holandês (DREAM), que acompanhou durante cinco anos pacientes com AR, encontrou uma taxa de sobrevida de 45% do primeiro anti TNF (Kievit W, 2011). A coorte Italiana, que analisou a sobrevida dos anti TNF na AR durante um período de 4 anos, encontrou uma taxa de sobrevida global inferior a 50% nos 853 pacientes analisados prospectivamente (Iannone F, 2012).

As taxas de retenção podem variar de acordo com o tempo de acompanhamento do estudo. Essa diferença pode ser demonstrada no estudo observacional retrospectivo que incluiu 91 pacientes com AR e encontrou uma taxa de retenção mais elevada (70%) em comparação a estudos de períodos prolongados (Martínez-Santana V, 2013).

Vimos que pacientes com EA tiveram uma sobrevida maior tanto global quanto para cada molécula anti TNF estudada, com menor risco de interrupção do anti TNF. Nossos resultados corroboram os estudos prévios que compararam a sobrevida da terapia biológica em pacientes portadores de AR com pacientes do grupo das EAp

(Carmona L, 2006). O registro ATTRA, assim como nossa coorte, comparou a sobrevida na EA com a AR e encontrou uma taxa de retenção significativamente mais elevada em pacientes com EA após um período de 3 anos (72% vs. 49%), semelhante ao nosso estudo (Pavelka K, 2009). Suzanne Arends e colaboradores, em um extensa coorte entre 2004 e 2010 que incluiu somente pacientes com EA, encontraram uma elevada taxa de retenção (67%) durante um período médio de acompanhamento de 33,1 meses, sendo mais elevada em comparação as taxas observadas nos estudos em que a doença em questão é a AR (Arends S, 2011).

Indiscutivelmente, a sobrevida da terapia biológica com anti TNF é diferente entre as duas doenças estudadas (EA e AR) e pode ser interpretada como uma medida composta de eficácia, segurança e tolerabilidade, uma vez que as razões de suspensão são perda de eficácia e evento adverso (Simard JF, 2011). O registro espanhol BIOBADASER, que acompanhou pacientes com AR por um período de 10 anos em uso de anti TNF, encontrou uma crescente taxa de suspensão da terapia por ineficácia, enquanto a taxa de interrupção por evento adverso manteve-se estável ao longo dos anos (Gómez-Reino JJ, 2012)

No presente estudo, ocorreu uma melhor sobrevida no grupo EA com uma taxa significativamente menor tanto de perda de eficácia (6,2% vs 15,8%) quanto de eventos adversos (5,9% vs 11,3%) comparado a AR. Uma melhor eficácia do anti TNF no grupo de pacientes com EA ou EA pode depender de vários fatores. A diferença nas características demográficas e fatores específicos da doença, tais como idade mais jovem, sexo masculino e menor número de comorbidades. Por outro lado, o uso mais frequente de medicamentos, tais como o MTX e corticosteroides, podem explicar o maior risco de descontinuação devido a eventos adversos em pacientes com AR (Scirè CA, 2013).

O fato dos pacientes com EA terem apresentado menor taxa de eventos adversos e ineficácia também pode estar relacionado às próprias características intrínsecas da doença, como a influência do TNF na sua fisiopatologia. A influência do anti TNF na fisiopatologia da doença na EA não é comprovadamente mais importante em relação a AR, mas pode ser sugerida pois, a possibilidade de remissão após a cessação da terapia biológica é muito menor na EA quando comparado à AR (Kádár G, 2014).

Pacientes com EA tiveram maior taxa de retenção em todas as faixas etárias,

mesmo quando estudamos apenas os homens separadamente, indicando que independente da idade e do sexo, e possivelmente também pelo mecanismo de doença, tem maior sobrevida que AR. Poucos estudos analisaram a influência da idade na sobrevida de tratamento com anti TNF em pacientes com Espondiloartrites e AR. No registro Espanhol, Noemi´ Busquets e colaboradores encontraram uma taxa de retenção significativamente mais elevada em pacientes mais jovens do grupo das espondiloartrites quando comparado ao grupo AR, bem como a presença de evento adverso como o principal motivo de interrupção em pacientes mais velhos, independente do diagnóstico e da molécula anti TNF (Busquets N, 2009).

A influência das variáveis clínicas e epidemiológicas na sobrevida do anti TNF também acontece no grupo da EA. O registro ATTRA também identificou os fatores relacionados a descontinuidade do anti TNF na EA. Os fatores de risco associados a suspensão da terapia biológica foram sexo feminino e idade mais avançada (Pavelka K, 2009). Suzanne Arends e colaboradores, em uma coorte holandesa com 220 pacientes portadores de EA, também identificaram preditores de resposta clínica e sobrevida dos anti TNF e viram que, idade mais jovem, sexo masculino, VHS e PCR elevados, maior pontuação do ASDAS e a presença de artrite periférica foram fatores que influenciaram em uma melhor resposta clínica . Em contra partida, os preditores relacionados a interrupção da terapia biológica foram sexo feminino, ausência de artrite periférica, BASDAI elevado e PCR e VHS baixos (Arends S, 2011). O mesmo não pode ser demonstrado no presente estudo, em que não observamos diferenças nas características clínicas como sexo, idade e atividade da doença entre o grupo que interrompeu e o grupo que permaneceu em uso do biológico. Acreditamos que o tamanho da amostra foi o fator limitante para estudar os fatores associados à interrupção de tratamento e é provável que análises subsequentes com maior número de indivíduos aponte resultados concordantes com os previamente descritos em outros estudos.

Todos os agentes anti TNF (ETA, ADA e IFX) possuem maior sobrevida em pacientes com EA em comparação ao grupo de pacientes com AR por diversos motivos, como mencionados acima. Quanto ao agente anti TNF isolado, sua sobrevida pode ser influenciada por diversos fatores e pode ser diferente entre os diferentes países. No presente estudo, vimos que o ETA possui menor risco de descontinuidade no grupo AR. Esse resultado também pode ser demonstrado em

uma análise prospectiva na Áustria (Nell-Duxneuner V, 2012) entre 2007 – 2009, em que o ETA mostrou maior taxa de sobrevida nos dois primeiros anos de tratamento. No estudo de registro da Suécia (ARTIS), incluindo 9139 pacientes portadores de AR, as taxas de descontinuidade foram maiores para IFX em comparação com ADA e ETA e para ADA em comparação ao ETA, durante o 1º ano, com taxas de descontinuidade e interrupção por ineficácias crescentes ao longo do estudo (Neovius M, 2013). Vários estudos europeus também encontraram uma menor sobrevida do IFX em comparação ao ADA e/ou ETA (Du Pan SM, 2009; Kievit W, 2008) enquanto outros não demonstraram esta diferença (Duclos M, 2006). Um exemplo, foi o estudo de registro RADIUS com 2418 pacientes portadores de AR, em que taxa de retenção foi semelhante entre os três anti TNF, sendo 51% para ETA, 48% para IFX e 48% para ADA (Markenson JA, 2011).

A coorte Italiana com 1220 pacientes no grupo das EAp apresentou probabilidade significativamente menor de suspensão do ETA e do ADA em relação ao IFX, com uma maior sobrevida para todos anti TNF quando comparado ao grupo com AR. Esta diferença pode estar relacionada a uma menor produção de anticorpos anti citocina, conferindo menor risco de infecção para o ETA e maior taxa de ineficácia para o IFX (Scirè CA, 2013). No presente estudo, o mesmo não foi encontrado no grupo EA, provavelmente por menor tamanho da amostra.

A indicação e disponibilidade dos anti TNF para pacientes do grupo das EAp é um pouco mais recente em relação a AR, tendo assim menor número de estudos de sobrevida nesta classe de doença. Estes agentes puderam oferecer novas dimensões no alívio dos sintomas e na progressão da doença, associado a uma boa tolerabilidade (Ren L, 2013). A remissão da doença nas EAp não foi um tema importante nos últimos anos, mas recentemente há um interesse crescente em analogia com AR, pois são doenças inflamatórias crônicas com tratamentos semelhantes porém, com desfechos diferentes (Braun J, 2013).

Este estudo demonstra que pacientes com EA tem maior sobrevida de tratamento com anti-TNF independente do sexo e da idade. Também apresentam menor taxa de eventos adversos graves e ineficácia. Além dos fatores epidemiológicos, o mecanismo de doença e de ação dos anti TNF parecem estar relacionados. Estudos futuros, no Brasil e em outros países devem avaliar melhor a sobrevida ao longo do

tempo e após o primeiro tratamento e, principalmente, os fatores associados modificáveis ou não, que podem interferir na taxa de sobrevida, contribuindo para a tomada de decisão, ao indicar um tratamento na espondilite anquilosante.

6 CONCLUSÃO

A amostra brasileira do registro BiobadaBrasil de pacientes com EA foi constituída principalmente por homens, na 4ª década de vida, com 10 anos de duração da doença e apresentavam elevada atividade no início da terapia biológica.

A amostra brasileira do registro BiobadaBrasil de pacientes com AR foi constituída principalmente por mulheres, na 5ª década de vida, com 11 anos de duração da doença e elevada atividade no início da terapia biológica.

Pacientes com EA apresentam maior taxa de retenção e sobrevida com anti TNF comparado com AR, independente da idade e sexo.

Pacientes com EA apresentam menor taxa de ineficácia e eventos adversos com anti TNF comparado a AR.

Não houve diferença nas características clínicas entre os pacientes que mantiveram e os que interromperam a terapia com anti TNF nos dois grupos estudados.

Não houve diferença entre as curvas de sobrevida dos três anti TNF em pacientes com EA. O ETA apresenta maior taxa de retenção entre pacientes com AR.

7 REFERÊNCIAS

Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006 Dec;36(3):182-8.

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovský J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.

Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9. French.

Angel Descalzo M; Comité Científico de BIOBADASER* y Grupo de Estudio BIOBADASER. [Spanish Registry for Adverse Events of Biological Therapy in Rheumatic Diseases (BIOBADASER): state report, January 26 th, 2006]. *Reumatol Clin*. 2007 Jan;3(1):4-20. doi: 10.1016/S1699-258X(07)73593-3. Epub 2008 Nov 13. Spanish.

Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, Th A Jansen TL, Kallenberg CG, Spoorenberg A. 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*. 2011 Jun 20;13(3):R94. doi: 10.1186/ar3369.

Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med*. 2008 Feb 18;205(2):331-7. doi: 10.1084/jem.20070906. Epub 2008 Feb 4.

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.

BIOBADAMERICA [Internet]. Brasil: UIFER, 2007 – [citado em 2014 Jan 8]. Disponível em: <http://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/noticias/noticia.aspx?cat=1>

Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevivência. *Acta Urológica* 2009, 26; 4: 33-38.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF); jun 2013. [citado 05 maio 2013]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt0710_27_06_2013.pdf.

Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Jul-Aug; 31(4 Suppl78):S33-6. Epub 2013 Oct 3.

Braun J, Van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):896-904. doi: 10.1136/ard.2011.151027.

Brenol CV, Mota LM da, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, Bertolo MB, Freitas MV, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 Feb;53(1):4-23. English, Portuguese.

Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Nov;50(11):1999-2004. doi: 10.1093/rheumatology/ker281. Epub 2011 Aug 19.

Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):793-4.

Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72. Epub 2006 Apr 18.

Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, Matthey DL, Jones MA, Jones PW, Dawes PT. Mortality in rheumatoid arthritis: relationship to single and composite measures of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Apr;40(4):447-52.

Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v3-11. doi: 10.1093/rheumatology/kes113. Review.

Choy EHS, Panayi GS. Mechanisms of Disease: Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907-916.

Comitê Científico do BIOBADABRASIL. BIOBADABRASIL: Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas – Protocolo. Versão 1.0. Agosto de 2008.

Curtis JR, Singh já. Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther*. 2011;33(6):679-707.

DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2633-43. doi: 10.1002/art.24763.

Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60071-8. Review.

Dougados M, Landewé R. Spondyloarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In: JWJ Bijlsma, ed. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. London: BMJ Publishing Group, 2009: 92–115.

Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):62-8. Doi 10.1136/annrheumdis-2013-204223. Epub 2013 Oct 4.

Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, Cats A, Dijkmans B, Olivieri I, Pasero G, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*.

Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A; Swiss Clinical Quality Management Physicians. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):560-8.

Duclos M, Gossec L, Ruysse-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2433-8. Epub 2006 Oct 1.

Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, Latinis K, Abud-Mendoza C, Szczepanski LJ, Roschmann RA, Chen A, Armstrong GK, Douglass W, Tyrrell H. 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.* 2010 Sep;69(9):1629-35. doi: 10.1136/ard.2009.119933. Epub 2010 May 20. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1519.

Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jul;49(7):1317-25. doi: 10.1093/rheumatology/keq078. Epub 2010 Apr 1.

Furst DE, Pangan AL, Harrold LR, Chang H, Reed G, Kremer JM, Greenberg JD. Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Jun;63(6):856-64. doi:10.1002/acr.20452.

Gallinaro AL, Ventura C, Sampaio Barros PD, Gonçalves CR. Spondyloarthritis: analysis of a Brazilian series compared with a large Ibero-American registry (RESPONDIA group). *Rev Bras Reumatol.* 2010 Sep-Oct;50(5):581-9. Review. English, Portuguese.

Golder V, Schachna L. Ankylosing spondylitis: an update. *Aust Fam Physician.* 2013 Nov;42(11):780-4.

Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-7.

Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MÁ, Carmona L; BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar; 71(3):382-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200302. Epub 2011 Oct 13.

Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M; All Departments of Rheumatology in Denmark. 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.* 2010 Jan;62(1):22-32. doi: 10.1002/art.27227.

Hetland ML, Unkerskov J, Ravn T, Friis M, Tarp U, Andersen LS, 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.* 2005; 34:40-4.

Horowitz DL, Furie R. Belimumab is approved by the FDA: what more do we need to know to optimize decision making? *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Aug;14(4):318-23. doi: 10.1007/s11926-012-0256-4. Review.

Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, Ferri C, Foschi V, Galeazzi M, Gerli R, Giardina A, Marchesoni A, Salaffi F, Ziglioli T, Lapadula G; Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritides (GISEA). 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*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.

Kádár G, Balázs E, Soós B, Laduver A, Keszthelyi P, Szekanecz Z, Kovács L. Disease activity after the discontinuation of biological therapy in inflammatory rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):329-33. doi: 10.1007/s10067-014-2508-3. Epub 2014 Feb 5.

Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1229-34. doi: 10.1136/ard.2007.083675. Epub 2008 Jan 3.

Kievit W, Fransen J, Adang EM, Den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, van de Laar MA, van Riel PL. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jan;50(1):196-203.

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*. 2012 Jun;139(6-7):459-67. doi: 10.1016/j.annder.2012.03.012. Epub 2012 Apr 17. Review. French.

Markatseli TE, Alamanos Y, Saougou I, Voulgari PV, Drosos AA. Survival of TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb;30(1):31-8. Epub 2012 Mar 6.

Markenson JA, Gibofsky A, Palmer WR, Keystone EC, Schiff MH, Feng J, Baumgartner SW. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1273-81. doi: 10.3899/jrheum.101142. Epub 2011 May 15.

Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM *et al*. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.

Martín-Martínez MA, González-Juanatey C, Castañeda S, Llorca J, Ferraz-Amaro I, Fernández-Gutiérrez B, Díaz-González F, González-Gay MA. Recommendations for

the management of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: Scientific evidence and expert opinion. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Jan 24. pii: S0049-0172(14)00003-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.01.002.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965. Review.

Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. 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.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233.

Mota LM da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2011 May-Jun;51(3):199-219. English, Portuguese.

Mota LM da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Mar-Apr;52(2):152-74. English, Portuguese.

Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsics A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 – a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012 Dec;50(12):867-72. doi: 10.5414/CP201707.

Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, Askling J; for the ARTIS Study Group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov 27. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204128.

Pageau SC. Denosumab. *MAbs.* 2009 May-Jun;1(3):210-5. Epub 2009 May 29. Review.

Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, Chroust K, Buresová L, Mann H, Vencovský J. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Nov-Dec;27(6):958-63.

Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB, Freitas MV, Silva NA, Louzada-Junior P, Giorgi RD, Lima RA, Pinheiro Gda R; Brazilian Society of Rheumatology. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012 Aug;52(4):474-95. English, Portuguese. Erratum in: *Rev Bras Reumatol.* 2012 Oct;52(5):815.

Pharmacology Corner[Internet]. Argentina: University of Mendoza, 2014 – [citado em 2014 Fev 10]. Disponível em: <http://pharmacologycorner.com>

Ramos M, Alvarez I, Sesma L, Logean A, Rognan D, López de Castro JA. Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem*. 2002 Oct 4;277(40):37573-81. Epub 2002 Jul 16.

Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):345-64. doi:10.1097/MD.0b013e318190f170. Review.

Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas BIOBADABRASIL. Relatório de 31/12/2013.

Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci*. 2013 Dec;346(6):455-61. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3182926a23.

Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med*. 2013 Apr 4;11:88. doi: 10.1186/1741-7015-11-88. Review.

Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.

Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):560-5.

Sampaio-Barros PD, Keiserman M, Meirelles Ede S, Pinheiro Mde M, Ximenes AC, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Carneiro S, Ranza R, Bernardo WM, Gonçalves CR. Recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 May-Jun;53(3):242-57. English, Portuguese.

Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8caf.

Schiotis RE, Ramos-Niembro F, Burgos-Vargas R, Collantes-Estévez E. Panorama de la clasificación y la susceptibilidad genética de las espondiloartritis. *Reumatologia Clínica* 2008; 4(sup4):S8-16.

Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, Sinigaglia L, Sfriso P, Tirri R, Bellis E, Delsante G, Porru G, Salaffi F, Giuggioli D, Rossini M, Todoerti M, Bazzichi L, Govoni M, Gerli R, Raschetti R, Minisola G, Montecucco C,

Todesco S. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet Database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Aug 26.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44. doi:10.1136/ard.2008.104018.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492-509. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. Epub 2013 Oct 25.

Sokka T, Willoughby J, Yazici Y, Pincus T. Databases of patients with early rheumatoid arthritis in the USA. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(5 Suppl 31):S146-53.

Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2011 May 25;13 Suppl 1:S5. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S5. Review.

Thomas GP, Brown MA. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*. 2010 Jan;233(1):162-80. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00852.x. Review.

Tiippana-Kinnunen T, Kautiainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M. Co-morbidities in Finnish patients with rheumatoid arthritis: 15-year follow-up. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(6):451-6. doi: 10.3109/03009742.2013.790073. Epub 2013 Jul 4.

Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, Rezende LS, Pinheiro GC, Santos JL, Miranda JR, Carvalho JF, Bertolo MB, Freire M, Scheinberg MA, Skare TL, Fernandes V, Bianchi W, Laurindo IM. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Mar-Apr;51(2):152-60. English, Portuguese.

Titton DC. BiobadaBrasil: Brazilian biologic registry. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Mar-Apr;51(2):111-2. English, Portuguese.

Traynor K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm*. 2012 Dec 15;69(24):2120. doi: 10.2146/news120088.

Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi28-36. doi: 10.1093/rheumatology/kes278. Review.

Van der Heijde D, Calin A, Dougados M, Khan MA, Van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:951–4.

Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.

Van Gestel AM, Prevoo ML, Van 't Hof MA, Van Rijswijk MH, Van de Putte LB, Van Riel PL. 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.* 1996 Jan;39(1):34-40.

Van Vollenhoven RF, Askling J. Rheumatoid arthritis registries in Sweden. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(5 Suppl 39):S195-200.

Watson K, Symmons D, Griffiths I, Silman A. The British Society for Rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64 Suppl 4:iv42-3.

Yu DT. Assessment and treatment of ankylosing spondylitis in adults. UpToDate; 2011.

Yuasa S, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Kawaminami S, Tabata R, Shimizu N, Kohno M, Shimizu T, Miyata J, Nakayama M, Kishi J, Toyoda Y, Nishioka Y, Tani K. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Med Invest.* 2013;60(1-2):77-90.

Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals 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.

Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H; German Collaborative Arthritis Centres. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:199-206.

APÊNDICE A

ARTIGO

Survival and causes of discontinuation of the first anti TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BiobadaBrasil

Bárbara Fafá, Paulo Louzada Jr., David C. Tifton, Roberto Ranza, Ieda Laurindo, Geraldo C. Pinheiro, Paula Peçanha, Aline Ranzolin, André L. Hayata, Ângela Duarte, Claiton Brenol, Hellen M. Carvalho, Inês G. Silveira, Ivânio A. Pereira, Izaias Costa, José C. Macieira, José R. Miranda, Júlio C. Bertacini de Moraes, Luiz S. Guedes Barbosa, Manoel B. Bertolo, Maria Fátima Sauma, Marília B. Silva, Marlene Freire, Morton A. Scheinberg, Roberto A. Toledo, Sheila Oliveira, Vander Fernandes, Washington Bianchi, Walber Pinto Vieira, Mirhelen Mandes de Abreu, Valéria Valim

BiobadaBrasil

CORRESPONDING AUTHOR

Valeria Valim

MD, PhD, Professor

Rheumatology Division, University Hospital

Medicine Department

Federal University of Espirito Santo

Av. Marechal Campos, 1460, Departamento de Clínica Médica

CEP 29040-090

Fone/Fax: 55-27-33357325 or 33357217

Email: val.valim@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Treatment survival with biological therapy may be influenced by many factors, and it seems to be different among various rheumatic diseases and biological agents.

Objective: Compare the survival and causes of the discontinuation of anti tumoral necrosis factor (anti TNF) therapy in ankylosing spondylitis (AS) with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: A cohort from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (BiobadaBrasil) between 2008 and 2013. The observation time was up to 4 years following the introduction of the first treatment. Sex, age, disease duration, disease activity, comorbidities, and concomitant therapies were assessed.

Results: 1,303 patients were included; 372 AS and 931 had RA in which 38.7% (n = 504) used infliximab (IFX), 34.9% (n = 455) used adalimumab (ADA), and 26.4% (n = 344) used etanercept (ETA). Patients with AS had higher retention rate (82.3% vs 67.3%; $p \leq 0.001$) and higher survival (42.67 ± 0.67 , CI = 41.34-43.99 vs. 36.83 ± 0.54 , CI = 35.77-37.89 months; $p \leq 0.001$). Patients with AS have half risk of anti TNF discontinuation (OR = 0.455, $p < 0,001$). Discontinuation due to ineffectiveness (6.2% vs 15.8%, $p < 0,001$) and adverse event (5.9% vs. 11.3%, $p.003$) was smaller in AS. Age, sex, medication, disease activity, disease duration, HLA B27, and rheumatoid factor were not associated with treatment discontinuity in both diseases. **Conclusion:** AS patients have better survival regardless of sex and age. It seems to be related to the disease mechanism because they show a smaller ineffectiveness and adverse event rate as well.

Key-words: biological therapy, survival, anti TNF, ankylosing spondylitis, rheumatoid arthritis.

Introduction

Survival studies are indirect evidence of efficacy and safety as well as being a useful tool to evaluate data from national registries. Randomized clinical trials (RCTs) do not reflect the practical reality in relation to clinical efficacy and delay of structural joint damage¹ because these studies include preselected patients as opposed to those found in daily clinical practice who present with more complex situation such as the use of concomitant therapy, comorbidities, personal habits, and poor adherence, which may affect the success of the treatment². Survival treatment with biological agents may be influenced by many factors, and it seems to be different among various rheumatic diseases and among different biological agents^{3,4,5}.

The causes of discontinuation and associated factors are well established in rheumatoid arthritis (RA), unlike in ankylosing spondylitis (AS). In RA, the interruption rate varies among the different studies with an average of between 20% and 40%¹³. Adverse events and lack of efficacy are the main reason for the discontinuation⁶. Various factors are related to a greater discontinuation of biological therapy in RA such as high rate of disease activity, previous use of TNF inhibitors, concomitant use of MTX⁷ advanced age, functional low status, and the concomitant use of corticoids⁸.

Few studies have assessed treatment survival and causes of discontinuity in the group of spondyloarthritis^{9,10,11}. It seems that spondyloarthritis shows better survival. This could be partially explained for being younger patients and men. However whether it is related to the mechanism of disease and to other prognostic markers such as disease activity at the beginning of treatment and the presence of HLA-B27 is still unknown.

Moreover, the group of spondyloarthritis includes different diseases with a diverse clinical and epidemiologic profile, with sex, age, association with DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) and frequency of HLA-B27 that could influence the survival curve. Therefore, it is important to study each disease separately.

The objective of this study was to assess the survival, associated factors, and causes of anti TNF therapy discontinuation in the AS compared with RA.

Patients and Methods

This was a population-based cohort from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (BiobadaBrasil) supported by the Brazilian Society of Rheumatology with diagnosis of RA and AS included between 2008 and 2013²¹.

In Brazil, due to the great diversity of the population, an appropriate treatment directed to the comorbidities related to the success of this therapy and recommended by SBR²⁷.

Patients with AS fulfilled the diagnosis based on Modified New York criteria for ankylosing spondylitis (1984)¹⁴. Patients with RA fulfilled ACR 1987¹² criteria, as well as the new ACR/EULAR²⁶ criteria.

The inclusion criteria were as follows: patients who started first anti TNF biological therapy and agree to participate. According to Brazilian guidelines, biological agents are second line of treatment. Therefore, we have included AS patients who failed to anti-inflammatories and RA patients who failed to at least 2 DMARD combination¹⁷.

Treatment discontinuation was attributed to various factors: treatment ineffectiveness, adverse event, or others (patient's decision, product supply problems, desire for pregnancy, and disease remission). Severe adverse event was registered. Any event which regardless of treatment dosage deals with death or hospital assistance, is dangerous for life, results in disability, or is considered relevant by the medical doctor was considered.

Demographic variables (gender and age), disease duration in months, and the disease activity index (BASDAI - bath ankylosing spondylitis disease activity index) for patients with AS and disease activity score of 28 points for painful or swollen joints (DAS 28) for patients

with RA, as well as the use of combined DMARDs, and the use of methotrexate (MTX), corticoids, and number of comorbidities were compared between the two groups.

Retention rate, survival curve in months, and causes of discontinuation were compared between the two groups. The risk of discontinuation of anti TNF IFX (infliximab), ADA (adalimumab), and ETA (etanercept) because of adverse event or loss of efficacy was assessed in each group individually. For comparison of the Kaplan-Meier survival curves of different TNF inhibitors, the log-rank test was used. Cox regression was used to compare the different anti TNF inhibitors in both diseases.

The chi-square test for dichotomous variables was used for comparisons between groups that maintained and interrupted biological therapy, whereas the Kruskal-Wallis test and the Wilcoxon-Mann-Whitney test were used for continuous variables.

Analysis of logistical regression was used to assess the relation among some of the risk factors that influence the therapy discontinuation such as age; gender; disease duration in months; disease activity (DAS 28 and BASDAI); the use of corticoid, DMARDs, and positive rheumatoid factor or HLA-B27.

The value of $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Approximately 1,303 patients 372 (28.5%) with AS and 931 (71.5%) with RA between 2008 and 2013 were included. Of those, 67.2% were women – aged 50.5 ± 12.6 years, had 104.6 ± 100.6 months of disease duration, and showed high disease activity in the beginning of treatment. Patients with AS had BASDAI = 5.6 ± 1.9 , and RA patients showed DAS 28 = 5.3 ± 1.3 . As to the class of anti TNF agent: 38.7% (n = 504) used infliximab (IFX), 34.9% (n = 455) adalimumab (ADA), and 26.4% (n = 344) etanercept (ETA).

Patients with AS were younger, mostly men, used less methotrexate and corticoid, and showed less comorbidities ($p < 0.001$) (table 1).

The survival and retention rate of patients with AS (63.1 ± 1.45 months) were significantly higher ($p \leq 0.001$) than patients with RA (47.5 ± 0.95 months). As the same, retention rate of each anti TNF was higher in the AS. (figure 1, table 2)

The main reasons of discontinuation were inefficiency and by adverse event. Both were significantly higher in RA patients (table 2).

In analyzing the three anti TNFs, all had similar retention rate in AS. However, patients with RA showed higher survival for etanercept (table 2, figure 2) and lower risk for discontinuation (HR = 0.72 (CI = 0.53-0.96); Cox regression).

Analyzing both disease we did not find differences in clinical and epidemiological characteristics among patients who discontinued and those who remained in treatment (Table 3).

The logistic regression analysis shows that patients with AS have 50% lower risk to discontinue anti TNF therapy, compared with RA, regardless of sex and age (OR = 0.50, $p < 0.0001$, logistic regression analysis). The retention rate was higher in AS than in AR in all age groups.

We did not observe increased risk of discontinuation related to gender, age, disease duration, disease activity, use of corticosteroids and DMARDs, and presence of HLA B27 or rheumatoid factor (Table 4).

Discussion

In the present study, we compared the survival of the first anti TNF in patients with RA and AS using data collected from BiobadaBrasil. We showed that AS had a higher survival and

lower risk of discontinuation, corroborating some previous studies^{3,5}.

The risk of discontinuation of the first anti TNF varies depending on the study design and number of analyzed patients. In our study, we found that patients with RA have 50% more chance to discontinue compared with AS, whereas a recent registry study including 2,640 patients, the risk of treatment discontinuation was 20% higher in patients with RA compared with spondyloarthritis. Among the subgroups of spondyloarthritis, patients with AS are those with lower rate of discontinuation of the first anti TNF⁵.

Several studies have evaluated causes of therapy discontinuation in RA, and the majority demonstrated a higher rate of lack of efficacy^{2,7}. Among the patients with AS, lack of efficacy and adverse event seemingly have similar rates,²² and both were lower compared with RA.

Better survival and lower rate of lack of efficacy and adverse event in AS and spondyloarthritis have been reported by other registry studies^{15,16}. This can be partially explained because AS patients are younger²², predominantly male¹⁸, have fewer comorbidities⁵. All that factors can directly influence survival of treatment.

Few studies have examined the influence of age on anti TNF survival in patients with RA and spondyloarthritis. Busquets et al, in an important registry study with 4,851 patients, found significantly higher retention rate in younger patients in the group of spondyloarthritis compared with RA and the presence of adverse event as the main reason of discontinuation in older patients, regardless of diagnosis and anti TNF molecule²³. In our study, the retention rate was higher in AS in all age groups, and AS had lower risk to discontinue anti TNF therapy, regardless of sex and age. These findings could indicate that other factors beyond the epidemiological aspects should be related, like intrinsic characteristics of the disease. The disease mechanism is the key for drug response. For example, B cell is known to be important in the pathogenesis of RA^{19,25} and should be inhibited to achieve better response, which does not occur in AS. In another hand, TNF seems to be a more important cytokine in the AS mechanism than RA.

We believe that gender, age, association of DMARDs, and frequency of HLA - B27 or rheumatoid factor may influence the survival of treatment, but it could not be demonstrated, probably because of sample size.

Several studies in RA have shown a lower risk of switching to another biologic agent for both ADA and to the ETA regarding IFX^{5,20}. In the same way, we found that ETA had low risk of discontinuation in the RA. It could be related to differences between molecule and lower production of anticytokine antibody conferring lower risk of infection for the ETA and a higher rate of loss of efficacy for IFX²⁴. We could not demonstrate the same in the AS, probably due small sample size.

Conclusion

This is the first report performed in South American patients in a real life cohort study analyzing survival and causes of discontinuation of the first anti TNF in AS compared with RA. Patients with AS showed better survival and half risk for discontinuation of anti TNF independent of age and sex, less adverse effect, and lack of efficacy when compared with RA patients. It could be related to disease mechanism.

Table 1. Clinical Characteristics of the Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis patients

Characteristic	AS	RA	p-value
	(n = 372)	(n = 931)	
Male gender % ¹	80.1	14.0	<0.001
Age (years) ²	43.7 ± 11.9	53.2 ± 11.9	<0.001
HLA-B27/ rheumatoid fator %	13.6	86.8	-
Illness duration (months) ²	125.8 ± 94.6	142.9 ± 100.5	0.147
Disease activity(at baseline) ²	BASDAI= 5.6 ± 1.9	DAS 28 = 5.3 ± 1.3	Not comparable

DMARDs % ¹	43.0	92.6	<0.001
MTX % ¹	32.5	72.2	<0.001
Corticoid % ¹	30.4	72.4	<0.001
Comorbidities % ¹	29.0	46.8	<0.001
Hypertension % ¹	20.7	33.5	<0.001
Diabetes % ¹	3.2	10.4	<0.001
Dyslipidemia % ¹	5.4	10.5	0.003
Smoking % ¹	11.6	12.7	0.580
Infliximab % ¹	44.1	36.4	0.010
Adalimumab % ¹	28.8	37.5	0.003
Etanercept % ¹	27.2	26.1	0.698

(¹) Chi-square test.

(²) Mann-Whitney test.

(-) Statistics not computed because a category is constant.

DAS 28 = Disease Activity Score 28; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease

Activity Index (BASDAI), AS = Ankylosing Spondylitis, RA = Rheumatoid Arthritis, DMARDs
modifying drugs in the disease course, MTX = Methotrexate,

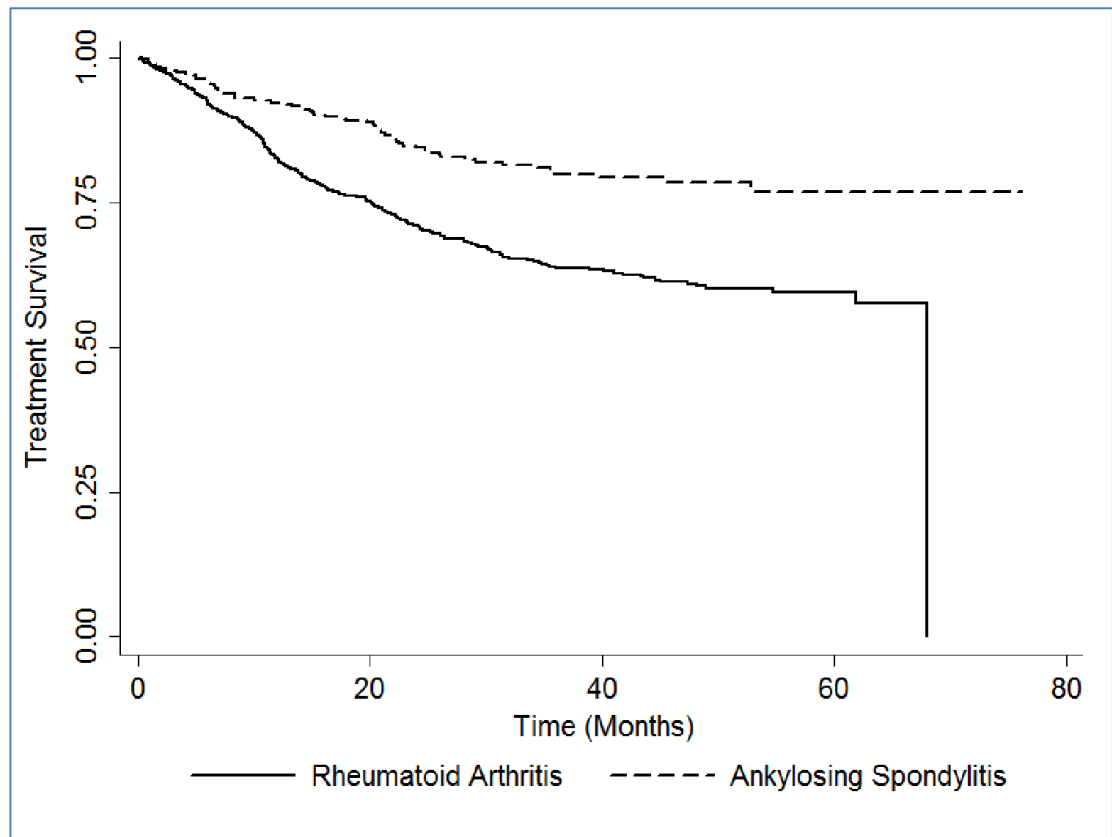


Figure 1: Anti TNF Survival of the Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis.

Table 2: Retention rate, survival time and cause of discontinuation of anti TNF in Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis

	AS (n = 372)	RA (n = 931)	p-value
Retention rate (%) ¹	82.3%	67.3%	<0.001
Adalimumab	81.3%	69%	0.013
Etanercept	83.2%	72.8%	0.041
Infliximab	82.3%	61.8%	<0.001
Survival (months) ²	63.1 ± 1.45 (95%CI = 60.2-65.9)	47.5 ± 0.95 (95% CI = 45.6-49.4)	<0.001
Adverse event (%) ¹	22 (5.9%)	105 (11.3%)	0.003

Ineffectiveness (%) ¹	23 (6.2%)	147 (15.8%)	<0.001
Other cause of discontinuation* (%) ¹	21 (5.6%)	52 (5.6%)	0.966

(²) Log Rank (Mantel-Cox) test.

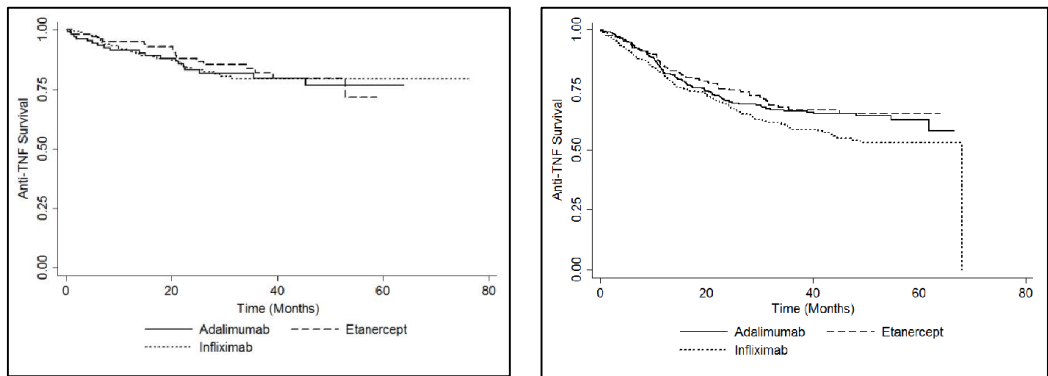
(*) Other causes of discontinuation include pregnancy, remission, product supply and unkown.

(¹) Z test for two proportions.

RA= Rheumatoid Arthritis

AS= Ankylosing Spondylitis

Figure 2: Anti TNF survival in the Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis



AS = Ankylosing Spondylitis

RA = Rheumatoid Arthritis

Table 3: Clinical comparisons between patients using biological therapy and withdrawers

Characteristics	AS (n = 372)		RA (n = 931)	
	Continuing Biological	Withdrawers	Continuing Biological	Withdrawers
Male sex % ¹	81.0	75.8	14.4	13.2
Age (years) ²	43.8 ± 11.9	43.4 ± 11.7	53.1 ± 12.1	53.4 ± 11.3
Disease duration (months) ²	108.3 ± 107.4	100.5 ± 100.2	105.9 ± 92.6	105.6 ± 103.9
DMARD % ¹	43.5	40.9	91.9	94.1
Disease activity BASDAI or DAS 28 (at baseline) ²	5.5 ± 1.9	5.8 ± 2.0	5.3 ± 1.3	5.3 ± 1.4
MTX % ¹	32.4	33.3	71.9	73.0
Corticoid % ¹	22.9	28.8	75.4	79.9

(*) Statistically significant difference (p < 0.05) between those who are using biological and withdrawers.

(¹) Chi-square test.

(²) Mann-Whitney test.

DAS 28 = Disease Activity Score 28; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), AS= Ankylosing Spondylitis, RA= Rheumatoid Arthritis, DMARDs

Disease-modifying antirheumatic drugs, MTX= Methotrexate.

Table 4: Logistic regression to compare the relation of cause and effect between the factors and rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis

Independent variables	AS	Odds	p-value	RA	Odds	p-value
	n = 372			n = 931		
Age (years)	43.7	0.994	0.635	53.2	1.002	0.749
Disease duration (months)	101.9	1.001	0.538	105.7	1.000	0.990
Disease activity (at baseline)	5.6	1.056	0.446	5.3	1.031	0.558
Corticoid (%)	30.4	1.408	0.275	72.4	1.301	0.127
DMARDs (%)	43.0	0.829	0.510	92.6	1.399	0.239
B27 / rheumatoid factor	-	-	-	86.8	1.103	0.641

Gender	80.1	0.740	0.357	14.0	0.880	0.538
--------	------	-------	-------	------	-------	-------

(-) B27 was removed to be constant for the selected cases.

DMARDs = Disease-modifying antirheumatic drugs,

AS = Ankylosing Spondylitis,

RA = Rheumatoid Arthritis.

References

- 1 Toussirot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Sep;8(13):2089-107. Review.
- 2 Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, Ferri C, Foschi V, Galeazzi M, Gerli R, Giardina A, Marchesoni A, Salaffi F, Ziglioli T, Lapadula G; Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritides (GISEA). 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*. 2012 Jun;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125. Epub 2012 Apr 1.
- 3 Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R72. Epub 2006 Apr 18.
- 4 Martínez-Santana V, González-Sarmiento E, Calleja-Hernández M, Sánchez-Sánchez T. Comparison of drug survival rates for tumor necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence*. 2013 Jul 29;7:719-27. doi: 10.2147/PPA.S47453.
- 5 Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A, Sinigaglia L, Sfriso P, Tirri R, Bellis E, Delsante G, Porru G, Salaffi F, Giuggioli D, Rossini M, Todoerti M, Bazzichi L, Govoni M, Gerli R, Raschetti R, Minisola G, Montecucco C, Todesco S. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet Database. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Aug 26.
- 6 Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62 Suppl 2:ii30-3.
- 7 Agarwal SK, Glass RJ, Shadick NA, Coblyn JS, Anderson RJ, Maher NE, Weinblatt ME, Solomon DH. Predictors of discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1737-44. Epub 2008 Jul 15.
- 8 HetLand ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer 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.* 2010 Jan;62(1):22-32.

9 Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, Hansen A, Schlemmer A, Fana V, Lindegaard HM, Nordin H, Rasmussen C, Ejstrup L, Jensen DV, Petersen PM, Hetland ML. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2012 Sep 17.

10 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, Kaufmann C, Kvien TK. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):157-63. doi: 10.1136/ard.2010.131797. Epub 2010 Nov 9.

11 Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, Chroust K, Buresová L, Mann H, Vencovský Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Nov-Dec;27(6):958-63.

12 Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.

13 Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MÁ, Carmona L; BIOBADASER 2.0 Study Group. Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar;71(3):382-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200302. Epub 2011 Oct 13.

14 Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361–8.

15 Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, Kvien TK. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb 15;59(2):234-40. doi: 10.1002/art.23333.

16 Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):2002-8. doi: 10.1136/ard.2009.124446. Epub 2010 May 28.

17 Comitê científico do BIOBADABRASIL. BIOBADABRASIL: Registro Brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas – Protocolo.

18 Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing

spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):2002-8. doi: 10.1136/ard.2009.124446. Epub 2010 May 28.

19 Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther.* 2011 May 25;13 Suppl 1:S5. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S5. Review.

20 Yuasa S, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Kawaminami S, Tabata R, Shimizu N, Kohno M, Shimizu T, Miyata J, Nakayama M, Kishi J, Toyoda Y, Nishioka Y, Tani K. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Med Invest.* 2013;60(1-2):77-90. Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):152-60.

21 Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):152-60.

22 Arends S, van der Veer E, Kallenberg CG, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2012 May;24(3):290-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835257c5. Review.

23 Busquets N, Tomero E, Descalzo MÁ, Ponce A, Ortiz-Santamaría V, Surís X, Carmona L, Gómez-Reino JJ; BIOBADASER 2.0 Study Group. Age at treatment predicts reason for discontinuation of TNF antagonists: data from the BIOBADASER 2.0 registry. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Nov;50(11):1999-2004. doi: 10.1093/rheumatology/ker281. Epub 2011 Aug 19.

24 Mok CC, van der Kleij D, Wolbink GJ. Drug levels, anti-drug antibodies, and clinical efficacy of the anti-TNF α biologics in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 2013 Oct;32(10):1429-35. doi: 10.1007/s10067-013-2336-x. Epub 2013 Jul 26.

25 Chaiamnuay S, Bridges SL Jr: The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology* 2005, 12:203-216.

26 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9):2569-81. doi: 10.1002/art.27584.

27 da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, ET AL. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152-74.

Acknowledgment

BIOBADASER Registry Group

Supported by Brazilian Society of Rheumatology

ANEXO A

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX (BASDAI) NA SUA VERSÃO PARA O PORTUGUÊS BASDAI (validado para o Português)

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0-----10 cm Nenhum Intenso

2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0-----10 cm Nenhum Intenso

3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0-----10 cm Nenhum Intenso

4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0-----10 cm Nenhum Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0-----10 cm Nenhum Intenso

6. Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda? -----
 0h 30min
 1h 1h 30min 2h

Cálculo do BASDAI (cm): ["1" + "2" + "3" + "4" + (média de "5" e "6")]/5

ANEXO B



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 nº. 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 nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente,

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

ANEXO C



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 _____.

<p>Centro: _____</p> <p>Promotor do Registro: SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA</p>
--

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 precisem 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 196/96 (Resolução 196/96 de proteção de dados).

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 D

BASFI, VALIDADO PARA O PORTUGUÊS

Faça uma marca em cada linha abaixo de cada pergunta, indicando o seu grau de capacidade para realizar as seguintes atividades durante a última semana

1. Vestir meias ou meia-calça sem ajuda ou auxílio de aparelhos.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
2. Curvar o corpo da cintura para cima para pegar uma caneta no chão sem o uso de um instrumento de auxílio.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
3. Alcançar uma prateleira alta sem ajuda ou auxílio de um instrumento.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
4. Levantar-se de uma cadeira sem braços da sala de jantar sem usar as mãos ou qualquer outro tipo de ajuda.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
5. Levantar-se quando deitado de costas no chão sem ajuda.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
6. Ficar em pé sem ajuda por 10 minutos sem desconforto	0	10 cm
	Fácil	Impossível
7. Subir 12 a 15 degraus sem usar o corrimão ou outra forma de apoio (andador); um pé em cada degrau.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
8. Olhar para trás, virando a cabeça sobre o ombro sem virar o corpo.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
9. Realizar atividades que exijam esforço físico, isto é, fisioterapia, jardinagem ou esporte.	0	10 cm
	Fácil	Impossível
10. Ter um dia repleto de atividades, seja em casa ou no trabalho.	0	10 cm
	Fácil	Impossível

BASFI: Somatório dos valores em cm anotados nas EVA é dividido por 10 e dado o valor final.

ANEXO E

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.