

Substituição de medicamentos biológicos no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante

Switching of biological drugs in the treatment of patients with ankylosing spondylitis

Maria Carmélia Almeida Neta

Farmacêutica. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA). Salvador, BA.

Priscila Moreira Cerqueira Oliveira

Farmacêutica. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA). Salvador, BA.

Alline Mikaele Nunes Wildemberg Brauer

Farmacêutica. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA). Salvador, BA.

Aramis Tupina Alcantara de Moreira

Farmacêutica. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA). Salvador, BA.

Leonardo Augusto Kister de Toledo

Farmacêutico. Mestre em Assistência Farmacêutica. Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA). Salvador, BA.

Deyse Souza Carvalho da Silva

Graduanda em Farmácia. Faculdade de Farmácia da UFBA. Salvador, BA.

Marcela Miranda Salles

Farmacêutica, Mestre em Imunologia. Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP/UFF). Niterói, RJ.

Lindemberg Assunção Costa

Farmacêutico, Mestre em Medicina e Saúde. Departamento do Medicamento. Faculdade de Farmácia da UFBA. Salvador, BA.

Pablo de Moura Santos

Farmacêutico, Doutor em Medicina e Saúde. Departamento do Medicamento. Faculdade de Farmácia da UFBA. Salvador, BA.

Resumo: *Objetivos:* Identificar os principais motivos e estratégias de substituição de biológicos no tratamento de pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante (EA), cadastrados no Componente Especializado e assistidos em um centro de infusão de um hospital universitário de Salvador, BA. *Métodos:* Estudo observacional transversal, com coleta de dados retrospectiva, com pacientes com diagnóstico de EA em uso de biológico e que já tenham realizado, pelo menos, uma substituição dessa classe de medicamento. Foram avaliados registros de acompanhamento farmacêutico, utilizando formulário contendo as variáveis demográficas e clínicas, histórico de tratamento com biológicos, assim como motivo de substituição. A análise estatística foi descritiva de frequência simples, com frequências absolutas e percentuais. *Resultados:* Dos 134 pacientes portadores de EA em uso de biológico, 22 (16,42%), já utilizaram mais de um biológico. No total, ocorreram 25 substituições, sendo que a maioria dos pacientes (86,4%) utilizou apenas dois biológicos. O tratamento de escolha foi o Infliximabe (40,9% dos casos). As substituições em todas as etapas de tratamentos ocorreram entre anti-TNFs. A falha secundária foi a principal causa de substituição em todas as etapas de tratamento, seguida por eventos adversos. Nenhum paciente apresentou falha primária ao tratamento. *Conclusões:* O estudo permitiu traçar o perfil de substituição de biológicos em pacientes com EA. O principal motivo de substituição foi falha secundária ao tratamento.

Palavras-chaves: Produtos biológicos; Espondilite anquilosante; Atenção farmacêutica.

Abstract: *Aim:* To identify the main reasons of changes in biological treatment of ankylosing spondylitis (AS) patients assisted in an infusion center of a university hospital (HUPES) of Salvador, BA. *Methods:* Cross-sectional observational study with retrospective data collection was performed. Patients with a diagnosis of AE using a biological treatment and having already performed at least one biological replacement throughout the treatment were enrolled. Pharmaceutical care follow-up records and medical records were used, using a structured form containing demographic and clinical data, history of biological treatment, as well as reasons for substitution. We used descriptive analysis of frequency, with absolute and percentage data. *Results:* Of the 134 patients with AS using biological treatment, 22 (16.42%), have used more than one biological. In total, 25 substitutions occurred, and the majority of patients (86.4%) used only two biologicals treatments. The treatment of choice was Infliximab (40.9% of the cases). Substitutions at all stages of treatments occurred between anti-TNFs. Regarding the reason for substitution, secondary failure was the main cause at all stages of treatment, followed by adverse events. No patient had a primary treatment failure. *Conclusions:* The study allowed outlining the reasons for replacing biological therapy in patients with AS presenting importance for scientific knowledge, despite the limitations.

Keywords: Biological treatment; Ankylosing spondylitis, Pharmaceutical care.

¹ pablomoura@ufba.br

Introdução

Espondilite anquilosante (EA) é uma doença autoimune inflamatória crônica do grupo das espondiloartropatias soronegativas que acomete as articulações do esqueleto axial, principalmente coluna, quadris e ombros, podendo progredir com envolvimento periférico e limitação funcional. Acomete principalmente pacientes jovens do sexo masculino. A etiologia da EA ainda não é extensivamente entendida, porém a hipótese principal relata o envolvimento de citocinas, a exemplo do fator de necrose tumoral (TNF), como principal mecanismo. Fatores genéticos, ambientais e antígenos bacterianos também já foram descritos na literatura.^{1,2} Devido às diversas limitações funcionais ocasionadas com a progressão da patologia, indivíduos com EA com frequência perdem dias de trabalho ou perdem a capacidade de produtividade total e, além disso, os custos médicos e sociais são grandes, ocasionando grande impacto econômico para os sistemas de saúde, em especial o Sistema Único de Saúde (SUS).

O desenvolvimento de medicamentos biológicos bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) foi um grande avanço para o tratamento da EA, visto que proporcionou melhor qualidade de vida, diminuindo os sintomas e a progressão da doença.³ Por outro lado, aumentou significativamente os gastos do Sistema Único de Saúde (SUS). O custo médio anual direto e indireto do sistema público de saúde brasileiro para tratar um paciente com EA é de US\$ 23.183,56.⁵

Adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são os cinco anti-TNFs incorporados ao SUS no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para o tratamento da EA, podendo ser utilizados como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos. O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, além de falha terapêutica com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina ou metotrexato⁶.

Em janeiro de 2018, o medicamento biológico Secuquinumabe, pertencente à classe anti-interleucina-17, foi incorporado ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS, podendo ser utilizado a

partir de falha ou hipersensibilidade com anti-TNF⁷

Devido à ausência de dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro⁶, a escolha deve considerar o perfil de segurança, as peculiaridades farmacológicas de cada medicamento (posologia, via de administração e meia-vida), o custo do tratamento, assim como a opinião, adesão e a comodidade do paciente. Uma parcela de pacientes, porém, não responde ou não tolera o primeiro anti-TNF, havendo substituição por outro anti-TNF ou descontinuação da terapia. Dados de estudos do mundo real, relatam que a falta de efetividade (14-68%), perda de efetividade (13-61%) e eventos adversos ou baixa tolerabilidade (13-57%) são as razões mais comuns para substituição de um anti-TNF por outro.⁸

Considerando que o tratamento da EA é complexo e exige uma abordagem multiprofissional, a disponibilidade de diferentes linhas de tratamento, a ausência de evidências sobre a melhor estratégia a ser adotada para substituições entre anti-TNF e a relevância do custo envolvido, o objetivo deste trabalho foi identificar os principais motivos e as estratégias de substituição mais comumente adotadas pelos especialistas no tratamento de pacientes com diagnóstico de EA assistidos em um centro de infusão de um hospital universitário de Salvador, BA.

Métodos

Estudo observacional transversal, com coleta de dados retrospectiva, realizada entre junho e agosto de 2018.

O estudo foi realizado no Centro de Infusão do Complexo Hospitalar Universitário Edgard Santos, unidade de saúde que oferece tratamento com medicamentos biológicos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e dispõe de atendimento farmacêutico ambulatorial para acompanhamento e monitorização da efetividade, segurança e adesão da terapia farmacológica dos pacientes. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante regularmente cadastrados no CEAF, em uso de biológico e que já tenham realizado pelo menos uma substituição de biológico em seu tratamento.

Foram avaliados os registros de acompanhamento farmacêutico dos pacientes e o prontuário médico, utilizando formulário estruturado contendo as variáveis demográficas (idade e sexo) e clínicas, assim como informações pertinentes sobre o tratamento atual e o histórico de tratamento (medicamentos já utilizados, motivo de substituição, tempo de tratamento). Quanto ao motivo da substituição do biológico por outro, foi considerada falha primária quando o medicamento não atingiu o objetivo terapêutico em nenhum momento durante período adequado de observação (de 3 a 6 meses). Nos casos em que houve resposta satisfatória inicial e, posteriormente, recidiva da doença, com piora de sua atividade, a falha foi classificada como secundária.

A resposta terapêutica ao tratamento é realizada periodicamente pelo médico assistente do paciente através dos índices de atividade da doença BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) e ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), provas de atividade inflamatória (VHS, proteína-C-reativa), avaliação da intensidade da dor, avaliação da mobilidade articular e da capacidade funcional. A falha de resposta ao tratamento, identificada por meio dos parâmetros citados, é documentada em relatório médico, imprescindível para realização da substituição de tratamento, e que foi utilizado como fonte de informação.

Evento adverso (EA) foi definido como qualquer ocorrência médica desfavorável ocorrida a um paciente ou voluntário de ensaio clínico em que foi administrado um produto farmacêutico.⁹ Esses eventos podem, não necessariamente, ter relação causal com tratamento. Os eventos adversos também foram identificados utilizando como fonte o relatório médico arquivado nos registros de acompanhamento farmacêutico.

Os dados coletados nos formulários foram lançados e revisados em um banco de dados construído no *software* SPSS® para Windows® PC versão 17.0, com o intuito de perfazer as análises estatísticas. Foi utilizada análise descritiva de frequência simples, com frequências absolutas e percentuais. A média e o desvio-padrão foram considerados para as variáveis que apresentam distribuição normal.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de ética do HUPES sob o número CAAE 89660418.8.0000.0049.

Resultados

Foram identificados 134 pacientes com diagnóstico de espondilite anquilosante em uso de biológico, dos quais 22 (16,42%) já fizeram pelo menos uma substituição de biológico em seu tratamento, e constituíram a amostra do estudo. Homens e mulheres apresentaram a mesma prevalência e a média de idade foi de 47 anos (Tabela 1).

No total, 25 substituições de medicamentos biológicos foram realizadas, uma vez que o mesmo paciente pode passar por mais de uma substituição. 19 pacientes (86,4%) passaram por uma substituição de biológico; 2 pacientes (9,1 %) passaram por duas substituições de biológicos e apenas 1 paciente (4,5 %) passou por uma terceira substituição (Tabela 2).

A Tabela 3 apresenta os tratamentos de primeira escolha utilizados nesta amostra de pacientes. Observa-se que o mais utilizado foi o Infliximabe em 40,9% dos casos. (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta os biológicos utilizados na segunda, terceira e quarta etapa de tratamento. As substituições ocorreram entre biológicos anti-TNFs, visto que era a única classe de biológico aprovada para o tratamento de espondilite anquilosante no período da pesquisa.

Na segunda etapa de tratamento, Adalimumabe e Etanercepte foram prescritos em iguais proporções (40,9%); Infliximabe em 18,2% dos casos. Na terceira etapa de tratamento, um paciente utilizou Golimumabe e um paciente Adalimumabe. Apenas um paciente passou pela quarta etapa de tratamento, sendo prescrito Infliximabe.

A Tabela 5 apresenta os principais motivos de substituição entre biológicos no tratamento. 17 substituições do primeiro biológico (77,3%) ocorreram devido à falha secundária, enquanto 5 (22,7%) decorreram de reações adversas. Na segunda substituição, um paciente apresentou falha secundária e outro teve reação adversa. A terceira substituição, quando houve, foi decorrente de outros motivos (maior comodidade posológica, viagem, motivos pessoais).

Nenhum paciente em todas as etapas de tratamento substituiu o biológico por falha primária.

Tabela 1. Dados sócio demográficos dos pacientes (n=22)

Parâmetros	Resultado
Idade (média em anos)	47
Gênero n (%)	
Feminino	11 (50%)
Masculino	11 (50%)
Residência n (%)	
Capital	10 (45,5%)
Interior	12 (55,5%)

Tabela 2. Número e tempo médio entre as substituições de biológicos

Número total de substituições (n) (mínimo-máximo)	25 (1-3)
Número de pacientes de acordo com a quantidade de substituições	
01	19 (86,4%)
02	2 (9,1%)
03	1 (4,5%)
Tempo médio para substituição de biológico (meses)	30,7

Tabela 3. Medicamentos biológicos de primeira escolha utilizados no tratamento de pacientes com Espondilite anquilosante (N=22)

Medicamento biológico	Frequência (n)	Percentual (%)
Infliximabe	9	40,9
Adalimumabe	7	31,8
Etanercepte	6	27,3

Tabela 4. Medicamentos biológicos utilizados nas substituições a partir do segundo tratamento em pacientes com Espondilite anquilosante (frequência e percentual)

Medicamentos biológicos	Tratamento 2 (N=19)	Tratamento 3 (N=2)	Tratamento 4 (N=28)
	n (%)	n (%)	n (%)
Infliximabe	4 (18,2%)	0 (0,0%)	1 (100%)
Adalimumabe	9 (40,9%)	1 (50%)	0 (0,0%)
Etanercepte	9 (40,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Golimumabe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tabela 5. Principais motivos da substituição do medicamento biológico em pacientes com Espondilite Anquilosante

Motivo	Substituição 1 (N=22) n (%)	Substituição 2 (N=2) n (%)	Substituição 3 (N=1) n (%)
Falha primária	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Falha secundária	17 (77,3 %)	1 (50%)	0 (0,0%)
Eventos adversos	5 (22,7 %)	1 (50%)	0 (0,0%)
Outros*	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100%)

* Substituição por um medicamento com posologia ou via de administração diferente para atender necessidades específicas do paciente

Discussão

A substituição de um biológico por outro é uma estratégia recorrente no manejo de pacientes com espondilite anquilosante, visando maior efetividade, segurança e adesão ao tratamento, diante de falta de resposta, da ocorrência de eventos adversos ou da necessidade de adequação visando à comodidade do paciente (alteração da via ou dispositivo de administração, intervalo posológico).

Em estudo de Fafá *et al.*¹⁰, com 372 pacientes com espondilite anquilosante, 17,7% deles descontinuaram o tratamento com biológico, taxa semelhante à encontrada neste estudo (16,42%).

Considerando os biológicos utilizados no estudo em questão, o Infliximabe foi o medicamento mais prescrito como primeira escolha, seguido por Adalimumabe e, por último, Etanercepte. Adalimumabe e Etanercepte foram prescritos como segundo tratamento após descontinuação em iguais proporções. Em uma revisão sistemática (Migliore *et al.*¹¹) de ensaios clínicos randomizados que investigaram a eficácia dos anti-TNFs em pacientes com EA, demonstrou-se que o Infliximabe tem uma probabilidade de 72% de ser o melhor tratamento, com maior taxa de resposta. Adalimumabe e Etanercepte apresentaram probabilidades de 13% e 15%, respectivamente. Não foram observadas diferenças, porém, ao comparar um agente anti-TNF- α contra outro, resultado condizente com estudo de Machado e colaboradores¹², ao destacarem a ausência de diferença significativa entre anti-TNFs.

No Brasil, o Infliximabe foi o primeiro medicamento biológico incorporado no SUS para o

tratamento de espondilite anquilosante, seguido por Adalimumabe e Etanercepte. Golimumabe foi incorporado apenas no ano de 2016. O tempo de incorporação também pode justificar a prevalência do Infliximabe como primeira escolha de tratamento e o fato de o Golimumabe aparecer apenas como terceira opção de tratamento, mesmo apresentando boas comodidade posológica e via de administração e dispositivo de administração de fácil manuseio.¹³

Em uma análise de dados de um registro dinamarquês, de Glinborg *et al.*¹⁴, demonstrou-se que a taxa de sobrevivência do segundo biológico foi significativamente maior para pacientes que mudaram de tratamento inicial com Infliximabe para Adalimumabe. Cerca de 10% dos pacientes avaliados chegaram a usar um terceiro anti-TNF, resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo, em que 9,1% dos pacientes com EA chegaram a experimentar um terceiro biológico. De acordo com Rudwaleit *et al.*¹⁵, em estudos clínicos abertos, a taxa de resposta foi superior em pacientes que mudaram de Infliximabe para Adalimumabe do que em pacientes que mudaram de Etanercepte para Adalimumabe.

Os pacientes podem não responder positivamente ou podem ser intolerantes ao tratamento com um determinado antagonista do TNF. Uma questão diária enfrentada por médicos e pacientes é se a mudança para outro antagonista do TNF resultará ou não em uma resposta terapêutica melhor.¹⁵ Todas as substituições entre biológicos ocorreram entre anti-TNF, pelo fato de ser a única classe terapêutica aprovada em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para EA até o período da coleta de dados. De

acordo com Silva *et al.*¹⁶, a utilização de um segundo anti-TNF após o fracasso do primeiro pode ser uma opção terapêutica mesmo em casos de perda de resposta ou toxicidade, uma vez que as moléculas não são idênticas nos aspectos de estrutura molecular, farmacocinética, mecanismo de ação, potencial de formação de autoanticorpos e anticorpos humanos anti-quiméricos ou anti-humanos, indução de apoptose e posologia.

Sendo assim, embora os medicamentos anti-TNF possuam perfis de efetividade e segurança semelhantes, a disponibilização através do SUS de medicamentos diferentes da mesma classe possibilita a utilização da estratégia de substituição em casos de descontinuação do primeiro biológico, seja por falta de resposta ou toxicidade, possibilitando a manutenção do tratamento.

Uma revisão sistemática sobre substituição de anti-TNF no tratamento de espondiloartrite axial identificou que a troca do medicamento foi benéfica para uma proporção substancial de pacientes que não responderam à terapia com o primeiro ou segundo anti-TNF e que os efeitos adversos não foram aumentados, demonstrando a validade da decisão terapêutica de substituição de biológicos.⁸

Cobertt *et al.*¹, em sua revisão sistemática sobre a utilização de anti-TNF em pacientes com espondilite anquilosante e espondiloartrite axial, abordam ações semelhantes em relação a eficácia para os anti-TNF a longo prazo, porém as evidências dos efeitos de anti-TNF retardando a progressão da doença foram limitadas e permitiram a conclusão de que o tratamento sequencial com anti-TNF pode valer a pena, mas as taxas e benefícios de resposta à sobrevivência da droga são reduzidos com o segundo e terceiro anti-TNF.

Uma parcela dos pacientes podem precisar interromper o tratamento em decorrência de eventos adversos significativos.¹⁸ No presente estudo, o principal motivo de substituição entre biológicos foi a falha secundária, seguido de eventos adversos. Fafá *et al.*¹⁰, ao avaliarem portadores de espondilite anquilosante, observaram que 23 interrupções de tratamento (34,8%) ocorreram devido à perda de efetividade; 22 (33,3%) devido à ocorrência de eventos adversos e 21 (31,8%) por outras causas (remissão, gravidez, falta de abastecimento). Ainda de acordo com o relatório

BioBadaBrasil¹⁹, a perda de efetividade é responsável por 50% dos casos de descontinuidade de tratamento de biológicos em doenças reumatológicas, seguida por eventos adversos (23%), sendo esses resultados condizentes com os do presente estudo.

Algumas das razões da perda de resposta ao longo do tempo podem estar relacionadas a características imunogênicas dos biológicos, que podem desencadear a produção de anticorpos anti-fármacos neutralizadores. A formação desses anticorpos está associada, também, a surgimento de reações adversas e à descontinuação do tratamento.²⁰ De acordo com Ordas *et al.*²¹, os anti-TNF podem desencadear formação de anticorpos anti-fármacos, que neutralizam fármacos terapêuticos por bloqueio do sítio de ligação com o TNF, além de formar imunocomplexos com o fármaco e potencializar a sua eliminação, levando à perda de resposta terapêutica.

A falha secundária ao tratamento foi causa de substituição na maioria dos estudos que diferenciaram falha primária de falha secundária⁸, apresentando semelhança com a presente pesquisa.

Nenhum paciente realizou substituição de tratamento devido à falha primária, demonstrando que todos os pacientes apresentaram inicialmente alguma resposta ao tratamento. Resultados de uma coorte suíça de Gestão da Qualidade Clínica, de Ciuera *et al.*²², demonstraram que pacientes que trocam de anti-TNF devido à falha secundária, eventos adversos ou outros motivos apresentam probabilidade significativamente maior de responder a um segundo anti-TNF do que pacientes com falha primária.

Conclusões

O estudo permitiu traçar o perfil de substituição de biológicos em pacientes com EA, apresentando importância para o conhecimento científico.

Por ter delineamento retrospectivo, o estudo tem algumas limitações. Não foi possível avaliar a efetividade dos tratamentos nem a relação causal entre os medicamentos e as reações adversas.

Novos estudos estão sendo conduzidos nessa coorte de pacientes para avaliar efetividade, segurança, qualidade de vida e adesão à terapia biológica.

Referências

- Gouveia EB, Elmann D, Morales de Ávila MS. Espondilite anquilosante e uveíte: revisão. *Rev Bras Reumatol*, 2012; 52(5):749-56. [Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Maira_Morales3/publication/232610897_Ankylosing_spondylitis_and_uveitis_overview/links/5439f4620cf204cab1d96b05/Ankylosing-spondylitis-and-uveitis-overview.pdf Acesso 17 mar. 2019].
- Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCDS, Carvalho MAP *et al.* Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - Primeira revisão. *Rev Bras Reumatol*, 2007; 47(4):233-242. [Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/26418/1/S0482-50042007000400001.pdf> . Acesso 17 mar. 2019]
- Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *The Lancet*, 2007; 369(9570):1379-1390. [Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673607606357> Acesso 17 mar. 2019].
- Palla I, Trieste L, Tani C, Talarico R, Cortesi PA, Mosca M *et al.* A systematic literature review of the economic impact of ankylosing spondylitis. *Clinical and Experimental Rheumatol*; 2012; 30(4):136.
- Azevedo VF, Rossetto CN, Lorencetti PG, Tramontin MY, Fornazari B, Araújo DV. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. *Rev Bras Reumatol*; 2016; 56(2):131-137.
- Portaria Conjunta MS, SAS, SCTIE nº 7, de 17 de julho de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Espondilite Anquilosante. *Diário Oficial da União*. 2017 jul. 17; Seção 1, p. 50. [on line] [Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0007_21_07_2017.html]
- Portaria Conjunta MS, SAS, SCTIE nº 25, de 22 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. *Diário Oficial da União*. 2018 out. 22; Seção 1, p. 8. [on line] [Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2018/poc0025_26_10_2018.html]
- Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2017; 47(3):343-350. [Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017217301117> Acesso 17 mar. 2019].
- Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente. Brasília, 2014. [on line] [Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/documento_referencia_programa_nacional_seguranca.pdf]
- Fafá BP. Sobrevida e causas de descontinuidade do primeiro Anti-Tnf na Espondilite Anquilosante comparado com Artrite Reumatoide: análise do Biobadabrazil. Dissertação Mestrado Profissional em Medicina. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo; 2014.
- Migliore A, Bizzi E, Massafra U. Indirect comparison of the effects of anti-tnf biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. *J Med. Econ.*, 2014; 17(7): 555.
- Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, De Araujo VE, Kakehasi AM, Andrade EI *et al.* Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.*, 2013; 33(9): 2199-213.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Golimumabe para o tratamento da espondilite ancilosante. Relatório de Recomendação nº 2013. Brasília: CONITEC, 2016. [Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Golimumabe_EA_final.pdf]
- Glintborg B, Østergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AGR *et al.* 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.*, 2013; 72(7): 1149-1155.
15. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12(3): 2117.
 16. Silva GDD, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Almeida AM, Guerra Júnior AA, Acurcio FDA. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 2018; 23(4):1241-1253. [Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S141381232018000401241&script=sci_abstract&tlng=pt , acesso 17 mar. 2019].
 17. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2016; 20(9): 333.
 18. Hwang J, Kim HM, Jeong H, Lee J, Ahn JK, Koh EM *et al.* Higher body mass index and anti-drug antibodies predict the discontinuation of anti-TNF agents in Korean patients with axial spondyloarthritis. *Rev. Bras. Reumatol.*, 2017; 57(4): 311-319. [Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042017000400311&script=sci_arttext&tlng=pt , acesso 17 mar. 2019]
 19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Relatório BiobadaBrasil – 10 anos. São Paulo: Soc. Bras. Reumatologia, 2017.
 20. Pinto R, Domingos C, Centeno A, Cardoso C. Resistência a medicamentos biológicos – Estudo preliminar sobre a prevalência de anticorpos anti-infliximab. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2014; 3(2):167-171. [Disponível em: <http://www.actafarmacêuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/55> . acesso 17 mar. 2019].
 21. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther.*, 2012; 91: 635-46.
 22. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.*, 2016; 18(1): 71. [Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4802885> , acesso 17 mar. 2019].

Recebido em 02/04/2019.

Aceito para publicação em 08/07/2019.