

# Substituição entre terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide: um estudo transversal

*Switching among biologic therapies in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study.*

**Priscila Moreira Cerqueira Oliveira<sup>1</sup>**

Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia.

**Maria Carmélia Almeida Neta<sup>1</sup>**

Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia.

**Alline Mikaele Nunes Wildemberg Brauer<sup>1</sup>**

Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia.

**Aramis Tupina Alcantara de Moreira<sup>1</sup>**

Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Universidade Federal da Bahia.

**Deyse Souza Carvalho da Silva<sup>2</sup>**

Faculdade de Farmácia. Universidade Federal da Bahia.

**Marcela Miranda Salles<sup>3</sup>**

Hospital Universitário Antônio Pedro. Universidade Federal Fluminense. (HUAP/UFF)

**Lindemberg Assunção-Costa<sup>4</sup>**

Faculdade de Farmácia. Universidade Federal da Bahia.

**Pablo de Moura Santos<sup>4</sup>**

Faculdade de Farmácia. Universidade Federal da Bahia.

**Resumo:** *Objetivos:* Identificar as principais razões e estratégias de troca nas terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide (AR) atendidos em um Centro de Infusão de medicamentos biológicos de um Hospital Universitário do Nordeste do Brasil. *Métodos:* Realizou-se um estudo transversal com coleta retrospectiva de dados em uma amostra de pacientes cadastrados no Sistema Único de Saúde, que tiveram reposição biológica ao longo do tratamento. Coletamos dados de acompanhamento farmacêutico e prontuário, parâmetros clínicos, demográficos, bem como motivo, estratégia e tempo de reposição para cada terapia biológica. *Resultados:* As mulheres constituíram a maioria da amostra, com média de idade de 51,6 anos. Houve 258 substituições entre produtos biológicos, variando de uma a quatro substituições por paciente. Os agentes anti-TNF $\alpha$  foram a classe mais prescrita, sendo o infliximabe o mais frequente (39,9%). Em 58,2% dos casos, após a suspensão do primeiro, optou-se por um novo anti-TNF $\alpha$ . A primeira substituição do tratamento ocorreu principalmente de um anticorpo monoclonal para outro. A maioria das substituições ocorreu devido a falha secundária, seguida por eventos adversos. *Conclusão:* O estudo permitiu delinear as causas para a substituição da terapia biológica em pacientes com artrite reumatoide.

**Palavras-chave:** Terapia biológica. Substituição. Falha de tratamento. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos

**Abstract:** *Objectives:* To identify the main reasons and exchange strategies for biological therapies in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated at a Biological Medicines Infusion Center at a University Hospital in Northeastern Brazil. *Methods:* A cross-sectional study was carried out with retrospective data collection in a sample of patients registered in the Unified Health System, who had biological replacement during the treatment. We collected data on pharmaceutical monitoring and medical records, clinical and demographic parameters, as well as reason, strategy and replacement time for each biological therapy. *Results:* Women made up the majority of the sample, with a mean age of 51.6 years. There were 258 substitutions between biological products, ranging from one to four substitutions per patient. Anti-TNF $\alpha$  agents were the most prescribed class, with infliximab being the most frequent (39.9%). In 58.2% of the cases, after the suspension of the first, a new anti-TNF $\alpha$  was chosen. The first substitution of treatment occurred mainly from one monoclonal antibody to another. Most substitutions were due to secondary failure, followed by adverse events. *Conclusion:* The study allowed to outline the causes for the replacement of biological therapy in patients with rheumatoid arthritis.

**Keywords:** Biologic therapy. Replacement. Treatment failure. Drug-related side effects and Adverse reactions.

Corresponding Author  
Pablo de Moura Santos, Ph.D  
Federal University of Bahia. Salvador,  
Bahia - BRAZIL  
Telefone: (71) 3283-8140.  
E-mail: pablomoura@ufba.br  
ORCID:  
<https://orcid.org/0000-0001-6821-0141>

## Introdução

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória progressiva que, na ausência de tratamento adequado, pode levar a lesões das articulações e incapacidade. Possui caráter crônico e progressivamente destrutivo, com pior prognóstico quando diagnosticado tardiamente, o que pode afetar a capacidade de trabalho e a qualidade de vida<sup>1</sup>. Apresenta distribuição mundial e, no cenário brasileiro, observa-se uma prevalência de 0,5%-1%, com predomínio em mulheres de 30-50 anos, com maior elevação na quinta década de vida, especialmente nos países em desenvolvimento<sup>2</sup>.

Diversas recomendações para o enfrentamento da AR têm surgido nos últimos anos, incluindo um diagnóstico rápido e na fase inicial e uma intervenção rápida e resolutiva, com objetivo de minimizar danos decorrentes da doença. O desenvolvimento de medicamentos biológicos revolucionou o tratamento da AR, e seu uso tem implicado na melhoria dos resultados terapêuticos e da qualidade de vida, bem como na redução da morbimortalidade dos pacientes<sup>3</sup>. Atualmente, oito medicamentos biológicos estão incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AR<sup>4</sup>.

A escolha entre os agentes biológicos 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<sup>4</sup>.

Os bloqueadores de TNF alfa (anti-TNF $\alpha$ ) foram os primeiros biológicos empregados na AR. Como consequência, tornaram-se os mais frequentemente prescritos e são, em geral, a primeira linha de tratamento adotada com biológicos para AR. Estudos apontam, porém, que quase 30% dos pacientes não respondem ou não toleram um primeiro inibidor de TNF-alfa, havendo descontinuação de cerca de 50% deles em dois anos, com substituição por um segundo inibidor de TNF-alfa ou outro medicamento biológico de mecanismo diferente, como tocilizumabe, abatacepte ou rituximabe, mais recentemente desenvolvidos<sup>5 6 7</sup>.

A descontinuidade de um tratamento geralmente está relacionada à falha terapêutica, que pode ser

classificada conforme o tempo de surgimento, em primária (de 3 a 6 meses) onde o medicamento não atinge resposta esperada, ou em falha secundária (resistência terapêutica adquirida) quando, após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença com piora de sua atividade, ou à ocorrência de reações adversas<sup>8</sup>.

Um estudo brasileiro realizado por Fafá *et al.*<sup>9</sup> demonstrou que as principais razões para interrupção dos tratamentos com anti-TNF $\alpha$  nos pacientes com AR, foi por perda de efetividade (48,35%) seguido de reações adversas (34,54%). Estudo recente realizado por Tao Gu *et al.*<sup>10</sup> demonstrou que substituições entre diferentes inibidores de TNF-alfa se tornam mais onerosas ao sistema de saúde quando comparadas aos pacientes em tratamento persistente por pelo menos um ano. Esse fato implica maior atenção para a substituição por motivos não clínicos, principalmente determinados por questões financeiras e/ou comodidade ao usuário.

Considerando a falta de consenso sobre a melhor estratégia a ser adotada para mudanças na terapia biológica, o alto custo do fármaco biológico e a total semelhança entre eles quanto ao perfil de imunogenicidade e mecanismo de ação, o objetivo deste estudo foi identificar os principais motivos para a suspensão / mudanças da terapia biológica mais comumente adotadas entre reumatologistas para o tratamento de pacientes com AR atendidos no Centro de Infusão de um Hospital Universitário de Salvador-BA.

## Material e métodos

Trata-se de um estudo transversal observacional, com coleta de dados retrospectiva realizada entre pacientes atendidos em um Hospital Universitário do Nordeste do Brasil. Este hospital oferece acesso a tratamento com medicamentos biológicos disponibilizados através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS. Onde os pacientes são acompanhados por uma equipe multiprofissional de saúde composta por médicos, enfermeiros, assistência social e farmacêuticos. Os farmacêuticos oferecem assistência farmacêutica ambulatorial onde realizam monitorização da efetividade, segurança e outros problemas relacionados a farmacoterapia.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de artrite reumatoide regularmente inscritos no programa que já realizaram pelo menos uma mudança na terapia biológica.

Os prontuários médicos e arquivo farmacêuticos dos pacientes foram avaliados por meio de formulário estruturado contendo dados demográficos e clínicos, além de informações sobre o histórico de tratamento atual e passado (medicamentos utilizados, motivo da substituição, tempo de tratamento). Quanto ao motivo das mudanças de biológico, foi considerado falha primária quando o medicamento não atingiu o objetivo terapêutico em nenhum momento durante um período adequado de observação (3 a 6 meses). Pacientes que tiveram resposta inicial satisfatória e, posteriormente, recorrência da doença, com piora de sua atividade, a falha foi classificada como secundária<sup>1</sup>.

A atividade da doença é avaliada periodicamente pelo médico do paciente usando como parâmetros: contagem do número de articulações doloridas e número de articulações inchadas, testes de atividade inflamatória (VHS, proteína C-reativa), avaliação da intensidade da dor, avaliação da mobilidade articular e capacidade funcional<sup>2</sup>. A falha do tratamento foi identificada por meio dos parâmetros citados, documentada por meio de relatório médico, essencial para a realização da substituição do tratamento e utilizada como fonte de informações.

Os dados coletados foram registrados em um banco de dados para a complementação da análise estatística. Foi utilizada análise descritiva de frequência, com frequências absolutas e percentuais. A média e o desvio padrão foram considerados para as variáveis que apresentam distribuição normal. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário sob o número CAAE 89660418.8.0000.0049.

## Resultados e discussão

Trezentos e vinte e seis pacientes com AR foram identificados. Destes, 153 já haviam realizado pelo menos uma mudança de medicamento biológico e foram incluídos neste estudo. Houve maior prevalência do sexo feminino, média de idade de 51,6 anos e predominância de pacientes residentes na capital (Tabela 1).

**Tabela 1.** Dados sócio-demográficos e clínicos dos pacientes com AR (N=153)

Parâmetros	Resultados
Idade (média em anos $\pm$ desvio padrão)	51,6 $\pm$ 15,71
<b>Sexo n (%)</b>	
Feminino	129 (84,3)
Masculino	24 (15,7)
<b>Residência</b>	
Capital	85 (55,6)
Interior	64 (41,8)
Não consta	4 (2,6)
<b>Número total de substituições (n) (mínimo-máximo)</b>	258 (1-4)
<b>Tempo médio para substituição biológica (meses)</b>	
Primeira substituição	24
Segunda substituição	20
Terceira substituição	23
Quarta substituição	12,5

A Tabela 2 mostra o perfil de biológico prescrito como primeira alternativa de tratamento (Tabela 2).

**Tabela 2.** Medicamento biológico prescrito como primeira escolha em pacientes com artrite reumatóide AR (N=153)

Biológico	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Infliximabe	61	39,9
Adalimumabe	35	22,9
Etanercepte	41	26,8
Golimumabe	10	6,5
Tocilizumabe	3	2,0
Abatacepte	2	1,3
Não consta	1	0,7

A Tabela 3 descreve a frequência de produtos biológicos usados desde a primeira mudança de tratamento. Em 58,2% dos casos, após a suspensão do primeiro biológico, houve preferência pela introdução de um novo anti-TNF $\alpha$ . Após a suspensão do segundo biológico, em 69,3% dos casos foi prescrito medicamento de outra classe. Apenas 14,3% dos pacientes mantiveram o tratamento com anti-TNF $\alpha$  após a terceira mudança. Após a quarta mudança, nenhum paciente continuou o tratamento com anti-TNF $\alpha$ .

**Tabela 3.** Frequência e porcentagem dos medicamentos biológicos usadas desde as primeiras mudanças de tratamento

Biológico	2º Tratamento (N=153) n (%)	3º Tratamento (N=78) n (%)	4º Tratamento (N=28) n (%)	5º Tratamento (N=4) n (%)
Infliximabe	3 (2%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Adalimumabe	40 (26,1%)	8 (10,3%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)
Etanerceptee	28 (18,3)	8 (10,3%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)
Certolizumabe	4 (2,6%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Golimumabe	14 (9,2%)	3 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Abatacepte	25 (16,4%)	24 (30,8%)	7 (25,0%)	1 (25,0%)
Tocilizumabe	30 (19,6%)	22 (28,2%)	9 (32,1%)	1 (25,0%)
Rituximabe	9 (5,9%)	8 (10,3%)	7 (25,0%)	2 (50,0%)
Não consta	0 (0,0%)	2 (2,6%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)

A primeira mudança de tratamento ocorreu principalmente de um anticorpo monoclonal para outro (Tabela 4), resultado consistente com a preferência por infliximabe e adalimumabe no primeiro e no segundo tratamento biológico, respectivamente.

A maioria das alterações biológicas em todos os estágios do tratamento ocorreu por causa da falha secundária, conforme mostrado na Tabela 5. A mudança do biológico é uma estratégia recorrente no manejo de pacientes com AR, visando maior eficácia, segurança e adesão ao tratamento. Neste estudo, encontrou-se um tempo médio para a primeira troca de 24 meses. Um estudo de 2017 que avaliou 6209 pacientes com artrite reumatoide que descontinuaram o tratamento com produtos biológicos demonstrou um tempo médio para a descontinua-

ção ou mudança de terapia biológica semelhante de 25,1 meses<sup>11</sup>.

No Brasil, o infliximabe foi o primeiro medicamento biológico aprovado para o tratamento da AR no SUS e está disponível desde 2002, o que pode justificar sua maior prevalência como tratamento de primeira escolha<sup>12</sup>. Adalimumabe e Etanercepte foram incorporados em 2006, os demais medicamentos avaliados ainda não haviam sido incorporados neste período<sup>13</sup>.

Os anti-TNF $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe) foram, na maioria dos casos (96,1%), a primeira escolha de tratamento, uma estratégia terapêutica em linha com o que é recomendado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do SUS brasileiro para tratamento de AR<sup>4</sup>.

**Tabela 4.** Estratégia de substituição adotada em relação à estrutura do medicamento biológico

Estratégia de Substituição	Substituição 1 (N=153) n (%)	Substituição 2 (N=78) n (%)	Substituição 3 (N=28) n (%)	Substituição 4 (N=4) n (%)
AM para AM	63 (41,2%)	23 (29,5%)	9 (32,1%)	1 (25%)
AM para PF	47 (30,7 %)	25 (32,1%)	4 (14,3%)	1 (25%)
PF para AM	35 (22,9%)	21 (26,9%)	11 (39,3%)	2 (50%)
PF para PF	7 (4,6%)	7 (9,0%)	4 (14,3%)	0 (0%)
Nao consta	1 (0,7%)	2 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Anticorpo Monoclonal (AM); Proteína de Fusão (PF)

**Tabela 5.** Motivo da substituição do medicamento biológico

Causa	Substituição 1 (N=153) n (%)	Substituição 2 (N=78) n (%)	Substituição 3 (N=28) n (%)	Substituição 4 (N=4) n (%)
Falha primária	13 (8,5%)	8 (10,3%)	2 (7,1%)	1 (25,0%)
Falha secundária	101 (66%)	49 (62,8%)	17 (60,7%)	2 (50,0%)
Eventos adversos	32 (20,9%)	13 (16,7%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)
Outros*	1 (0,7%)	3 (3,8%)	3 (10,7%)	0 (0,0%)
Não consta	6 (4%)	5 (6,4%)	3 (10,7%)	1 (25,0%)

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

A *European League Against Rheumatism* (EULAR) também recomenda como primeiro biológico qualquer um dos anti-TNF $\alpha$ , justificando essa indicação principalmente pela comprovada segurança, uma vez que este grupo de medicamentos está há mais tempo disponível no mercado<sup>14</sup>.

Soares *et al.*<sup>15</sup> encontraram resultado semelhante, avaliando pacientes com artrite reumatoide em uso de produtos biológicos no estado de São Paulo-Brasil, em 62,2% dos casos o infliximabe foi o primeiro anti-TNF $\alpha$  prescrito seguido do etanercepte e adalimumabe em proporções iguais. Resultado semelhante foi encontrado por Lima *et al.*<sup>16</sup> (2015) ao avaliar o perfil do uso de biológicos no tratamento da AR. Por outro lado, Wei *et al.*<sup>17</sup> (2016) identificaram o uso de Etanercept como primeira escolha de tratamento em 50% dos casos, seguido por adalimumabe (24,3%) e infliximabe (17,4) em um banco de dados JointMan de 613 pacientes norte-americanos.

Diversos motivos podem justificar a mudança do agente biológico, como perda de resposta (falha primária ou secundária), ocorrência de eventos adversos ou necessidade de adequação da preferência do paciente (alteração da via ou dispositivo de administração, intervalo de dose).

A utilização de um segundo antagonista TNF $\alpha$  após a perda de eficácia do primeiro pode ser uma opção terapêutica mesmo em casos de perda de resposta ou toxicidade, uma vez que as moléculas não são idênticas em 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<sup>18</sup>.

Atualmente, o uso de abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe como agente de segunda linha é fortemente apoiado por ensaios clínicos randomizados<sup>19</sup>. Em consonância, a diretriz clínica de AR do Ministério da Saúde do Brasil traz como alternativa o uso de um medicamento não anti-TNF $\alpha$  (abatacepte ou tocilizumabe) já na primeira falha de tratamento com anti-TNF $\alpha$ , também é autorizada a utilização de um novo medicamento da mesma classe. Em caso de duas falhas consecutivas aos anti-TNF $\alpha$ , é direcionado à substituição por medicamento de outra classe. A utilização do rituximabe é recomendado apenas se houver contra-indicação ou falha terapêutica a todas outras opções de biológico<sup>4</sup>.

Em 41,2% dos casos, um anticorpo monoclonal foi trocado por outro na primeira fase do tratamento. Soares *et al.*<sup>15</sup> encontraram resultados semelhantes: a maioria das substituições entre os anti-TNF $\alpha$  na população estudada ocorreu entre anticorpos monoclonais, cerca de 43,2% dos pacientes. A proteína de fusão, o etanercepte, não promove a inibição completa do TNF, uma vez que esse fármaco se liga apenas ao receptor solúvel do TNF e não ao receptor transmembrana, como ocorre com os anticorpos monoclonais. No contexto clínico, os agentes são igualmente eficazes para AR, mas diferenças no perfil de segurança desses medicamentos podem ser decorrentes dessas variações estruturais<sup>20</sup>.

Observa-se que, em todas as etapas do tratamento, a maioria das substituições ocorreu por ausência ou perda de eficácia. Elkin *et al.*<sup>21</sup> encontraram uma taxa de reposição de 69,3% devido à perda de eficácia em pacientes com artrite reumatóide em tratamento biológico. Strand *et al.*<sup>11</sup>, por sua vez,

identificou nos Estados Unidos que mais de um terço deles (35,8%) descontinuam o tratamento biológico por perda de eficácia. 20,1% das interrupções ocorreram por questões de segurança. Ebina et al.<sup>22</sup> encontraram uma taxa de descontinuação do tratamento de 47,7% em pacientes com AR por ineficácia e 27,5% pela ocorrência de eventos adversos no Japão. Da mesma forma, no Brasil, BIOBADABRASIL Registros de 196 pacientes que descontinuaram o tratamento com o biológico identificados como causadores de ineficiência ou perda de eficácia em 50% dos casos; 32% de eventos adversos e 17% por outros motivos<sup>23</sup>.

Em nosso estudo, foi encontrado um alto percentual de alteração devido a falha secundária. Os resultados de uma coorte mostram que a taxa de falha primária para o tratamento com anti-TNF $\alpha$  pode variar de 6 a 15%<sup>24</sup>. Alguns dos motivos da perda de resposta ao longo do tempo podem estar relacionados às características imunogênicas dessas drogas, que podem desencadear a produção de anticorpos antifármacos neutralizantes. A formação desses anticorpos também está associada ao aparecimento de reações adversas e descontinuação do tratamento<sup>25</sup>.

Um estudo brasileiro de Fafá et al.<sup>9</sup> identificou maior taxa de descontinuidade, com posterior substituição, para aqueles pacientes em uso de Infliximabe quando comparados aos usuários de Adalimumabe e Etanercepte. Os autores sugeriram essa maior refratariedade ao possível desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o infliximabe, mais imunogênicos. A disponibilidade de testes laboratoriais para medir esses anticorpos direcionaria melhor os dutos de substituição entre os biológicos sem comprometer a eficácia e a segurança de um tratamento subsequente. No entanto, esses recursos ainda não estão disponíveis na prática clínica<sup>26</sup>.

A resposta de longo prazo à terapia requer um acompanhamento cuidadoso e restrito dos pacientes e isso pode ser difícil no contexto da vida real. Uma alternativa útil para avaliar os resultados desses medicamentos biológicos é a sobrevida da terapia, uma vez que pode ser considerada o resultado de todas as variáveis que afetam a descontinuidade do tratamento<sup>27</sup>.

## Conclusão

Este estudo permitiu identificar o perfil de substituição da terapia biológica em pacientes com artrite reumatoide, expandindo o conhecimento científico sobre os biológicos comumente prescritos como primeira alternativa terapêutica, principais motivos envolvidos na substituição desses medicamentos e estratégias médicas utilizadas no momento da escolha de substituição dos biológicos. Devido ao desenho 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. Estudos para avaliar efetividade, segurança, qualidade de vida e adesão à terapia biológica nessa população são um potencial para pesquisas futuras.

## Aprovação de ética e consentimento para participar

O manuscrito foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal da Bahia, parecer número: 2.702.265 CAAE: 89660418.8.0000.0049.

## Consentimento para publicação

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo conselho de ética institucional da instituição.

## Disponibilidade de dados e materiais

O banco de dados está disponível mediante solicitação. Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo publicado e seus arquivos de informações complementares. Os conjuntos de dados gerados e/ou analisados durante o presente estudo não estão publicamente disponíveis devido à política de ética das instituições, mas estão disponíveis junto ao autor correspondente mediante solicitação razoável. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## Financiamento

EDITAL 01/2018 do Programa de Incentivo à Pesquisa Científica do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos – Complexo HUPES/UFBA/EBSERH.

## Referências

- Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):135-174.
- Costa JO, Almeida AM, Guerra-Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade ELG, Acurcio, FA. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad.Saúd.Públ.* 2014;30(2):283-295.
- Mota LMH, Brenol CV, Palominos P, Pinheiro GDR. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clinical Rheumatology.* 2015;34:29-44.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 14, de 31 de agosto de 2020. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide e da Artrite Idiopática juvenil. Diário Oficial da União: seção 1, n.55, p. 77, 08 de set. 2020.
- Rémy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor-alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;103:29:96.
- Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, Lassoued S, Berthelot JM, Wendling D et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(11):1172-80.
- Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial União: seção 1, ano 150, n.146, p.69, 31 de jul 2013.
- Fafá BP, Louzada-Junior P, Tilton DC, Zandonade E, Ranza R, Laurindo I, et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):921-927.
- Tao G, Shah N, Deshpande G, Derek H. Tang DH, Eisenberg DF. Comparing Biologic Cost Per Treated Patient Across Indications Among Adult US Managed Care Patients: A Retrospective Cohort Study. *Drugs - Real World Outcomes.* 2016;3:369-381.
- Strand W, Miller P, Williams AS, Saunders K, Grant S, Kremer J. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):489-502.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde (Brasil). Portaria SAS/MS nº 865, de 12 de novembro de 2002. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. Diário Oficial da União: seção 7, 12 nov 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE nº66, de 6 de novembro de 2006. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. Diário Oficial da União 6 nov 2006.
- Huang Z, Yang B, Shi Y, Cai B, Li Y, Feng W, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy improves Treg and suppresses Teff in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Immunol.* 2012;279:25-29.
- Soares MR, Reis Neto ET, Luz KR, Ciconelli RM, Pinheiro MM. Switching between anti-TNF-alpha agents does not improve functional capacity in patients with long-term standing and active rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52:9-15.
- Lima RTQ, Bezerra MC, Ribeiro ATM, Medeiros MMC. Perfil do uso de agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide: experiência do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC.* 2015;55(2):15-22.
- Wei W, Knapp KK, Wang L, Chen CI, Craig GL, Ferguson KK, et al. Treatment Persistence

- and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. *Adv Ther.* 2017;34:1936–1952.
18. Silva GD, Andrade EIG, Cherchiglia ML, Almeida AM, Guerra-Junior AA, Acurcio FA. 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.
19. Favalli EG, Raimondo MG, Becciolini A, Crotti C, Biggioggero M, Caporali R. The management of first-line biologic therapy failures in rheumatoid arthritis: Current practice and future perspectives. *Autoimmun Rev.* 2017;16(12):1185-1195.
20. Arora T, Padaki R, Liu L, Hamburger AE, Ellison AR, Stevens SR, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine.* 2009;45(2):124-31.
21. Elkin E, Bergman MJ, Kamat T, Ogale S, Turpcu A, King K, et al. Reasons For Discontinuation Of Biologic Agents In Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis & Rheumatism.* 2013.
22. Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, Ohnishi A, Kabata D, Hirano T, et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *Plos One.* 2018;13(3).
23. Tilton D, Louzada-Junior P, Guimaraes I, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:152-160.
24. Keystone CE, Movahedi M, Cesta A, Li X, Couto S, Rampakakis E, et al. What is the Rate of Primary and Secondary Failure of Anti-TNF in RA Patients? Data from a Rheumatoid Arthritis Cohort. *Artrite Reumatol.* 2015;67(10).
25. Pinto R, Domingos C, Centeno A, Cardoso C. Resistance to biological drugs – preliminary study on the prevalence of anti-infliximab antibodies. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2014;3(2):155-159.
26. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):707-718.
27. Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Bot-sios C, Cipriani P, et al. Gruppo Italiano di Studio sulle Early Arthritides (GISEA) (2012) Longterm retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol.* 2012;39(6):1179–84.

Recebido em: 21.09.2020

Aceito para publicação em: 21.06.2021.