

ANDREA YUKIE SHIMABUCO

**Fatores associados à remissão pelo ASDAS em
um estudo de longo prazo em pacientes com
espondilite anquilosante em uso de inibidores do
fator de necrose tumoral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientador: Profa. Dra. Eloisa Silva Dutra de
Oliveira Bonfá

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Shimabuco, Andrea Yukie

Fatores associados à remissão pelo ASDAS em um estudo de longo prazo em pacientes com espondilite anquilosante em uso de inibidores do fator de necrose tumoral / Andrea Yukie Shimabuco. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético.

Orientadora: Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá.

Descritores: 1.Espondilite anquilosante
2.Terapia combinada 3.Indução de remissão 4.
Imunossuppressores 5.Falha de tratamento

USP/FM/DBD-273/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*“A menos que modifiquemos a nossa
maneira de pensar, não seremos
capazes de resolver os problemas
causados pela forma como nos
acostumamos a ver o mundo”.*

Albert Einstein

Dedico essa tese aos meus pais e avós, que
com amor incondicional e apoio inesgotável
tornaram meus sonhos possíveis.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof. Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, por toda dedicação e liderança junto a Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, criando o ambiente onde todos possam se desenvolver. Toda a experiência e capacidade de realização são ensinamentos para serem compartilhados.

À minha coorientadora Dra. Carla Gonçalves Schahin Saad, pelo incentivo e paciência na elaboração dessa tese. Seu entusiasmo e busca pelo conhecimento foram inspirações nessa jornada.

Aos meus amigos de toda a vida, por estarem próximos, mesmo quando a distância não permitia. Aos colegas médicos, por compartilharem conhecimentos e angústias, contribuindo principalmente para meu crescimento pessoal.

Aos meus pais e irmão, pela compreensão nos momentos de ausência e incentivo a cada objetivo alcançado.

Ao meu esposo Gustavo, por cada palavra de apoio e inspiração em todos os sentidos.

E por último, aos colaboradores e pacientes da Reumatologia, que são a base e motivação dessa pesquisa.

Agradecimentos Especiais

À **FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo**, com inscrição #2009 / 51897-5 para a EB, pela confiança aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Ao **CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico**, sob inscrição #301805 / 2013-0 à EB, e a **Frederico Foundation** (para PDSB, EB e CGSS), pelo incentivo que dedica ao progresso científico.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	5
3	MÉTODOS.....	7
3.1	Pacientes.....	8
3.2	Desenho do Estudo	9
3.3	Análise Estatística	10
4	RESULTADOS.....	11
4.1	Características Demográficas e de Doença no Tempo Basal	12
4.2	Características de Doença na Introdução no Segundo anti-TNF	15
4.3	Atividade de Doença e Resposta Final.....	16
4.4	Preditores e Remissão de Doença	17
4.5	Retenção a Terapia	19
5	DISCUSSÃO	21
6	CONCLUSÃO	26
7	ANEXOS	28
8	REFERÊNCIAS.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	- Anti-inflamatório não esteroide
anti-TNF	- Anti-fator de necrose tumoral
AR	- Artrite reumatoide
ASAS	- <i>Assessment in SpondyloArthritis International Society</i>
ASDAS	- <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	- <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
BASDAI	- <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	- <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	- <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CEDMAC	- Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo
DMARD	- Drogas antirreumáticas modificadoras da doença
DP	- Desvio padrão
EA	- Espondilite anquilosante
EpA	- Espondiloartrites
EVA	- Escala visual-analógica
MTX	- Metotrexato
NNT	- Número necessário para tratar
PCR	- Proteína C reativa
SSZ	- Sulfassalazina
TNF	- Fator de necrose tumoral
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes no tempo basal.....	14
Tabela 2 - Comparação da avaliação final entre pacientes com e sem troca de anti-TNF	16
Tabela 3 - Preditores de remissão no tempo basal (ASDAS-PCR < 1,3).....	18
Tabela 4 - Preditores de remissão: análise multivariada.....	19

RESUMO

Shimabuco AY. *Fatores associados à remissão pelo ASDAS em um estudo de longo prazo em pacientes com espondilite anquilosante em uso de inibidores do fator de necrose tumoral* [tese]. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Objetivo: determinar os fatores clínicos e demográficos associados à remissão de doença e sobrevida de droga em pacientes com espondilite anquilosante (EA) em uso de antifator de necrose tumoral (anti-TNF). **Métodos:** dados coletados de prontuário eletrônico de pacientes com EA em terapia com anti-TNF de junho de 2004 a agosto de 2013. Parâmetros clínicos, demográficos e de atividade de doença pelo critério *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), sendo doença inativa (< 1,3) e doença inativa/leve atividade (< 2,1), foram analisados para caracterizar os fatores associados à troca do anti-TNF e sobrevida da droga. **Resultados:** entre os 117 pacientes com EA avaliados, 69 (59%) receberam apenas um anti-TNF, 48 (41%) trocaram para um segundo anti-TNF e 13 (11%) para um terceiro anti-TNF. Considerando ASDAS-proteína C reativa (PCR) < 1,3, 31 (39%) pacientes estavam em remissão no final do estudo. Pacientes sem troca de medicação ($P = 0,04$), mais jovens ($P = 0,004$), não tabagistas ($P = 0,016$), com menor tempo de doença ($P = 0,047$), uso mais frequente de sulfassalazina ($P = 0,037$) e menor *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ($P = 0,027$), *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) ($P = 0,034$) e *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) ($P = 0,003$) no *baseline* estavam associados à remissão. Na análise multivariada, os fatores menor idade ($P = 0,016$) e menor BASDAI ($P = 0,032$) permaneceram como preditores de doença inativa. **Conclusão:** este estudo suporta que a remissão pelo ASDAS-PCR é uma meta alcançável, não só para pacientes em uso do primeiro, mas também em uso do segundo anti-TNF, particularmente em pacientes mais jovens e com menor BASDAI no início do tratamento. O uso de comedicação e a ausência de tabagismo parecem ter efeito benéfico na resposta ao anti-TNF nesta população.

Descritores: espondilite anquilosante; terapia combinada; indução de remissão; imunossupressores; falha de tratamento.

ABSTRACT

Shimabuco AY. *Factors associated with ASDAS remission in a long-term study of ankylosing spondylitis patients under tumor necrosis factor inhibitors* [thesis]. "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Objective: to determine the clinical and demographic factors associated with disease remission and drug survival in patients with ankylosing spondylitis (AS) on TNF inhibitors. **Methods:** data from a longitudinal electronic database of AS patients under anti-TNF therapy between June/2004 and August/2013. Demographic, clinical parameters, disease activity by Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) remission (< 1.3) and inactive/low disease activity (< 2.1) were analyzed to characterize reasons for drug survival and switching of anti-TNF. **Results:** among 117 AS patients, 69 (59%) were prescribed only one anti-TNF, 48 (41%) switched to a second anti-TNF and 13 (11%) to a third anti-TNF. Considering ASDAS-CRP < 1.3 , 31 (39%) patients were inactive at the end of the study. Non-switchers ($P = 0.04$), younger age ($P = 0.004$), non-smoking ($P = 0.016$), shorter disease duration ($P = 0.047$), more frequent use of sulfasalazine ($P = 0.037$) and lower Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ($P = 0.027$), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ($P = 0.034$) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) ($P = 0.003$) at baseline were associated with remission. In the multivariate analysis younger age ($P = 0.016$) and lower BASDAI ($P = 0.032$) remained as remission predictors. **Conclusion:** this study supports that ASDAS-CRP remission is an achievable goal not only for non-switchers but also for second anti-TNF, particularly in patients with younger age and lower BASDAI at baseline. Co-medication and non-smoker status seem to have a beneficial effect in anti-TNF response in this population.

Descriptors: ankylosing spondylitis; combined modality therapy; remission induction; immunosuppressive agents; treatment failure.

1 INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA), doença mais prevalente no grupo das espondiloartrites (EpA), é caracterizada por dor lombar inflamatória, artrite periférica, entesite e manifestações extra-articulares, como uveíte e doença inflamatória intestinal¹. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são a primeira linha no tratamento da EA. Sulfassalazina (SSZ) e em alguns casos o metotrexato (MTX), podem ser considerados em pacientes com artrite periférica, mas não há evidências do benefício de drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) sintéticas para o tratamento do envolvimento axial. De acordo com as recomendações do *Assessment in SpondyloArthritis International Society* (ASAS), o tratamento com biológicos anti-fator de necrose tumoral (anti-TNF) está indicado em pacientes que mantêm alta atividade de doença, a despeito do tratamento recomendado com AINE².

A sobrevida das drogas anti-TNF no seguimento em longo prazo é maior em pacientes com EpA, particularmente na EA, quando comparada à artrite reumatoide^{3,4}. Nesse cenário, a identificação de preditores de boa resposta é importante para otimizar as decisões terapêuticas na EA. Estudos prévios já demonstraram que menor idade, menor *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), atividade de doença aumentada com valores elevados de proteína C reativa (PCR) e, mesmo a presença de HLA-

B27, são marcadores de boa resposta ao tratamento⁵⁻⁷. Em caso de falha primária ou secundária, a troca para outro anti-TNF é atualmente uma boa opção terapêutica. Em geral, embora a sobrevida do segundo anti-TNF seja inferior à do primeiro na EA, a melhora clínica com esta troca pode ocorrer em 30% a 70% dos pacientes, indicando que a ausência ou perda de resposta a um bloqueador de fator de necrose tumoral (TNF) não é preditor de falha ao segundo⁸⁻¹⁰.

O registro dinamarquês - *Danish nationwide biologic registry* (DANBIO) - documentou o tratamento com drogas anti-TNF em pacientes com EA. Durante os 10 anos de acompanhamento, aproximadamente 30% dos 1436 pacientes trocaram para o segundo e 10% para o terceiro anti-TNF. Os pacientes com indicação de troca de anti-TNF eram, com maior frequência, mulheres com menor tempo da doença e escores mais elevados do Índice de *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), BASFI e escala visual-analógica (EVA) global no início do tratamento. Após 2 anos de seguimento, 52% dos pacientes que trocaram de anti-TNF [número necessário para tratar (NNT = 1,9)] e 63% dos que mantiveram a primeira droga (NNT = 1,6) atingiram resposta BASDAI 50¹¹. Não houve diferença entre as trocas por falha ou eventos adversos em relação às características basais e resposta terapêutica; no entanto, estudos com pequeno número de pacientes mostraram resposta ligeiramente maior naqueles que trocaram devido a eventos adversos^{12,13}.

Segundo o ASAS, apesar do estabelecido benefício no tratamento da AR, não é recomendado o uso de DMARDs sintéticos associado às drogas anti-TNF nas EpA, principalmente nos casos de acometimento axial isolado, no qual resposta não foi evidenciada². Entretanto, como a formação de anticorpos antidrogas é um dos possíveis mecanismos da perda de resposta ao anti-TNF, a comedicação com DMARDs sintéticos tem sido questionada na terapia com biológicos, até mesmo nas EpA^{14,15}. Na última década, os estudos que abordaram essa associação apresentaram resultados contrastantes. Apesar de quatro estudos terem demonstrado que o MTX poderia estar associado à maior sobrevida de drogas anti-TNF na artrite psoriásica^{16,17} e na EA^{18,19}, o mesmo não foi encontrado em outros três trabalhos²⁰⁻²². Portanto, considerando retenção e eficácia da droga, os estudos ainda não conclusivos quanto ao benefício da terapia combinada de anti-TNF e DMARDs sintéticos.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi determinar os fatores clínicos e demográficos associados à remissão da doença e à sobrevida prolongada da droga em pacientes com EA em uso de inibidores de TNF. Secundariamente, também foi avaliada a influência da comedicação em pacientes com EA na indicação da troca de anti-TNF, resposta clínica e remissão.

3 MÉTODOS

3.1 Pacientes

Foram avaliados 117 pacientes com EA em acompanhamento no Ambulatório de Espondiloartrites do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e que foram encaminhados ao Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) com indicação de terapia biológica por atividade de doença refratária ao tratamento convencional. Dados de pacientes que receberam terapia anti-TNF entre junho de 2004 e agosto de 2013 foram avaliados retrospectivamente pelo prontuário eletrônico. Todos os pacientes preenchiam os critérios de classificação modificados de New York definidos para EA²³. Características demográficas como sexo, idade, positividade do HLA-B27, tabagismo (atual ou prévio) e duração da doença foram registradas. As avaliações também incluíram parâmetros de tratamento prévio e atual com DMARDs sintéticos, AINEs e prednisona, bem como a presença de artrite periférica.

3.2 Desenho do Estudo

Os pacientes foram avaliados por meio de protocolos em prontuário eletrônico, estabelecido em 2000, com avaliação periódica a cada três meses dos parâmetros de resposta e eventos adversos ao tratamento. A avaliação laboratorial de inflamação com PCR e velocidade de hemossedimentação (VHS) foi coletada em cada visita. Os índices de resposta avaliados foram BASDAI, BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI) e *Ankylosing Spondylitis Quality of Life* (ASQoL)²⁴⁻²⁸.

A análise da resposta final foi realizada em pacientes em uso de terapia anti-TNF no final do estudo. A resposta clínica foi quantificada pelos valores de *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS)-PCR e ASDAS-VHS²⁹ e a atualização do ASDAS de 2018 foi utilizada para classificar os pacientes em doença inativa, quando ASDAS < 1,3 e baixa atividade de doença, com valor entre 1,3 e 2,1³⁰.

Cursos de tratamento com duração menor que 24 semanas, pacientes que tiveram o biológico suspenso por falha ou eventos adversos ou que fizeram uso do mesmo anti-TNF em mais de um curso, foram excluídos da avaliação final quanto à análise de resposta e preditores de remissão.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (CAPPesq) (Anexo A). Todos os pacientes ou responsáveis forneceram consentimento informado por escrito em conformidade com a Declaração de Helsinki (Anexo B).

3.3 Análise Estatística

Os resultados estão apresentados em média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas (idade, duração da doença, BASDAI, BASMI, ASQoI, VHS, PCR e ASDAS PCR/VHS) e foram avaliados pelo teste t ou teste Mann-Whitney quando comparados dois grupos e ANOVA quando mais de dois grupos.

Variáveis categóricas (sexo, HLA-B27, artrite periférica, tabagismo, uso de DMARDs, AINEs ou prednisona) estão representadas em porcentagem e foram comparadas pelo teste exato de Fischer ou Qui quadrado, quando indicado.

A análise multivariada também foi realizada para identificar possíveis fatores associados à remissão de doença e Kaplan-Meier para avaliação da sobrevida nos diferentes cursos de anti-TNF.

A significância estatística foi considerada quando $P < 0,05$ e a análise estatística foi aplicada por meio do SigmaStat versão 3.1 (2005) e GraphPad/ Prisma Software.

4 RESULTADOS

4.1 Características Demográficas e de Doença no Tempo Basal

Cento e dezessete pacientes com EA em tratamento com inibidores de TNF foram identificados, sendo que 45 (38%) pacientes mantiveram o primeiro agente biológico durante o período do estudo. A troca para o segundo anti-TNF foi indicada em 48 pacientes, por falha em 58% e eventos adversos em 42% dos casos; o terceiro anti-TNF foi necessário em 13 pacientes, sendo 62% dos casos por falha ao tratamento e 38% por eventos adversos (Figura 1). A droga inibidora de TNF mais utilizada como primeiro biológico foi o infliximabe, sendo utilizado em 88 pacientes (75,2%), seguido pelo adalimumabe em 20 pacientes (17,1%) e etanercepte em 9 pacientes (7,7%); essa distribuição reflete a disponibilidade das medicações biológicas no Brasil no momento da indicação. Com maior frequência, o adalimumabe foi a droga mais utilizada como segundo (67%) e o etanercepte como terceiro anti-TNF (69%). O tempo de seguimento médio foi de 41,5 meses (0,5 a 116,1 meses).

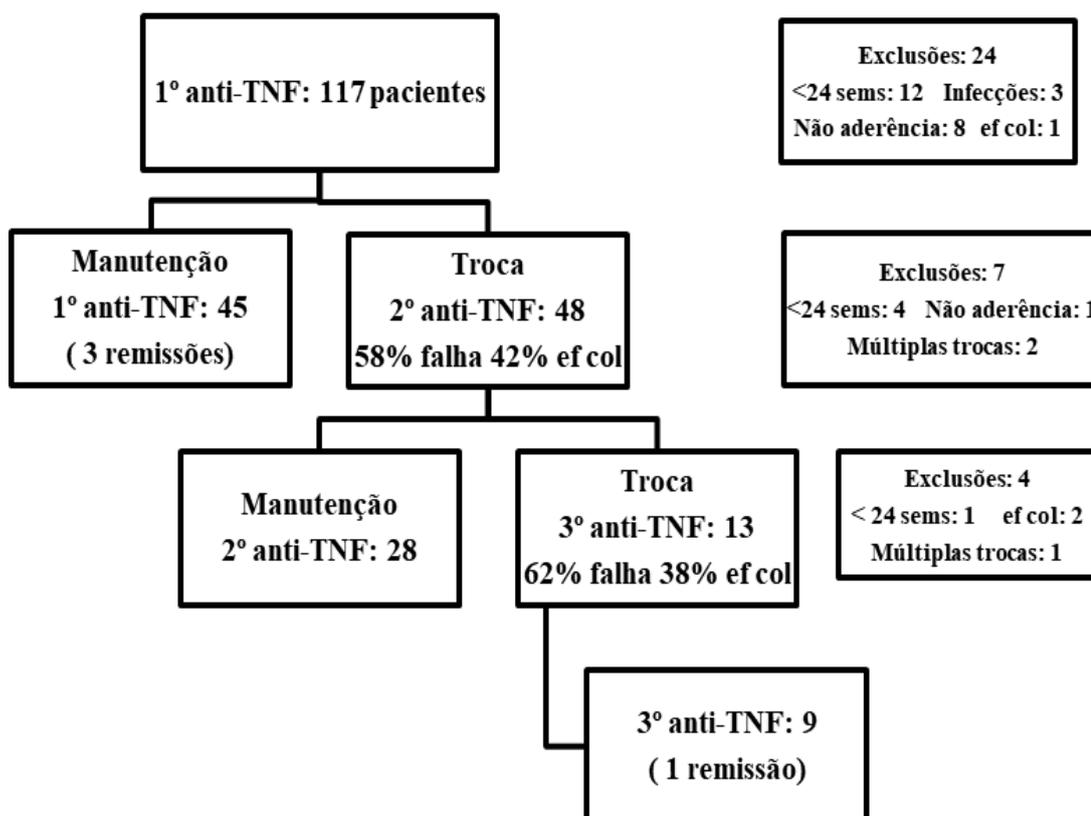


Figura 1 - Fluxograma dos pacientes com EA em uso de anti-TNF

No tempo basal, dados demográficos e parâmetros clínicos da doença eram semelhantes entre os pacientes com manutenção da terapia inicial e os pacientes com indicação de troca de anti-TNF (Tabela 1). Não foram encontradas diferenças em relação a gênero, idade, presença do HLA-B27, tabagismo (atual ou prévio), tempo de doença ou parâmetros de avaliação da EA.

Tabela 1 - Características dos pacientes no tempo basal

	Sem troca de anti-TNF (n=69)	Com troca de anti-TNF (n=48)	P
Sexo masculino (%)	61/69 (88,4%)	38/48 (79,2%)	0,199
Idade, anos	37,3 ± 13,2	38,3 ± 11,2	0,665
HLA-B27 (%)	38/46 (82,6%)	34/40 (85,0%)	1,000
Tabagismo (%)	17/45 (37,8%)	13/36 (36,1%)	1,000
Tempo de doença, anos	11,4 (6,2; 17,7)	9,2 (5,7; 19,2)	0,840
Acometimento periférico (%)	45/69 (65,2%)	37/48 (77,1%)	0,218
Acometimento axial isolado (%)	24/69 (34,8%)	11/48 (22,9%)	0,218
BASDAI	5,2 ± 2,0	5,5 ± 2,1	0,482
BASFI	5,2 ± 2,5	5,9 ± 2,4	0,199
BASMI	3,9 ± 2,8	4,5 ± 2,7	0,290
ASQoL	10,4 ± 5,5	12,7 ± 4,7	0,058
PCR, mg/L	21,6 (12,8; 38,0)	20,6 (12,6; 40,0)	0,397
VHS, mm/h	20,5 (11,0; 34,5)	25,0 (13,1; 48,5)	0,268
ASDAS-PCR	3,8 ± 0,9	3,9 ± 1,0	0,714
ASDAS-VHS	3,3 ± 0,9	3,6 ± 1,0	0,175
Uso associado de:			
AINE	50/69 (72,4%)	41/48 (85,4%)	0,117
DMARD	62/69 (88,9%)	35/48 (72,9%)	0,023
Somente SSZ	26/69 (37,7%)	9/48 (18,8%)	0,039
Somente MTX	13/69 (18,8%)	8/48 (16,7%)	0,811
Ciclosporina	1/69 (1,4%)	1/48 (2,1%)	1,000
Leflunomida	7/69 (10,1%)	8/48 (16,7%)	0,400
Prednisona	23/69 (33,3%)	15/48 (31,2%)	0,844

Os valores são expressos como média ± DP, mediana (quartil) e n (%). BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; PCR, Proteína C Reativa; VHS, Velocidade de Hemossedimentação; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; AINE, antiinflamatório não esteroidal; SSZ, Sulfassalazina; MTX, Metotrexato.

A respeito da comedicação, os pacientes que mantiveram o primeiro anti-TNF utilizaram com maior frequência DMARDs sintéticos no início da terapia biológica (88,9% vs. 72,9%, $P = 0,023$). O uso de SSZ também foi mais prevalente neste grupo de pacientes sem troca de medicação (37,7% vs. 18,8%, $P = 0,039$), por outro lado, este achado não foi visto em relação ao MTX (18,8% vs. 16,7%, $P = 0,811$). Os grupos com ou sem uso de SSZ associado ao imunobiológico apresentaram características semelhantes no

tempo basal, quanto a sexo ($P = 1,000$), idade ($P = 0,869$), tabagismo ($P = 0,489$), artrite periférica ($P = 0,839$), BASDAI ($P = 0,473$) e ASDAS-PCR ($P = 0,923$). A dose média de SSZ foi 2,6 g por dia.

A prescrição concomitante de DMARDs convencionais em pacientes com EpA axial foi comum na população do presente estudo devido à alta prevalência de envolvimento articular periférico (70%). Trinta e cinco pacientes (29,9%) utilizavam mais de um DMARD sintético na introdução do anti-TNF, sendo MTX e SSZ a combinação mais frequente. Alta atividade de doença estava relacionada à manutenção de DMARDs associados no início, já que não havia outras opções de tratamento naquele momento.

4.2 Características de Doença na Introdução no Segundo anti-TNF

Parâmetros de doença na primeira troca de anti-TNF foram avaliados e comparados entre os pacientes que mantiveram a segunda droga e os que apresentaram falha terapêutica, com indicação do terceiro inibidor de TNF. Os grupos eram semelhantes quanto a dados demográficos e de doença, com exceção ao índice BASDAI mais elevado em pacientes não respondedores (3º anti-TNF) ($6,4 \pm 1,7$ vs. $4,1 \pm 2,5$, $P = 0,012$), sugerindo maior atividade de doença nesses casos já na introdução da segunda terapia.

A escolha da primeira troca não influenciou a manutenção do segundo anti-TNF, sendo comparável entre os pacientes com prescrição inicial e troca para anticorpos monoclonais (infliximabe ou adalimumabe) e os que iniciaram com anticorpos monoclonais seguidos por etanercepte (66% vs. 77%, $P = 0,716$).

4.3 Atividade de Doença e Resposta Final

No final do estudo, 78 (67%) pacientes (42 em uso do primeiro anti-TNF e 36 com troca de anti-TNF) estavam em tratamento regular com a mesma droga por no mínimo 6 meses. Entre os pacientes com troca de anti-TNF, 28 pacientes estavam em uso do segundo e oito pacientes em uso do terceiro anti-TNF. A Tabela 2 mostra os parâmetros de atividade final de doença.

Tabela 2 - Comparação da avaliação final entre pacientes com e sem troca de anti-TNF

	Sem troca de anti-TNF (n=42)	Com troca de anti-TNF (n=36)	P
BASDAI	1,7 ± 1,6	2,6 ± 2,0	0,041
BASFI	2,8 ± 2,7	4,2 ± 3,0	0,034
BASMI	2,9 ± 2,2	3,2 ± 2,1	0,635
ASQoL	3,5 (1,0; 8,0)	6,0 (1,5; 10,5)	0,057
PCR, mg/L	2,8 (1,3; 5,0)	4,0 (1,7; 8,6)	0,148
VHS, mm/h	4,0 (2,0; 8,0)	5,0 (2,0; 15,5)	0,363
ASDAS-PCR	1,5 ± 0,7	2,0 ± 1,0	0,012
Duração do último anti-TNF, semanas	206,6 (96,9; 287,9)	171,9 (101,6; 210,3)	0,146

Os valores são expressos como média ± DP e mediana (quartil). BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; PCR, Proteína C Reativa; VHS, Velocidade de Hemossedimentação; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*.

A maior resposta dos respondedores ao primeiro anti-TNF foi evidente, já que esse grupo apresentou menores índices BASDAI (1,7 ± 1,6 vs. 2,6 ± 2,0, $P = 0,041$), BASFI (2,8 ± 2,7 vs. 4,2 ± 3,0, $P = 0,034$), ASDAS-PCR (1,5 ± 0,7 vs. 2,0 ± 1,0, $P = 0,012$) e ASDAS-VHS (1,3 ± 0,7 vs. 1,8 ± 1,0, $P = 0,050$) em comparação aos pacientes com troca de medicação, mesmo com duração similar de tratamentos ($P = 0,146$). Além disso, pacientes sem troca atingiram com maior frequência doença inativa/baixa atividade de doença (ASDAS < 2,1) pelo ASDAS-PCR (80,1% vs. 55,9%, P

= 0,024) e ASDAS-VHS (88,1% vs. 57,6%, $P = 0,003$) e remissão (ASDAS < 1,3) pelo ASDAS-VHS (61,9% vs. 36,4%, $P = 0,037$) e ASDAS-PCR (42,8% vs. 26,5%, $P = 0,156$).

Considerando ASDAS-PCR < 1,3, 31 pacientes (39%) estavam em remissão no final do estudo. O NNT foi 5,57 para pacientes que mantiveram o primeiro anti-TNF, 5,33 para o segundo anti-TNF e 13 para o terceiro anti-TNF.

Pacientes com troca de biológico por falha terapêutica ou eventos adversos eram semelhantes no tempo basal, quanto a características demográficas e de doença, além de parâmetros de atividade e uso de comedicação. Na análise final, 14 pacientes com mudança de terapia por eventos adversos e 14 por falha primária ou secundária estavam em tratamento com o segundo inibidor de TNF. Resposta ao tratamento e avaliação final da doença foram comparáveis entre os grupos (ASDAS-PCR < 2,1: 64,3% vs. 66,7%, $P = 1,000$).

4.4 Preditores e Remissão de Doença

Pacientes que atingiram remissão na avaliação final com ASDAS-PCR < 1,3 foram analisados quanto à presença de preditores de remissão no tempo basal. Menor idade ($32,3 \pm 9,9$ vs. $39,8 \pm 11,8$ anos, $P = 0,004$), ausência de tabagismo (tabagismo: 16,0% vs. 46,3%, $P = 0,016$), menor tempo de doença ($10,6 \pm 9,3$ vs. $14,7 \pm 9,8$ anos, $P = 0,047$), uso mais frequente de SSZ (70,9% vs. 44,9%, $P = 0,037$), menor BASDAI ($4,6 \pm 2,2$ vs. $5,8 \pm 2,0$, $P = 0,027$), menor BASFI ($4,4 \pm 2,0$ vs. $6,2 \pm 2,5$, $P = 0,003$) e menor BASMI ($3,6 \pm 2,8$ vs. $5,0 \pm 2,7$, $P = 0,034$) na introdução do anti-TNF

estavam associados à remissão (Tabela 3). Destaca-se que 71% dos pacientes que alcançaram remissão mantiveram o primeiro anti-TNF e nenhum paciente em uso do terceiro anti-TNF atingiu remissão de doença nesse estudo.

Tabela 3 - Preditores de remissão no tempo basal (ASDAS-PCR < 1,3)

	ASDAS-PCR < 1,3 (n=31)	ASDAS-PCR ≥ 1,3 (n=49)	P
Sexo masculino (%)	27/31 (87,1%)	39/49 (79,6%)	0,548
HLA-B27 (%)	20/27 (74,1%)	37/42 (88,1%)	0,193
Tabagismo (%)	4/25 (16,0%)	19/41 (46,3%)	0,016
<i>Baseline:</i>			
Idade, anos	32,3 ± 9,9	39,8 ± 11,8	0,004
Tempo de doença, anos	10,6 ± 9,3	14,7 ± 9,8	0,047
Uso associado de:			
AINE	23/31 (74,2%)	35/49 (71,4%)	1,000
DMARD	27/31 (87,1%)	37/49 (75,5%)	0,259
MTX	11/31 (35,5%)	21/49 (42,9%)	0,640
SSZ	22/31 (70,9%)	22/49 (44,9%)	0,037
BASDAI	4,6 ± 2,2	5,8 ± 2,0	0,027
BASFI	4,4 ± 2,0	6,2 ± 2,5	0,003
BASMI	3,6 ± 2,8	5,0 ± 2,7	0,034
ASQoL	10,6 ± 5,6	11,2 ± 4,8	0,669
ASDAS – PCR	3,5 ± 0,9	3,9 ± 1,0	0,126
PCR, mg/L	20,3 (9,7; 36,7)	24,6 (14,9; 38,9)	0,664
VHS, mm/h	23,0 (10,3; 32,0)	21,0 (12,5; 36,5)	0,650
Manutenção 1º anti-TNF	22/31 (71,0%)	23/49 (46,9%)	0,040
Duração do último anti-TNF, semanas	176,9 ± 85,2	182,1 ± 106,2	0,820

Os valores são expressos como média ± DP, mediana (quartil) e n (%). BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI, *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; ASQoL, *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; PCR, proteína C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; AINE, anti-inflamatório não esteroideal; SSZ, Sulfassalazina; MTX, Metotrexato.

Na análise multivariada, os fatores que permaneceram como preditores de remissão foram menor idade (OR = 0,935; CI 95% 0,886-0,987; *P* = 0,016) e menor BASDAI (OR = 0,725; CI 95% 0,541-0,972; *P* = 0,032) (Tabela 4).

Tabela 4 - Preditores de remissão: análise multivariada

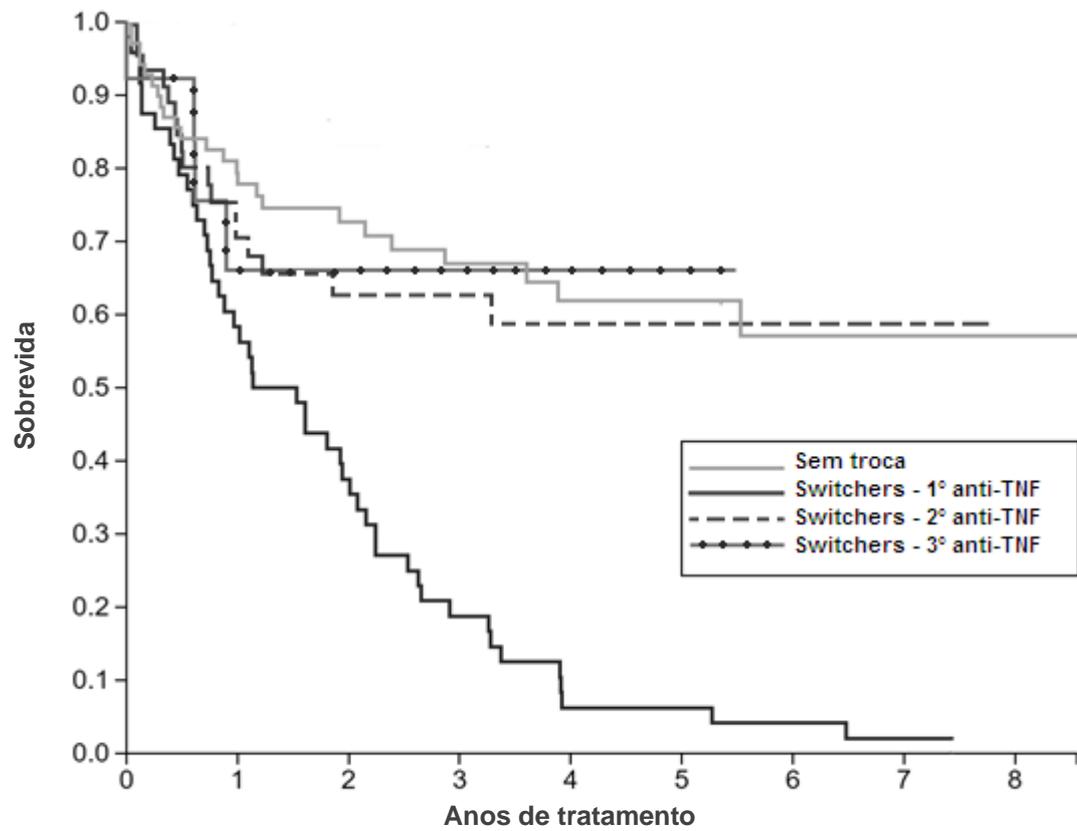
<i>Baseline</i>	OR	IC (95%)		<i>P</i>
Idade	0,935	0,886	0,987	0,016
Sulfasalazina	2,849	0,857	9,472	0,088
BASDAI	0,725	0,541	0,972	0,032

BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; OR, *Odds Ratio*; IC, intervalo de confiança.

No final do estudo, a análise univariada dos parâmetros demonstrou que os pacientes tratados com SSZ associada ao anti-TNF atingiram mais frequentemente doença inativa (ASDAS-PCR <1,3, 47,7% vs. 25,0%, $P = 0,040$) e baixa atividade de doença segundo o ASDAS-PCR ($1,5 \pm 0,9$ vs. $1,9 \pm 0,9$, $P = 0,009$) do que pacientes sem a associação. Pacientes com EA não tabagistas também apresentaram mais remissão (ASDAS-PCR <1,3, 48,8% vs. 17,4%, $P = 0,016$) e aparente menor atividade de doença (ASDAS-PCR, $1,5 \pm 0,8$ vs. $1,9 \pm 0,8$, $P = 0,056$) do que pacientes com história de tabagismo.

4.5 Retenção a Terapia

A sobrevida média do agente anti-TNF em pacientes que mantiveram a primeira terapia foi de 5,2 anos (IC 95% 4,4 a 6,0 anos) e em pacientes com troca de terapia foi de 1,7 anos (IC 95% 1,3 a 2,1 anos) no primeiro anti-TNF, de 4,9 anos (IC 95% 3,9 a 5,9 anos) no segundo anti-TNF e 3,8 anos (IC 95% 2,5 a 5,2 anos) no terceiro anti-TNF. Retenção a terapia foi superior em pacientes que mantiveram a primeira terapia quando comparado aos com troca para o segundo (*log rank test* $P = 0,007$) e para o terceiro anti-TNF (*log rank test* $P = 0,02$). A sobrevida da droga em pacientes com troca no segundo ou terceiro curso não apresentou diferença (*log rank test* $P = 0,07$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Retenção à terapia (análise de Kaplan-Meier)

log-rank: pacientes sem troca de anti-TNF vs. com troca - 2º anti-TNF ($P = 0,007$) e sem troca vs. com troca - 3º anti-TNF ($P = 0,02$).

5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo de longo prazo de pacientes com EA em tratamento com agentes anti-TNF que avaliou como desfecho final doença inativa/remissão segundo o ASDAS, demonstrando remissão geral em 40% dos pacientes. Foi identificado ainda que menor idade e menor índice BASDAI no início do estudo foram preditores de remissão persistente.

A troca de biológicos foi frequente durante a terapêutica com anti-TNF na coorte do presente estudo, ocorrendo em mais de um terço dos pacientes e principalmente devido à falha ao tratamento (falta ou perda de eficácia). No registro dinamarquês (DANBIO)¹¹, e nas coortes holandesa³¹ e espanhola³² também foi observada alta frequência de troca, mais comumente associada à falta/perda de efeito. Em contraste, o registro norueguês (NOR-DMARD)¹⁰ e a coorte de Leeds³³ relataram menor frequência de substituição ou interrupção da droga.

Não foram identificados no tempo basal parâmetros demográficos e de doença como fatores preditivos relevantes para a troca de anti-TNF na presente amostra, em oposição à descrição anterior de que sexo feminino, uso de MTX e maiores índices BASFI e BASDAI estavam associados à necessidade da segunda linha terapêutica com anti-TNF¹¹. Apesar do relato prévio, demonstrando que o envolvimento periférico também foi fator preditivo da troca do biológico¹⁸, o mesmo não foi observado neste estudo,

provavelmente porque esta característica representa um achado comum em pacientes brasileiros com EpA axial³⁴. Com relação ao terceiro anti-TNF, foi identificado que os pacientes com maior BASDAI no momento da introdução do segundo agente estavam mais propensos à troca para o terceiro inibidor do TNF, sugerindo doença mais refratária nesses pacientes.

A despeito da redução das taxas de resposta após a mudança para o segundo agente anti-TNF, importante parcela dos pacientes apresentou melhora satisfatória no seguimento com um NNT muito semelhante ao primeiro anti-TNF. Em contraste, o NNT muito alto para o terceiro bloqueador de TNF e a completa ausência de remissão nesse grupo não corrobora essa troca. Na avaliação final, os pacientes que mantiveram o primeiro biológico atingiram valores mais baixos de BASDAI, BASFI e ASDAS-PCR em comparação aos pacientes que não mantiveram a primeira opção terapêutica. Tendências similares de resposta reduzida em pacientes com troca foram demonstradas^{9,11,35}, mas nenhum desses estudos considerou a doença inativa segundo o ASDAS como alvo. De fato, o ASDAS é o único instrumento discriminatório e validado para avaliar a atividade da doença na EA^{29,30}.

A razão da troca para o segundo inibidor de TNF, seja ausência/perda de eficácia ou eventos adversos, não influenciou a resposta ao tratamento. Na avaliação final, ambos os grupos apresentaram índices comparáveis, incluindo BASDAI, ASDAS-PCR e frequência de inatividade/baixa atividade da doença pelo ASDAS. Estudos anteriores relataram resultados semelhantes^{10,11,36,37}; no entanto, alguns evidenciaram melhora clínica

ligeiramente maior em pacientes que receberam outra droga devido a eventos adversos^{11,35}.

No presente estudo, foram apresentadas novas evidências de fatores preditivos de remissão segundo o critério ASDAS. Ao contrário de outros estudos que consideraram BASDAI 50 ou ASAS 40⁴⁻⁶, este utilizou o ASDAS-PCR < 1,3 como critério de remissão para o tratamento. Menor idade, não tabagismo, menor tempo de doença, uso mais frequente de SSZ e índices mais baixos BASDAI, BASFI e BASMI no momento da introdução do fármaco anti-TNF foram identificados como possíveis preditores de remissão, porém apenas menor idade e menor BASDAI permaneceram significativos na análise multivariada.

Os resultados deste estudo sugerem e ampliam observações prévias de que o uso concomitante de DMARD sintético está associado a maior sobrevida do anti-TNF^{19,20,38}. Em estudo anterior, a não exclusão de pacientes que descontinuaram o anti-TNF devido a outras causas sem a substituição por outra droga não permite conclusão definitiva sobre a eficácia da comedicação na EA³⁸.

Os pacientes não tabagistas com EA também obtiveram remissão com maior frequência do que os pacientes tabagistas no final do estudo, corroborando dados já publicados. Estudos anteriores indicam que esse fator tem impacto dose-dependente na progressão do dano estrutural e na pior resposta ao tratamento de pacientes com EpA³⁹⁻⁴².

A análise da resposta ao tratamento na avaliação final foi limitada a pacientes em tratamento com anti-TNF e com pelo menos 24 semanas de terapia. Este desenho de estudo rigoroso forneceu novos dados demonstrando que comedicação com SSZ foi mais comumente associada à remissão. Na coorte suíça, o benefício na sobrevida do anti-TNF foi relatado, mas o efeito sobre a resposta clínica foi demonstrado apenas em pacientes tratados com infliximabe e metotrexato²⁰.

Parâmetros iniciais de atividade e características da doença foram semelhantes em pacientes com e sem SSZ, minimizando a possibilidade de que esses fatores possam ter influenciado o efeito da SSZ no tratamento com anti-TNF. Em razão de mais de dois terços dos pacientes do presente estudo apresentarem envolvimento periférico associado à EA, o uso concomitante de DMARD sintético convencional, como a SSZ, é bastante comum na prática diária no Brasil^{34,43,44}.

6 CONCLUSÃO

Este estudo longitudinal de longo prazo ratifica que remissão segundo o ASDAS-PCR é uma meta alcançável não apenas para pacientes com resposta ao primeiro anti-TNF, como também para o segundo anti-TNF, particularmente em pacientes mais jovens e menor BASDAI no início do tratamento. Comedicação e ausência de tabagismo parecem ter efeito benéfico sobre a resposta ao anti-TNF nesta população.

7 ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 1298/06

Título: IMPLANTAÇÃO DE CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAÇÃO DE ALTO CUSTO (CEMDIMAC)

Pesquisador Responsável: Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá, Evandro Araribóia Rivitti, Paulo Lotufo, Ieda Maria Magalhães Laurindo, Sérgio Candido Kowalski

Departamento: CLÍNICA MÉDICA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 04/05/2016, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- **Carta sem data – Inclusão do médico residente Henrique Ayres M. Giardini, executante do subprojeto “Avaliação dos parâmetros do metabolismo ósseo em pacientes com artrite psoriásica pré e pós tratamento com anti-TNF”; Inclusão de dois grupos controle; Relatório de andamento do estudo**
- **Carta datada de 24.02.16 – Inclusão da pesquisadora Andrea Yukie Shimabuco, executante do subprojeto “Influência da comedicação sulfasalazina na resposta e troca dos anti-TNF em espondilite anquilosante”**

CAPPesq, 04 de Maio de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA IMPLANTAÇÃO DE CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE DISPENSAÇÃO DE MEDICAÇÃO DE ALTO CUSTO

PESQUISADOR: Profa. Dra. Eloísa Silva Dutra de Oliveira Bonfá
CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Médica – Disciplina de Reumatologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: total 60 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa – você está sendo convidado para participar de um protocolo de 5 anos de duração para estudar como a sua doença e várias substâncias de seu corpo se comportam antes, durante e após o tratamento com a(s) medicação(ões) que você vai receber no Centro Multidisciplinar de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEMDIMAC) do Hospital das Clínicas da FMUSP. Durante esses 5 anos, vamos ver se sua doença ficou controlada (ou seja, se você não sente mais dores nem inchaço nas juntas), se apareceram deformidades ou se suas juntas ficaram diferentes, se houve lesão das juntas ou do osso. Vamos estudar também se existiu(ram) alguma(s) característica(s) de sua doença ou de substâncias do seu sangue logo no começo do tratamento ou durante o tratamento, que mostrariam como seria a resposta da sua doença ao(s) tratamento(s) recebido(s) , ou seja, se seria uma doença boa de tratar ou não com esses medicamentos. Com isso poderemos tratar melhor as pessoas que tenham a mesma doença e indicar com mais precisão para outras pessoas o tipo de remédio que você veio receber aqui. Com isso, poderemos impedir que a doença se torne mais grave em outras pessoas.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais – você será atendido de acordo com a rotina do CEMDIMAC do Hospital das Clínicas da FMUSP. O médico responsável pelo seu tratamento continuará sendo o médico que o encaminhou para receber o imunobiológico, ou seja, esse novo tratamento: ele checkará seus exames, orientará seu tratamento e o acompanhará em caso de complicações. Você receberá esse novo tratamento, na veia, ou seja, por infusão, ou então, embaixo da pele, por uma pequena injeção, o que chamamos de aplicação por via subcutânea (igual a uma aplicação de insulina em paciente com diabetes). No CEMDIMAC, será realizada contagem de articulações dolorosas (doidas) e edemaciadas (inchadas) e serão feitos questionários sobre sua qualidade de vida e limitações pela doença. Serão colhidos exames de sangue antes da primeira infusão e a em períodos de 2 a 3 meses de intervalo. Esses exames necessitarão da coleta de um pouco de sangue (20mL – menos que uma xícara de café). Eles não serão utilizados para acompanhamento de efeitos colaterais individuais, ou seja, de efeitos desagradáveis ou problemas que possam surgir com o tratamento, e não serão vistos pelo médico do CEMDIMAC antes das infusões. Serão colhidos somente para fins de estudo. Parte deste sangue será guardado para estudo de marcadores, ou seja, testes para substâncias que poderão indicar que tipo de paciente responde melhor a esse tipo de remédio, que tipo de paciente tem mais risco de ter efeitos colaterais, ou testes para substâncias que poderão ajudar os médicos a entender melhor o funcionamento da sua doença no corpo em resposta a esses tratamentos. Seu sangue também será usado para estudar a resposta das células de seu corpo a diferentes agentes, incluindo organismos que poderão vir a causar doenças durante seu tratamento pelo efeito de diminuição da imunidade provocado pelo(s) remédio(s). Também vamos guardar parte de seu sangue (DNA) para estudar se existem marcadores da sua doença, da gravidade da sua doença ou da possibilidade de marcadores de resposta de sua doença à medicação. Ou seja, da mesma maneira que no DNA existem marcadores que mostram se uma criança é ou não filha de um casal, existem marcadores para doença, ou seja, que podem mostrar se a pessoa tem uma chance maior de ter uma doença, que tipo de doença é, se esta doença será mais grave ou se responderá aos remédios. Tudo que será estudado no seu sangue é em relação à sua doença, para entender melhor a doença e melhor tratá-la. No início do tratamento e anualmente, será preciso realizar radiografias de suas articulações, para ver a progressão da doença, bem como exames de ultrassonografia e ressonância magnética. Não há procedimentos, exames ou remédios experimentais, não se aplicará em você nada além do que foi proposto pelo seu médico, de acordo com as recomendações do(s) fabricante(s) do(s) remédio(s) do(s) qual(is) você fará uso. Lembre-se de que todos os exames que forem feitos neste centro são para fins de pesquisa. Os exames e o acompanhamento da sua doença individualmente serão feitos e checkados pelo seu médico.

3. desconfortos e riscos esperados – desconforto levíssimo relativo à necessidade coleta de sangue por punção venosa, ou seja, risco de formar um hematoma ou mancha roxa no lugar da picada para retirada de pequena quantidade de sangue para os exames. Entretanto, o sangue será colhido exatamente da mesma punção que será feita para que você possa receber a medicação se for medicação na veia. Se a sua medicação for de aplicação sob a pele, necessitará de uma punção venosa adicional antes do início do tratamento e a cada 2 a 3 meses. Risco referente à radiação das radiografias e ressonância magnética. Exames de ultrassonografia não conferem riscos.

4. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo – não se aplica.

**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA
CONSIGNANDO:**

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Você terá acesso a qualquer momento a todas informações relacionadas ao estudo, que poderão também ser relatadas ao seu médico. Os médicos do CEMDIMAC e demais membros da equipe estarão disponíveis para responder a suas dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. Sua participação neste estudo é voluntária. A qualquer momento seu consentimento poderá ser retirado. Não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento aqui no hospital. Você continuará a receber o tratamento, mesmo que não queira participar do protocolo de estudo. Se decidir sair do estudo não precisa declarar o motivo.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. Todos os dados referentes a você e seu tratamento são confidenciais, somente o médico do CEMDIMAC e sua equipe sabem que você estará participando deste estudo. Se o estudo for publicado, você não será identificado pelo nome.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. Os recursos do Hospital das Clínicas estarão disponíveis para qualquer assistência a sua saúde por problemas relacionados à pesquisa, devendo entrar em contato com o Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas. Entretanto, a responsabilidade de acompanhamento e tratamento dos efeitos colaterais inerentes ao uso da(s) medicação(ões) não observados durante o tempo em que você estiver no CEMDIMAC será do médico que prescreveu o(s) medicamento(s).
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. Não se aplica. O tratamento é indicado pelo médico assistente do paciente e autorizado de acordo com as normas do SUS para dispensação de imunobiológicos. Não é experimental – rotina do Hospital.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO
DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dra. Eloisa Silva Dutra de Oliveira Bonfá - 3061-7492, 3061-7490, Dr. Jozélio Freire de Carvalho, Ieda Maria Magalhães Laurindo, Sérgio Candido Kowalski, Ana Cristina de Medeiros, Carla Gonçalves – 3061-7200, 3069-6384, 3061-7492, Julio César Bertaccini

Em casa de questões quanto à ética da pesquisa ou dos seus direitos como paciente, favor dirigir-se à CAPPEAQ. Tel:3069-6642

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8 REFERÊNCIAS

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369(9570):1379-90.
2. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
3. Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: Are they different from RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(5):747-63.
4. Arends S, Brouwer E, Efde M, van der Veer E, Bootsma H, Wink F, Spoorenberg A. Long-term drug survival and clinical effectiveness of etanercept treatment in patients with ankylosing spondylitis in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(1):61-8.

5. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, Cortina EL, Sieper J, Kron M, Carcereri-De-Prati R, Kupper H, Kary S. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009;36(4):801-8.
6. Grintborg 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;69(11):2002-8.
7. 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;24(3):290-8.
8. Baraliakos X, Braun J. Spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(6):825-42.
9. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, Padula A, Salvarani C. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum.* 2006;55(5):812-6.

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;70(1):157-63.
11. Glintborg B, Østergaard 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.* 2013;72(7):1149-5.
12. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(11):1726-7.
13. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr.* 2010;160(9-10):220-4.
14. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA, van der Horst-Bruinsma IE. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):133-4.

15. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Spoorenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A, Nurmohamed MT, Dijkmans BA, Aarden LA, Wolbink GJ. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1787-8.
16. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):364-9.
17. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rødevand E, Kalstad S, Mikkelsen K, Kvien TK. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):132-7.
18. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(10):1362-9.

19. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT; ARTIS Study Group. The effect of co-medication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970-8.
20. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborrini G, Mueller R, Weiss B, Toniolo M, Exer P, Gabay C, Finckh A; physicians of the Swiss Clinical Quality Management Cohort. The effect of comedication with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2141-50.
21. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Ávila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J, Teixeira L, Carvalho PD, Cerqueira M, Neves J, Meirinhos T, Barcelos A, Sequeira G, Salvador MJ, Canas da Silva J, Santos H, Bernardes M, Vieira-Sousa E, Canhão H, Branco JC, Pimentel-Santos F, Landewé R. Effect of comedication with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs on retention of tumor necrosis factor inhibitors in patients with spondyloarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2671-9.

22. Fabbroni M, Cantarini L, Caso F, Costa L, Pagano VA, Frediani B, Manganelli S, Galeazzi M. Drug retention rates and treatment discontinuation among anti-TNF- α agents in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in clinical practice. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:862969.
23. 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(4):361-8.
24. 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;68(Suppl 2);ii1-ii44.
25. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
26. Calin A, Jones SD, Garrett SL, Kennedy LG. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *Br J Rheumatol.* 1995;34(8):793-4.
27. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1694-8.

-
28. Doward LC, Spoorenberg A, Cook A, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQol: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):20-6.
 29. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, van der Heijde D; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):47-53.
 30. Machado PM, Landewé R, Heijde DV; Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(10):1539-40.
 31. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, 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;13(3):R94.
 32. Rosales-Alexander JL, Aznar JB, Perez-Vicente S, Magro-Checa C. Drug survival of anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the Spanish emAR II Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1459-63.

33. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, Emery P, Marzo-Ortega H. Real-life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):897-900.
34. Saad CG, Gonçalves CR, Sampaio-Barros PD. Seronegative arthritis in Latin America: a current review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(9):438.
35. 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):R117.
36. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, Duquesnoy B, Flipo RM. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):714-20.
37. Conti F, Ceccarelli F, Marocchi E, Magrini L, Spinelli FR, Spadaro A, Scrivo R, Valesini G. Switching tumour necrosis factor alpha antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: an observational study over a 5-year period. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1393-7.

38. Heinonen AV, Aaltonen KJ, Joensuu JT, Lähteenmäki JP, Pertovaara MI, Romu MK, Hirvonen HE, Similä AK, Blom ML, Nordström DC. Effectiveness and drug survival of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis: a prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2339-46.
39. Villaverde-García V, Cobo-Ibáñez T, Candelas-Rodríguez G, Seoane-Mato D, Campo-Fontecha PDD, Guerra M, Muñoz-Fernández S, Cañete JD. The effect of smoking on clinical and structural damage in patients with axial spondyloarthritis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(5):569-83.
40. Jones GT, Ratz T, Dean LE, Macfarlane GJ, Atzeni F. Disease severity in never smokers, ex-smokers, and current smokers with axial spondyloarthritis: results from the Scotland Registry for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1407-13.
41. Zhao S, Challoner B, Khattak M, Moots RJ, Goodson NJ. Increasing smoking intensity is associated with increased disease activity in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(2):239-44.
42. Grintborg B, Højgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, Chrysidis S, Jensen Hansen IM, Holland-Fischer M, Højland Hansen T, Nilsson C, Espesen J, Nordin H, Rasmussen Loft AG, Pelck R, Lorenzen T, Flejsborg Oeftiger S, Unger B, Jaeger F, Mosborg Petersen P, Rasmussen C, Dreyer L. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):659-68.

43. Benegas M, Muñoz-Gomariz E, Font P, Burgos-Vargas R, Chaves J, Palleiro D, Maldonado Cocco J, Gutiérrez M, Sáenz R, Steckmen I, Rillo O, Mulero J, Sampaio-Barros P, Barcelos A, Vander Cruyssen B, Vazquez-Mellado J, Collantes Estevez E; RESPONDIA group; ASPECT study group; REGISPONSER study group. Comparison of the clinical expression of patients with ankylosing spondylitis from Europe and Latin America. *J Rheumatol*. 2012;39(12):2315-20.
44. Kohem CL, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Braga da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, Ribeiro SL, Keiserman M, Menin R, Skare TL, Carneiro S, Azevedo VF, Vieira WP, Albuquerque EN, Bianchi WA, Bonfiglioli R, Campanholo C, Carvalho HM, da Costa IP, Duarte AL, Leite NH, Lima SA, Meirelles ES, Pereira IA, Pinheiro MM, Polito E, Resende GG, Rocha FA, Santiago MB, Sauma Mde F, Valim V, Sampaio-Barros PD. Profile of the use of disease modifying drugs in the Brazilian Registry of Spondyloarthritis. *Braz J Rheumatol*. 2014;54(1): 33-7.