

## Persistência do tratamento em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante

Marina Amaral de Ávila Machado<sup>I,II</sup>, Cristiano Soares de Moura<sup>III</sup>, Felipe Ferré<sup>I</sup>, Sasha Bernatsky<sup>II,III</sup>, Elham Rahme<sup>II,III</sup>, Francisco de Assis Acurcio<sup>II,IV</sup>

<sup>I</sup> Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>II</sup> Research Institute of the McGill University Health Centre. Montreal, Quebec, Canada

<sup>III</sup> Division of Clinical Epidemiology. McGill University. Montreal, Quebec, Canada

<sup>IV</sup> Departamento de Farmácia Social. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

### RESUMO

**OBJETIVO:** Avaliar a persistência do tratamento em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante que iniciaram terapia com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).

**MÉTODOS:** Este estudo de coorte retrospectiva de julho de 2008 a setembro de 2013 avaliou a persistência na terapia, definida como o tempo do início até a descontinuação, permitindo-se um intervalo de até 30 dias entre o fim da prescrição e o início da prescrição seguinte. *Odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%) foram calculados por meio de modelos de regressão logística para estimar a chance de apresentar persistência na terapia após o primeiro e os dois primeiros anos de seguimento.

**RESULTADOS:** Foram incluídos 11.642 pacientes com artrite reumatoide – 2.241 iniciaram uso de agentes anti-TNF (+/-MMCD) e 9.401 iniciaram MMCD – e 1.251 pacientes com espondilite anquilosante – 976 iniciaram uso de agentes anti-TNF (+/-MMCD) e 275 iniciaram MMCD. No primeiro ano de acompanhamento, 63,5% persistiram em terapia com anti-TNF (+/-MMCD) e 54,1% em uso de MMCD do grupo com artrite reumatoide. Em relação à espondilite anquilosante, 79,0% do grupo anti-TNF (+/-MMCD) e 41,1% do grupo MMCD persistiram no tratamento. O OR (IC95%) para persistência na terapia foi de 1,50 (1,34–1,67) para o grupo anti-TNF (+/-MMCD) comparado com MMCD no primeiro ano em pacientes com artrite reumatoide, e de 2,33 (1,74–3,11) em pacientes com espondilite anquilosante. Foi observada tendência semelhante ao final do segundo ano.

**CONCLUSÕES:** Observou-se uma tendência geral de taxas mais elevadas de persistência na terapia com anti-TNF (+/-MMCD) em relação a MMCD no período estudado. Foram observadas taxas de persistência mais elevadas para os usuários de anti-TNF (+/-MMCD) em pacientes com espondilite anquilosante em relação a artrite reumatoide, e maior persistência para MMCD em pacientes com artrite reumatoide em relação à espondilite anquilosante.

**DESCRITORES:** Artrite Reumatoide, terapia. Espondilite Anquilosante, terapia. Antirreumáticos, uso terapêutico. Terapia Biológica. Persistência na Terapia.

#### Correspondência:

Marina Amaral de Ávila Machado  
Rua Daniel de Carvalho,  
1551/301 Gutierrez  
30441-152 Belo Horizonte,  
MG, Brasil  
E-mail: marina.maam@hotmail.com

Recebido: 17 mar 2015

Aprovado: 17 set 2015

**Como citar:** Machado MAÁ, Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio FA. Persistência do tratamento em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante. Rev Saude Publica. 2016;50:50.

**Copyright:** Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



## INTRODUÇÃO

O uso de terapia biológica modificou profundamente o tratamento da artrite reumatoide (AR) e da espondilite anquilosante (EA), ambas doenças inflamatórias reumáticas que provocam incapacidade e afetam a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes. A AR é caracterizada por sinovite simétrica e a EA afeta o esqueleto axial e provoca dor lombar e sacroilíte<sup>4,12</sup>. Os agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são medicamentos biológicos recomendados para pacientes que permanecem com alta atividade da doença apesar da terapia de primeira linha, composta por medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) para AR e anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) para EA. Os MMCD são indicados para pacientes com EA em caso de artrite periférica<sup>5,18,23,25</sup>.

Em 1993, a prevalência da AR no Brasil foi estimada em 1,0% e dados mais recentes não foram publicados. A prevalência da EA na América Latina varia de 0,30% a 0,19% e não foi determinada na população brasileira<sup>7,16</sup>. Já a incidência da AR e da EA são estimadas em 20-300/100 mil pessoas-ano e 0,4-7,3/100 mil pessoas-ano, respectivamente<sup>27,a</sup>.

No Brasil, o primeiro agente anti-TNF (infiximabe) foi introduzido no Sistema Único de Saúde (SUS) para a AR, em 2002, e mais recentemente (2010) para EA. Etanercepte e adalimumabe foram adicionados ao protocolo da AR em 2006 e ao protocolo da EA em 2010. Os medicamentos anti-TNF e MMCD são disponibilizados pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, e sua dispensação é registrada no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) do Datasus, no subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC).

Apesar dos benefícios que os agentes anti-TNF possuem no controle das duas doenças<sup>14,17</sup>, alguns pacientes apresentam falha terapêutica ou experimentam eventos adversos e interrompem a terapia<sup>10</sup>. Entretanto, até o momento, não foram realizados estudos para analisar a utilização desses medicamentos no contexto do SUS. Para preencher esta lacuna de conhecimento, o objetivo deste estudo foi avaliar a persistência do tratamento em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante que iniciaram terapia com MMCD e anti-TNF.

## MÉTODOS

Foi realizado estudo de coorte retrospectiva com dados do Datasus em Minas Gerais. Foram utilizadas duas bases de dados administrativas: a base SIA com os registros APAC de janeiro de 2008 até setembro de 2013, que registra as dispensações do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS; e o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período de janeiro de 2006 até julho de 2011. Os registros de um mesmo paciente nessas bases foram relacionados por meio da técnica de relacionamento determinístico-probabilístico, que permite encontrar registros diferentes de um mesmo paciente em bases de dados distintas ou em uma mesma base<sup>22</sup>.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de AR e EA identificados na base de dados APAC/SIA de acordo com os códigos CID-10 M45, M05 e M06. A primeira data de dispensação para MMCD ou agentes anti-TNF foi definida como a data de entrada da coorte; assim, apenas os pacientes que começaram a terapia medicamentosa a partir de 1 de julho de 2008 a 31 de junho de 2013 foram considerados para o estudo. Todos os pacientes tinham 18 anos ou mais na data de entrada na coorte e foram acompanhados até a primeira das duas datas: data de morte ou data do final do estudo (30 de setembro de 2013).

Foram considerados dois grupos de exposição de acordo com a terapia dispensada na entrada da coorte: anti-TNF (+/-MMCD) e MMCD (monoterapia ou associação de dois ou mais MMCD). Os pacientes que iniciaram anti-TNF combinado com MMCD no início da coorte foram considerados no grupo anti-TNF. Durante o estudo, os agentes anti-TNF infiximabe, etanercepte e adalimumabe, e os MMCD cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato e sulfassalazina estavam disponíveis no SUS. Pacientes que usaram MMCD ou agentes anti-TNF nos seis meses anteriores à entrada na coorte foram excluídos do grupo

<sup>a</sup>World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium: report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 2003. (WHO Technical Report Series, vol 919)

MMCD. Do mesmo modo, pacientes que utilizaram terapia anti-TNF seis meses antes do início da coorte foram excluídos do grupo de anti-TNF (+/-MMCD).

Os pacientes foram descritos de acordo com a idade de ingresso na coorte, sexo e renda *per capita*. A renda mensal *per capita* foi obtida a partir do relacionamento entre o código postal disponível na base de dados APAC/SIA com os setores censitários utilizados no Censo de 2010. Os pacientes do estudo foram classificados em oito categorias de renda de acordo com o critério da Secretaria de Assuntos Estratégicos do Governo Federal<sup>b</sup>.

A utilização de medicamentos foi descrita para o primeiro ano e para os dois primeiros anos de acompanhamento. Definiu-se a descontinuação da terapia como a ausência de uma dispensação de medicamento no prazo de 30 dias após o esgotamento dos dias da dispensação anterior e a persistência no tratamento como a duração do tempo desde o início até a descontinuação da terapia. No grupo anti-TNF (+/-MMCD), troca de um medicamento anti-TNF por outro anti-TNF foi considerada descontinuação da terapia inicial. Calculou-se a proporção de pacientes persistentes no primeiro ano dividindo-se o número de pacientes com persistência na terapia por um ano ou mais pelo número de pacientes que tiveram um ano ou mais de acompanhamento. Similarmente, calculou-se a proporção de pacientes persistentes nos dois primeiros anos pela razão entre o número de pacientes com persistência na terapia por dois anos ou mais e o número de pacientes que tiveram dois anos ou mais de acompanhamento. As taxas de posse de medicamentos (*medication possession ratio* – MPR) de um e dois anos foram obtidas pela razão entre o número total de dias de fornecimento de medicamento em um e dois anos por 365 e 730 dias, respectivamente. Assim, o numerador corresponde ao número total de dias de fornecimento de medicamento, independente se houve ou não intervalos entre as dispensações. Para o grupo MMCD, também se descreveu a proporção de pacientes que iniciaram a terapia anti-TNF durante o uso de MMCD ou após a descontinuação de MMCD.

Foram calculadas as distribuições de frequência para as variáveis categóricas e média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IIQ) para as variáveis contínuas. Foram calculados a diferença da média e da proporção entre os grupos em relação à utilização de medicamentos e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Além disso, foram usados a curva de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para comparar persistência na terapia entre os grupos do estudo. Modelos de regressão logística para cada doença ajustados para idade, sexo e renda *per capita* foram utilizados para comparar a proporção de pacientes persistentes entre os grupos. Para esta análise, as classes de renda foram combinadas da seguinte forma: classe vulnerável, baixa classe média e média classe média foram consideradas baixa renda; alta classe média, baixa classe alta e alta classe alta foram consideradas alta renda. Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se SAS versão 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG – Processo ETIC 0069.0.203.000-11). Quando aplicável, este artigo foi elaborado de acordo com as orientações do STROBE para estudos de coorte<sup>15</sup>.

## RESULTADOS

No total, 12.893 pacientes foram incluídos na coorte: 11.642 pacientes com AR e 1.251 pacientes com EA. Do grupo anti-TNF (+/-MMCD), a maioria iniciou terapia com adalimumabe ou etanercepte, 23 pacientes iniciaram a terapia anti-TNF associada ao MMCD e, durante o seguimento, 103 pacientes foram tratados com a terapia combinada. Os grupos de pacientes com AR apresentaram maior mediana da idade e maior proporção do sexo feminino que os pacientes com EA. A maioria dos pacientes foi classificada como média classe média e alta classe média (Tabela 1).

Mais pacientes com AR foram persistentes na terapia anti-TNF (+/-MMCD), ao final do primeiro ano de acompanhamento, em comparação com o grupo MMCD (IC95% da diferença 4,3–7,4%). Desses últimos, 6,0% iniciaram terapia com anti-TNF durante uso de MMCD e

<sup>b</sup> Brasil. Governo Federal. Presidência da República. Secretaria de Assuntos Estratégicos. Perguntas e respostas sobre a definição da classe média. [citado 2014 out 15]. Disponível em: <http://www.sae.gov.br/site/?p=13431>

**Tabela 1.** Características basais dos pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante incluídos no estudo de acordo com terapia inicial.

Variável	Artrite reumatoide (N = 11.642)		Espondilite anquilosante (N = 1.251)	
	MMCD	Anti-TNF (+/-MMCD)	MMCD	Anti-TNF (+/-MMCD)
	n = 9.401	n = 2.241	n = 275	n = 976
Idade, mediana (IIQ)	54 (45-62)	52 (42-61)	39 (30-48)	41 (32-50)
Sexo (feminino, n (%))	7.820 (83,18)	1.680 (74,97)	106 (38,55)	328 (33,61)
Renda <i>per capita</i> , n (%)*				
Extremamente pobre - até R\$81,00	0	0	0	0
Pobre, mas não extremamente pobre - até R\$162,00	0	0	0	0
Vulnerável - até R\$291,00	113 (1,32)	9 (0,44)	7 (2,75)	10 (1,11)
Baixa classe média - até R\$441,00	934 (10,91)	134 (6,49)	39 (15,29)	63 (6,99)
Média classe média - até R\$641,00	3.319 (38,78)	785 (38,01)	93 (36,47)	284 (31,52)
Alta classe média - até R\$1.019,00	2.714 (31,71)	727 (35,21)	76 (29,80)	344 (38,18)
Baixa classe alta - até R\$2.480,00	1.264 (14,77)	317 (15,35)	36 (14,12)	161 (17,87)
Alta classe alta - maior que R\$2.480,00	215 (2,51)	93 (4,50)	4 (1,57)	39 (4,33)
Mediana (IIQ), R\$	619 (499-839)	655 (537-863)	573 (463-796)	659 (539-892)
Terapia inicial				
Adalimumabe (+/-MMCD)	-	1.050 (46,9)	-	512 (52,4)
Etanercepte (+/-MMCD)	-	881 (39,3)	-	399 (40,9)
Infliximabe (+/-MMCD)	-	310 (13,8)	-	65 (6,7)
Metotrexato (monoterapia)	1.699 (18,1)	-	19 (6,9)	-
Sulfassalazina (monoterapia)	279 (3,0)	-	256 (93,1)	-

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; IIQ: intervalo interquartil

\* 8,6% dados faltantes.

foram considerados persistentes na terapia de MMCD. A média da persistência na terapia e da MPR também foram maiores no grupo anti-TNF (+/-MMCD) (IC95% da diferença 11-22 dias; IC95% da diferença 0,05–0,08) (Tabela 2).

Dentre os pacientes com EA, a proporção de persistência foi maior no grupo anti-TNF (+/-MMCD) comparado ao grupo MMCD no primeiro ano de acompanhamento (IC95% da diferença 27,5–40,5%). A média da persistência na terapia e da MPR também foram maiores para usuários de anti-TNF (+/-MMCD) (IC95% da diferença 10-97 dias; IC95% da diferença 0,22–0,29) (Tabela 2).

Ao final do segundo ano de acompanhamento e dentre os pacientes com AR, mesma tendência foi observada (IC95% da diferença da taxa de persistência 4,6–6,6%; IC95% da diferença da média de persistência 31-60 dias). Dos pacientes com EA, também, mais pacientes do grupo anti-TNF (+/-MMCD) persistiram na terapia após os dois primeiros anos de acompanhamento (IC95% da diferença da taxa de persistência 26,0–39,7%; IC95% da diferença da média da persistência 185-265 dias) (Tabela 2).

Em relação a pacientes com AR, o grupo da EA apresentou maior persistência na terapia anti-TNF (+/-MMCD) no primeiro ano e nos dois primeiros anos de acompanhamento (IC95% 10,5–17,4% da diferença da proporção de pacientes persistentes no primeiro ano, e IC95% 9,7–17,5% ao final do segundo ano). Por outro lado, foi observada maior taxa de persistência para MMCD em pacientes com AR em relação a EA (IC95% 0,7–2,2% no primeiro ano, e IC95% 0,4–2,0% ao final do segundo ano). As curvas de sobrevivência de medicamentos para dois anos de acompanhamento demonstram as diferenças apresentadas na persistência na terapia entre os grupos (Figura, teste de log-rank,  $p < 0,0001$ ). Nos modelos de regressão logística, o grupo anti-TNF (+/-MMCD) apresentou chance duas vezes maior de ter persistência na terapia em comparação com o grupo MMCD no primeiro ano e nos primeiros dois anos de acompanhamento em pacientes com EA, enquanto que o aumento da chance de persistência em pacientes com AR entre os dois grupos foi de 50,0%. Dentre pacientes com AR, indivíduos com menor renda foram mais propensos a ter persistência no primeiro ano e nos primeiros dois anos de acompanhamento e sexo masculino foi associado com maior persistência no primeiro ano (Tabela 3).

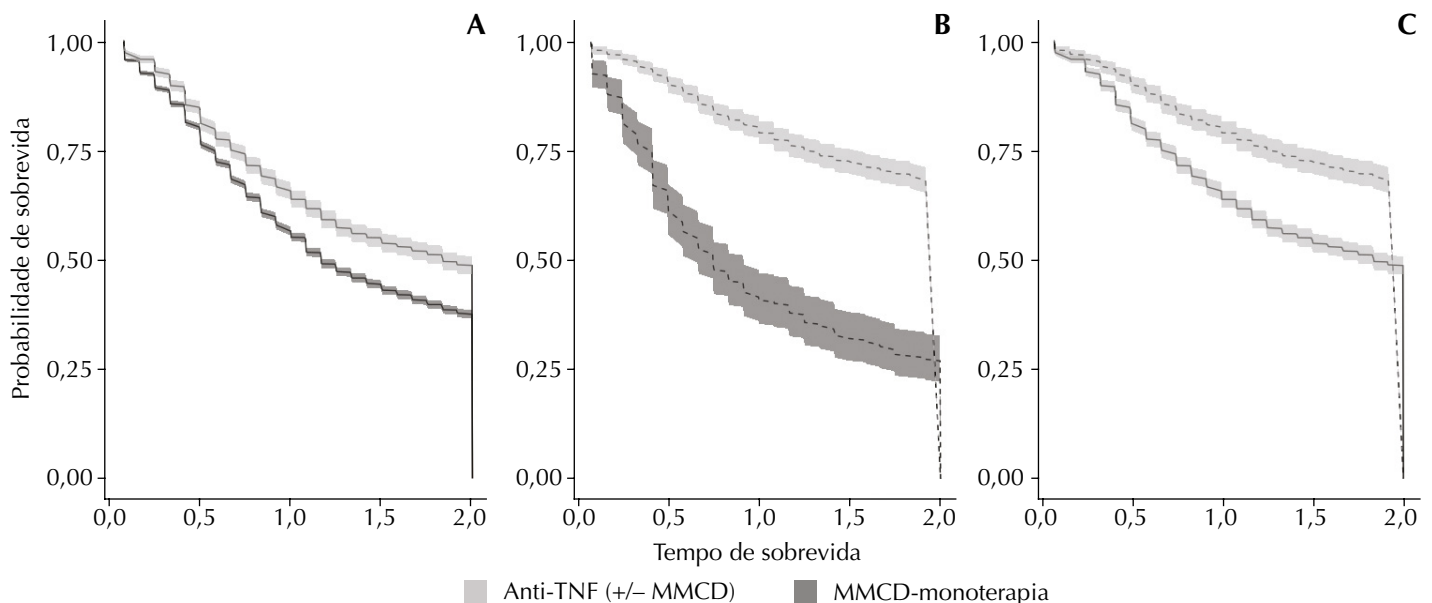
**Tabela 2.** Perfil de utilização de medicamentos em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante.

Primeiro ano de acompanhamento <sup>a</sup>	Artrite reumatoide		Espondilite anquilosante	
	MMCD	Anti-TNF (+/-MMCD)	MMCD	Anti-TNF (+/-MMCD)
	N = 7.883	N = 1.838	N = 236	N = 680
<b>Persistência na terapia</b>				
Média ± DP, dias	286 ± 107	303 ± 99	249 ± 121	332 ± 76
Pacientes com persistência, n (%)	4.269 (54,15)	1.167 (63,49)	97 (41,10)	537 (78,97)
Taxa de posse de medicamento (MPR), média ± DP	0,64 ± 0,27	0,70 ± 0,26	0,56 ± 0,28	0,81 ± 0,21
<b>Início de terapia com anti-TNF</b>				
Durante terapia com MMCD, n (%)	470 (5,96)	-	27 (11,44)	-
Após descontinuação de MMCD, n (%)	211 (2,68)	-	14 (5,93)	-
Tempo para iniciar terapia com anti-TNF, mediana (IIQ), dias	183 (91-274)	-	184 (123-274)	-
<b>Primeiros dois anos de acompanhamento<sup>b</sup></b>				
	MMCD N = 6.102	Anti-TNF (+/-MMCD) N = 1.440	MMCD N = 179	Anti-TNF (+/-MMCD) N = 398
<b>Persistência na terapia</b>				
Média ± DP, dias	431 ± 245	477 ± 246	357 ± 251	581 ± 216
Pacientes com persistência, n (%)	1.799 (29,48)	557 (38,68)	36 (20,11)	232 (58,29)
Taxa de posse de medicamento (MPR), média ± DP	0,57 ± 0,29	0,62 ± 0,29	0,43 ± 0,29	0,74 ± 0,26
<b>Início de terapia com anti-TNF</b>				
Durante terapia com MMCD, n (%)	677 (7,26)	-	31 (11,27)	-
Após descontinuação de MMCD, n (%)	488 (5,62)	-	24 (9,72)	-
Tempo para iniciar terapia com anti-TNF, mediana (IIQ), dias	306 (153-488)	-	259 (153-381)	-

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; MPR: *medication possession ratio*; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil

<sup>a</sup> Pacientes com menos de um ano de acompanhamento foram excluídos da análise.

<sup>b</sup> Pacientes com menos de dois anos de acompanhamento foram excluídos da análise.



MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

(A) Pacientes com artrite reumatoide.

(B) Pacientes com espondilite anquilosante.

(C) Pacientes com artrite reumatoide (linha contínua) e espondilite anquilosante (linha tracejada) que usaram anti-TNF (+/-MMCD).

Log-rank test:  $p < 0,0001$ .

**Figura.** Curvas de sobrevivência dos medicamentos.



**Tabela 3.** Fatores associados à persistência na terapia: modelos de regressão logística.

Variável	Artrite reumatoide				Espondilite anquilosante			
	Primeiro ano de acompanhamento <sup>a</sup>		Primeiros dois anos de acompanhamento <sup>b</sup>		Primeiro ano de acompanhamento <sup>a</sup>		Primeiros dois anos de acompanhamento <sup>b</sup>	
	OR <sub>ajustado</sub>	IC95%	OR <sub>ajustado</sub>	IC95%	OR <sub>ajustado</sub>	IC95%	OR <sub>ajustado</sub>	IC95%
Idade	1,01	1,01–1,01	1,01	1,01–1,01	0,99	0,98–1,00	-	-
Sexo masculino	1,14	1,02–1,27	-	-	-	-	-	-
Baixa renda <sup>c</sup>	1,12	1,03–1,22	1,12	1,01–1,24	-	-	-	-
Terapia com anti-TNF (+/-MMCD)	1,50	1,34–1,67	1,57	1,39–1,78	2,33	1,74–3,11	1,98	1,33–2,93

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

<sup>a</sup> Pacientes com menos de um ano de acompanhamento foram excluídos da análise.

<sup>b</sup> Pacientes com menos de dois anos de acompanhamento foram excluídos da análise.

<sup>c</sup> Classe vulnerável, baixa classe média e média classe média foram consideradas baixa renda. Alta classe média, baixa classe alta e alta classe alta foram consideradas alta renda.

Dentre o grupo anti-TNF (+/-MMCD) com AR, usuários de adalimumabe e etanercepte apresentaram persistência de 67,2% e 65,8%, enquanto que 46,6% dos pacientes persistiram na terapia com infliximabe no primeiro ano (IC95% 10,9–21,8% para diferença entre adalimumabe e infliximabe, e IC95% 10,3–21,8% para diferença entre etanercepte e infliximabe). No segundo ano, infliximabe manteve taxa de persistência mais baixa que os outros anti-TNF. No grupo com EA, a tendência se manteve e no primeiro ano 80,0% e 80,8% dos pacientes em terapia com adalimumabe e etanercepte foram persistentes em contraste com 60,4% de pacientes em tratamento com infliximabe (IC95% 2,9–21,7% para diferença entre adalimumabe e infliximabe, e IC95% 3,8–24,6% para diferença entre etanercepte e infliximabe). Dentre os pacientes que usaram apenas metotrexato e com diagnóstico de AR, 28,7% foram persistentes após o primeiro ano de acompanhamento e a média da persistência na terapia foi de 232 (DP = 116) dias. No final do segundo ano de acompanhamento, foram 7,6% de persistentes e 283 (DP = 205) dias de persistência na terapia. No grupo da EA, 93,1% dos pacientes iniciaram monoterapia com sulfasalazina e apresentaram persistência muito semelhantes aos dados do grupo MMCD. No primeiro ano, 40,7% foram persistentes e a média da persistência na terapia foi de 248 (120) dias. Após o segundo ano, a taxa de persistência reduziu para 19,3%.

## DISCUSSÃO

Neste estudo, pacientes com AR e EA sob terapia anti-TNF (+/-MMCD) tiveram melhor persistência no tratamento em um e dois anos de acompanhamento em comparação com aqueles que usaram MMCD. A persistência na terapia anti-TNF (+/-MMCD) no primeiro ano de acompanhamento foi de 66,0% e 80,0% para pacientes com AR e EA, respectivamente, ao passo que estas taxas reduziram-se para 41,0% e 60,0% no final de dois anos de acompanhamento. Resultados melhores de persistência para pacientes com AR foram encontrados na França, Inglaterra e Holanda, variando de 70,0% a 78,0% no primeiro ano e de 42,0% a 62,0% no segundo ano<sup>6,8,11,26</sup>. Pacientes com EA na Áustria, França e Dinamarca apresentam taxas de persistência semelhantes ao encontrado no estudo, variando de 70,0% a 83,0% no primeiro ano e de 54,0% a 74,0% no segundo ano<sup>6,9,20</sup>. Estudos utilizando bases de dados administrativas dos EUA revelaram índices mais baixos de persistência para um ano para pacientes com AR e EA, variando de 40,0% a 57,0%<sup>3,21</sup>. O grupo anti-TNF (+/-MMCD) dos pacientes com EA tiveram melhores resultados do que os pacientes com AR. Brocq et al.<sup>6</sup> (2007) e Sciré et al.<sup>24</sup> (2013) também observaram que o risco de descontinuação da terapia anti-TNF foi menor nos pacientes com EA comparado àqueles com AR, mesmo após o controle pela idade, sexo, duração da doença, comorbidades, uso concomitante de MMCD, tipo de agente anti-TNF e ano-calendário.

Nos dois grupos de doenças, o uso de infliximabe foi menos frequente que o uso dos outros anti-TNF e foi observada persistência mais baixa para aquele medicamento quando comparado aos outros agentes da mesma classe. O infliximabe é administrado por infusão, o que pode

prejudicar a adesão à terapia, pois o paciente depende da disponibilidade e do acesso a outro serviço de saúde além da farmácia de dispensação. Em relação ao adalimumabe e ao etanercepte, os próprios pacientes podem realizar a administração por via intramuscular com o uso de seringa preenchida. Além disso, estudo realizado em Minas Gerais mostrou que o custo mensal da terapia da EA com infliximabe é de R\$800,00 a R\$1.300,00 mais caro que com adalimumabe e etanercepte<sup>c</sup>, sugerindo que esses dois medicamentos podem ser melhores alternativas terapêuticas aos pacientes.

A persistência do uso de MMCD no primeiro ano de acompanhamento foi de 54,0% e 41,0% para pacientes com AR e EA, respectivamente, ao passo que estas taxas reduziram-se para 29,0% e 20,0% ao final de dois anos de acompanhamento. Além disso, poucos usuários do grupo MMCD iniciaram terapia com anti-TNF durante o estudo. Lie et al.<sup>13</sup> (2010) relataram taxas de sobrevida de dois anos de terapia com metotrexato em pacientes com artrite psoriática e AR de 65,0% e 66,0%, respectivamente. É difícil explicar a baixa persistência na terapia de MMCD a partir dos dados apresentados, uma vez que dados clínicos e o tempo de duração da doença não estão disponíveis. No caso da EA, terapia com MMCD é indicada principalmente para a artrite periférica, que afeta cerca de 20,0% dos pacientes, o que pode justificar o baixo uso de MMCD neste grupo<sup>4,5</sup>.

A descontinuação da terapia pode resultar em aumento da atividade da doença, sobretudo no caso dos agentes anti-TNF que empregam papel importante no tratamento dessas doenças<sup>2</sup>. O Registro Brasileiro de Biológicos reportou que 50,0% dos pacientes (70,0% com AR e 14,0% com EA) interrompem o tratamento devido à perda de efetividade, enquanto 30,0% dos casos de descontinuação foram devido a eventos adversos<sup>28</sup>. A adesão torna-se uma estratégia importante para maximizar os resultados da farmacoterapia e reduzir possíveis danos relacionados a manifestações extra-articulares e perda de funcionalidade e de qualidade de vida, além de evitar potenciais custos diretos e indiretos para o sistema público de saúde relacionados ao manejo dessas condições. Portanto, acredita-se que a não persistência à terapia seja prejudicial para os pacientes com AR e EA, além de onerar o sistema de saúde.

Os resultados deste estudo devem ser considerados com algumas limitações. Em primeiro lugar, a base de dados APAC/SIA não registra dispensação de farmácias privadas e, portanto, o uso de medicamentos observado no estudo pode estar subestimado. Em segundo lugar, a base de dados APAC/SIA contém caráter de faturamento e registra a produção e pagamento de procedimentos ambulatoriais e, portanto, é escassa em dados clínicos. Também não se pode excluir a possibilidade de alguns registros ausentes ou problemas na codificação dos procedimentos. Outra limitação refere-se ao fato de o período da base SIM disponível ter sido menor que o período do estudo. Entretanto, acredita-se que isso não tenha afetado substancialmente os resultados, pois o período da coorte foi curto para observar grande número de óbitos na amostra estudada. Outras pesquisas têm indicado a utilidade potencial dessas bases de dados para estudar a trajetória dos usuários no sistema de saúde no Brasil<sup>1</sup>. Portanto, acredita-se que o presente estudo avalie adequadamente a utilização de medicamentos por pacientes atendidos pelo SUS em Minas Gerais.

A terapia com anti-TNF (+/-MMCD) em pacientes com AR e EA apresentou taxas de persistência e de MPR mais elevadas em comparação a MMCD e as taxas globais de persistência foram melhores em EA que em AR. Adalimumabe e etanercepte apresentaram melhores resultados de persistência que infliximabe nas duas doenças. A MPR entre pacientes utilizando MMCD foi relativamente baixa e observou-se, de forma geral, redução da persistência no segundo ano de acompanhamento.

<sup>c</sup> Machado MAA. Análise farmacoeconômica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) [tese]. Belo Horizonte (MG): Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

## REFERÊNCIAS

1. Acúrcio FA, Brandão CM, Guerra Jr AA, Cherchiglia ML, Andrade EI, Almeida AM et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Rev Bras Estud Popul.* 2009;26(2):263-82. DOI:10.1590/S0102-30982009000200007

2. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(3):R439-44. DOI:10.1186/ar1693
3. Bonafede M, Fox KM, Watson C, Princic N, Gandra SR. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. *Adv Ther.* 2012;29(8):664-74. DOI:10.1007/s12325-012-0037-5
4. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90. DOI:10.1016/S0140-6736(07)60635-7
5. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):896-904. DOI:10.1136/ard.2011.151027
6. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S et al. TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine.* 2007;74(2):148-54. DOI:10.1016/j.jbspin.2006.06.011
7. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(4):650-7. DOI:10.1093/rheumatology/ket387
8. Frazier-Mironer A, Dougados M, Mariette X, Cantagrel A, Deschamps V, Flipo RM et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *Joint Bone Spine.* 2014;81(4):352-9. DOI:10.1016/j.jbspin.2014.02.014
9. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):2002-8. DOI:10.1136/ard.2009.124446
10. Kang JH, Park DJ, Lee JW, Lee KE, Wen L, Kim TJ et al. Drug survival rates of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Korean Med Sci.* 2014;29(9):1205-11. DOI:10.3346/jkms.2014.29.9.1205
11. Kievit W, Fransen J, Adang EM, Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):196-203. DOI:10.1093/rheumatology/keq325
12. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11. DOI:10.1016/S0140-6736(01)06075-5
13. Lie E, Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):671-6. DOI:10.1136/ard.2009.113308
14. Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2013;33(9):2199-213. DOI:10.1007/s00296-013-2772-6
15. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saude Publica.* 2010;44(3):559-65. DOI:10.1590/S0034-89102010000300021
16. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33(5):169-73.
17. Moots RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(12):2252-61. DOI:10.1093/rheumatology/kes217
18. 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):135-74. DOI:10.1590/S0482-50042012000200002
19. Navarro-Millán I, Sattui SE, Curtis JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2013;35(11):1850-61. DOI:10.1016/j.clinthera.2013.09.015



20. Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, Bucsecs A. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009: a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(12):867-72. DOI:10.5414/CP201707
21. Ogale S, Hitraya E, Henk HJ. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12(12):204. DOI:10.1186/1471-2474-12-204
22. Queiroz OV, Guerra Júnior AA, Machado CJ, Andrade ELG, Meira Júnior W, Acúrcio FA et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) – Brasil, 2000-2004. *Epidemiol Serv Saude.* 2009;18(2):107-20. DOI:10.5123/S1679-497420090002000002
23. Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP, et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento: primeira revisão. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(4):233-42. DOI:10.1590/S0482-50042007000400001
24. Scirè CA, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Frediani B, Di Franco M, Tincani A et al. Drug survival of the first course of anti-TNF agents in patients with rheumatoid arthritis and seronegative spondyloarthritis: analysis from the MonitorNet database. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):857-63.
25. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625-39. DOI:10.1002/acr.21641
26. Soliman MM, Ashcroft DM, Watson KD, Lunt M, Symmons DP, Hyrich KL. Impact of concomitant use of DMARD on the persistence with anti-TNF therapies in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):583-9. DOI:10.1136/ard.2010.139774
27. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012 Aug;38(3):441-76. DOI:10.1016/j.rdc.2012.09.003
28. Tifton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):152-60. DOI:10.1590/S0482-50042011000200005

---

**Financiamento:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq – Processo 564778/2010-9, 2011); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – Processo 8793-13-1 – Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior).

**Contribuição dos Autores:** Concepção e planejamento do estudo: MAAM, CSM, EL, FAA. Coleta dos dados: MAAM, FF. Análise e interpretação dos dados: MAAM, CSM, FF, SB, EL, FAA. Redação do manuscrito: MAAM. Revisão crítica do manuscrito: CSM, FF, SB, EL, FAA. Aprovação final: MAAM, CSM, FF, SB, EL, FAA.

**Conflito de Interesses:** Os autores declaram não haver conflito de interesses.