

Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução

Maria Roberta Melo P. Soares¹, Edgard T. dos Reis Neto¹,
Karine R. Luz¹, Rozana M. Ciconelli², Marcelo M. Pinheiro³

RESUMO

Objetivos: Avaliar a resposta clínica após a estratégia de troca entre agentes antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa) em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Pacientes e métodos:** Foram incluídos 99 pacientes com diagnóstico de AR (*American College of Rheumatology*, 1987), em uso de terapia anti-TNF-alfa, para avaliação da resposta terapêutica após 24 semanas. A estratégia de troca foi feita se, após 12 a 24 semanas, houvesse relato de evento adverso sério (T: toxicidade) ou se não ocorresse redução maior que 0,6 do índice de atividade da doença (DAS28) inicial (RI: resposta inadequada). Nesse último caso, o paciente foi considerado como falência primária (FP). Falência secundária (FS) foi definida se houvesse perda de resposta após melhora inicial. Remissão (DAS28 < 2,6), baixa atividade de doença (2,61 < 3,2) e melhora funcional [aumento > 0,2 do questionário de avaliação da saúde (HAQ) inicial] foram avaliadas por análise de regressão linear. $P < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** A estratégia de troca foi realizada em 39 (39,4%) pacientes, especialmente por FP (24,3%), FS (35,1%) e T (40,5%). A taxa de retenção ao primeiro agente foi de 60,1%, e o tempo médio para a troca foi de $14,2 \pm 10,9$ meses. Após a troca, houve tendência à queda do DAS28 ($4,7 \pm 1,4$; $P = 0,08$), mas não do HAQ ($1,2 \pm 0,77$; $P = 0,11$). Cerca de 43% deles alcançaram boa/moderada resposta EULAR. O principal determinante da troca foi o DAS28 inicial mais elevado, independente de idade, tempo de doença e capacidade funcional. **Conclusão:** A estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa é válida para o controle da atividade de doença, embora com baixa probabilidade de remissão e sem melhora significativa da capacidade funcional.

Palavras-chave: artrite reumatoide, terapia anti-TNF-alfa, atividade da doença, *switching*, capacidade funcional.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

Na última década, o tratamento da artrite reumatoide (AR) sofreu grandes mudanças com a introdução da terapia antifator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa), especialmente com os avanços no controle clínico e radiográfico da doença. No entanto, alguns pacientes não respondem, ou respondem apenas parcialmente, aos bloqueadores do anti-TNF-alfa. Além disso, pacientes que inicialmente responderam podem perder eficácia ao longo do tempo ou apresentar eventos adversos (EA), com necessidade de novas estratégias terapêuticas.

No Brasil, até o momento, estão disponíveis para uso o infliximabe (IFX), o etanercepte (ETN) e o adalimumabe

(ADA), que geralmente são associados ao metotrexato (MTX) ou a outras drogas modificadoras do curso de doença (DMCD), exceto em casos de intolerância ou toxicidade. Embora apresentem eficácia clínica e custos semelhantes, esses agentes anti-TNF-alfa não são idênticos em sua estrutura molecular, farmacocinética, mecanismo de ação, potencial para formação de autoanticorpos e anticorpos humanos anti-quiméricos (HACA, do inglês, *human anti-chimeric antibodies*) ou anti-humanos (HAHA, do inglês, *human anti-humanized antibodies*), indução de apoptose e posologia.¹⁻³ Assim, a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro pode ser uma opção de tratamento naqueles pacientes que apresentaram ineficácia ou intolerância ao primeiro tratamento.^{1,2}

Recebido em 03/02/2011. Aprovado, após revisão, em 02/11/2011. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses. Suporte Financeiro: Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP. Comitê de Ética: 1478/09. Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

1. Pós-Graduando em Reumatologia pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

2. Assistente-Doutor da Disciplina de Reumatologia e do Centro Paulista de Economia e Saúde (CPES) da UNIFESP

3. Assistente-Doutor e Chefe do Ambulatório de Espondiloartrites e Osteoporose da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP

Correspondência para: Marcelo M. Pinheiro. Av. Dr. Altino Arantes, 669/105 – Vila Clementino. CEP: 04042-033. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mpinheiro@uol.com.br

O objetivo desta pesquisa foi avaliar a resposta clínica, especialmente a capacidade funcional, após a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro em pacientes com AR em atividade, de longa evolução e não respondedores às DMCD, incluindo o MTX.

PACIENTES E MÉTODOS

De janeiro de 2004 a janeiro de 2010 foi realizada análise retrospectiva do banco de dados de pacientes acompanhados no ambulatório de Artrite Reumatoide e Imunobiológicos da Disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Foram incluídos neste estudo todos os pacientes com diagnóstico de AR, de acordo com os critérios de classificação de 1987 do *American College of Rheumatology*,⁴ e em uso de terapia anti-TNF-alfa.⁵

Cerca de 1.300 pacientes com diagnóstico de AR são acompanhados anualmente pelo serviço; 99 (7,6%) preencheram os critérios de inclusão do estudo. Desses, 39 (39%) trocaram de agente anti-TNF-alfa durante o seguimento e foram incluídos nesta análise.

O critério de não inclusão adotado foi falta de dados (iniciais e após seis meses), bem como pacientes com classe funcional IV⁶ ou com incapacidade de responder às perguntas dos questionários. Pacientes com superposição de outras doenças reumáticas autoimunes, neoplasias ou outra doença incapacitante também não foram elegíveis para o estudo. Nesta coorte, somente dois pacientes foram excluídos, devido à falta de dados de seguimento após a estratégia de troca.

Os motivos de descontinuação do primeiro agente anti-TNF-alfa foram categorizados como falência primária (FP), falência secundária (FS), EA ou retirada do consentimento (motivos pessoais, viagem, perda de seguimento). FP foi definida como redução menor que 0,6 ponto do DAS28 (*Disease Activity Score*) após 12 semanas [ausência de resposta EULAR (do inglês, *EUropean League Against Rheumatism*)]. FS foi definida como perda de eficácia (aumento do DAS28 acima de 0,6 ponto do valor inicial) ao longo de 24 semanas, em pacientes que haviam respondido nas primeiras 12 semanas, de acordo com a queda do DAS28 maior que 0,6 ponto.⁷

EA foi definido como qualquer ocorrência médica não prevista inicialmente em um participante da pesquisa e que surgiu após a mudança da terapia anti-TNF-alfa. EA sério foi definido como qualquer ocorrência médica não prevista e que resultou em morte, acarretou perigo de morte ou requereu ou prorrogou a hospitalização em curso. Esses eventos podem, não necessariamente, ter relação causal com os procedimentos da pesquisa.⁸

As avaliações clínicas e laboratoriais incluíram DAS28, velocidade de hemossedimentação (VHS) e questionário de avaliação da saúde (HAQ, do inglês, *Health Assessment Questionnaire*), versão modificada para o Brasil.^{9,10} Todas as medidas foram realizadas antes e após três e seis meses de tratamento. A resposta à terapia foi avaliada de acordo com a queda do DAS28 e conforme os critérios propostos pelo EULAR⁷ (nenhuma: queda inferior a 0,6 ponto; moderada: queda entre 0,6 e 1,2 ponto; boa: queda superior a 1,2 ponto, entre duas medidas consecutivas). Remissão clínica foi definida pelo DAS28 quando menor que 2,6 pontos.¹⁰ Os dados demográficos e as características da doença também foram incluídos na análise. As DMCDs sintéticas que estavam sendo usadas no momento da troca de agentes anti-TNF-alfa não foram modificadas até o final da reavaliação em 24 semanas, incluindo dose estável e tipo de associação.

Os principais fatores de risco associados à descontinuação foram avaliados por meio de regressão linear univariada e logística. Três modelos foram confeccionados, tendo o HAQ (queda de pelo menos 0,2 ponto) como variável dependente no primeiro deles, resposta EULAR moderada/boa (queda maior que 0,6 ponto) no segundo e remissão (DAS28 < 2,6) no terceiro. Todas as outras variáveis foram consideradas como independentes. Para as análises estatísticas foi usado o SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 15.0. $P < 0,05$ foi considerado significante.

RESULTADOS

Ao final do estudo, 37 pacientes (média de idade 52 anos), dos quais 89,3% eram do gênero feminino, foram analisados. A maioria dos pacientes tinha longo tempo de doença e doença erosiva, bem como elevada positividade para o fator reumatoide e prejuízo da capacidade funcional (classes funcionais II e III de Steinbrocker)⁶ (Tabela 1).

Tabela 1

Características clínicas e demográficas dos 37 pacientes com AR submetidos à estratégia de troca por outro agente anti-TNF-alfa

Idade (anos)	51,6 ± 11,7
Gênero feminino (%)	33 (89,3%)
Tempo de doença (meses)	181,4 ± 96,4
Classe funcional ACR	
I	3 (8,1%)
II	21 (56,8%)
III	13 (35,1%)
Fator reumatoide positivo	29 (78,4%)
Erosão radiográfica (mãos ou pés)	31 (83,8%)

Da mesma forma, a maioria dos pacientes estava em uso de prednisona, com dose média diária de quase 10 mg. Quase 50% deles estavam usando MTX em combinação aos bloqueadores do TNF-alfa, com dose média semanal próxima a 25 mg. Além disso, pouco mais de 80% dos pacientes usavam leflunomida (LFN) associada aos agentes anti-TNF-alfa. Destes, 21,6% usavam a associação de LFN com MTX (Tabela 2).

Tabela 2

Frequência do uso das DMCDs e de agentes anti-TNF-alfa em 37 pacientes com AR em uso de terapia imunobiológica

Dose diária da prednisona (mg)	9,5 ± 8,6
Dose semanal do metotrexato (mg)	23 ± 3,8
DMCDs	
Metotrexato	17 (46,8%)
Leflunomida	22 (59,5%)
Metotrexato + leflunomida	8 (21,6%)
Primeiro agente anti-TNF-alfa	
Infliximabe	23 (62,2%)
Adalimumabe	7 (18,9%)
Etanercepte	7 (18,9%)
Segundo agente anti-TNF-alfa	
Infliximabe	2 (5,4%)
Adalimumabe	21 (56,8%)
Etanercepte	14 (37,8%)

Antes do uso do primeiro anti-TNF-alfa, quase 20% dos pacientes utilizaram isoniazida para tratamento da infecção tuberculosa latente (ITBL), conforme preconiza a Sociedade Brasileira de Reumatologia.⁵ Em nenhum deles foi observado EA relevante que motivasse a troca de qualquer uma das medicações. Dos 39 pacientes que realizaram a troca entre agentes anti-TNF-alfa, nenhum usou isoniazida novamente, uma vez que não ocorreu reinvestigação de ITBL antes da introdução do segundo bloqueador do TNF-alfa. Dessa forma, não houve associação entre o uso da isoniazida, seja no primeiro ou no segundo momento, com os EAs que motivaram a troca entre os agentes. No entanto, em um paciente a estratégia de troca foi usada devido à epidemiologia profissional (agente de saúde comunitário do Programa de Saúde da Família).

Como primeiro agente anti-TNF-alfa, o IFX foi o mais utilizado, seguido por ETN e ADA em iguais proporções (Tabela 2). No entanto, na maioria deles (69,6%) foi necessário aumento de dose ou diminuição do intervalo da infusão do IFX, a fim de manter o benefício clínico ao longo do tempo. A média de tempo de uso do primeiro anti-TNF-alfa antes da troca foi de 14,6 ± 10,7 meses. Nesse período houve queda significativa do DAS28 e melhora significativa da capacidade funcional (Tabela 3).

Tabela 3

Avaliação clínica e laboratorial antes e após a estratégia de troca do primeiro para o segundo anti-TNF-alfa

	VHS (mm/1a h)	DAS28	HAQ
Primeiro anti-TNF-alfa			
Antes	35,5 ± 20,8	5,7 ± 1,2	1,2 ± 0,5
Depois	29,6 ± 19,5	4,6 ± 1,4	0,97 ± 0,6
P*	0,1	0,004	0,02
Segundo anti-TNF-alfa			
Antes	36,4 ± 26,8	5,2 ± 1,3	1,4 ± 0,7
Depois	36,2 ± 24,2	4,7 ± 1,4	1,2 ± 0,7
P**	0,9	0,08	0,1

*Diferença estatística entre início e término do primeiro agente anti-TNF-alfa (teste *t* de Student).
**Diferença estatística entre início e término do segundo agente anti-TNF-alfa (teste *t* de Student).

Cerca de 43,2% dos pacientes realizaram troca entre anticorpos monoclonais. Em quase 40% (n = 14) da amostra a troca foi de anticorpos monoclonais (IFX ou ADA) para antagonista do receptor solúvel do TNF-alfa (ETN). Sete pacientes (18,9%) trocaram de receptor solúvel para anticorpos monoclonais. Assim, como segundo agente anti-TNF-alfa, 21 pacientes (56,8%) utilizaram ADA, 14 pacientes (37,8%) usaram ETN e apenas dois (5,4%) fizeram trocaram para IFX (Figura 1).

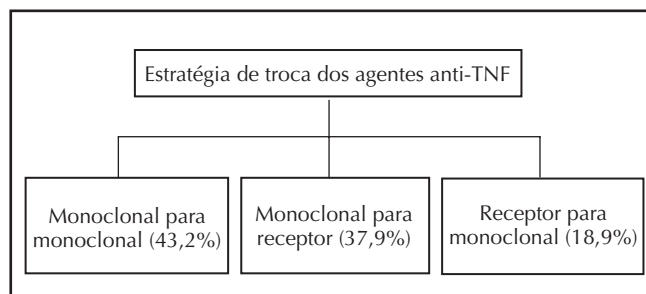


Figura 1

Estratégia de troca entre os agentes anti-TNF-alfa.

Dentre os motivos de troca do primeiro anti-TNF-alfa, nove pacientes (24,3%) o fizeram por FP, 13 (35,2%) por FS e 15 (40,5%) por EA. As principais reações indesejadas que motivaram a troca foram reação infusional (n = 4), urticária (n = 7), infecção respiratória (n = 1) e outras causas (n = 3), tais como hemorragia digestiva alta e forte epidemiologia para ITBL (contactuante profissional de pacientes bacilíferos) (Figura 2). Nos pacientes que trocaram de agente devido a EA, o tempo médio de uso do primeiro anti-TNF-alfa foi de 9,3 ± 6,9 meses. Nesses pacientes, a média do DAS28, antes e após o primeiro anti-TNF, foi de 5,9 ± 1,2 e 4,6 ± 1,1, respectivamente. Mais da metade deles (54,5%) havia atingido boa resposta EULAR,

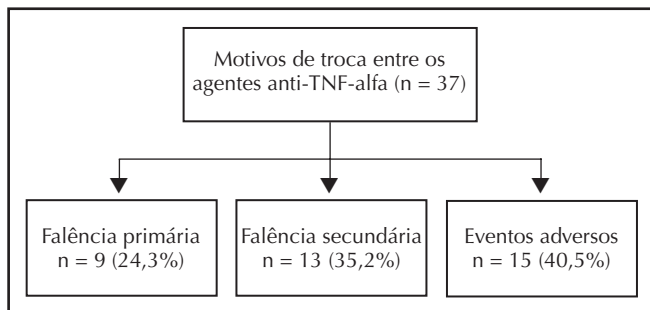


Figura 2
Motivos de troca do primeiro para o segundo agente anti-TNF-alfa.

enquanto 18,2% obtiveram resposta moderada, e 27,3% nenhuma resposta. Nas primeiras 24 semanas após a troca, nenhum EA relevante foi observado, mesmo nos pacientes que trocaram de medicamento por toxicidade ao primeiro agente.

Após a troca para o segundo bloqueador do TNF-alfa, houve tendência para melhora da atividade da doença, embora com menor magnitude que com o primeiro agente, de acordo com a queda do DAS28, mas não da capacidade funcional (Tabela 3). Por outro lado, usando a definição da resposta EULAR, 17 pacientes (43,6%) alcançaram resposta boa a moderada após o segundo agente anti-TNF-alfa, embora somente dois (5,4%) tenham atingido remissão clínica. Isoladamente, a VHS não foi um bom parâmetro para avaliação da resposta laboratorial em curto prazo.

Somente dois (5,4%) pacientes realizaram troca de classe de medicação após uso do segundo bloqueador do TNF-alfa. Em ambos, o rituximabe foi usado devido à FP. Nenhum paciente fez uso de um terceiro agente anti-TNF-alfa.

Após 24 semanas, ao se categorizar os pacientes de acordo com o DAS28 final em baixa e moderada/alta atividade, observou-se que o primeiro grupo apresentava HAQ significativamente menor que o segundo (Tabela 4), bem como usava menores

Tabela 4
Características clínicas e laboratoriais dos grupos com baixa e moderada/alta atividade de doença, de acordo com o DAS28 final, após a estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa

	DAS28 < 3,2	DAS28 > 3,21	P
Idade (anos)	52,8 ± 9,6	51,2 ± 12,3	0,81*
DAS28 inicial	3,89 ± 0,57	5,48 ± 1,19	0,017*
HAQ inicial	1,04 ± 0,73	1,38 ± 0,75	0,046*
Prednisona (mg/dia)	4,3 ± 9,5	9,7 ± 8,7	0,036*
Metotrexato (mg/semana)	13,4 ± 5,8	21,3 ± 4,6	0,029*
Fator reumatoide	72,4%	73,7%	0,95**
Presença de erosões radiográficas (baseline)	89,2%	85,7%	0,99**

*Teste t de Student. **Teste exato de Fisher.

doses de glicocorticosteroides (GC) e de MTX, independente de idade, tempo de doença, presença de fator reumatoide e erosões radiográficas. Esses aspectos talvez caracterizem uma doença com melhor evolução e prognóstico ($P < 0,05$).

Na análise linear univariada, idade, tempo de doença e doença erosiva não influenciaram significativamente a resposta clínica ao segundo agente anti-TNF-alfa. No modelo final de regressão logística para baixa atividade de doença (DAS28 entre 2,61 e 3,2) e boa/moderada resposta EULAR, nenhuma das variáveis estudadas foi significativa para explicar a melhora nesses pacientes, exceto uma tendência para o menor valor do DAS28 inicial (OR = 0,15; 95% IC 0,02–1,26; $P = 0,08$). Dessa forma, para cada aumento de uma unidade do DAS28 inicial houve redução de 85% da chance de haver baixa atividade de doença após a estratégia de troca de agentes anti-TNF-alfa, mesmo após ajustes estatísticos para idade, tempo de doença, fator reumatoide, HAQ inicial, erosões, prednisona, MTX, agente anti-TNF-alfa ou motivo da troca. O modelo final de regressão logística para a remissão (DAS28 < 2,6) não foi realizado, devido ao pequeno número de pacientes.

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostraram que a estratégia de troca de um agente anti-TNF-alfa por outro foi realizada em 39% dos pacientes. Essa taxa de frequência é um pouco mais elevada que a relatada por outros autores, principalmente de dados provenientes de estudos de registros, nos quais 25%–40% dos pacientes interrompem o tratamento nos primeiros 12 meses por falta de eficácia ou por EAs.^{1-3,11-13} É importante ressaltar que o longo tempo de doença e a elevada prevalência de indivíduos com doença erosiva, embora com moderada incapacidade física, caracterizaram nossa coorte; esses aspectos podem explicar a maior prevalência dessa estratégia.

De modo geral, alguns aspectos devem ser considerados para a tomada de decisão e a escolha do primeiro ou do segundo agente anti-TNF-alfa (Quadro 1). Diversos motivos podem justificar a substituição (*switch*) de um agente anti-TNF-alfa por outro da mesma classe ou com mecanismo de ação semelhante, mas, em geral, falta de resposta (FP ou FS) e EA são os principais motivos observados nos estudos clínicos publicados.^{1,2}

De forma semelhante ao presente trabalho, Marchesoni *et al.*,¹³ em grande coorte de registros de pacientes em uso de terapia anti-TNF-alfa, observaram que dos 1.064 indivíduos avaliados, 38,1% interromperam o uso da medicação. Destes, 44,4% interromperam por ineficácia, 47,9% por EA e 2,5% por remissão da doença. Após 36 meses, o ETN apresentou melhor continuidade (62,5%) quando comparado ao IFX (49,1%) e ao ADA (53,2%). O maior risco de descontinuidade da terapia

Quadro 1

Aspectos considerados para tomada de decisão e escolha da terapia anti-TNF-alfa

Adesão do paciente	Opinião do paciente e do médico
Aspectos cognitivos do paciente	Comodidade de aplicação
Posologia e propriedades farmacológicas (meia-vida plasmática e tecidual, por exemplo)	Via de administração (endovenosa ou subcutânea)
Necessidade de terapia combinada ao MTX ou outras DMCD versus monoterapia	Risco potencial de infecções de repetição ou granulomatosas (tuberculose, hanseníase, esquistossomose etc.)
Doenças associadas, incluindo outras doenças reumáticas concomitantes à AR: síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica, miopatias inflamatórias, vasculites etc.	Envolvimento de outros órgãos ou sistemas: ocular, hepático, intestinal, pulmonar, cardíaco, sistema nervoso, vascular

devido a algum EA foi associado à idade avançada e ao uso atual de GC, enquanto a falta de eficácia esteve associada ao uso prévio de mais de três DMCDs e à VHS mais elevada.¹³

Em 40,5% dos nossos casos, o motivo da troca do anti-TNF-alfa foi a presença de EA. Em geral, observa-se elevada taxa de retenção ao segundo anti-TNF-alfa no primeiro ano (50%–70%). A troca de um anti-TNF-alfa por outro pode apresentar resposta clínica adequada, especialmente se for motivada por toxicidade, conforme mostra uma recente revisão sistemática que avaliou cerca de 6 mil pacientes.³ Achado semelhante já havia sido relatado por Hyrich *et al.*,¹² que, ao avaliarem 503 pacientes com substituição do primeiro anti-TNF-alfa por ineficácia e 353 por toxicidade, mostraram elevada taxa de resposta e permanência de uso com o segundo anti-TNF-alfa (73%), especialmente quando motivada por toxicidade.¹² Dos nossos 15 pacientes (40,5%) que apresentaram EA, cinco (33%) obtiveram boa/moderada resposta EULAR após a troca. Seis (27,2%) dos pacientes que interromperam o uso do primeiro anti-TNF-alfa por resposta inadequada (59,5%) apresentaram boa/moderada resposta EULAR. De acordo com esses dados, portanto, a resposta clínica ao segundo agente anti-TNF-alfa foi independente do motivo da troca (30%, em média). Além disso, não foi verificada toxicidade ao segundo agente nas primeiras 24 semanas, mesmo nos pacientes com EAS ao primeiro anti-TNF-alfa, ressaltando, mais uma vez, que esses agentes são diferentes e a mudança de uma medicação para outra é uma importante estratégia no manejo clínico de tais pacientes.

Navarro-Sarabia *et al.*¹⁴ relataram menor taxa de troca para um segundo anti-TNF-alfa (19,9%), mas com frequência de boa/moderada resposta EULAR (47%) e motivos da troca semelhantes à nossa. Quase metade dos pacientes avaliados teve melhora do HAQ (acima de 0,22) com o segundo agente anti-TNF-alfa,¹⁴

enquanto somente 35% da nossa amostra obteve essa resposta. Caporali *et al.*,¹⁵ avaliando os dados do registro italiano de agentes anti-TNF-alfa, também encontraram menor taxa de troca (21,3%) que a nossa, especialmente por FP (36,3%). Pouco mais de 47% alcançaram boa/moderada resposta EULAR após seis meses, e 58,6% após 12 meses. Os pacientes com elevada atividade da doença e aqueles que trocaram por falta de eficácia tiveram maior chance de responder ao segundo agente.¹⁵

Quase 45% dos nossos pacientes realizaram troca entre anticorpos monoclonais, uma estratégia menos usada que aquela para antagonistas do receptor solúvel. Burmester *et al.*¹⁶ mostraram elevada taxa de boa resposta clínica, após 12 semanas, em 358 pacientes que tinham trocado IFX por ADA, com ACR20 em 63% dos indivíduos e ACR50/70 em 35% e 12%, respectivamente.¹⁶ Por um tempo mais prolongado (seis meses), porém com menor número de pacientes (n = 27), Wick *et al.*¹⁷ verificaram resposta similar com a mesma estratégia de troca de agentes anti-TNF-alfa, demonstrada pela redução significativa dos valores do DAS28 e proporção de indivíduos que alcançaram ACR20, mesmo quando comparados com um terceiro grupo de ADA-naïve.¹⁷ Estudos muito parecidos e com achados similares, em 12 meses, também foram publicados por Nikas *et al.*¹⁸ e Van der Bijl *et al.*¹⁹

A troca de anticorpos monoclonais para antagonistas do receptor solúvel foi observada em 37,8% dos nossos pacientes. A resposta clínica, de acordo com os critérios do ACR, foi estudada por Haraoui *et al.*²⁰ em pacientes com AR que tinham trocado de IFX para ETN por falta de eficácia ou EA. Foi observada resposta ACR20/50/70 em 64%, 23% e 5% dos pacientes, respectivamente.²⁰ Buch *et al.*²¹ substituíram o IFX por ETN e, após 12 semanas, observaram boa/moderada resposta EULAR em 73% dos pacientes. Vale a pena lembrar que nenhum dos pacientes que havia descontinuado o IFX por toxicidade apresentou EA ao ETN.²¹ Achado semelhante também foi relatado por outros autores.^{22–24}

Quase 20% dos nossos pacientes trocaram de receptor solúvel para anticorpos monoclonais. Com relação à troca de receptor solúvel para anticorpos monoclonais, Gomes-Reino *et al.*,¹¹ analisando os dados de registro espanhol, mostraram que 52 pacientes em uso de ETN trocaram para IFX, e 14 para ADA. Após 12 meses, os autores encontraram maior taxa de continuidade com o mesmo agente nos pacientes que trocaram para ADA (75%), comparados com os que tinham trocado para IFX (28%, dos quais 54% descontinuaram por algum EA).¹¹ A troca do ETN pelo ADA foi estudada por Wick *et al.*¹⁷ com queda significativa do DAS28. Com a mesma modificação de estratégia e tamanho amostral maior, porém com apenas três meses de seguimento, Burmester *et al.*¹⁶ observaram resposta ACR20/50/70 na proporção de 52/30/11, respectivamente.

Scrivero *et al.*² também avaliaram a resposta do ADA em pacientes que usaram ETN. Após três meses, 64% dos pacientes apresentaram adequada resposta EULAR, mas quase 40% não responderam.² Embora com poucos pacientes estudados, Furst *et al.*,²⁵ van Vollenhoven *et al.*,²⁶ Hansen *et al.*²⁷ e Cohen *et al.*²⁸ encontraram dados semelhantes.

Os principais fatores de risco associados à modificação de um agente anti-TNF-alfa para outro são os fatores de risco tradicionais de pior prognóstico, como má resposta às DMCDs, maior número de articulações edemaciadas, maior tempo de doença e grau de incapacidade, assim como provas de atividade inflamatória persistentemente elevadas. Embora ainda controversa na literatura, a presença de HACAs ou HAHAs parece estar mais relacionada com reações imunoalérgicas e infusionais que à perda de eficácia.²⁹ Em nosso estudo, apenas a maior atividade de doença, medida pelo DAS28, associou-se à pior resposta clínica após a estratégia de troca, independente de tempo da doença, idade, incapacidade física, fator reumatoide e erosões radiográficas.

Mais recentemente, Rémy *et al.*,³⁰ por meio de revisão sistemática da literatura com posterior metanálise de 32 estudos relevantes e inclusão de 4.441 pacientes, mostraram boa relevância clínica da estratégia de troca entre os agentes anti-TNF. As respostas ACR20 e aos critérios do EULAR foram observados em 55,1% e 74,9% dos pacientes, respectivamente – um achado muito semelhante aos estudos pivotais com indivíduos anti-TNF-alfa *naïve*. Mais uma vez os autores confirmaram resultados prévios, nos quais a troca por resposta inadequada associou-se a menor resposta ACR20 (54,3%) que aquela relacionada com EAs (62,5%). No entanto, não houve diferença significativa quando se avaliou estatisticamente esse desfecho por meio da resposta EULAR.³⁰

A maioria dos estudos publicados na literatura sobre a modificação de estratégia frente ao segundo agente anti-TNF-alfa tem abordado os parâmetros relacionados à melhora da atividade clínica,^{12,15–17,20,21,31} mas não aos outros desfechos, como os funcionais, de remissão, da qualidade de vida e do dano estrutural radiográfico. Este trabalho, entretanto, aborda a capacidade funcional e a remissão como desfechos primários. Utilizando os novos critérios de remissão (SDAI \leq 3,3 ou contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas e avaliação global do paciente e PCR \leq 1),³² recentemente propostos pelo ACR/EULAR, nenhum dos nossos pacientes os preencheriam.

Nosso trabalho tem algumas limitações, como o delineamento retrospectivo, com problemas inerentes a esse desenho, e o relativo número reduzido de pacientes em cada subgrupo, após a estratificação pelo motivo da troca, não sendo possível avaliar a efetividade da resposta em cada cenário clínico. No entanto, possui alguns pontos de ênfase, como baixa taxa

de perdas durante o seguimento e avaliação da capacidade funcional, um desfecho pouco relatado pela maioria dos estudos publicados. Ressalta-se, ainda, que embora os pacientes tivessem longo tempo de doença, os mesmos apresentavam incapacidade física moderada (HAQ médio menor que 1,5 e classe funcional II e III), aspecto que não promove viés de seleção e não compromete o resultado encontrado. Além disso, chama atenção pela maior dose semanal de MTX e maior frequência de usuários de leflunomida, diferente do referido pela literatura internacional.^{3,11,26,33} Outrossim, a ausência de vieses da medicação concomitante enfatiza o papel das medicações imunobiológicas, uma vez que as doses e o tipo de combinação das DMCDs sintéticas foram mantidos estáveis nas 24 semanas após a troca entre os agentes anti-TNF-alfa.

Assim, nossos dados sugerem que a troca de um agente anti-TNF-alfa por outro é uma estratégia válida para o manejo clínico de pacientes com AR, particularmente com a utilização dos critérios de melhora propostos pelo EULAR, embora com baixa probabilidade de remissão e sem melhora significativa da capacidade funcional. No entanto, mais estudos clínicos, especialmente com desenho prospectivo, randômico e controlado, bem como com maior tamanho amostral, são necessários para definir a melhor forma de manejar esses pacientes, incluindo a demonstração de benefício estrutural, ganho de qualidade de vida e perda laboral.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Keystone EC. Switching tumor necrosis factor inhibitors: an opinion. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2(11):576–7.
2. Scrivero R, Conti F, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M *et al.* Switching between TNF α antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. *Reumatismo* 2009; 61(2):107–17.
3. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port* 2007; 32(2):113–28.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315–24.
5. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2007; 47(3):151–9.
6. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolf F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification for global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5):498–502.
7. van Gestel AM, Prevoo ML, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996; 39(1):34–40.

8. The tripartite core harmonized ICH guideline. Available from: <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html>. Accessed on October 2010.
9. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Cross-cultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813–7.
10. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44–8.
11. Gomez-Reino JJ, Carmona L; BIOBADASER group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(1):R29.
12. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1):13–20.
13. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F *et al*. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173:837–46.
14. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compán V, Marsal S, Barcelo M *et al*. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10:91.
15. Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A *et al*. Switching TNF-alpha antagonists in rheumatoid arthritis: the experience of the LORHEN registry. *Autoimmun Rev* 2010; 9(6):465–9.
16. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (Humira®) is effective in patients who previously have been treated with TNF-antagonist (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12-week outcomes in the REACT trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:(Suppl. III):423.
17. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, von Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercepte (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(5):353–8.
18. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN *et al*. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(2):257–60.
19. van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR *et al*. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. *Clin Rheumatol* 2008; 27(8):1021–8.
20. Haraoui B, Keystone EC, Thorne C, Pope JE, Chen I, Asare CG *et al*. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31(12):2356–9.
21. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R *et al*. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3):448–53.
22. Di Poi E, Perin A, Morassi MP, Del Frate M, Ferraccioli GF, De Vita S. Switching to etanercept in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(1):85–7.
23. Ianone F, Trotta F, Montecucco C, Giacomelli R, Galeazzi M, Matucci-Cerinic M *et al*.; GISEA (Gruppo Italiano per lo Studio delle Early Arthritis). Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):249–52.
24. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008; 27(7):927–32.
25. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J *et al*. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7):893–9.
26. van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice-versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12):1195–8.
27. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA *et al*. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(6):1098–102.
28. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(6):795–800.
29. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L *et al*. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naïve patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(5):817–21.
30. Rémy A, Avouac J, Gossec L, Combe B. Clinical relevance of switching to a second tumour necrosis factor alpha inhibitor after discontinuation of a first tumour necrosis factor-alpha inhibitor in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1):96–103. Epub 2011 Feb 23.
31. Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, Sutton AJ, Scott D. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(12):2313–21.
32. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J *et al*. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011; 63(3):573–86.
33. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, BSR Biologics Register. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(7):1000–5.