

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

MARIANA CECCONI

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E
ESPONDILARTRITES EM USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:
DADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
(BIOBADABRASIL)**

UBERLÂNDIA

2017

MARIANA CECCONI

**INCIDÊNCIA DE INFECÇÕES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E
ESPONDILARTRITES EM USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS:
DADOS DO REGISTRO BRASILEIRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
(BIOBADABRASIL)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Rogério de Melo da Costa Pinto

UBERLÂNDIA

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

C387i
2017

Cecconi, Mariana, 1984

Incidência de infecções em pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites em uso de medicamentos biológicos: dados do registro brasileiro de medicamentos biológicos (BiobadaBrasil) / Mariana Cecconi. - 2017.

57 p.

Orientador: Rogério de Melo da Costa Pinto.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Inclui bibliografia.

1. Ciências médicas - Teses. 2. Artrite reumatóide - Teses. 3. Espondilite anquilosante - Teses. 4. Medicamentos - Teses. I. Pinto, Rogério de Melo da Costa. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

MARIANA CECCONI

Incidência de infecções em pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites em uso de medicamentos biológicos: Dados do registro brasileiro de medicamentos biológicos (BIOBADABRASIL)

Presidente da Banca: Prof. Dr. Rogério de Melo da Costa Pinto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Carina Mori Frade Gomes Chebel – Instituto Master Presidente Antonio Carlos (IMEPAC/Araguari)

Prof. Dra. Tania Maria da Silva Mendonça – Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

DEDICATÓRIA

Ao meu filho Augusto e ao meu marido Otavio, por todo apoio e compreensão.

Aos meus pais, que sempre me incentivaram na busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Rogério de Melo da Costa Pinto, pela orientação na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique Martins e à Profa. Dra. Tania Mendonça pelas importantes considerações feitas durante a banca de qualificação.

Ao Dr. Roberto Ranza, pelo incentivo e apoio científico.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia e Comissão do BIOBADABRASIL, pela confiança na cessão dos dados aqui apresentados.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As drogas biológicas têm grande importância no arsenal terapêutico de diversas condições reumatológicas. Estudos de registro do mundo todo têm sido conduzidos para monitorizar o risco adicional de infecções com o uso desses medicamentos.

OBJETIVOS: Verificar a incidência de infecções em pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites em uso de medicamentos biológicos e comparação com grupo controle em tratamento com drogas modificadoras de curso de doença sintéticas (DMCDs). **MÉTODOS:**

Análise dos dados do BIOBADABRASIL no período de janeiro de 2009 até junho de 2015. Este é uma coorte de pacientes brasileiros com doenças reumáticas expostos a medicamentos biológicos e grupo controle exposto a DMCDs sintéticas. **RESULTADOS:**

Foram incluídos 1698 pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites, 7119 pacientes/ano. Os eventos adversos graves infecciosos (EAGI) foram mais frequentes entre pacientes em uso de inibidores do fator de necrose tumoral (aTNFs), RR: 2,34, $p<0,001$. O grupo com espondilartrites teve menos EAGI que o grupo com artrite reumatoide, RR 0,5, $p<0,001$. Os EAGI foram mais frequentes no sistema respiratório em todos os subgrupos.

CONCLUSÃO: As drogas biológicas estão associadas a um aumento de risco de EAGIs nos pacientes do BIOBADABRASIL e este risco é maior entre os pacientes com artrite reumatoide em relação aos portadores de espondilartrites.

Palavras-chave: Produtos Biológicos, Artrite Reumatoide, Espondilartrite, Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos, Infecção.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Biologic drugs are very important in the treatment of several rheumatic diseases. Register studies around the world have been conducted to monitor the increased risk of infections in patients on this therapy. **OBJECTIVE:** The objective of this study was verify the incidence rate of infections in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients on biologic drugs comparing with controls, using disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). **MATERIAL AND METHODS:** Analysis of BIOBADABRASIL data from January 2009 to June 2015. This is a cohort of Brazilian patients with rheumatic diseases exposed to biologic drugs and control group exposed to synthetic DMARDs. **RESULTS:** 1698 patients (rheumatoid arthritis and spondyloarthritis were included, 7119 patients/year. Serious infectious adverse events (SIAE) were more common among patients using tumor necrosis factor inhibitors (aTNFs), ratio 2.34, $p<0.001$. Spondyloarthritis group had less SIAE than rheumatoid arthritis group, ratio 0.5, $p<0.001$. SIAE were more frequent in the respiratory tract in all subgroups. **CONCLUSION:** Biologic drugs are related to an increased risk of SIAE in BIOBADABRASIL. This increased risk is higher in patients with rheumatoid arthritis than spondyloarthritis patients.

Key-words: Biological Products, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Infection.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA – Abatacepte

ADA – Adalimumabe

AINEs - anti-inflamatórios não esteroidais

ACR – American College of Rheumatology

anti-CCP – anticorpo antipeptídeo C citrulinado

aTNF - inibidores do fator de necrose tumoral

AR – artrite reumatoide

CTZ – Certolizumabe

DP – desvio padrão

DMCD – drogas modificadoras do curso da doença

EUA – Estados Unidos da América

ETN – Etanercepte

EAGI – eventos adversos graves infecciosos

TNF – fator de necrose tumoral

FR – fator reumatoide

GC – glicocorticoides

GOL – Golimumabe

IFX – Infliximabe

IL – interleucina

IL-6 – interleucina 6

JAK – Janus-Quinase

ASAS - Assessment of SpondyloArthritis ineternational Society

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

MTX – Metotrexato

BiobadaBrasil – Registro Brasileiro de Medicamentos Biológicos

BIOBADASER – Registro de Medicamentos Biológicos da Espanha

RTX – Rituximabe

SBR – Sociedade Brasileira de Reumatologia

TCZ – Tocilizumabe

EpA – espondilartrite

EA – espondilite anquilosante

APs – artrite psoriásica

Pso – psoriase

GRAPPA - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis

CsA – Ciclosporina

RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie. Registro alemão de medicamentos biológicos em artrite reumatoide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 A artrite reumatoide	10
1.1.1 Tratamento da artrite reumatoide.....	12
1.1.1.1 AINEs e Glicocorticóides	13
1.1.1.2 DMCDs sintéticas	14
1.1.1.3 Biológicos	14
1.1.1.4 Inibidores de tirosina-quinase	16
1.2 As espondilartrites	16
1.2.1 A espondilite anquilosante	18
1.2.1.1 Tratamento da espondilite anquilosante.....	20
1.2.1.1.1 AINEs	21
1.2.1.1.2 Glicocorticoides	21
1.2.1.1.3 DMCDs sintéticas	22
1.2.1.1.4 Biológicos	22
1.2.2 A artrite psoriásica	22
1.2.2.1 Tratamento da Artrite Psoriásica	23
1.2.2.1.1 AINEs	24
1.2.2.1.2 Glicocorticoides	24
1.2.2.1.3 DMCDs sintéticas	25
1.2.2.1.4 Biológicos	25
1.3 Estudos de registro	26
1.3.1 BiobadaBrasil	26
2 REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1 Eventos adversos infecciosos nos estudos de registro de medicamentos biológicos.....	28
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos específicos	31
4 ARTIGO	32
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 A artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune sistêmica, na qual, além do clássico acometimento articular, pode haver envolvimento de diversos órgãos. Costuma cursar com poliartrite simétrica de pequenas articulações, em especial de mãos e pés, proliferação sinovial, dor e rigidez matinal prolongada. Médias e grandes articulações também podem apresentar-se inflamadas, porém este envolvimento é menos frequente.¹ Cerca de 80% dos pacientes apresentam fator reumatoide positivo (FR), mas é importante lembrar que, quando avaliamos pacientes com artrite inicial, o percentual encontrado é menor; isso mostra que este exame ajuda a estabelecer o diagnóstico, mas não é fundamental para tal.¹⁻⁴ Outro autoanticorpo encontrado nos pacientes com AR é o anticorpo antipeptídeo C citrulinado (anti-CCP), que costuma surgir antes do FR no curso da patologia e apresenta maior especificidade.^{1,2,5}

Devido à heterogeneidade de apresentações clínicas e falta de um marcador sorológico altamente sensível e específico, o American College of Rheumatology (ACR) sistematizou critérios de classificação da doença em 1987, revisados no ano de 2010^{1,6-8} (QUADRO 1).

Quadro 1 – Critérios de classificação para AR 2010 sistematizado pela ACR

Critério de classificação para AR (algoritmo baseado em pontuação: soma da pontuação das categorias A-D). Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR	
Envolvimento articular ^A	
1 grande articulação ^B	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas ^C articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações ^D (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia ^E (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
Provas de fase aguda ^F (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas ^G	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Fonte: CRITÉRIO, 2010, p. 483.⁸

A prevalência da AR varia entre 0,4 e 1%, sendo maior no sexo feminino e entre a terceira e quinta décadas de vida. Os países do norte da Europa e da América do Norte apresentam maior incidência da doença.⁹ No Brasil, a prevalência estimada varia entre 0,2 e 1%.¹⁰

A causa de tal doença ainda é desconhecida, mas o processo patológico é bem identificado. Nele, ocorre o recrutamento e a retenção de células inflamatórias no tecido sinovial, processo denominado de sinovite. Com a progressão da doença e persistência da sinovite, pode ocorrer a destruição da cartilagem e do osso, levando a deformidades e incapacidade funcional. Há uma grande produção local de citocinas inflamatórias na sinóvia acometida e, entre elas, destaca-se o fator de necrose tumoral (TNF). Este induz a produção de diversas citocinas, formando uma rede pró-inflamatória, que tem papel determinante na perpetuação e amplificação do processo inflamatório e na ativação de osteoclastos, principais responsáveis pelo dano ósseo e cartilaginoso. O bloqueio medicamentoso do TNF é eficaz no tratamento dos pacientes com AR, como será apresentado a seguir.¹¹

1.1.1. Tratamento da artrite reumatoide

Por muito tempo, o tratamento da AR com drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) era postergado devido à eficácia limitada, toxicidade e possível perda de efetividade das drogas disponíveis na época. Os pacientes passavam longos períodos em uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (GC) e, em grande parte, evoluíam com deformidades e incapacidade funcional. Apenas na década de 1980, o metotrexato (MTX) passou a ser usado mais ampla e precocemente como tratamento eficaz da AR. Ainda mais recentemente, foi iniciado o uso de moléculas criadas por biotecnologia que atuam em pontos específicos da cascata inflamatória da AR. Esse grupo de fármacos é conhecido como DMCDs biológicas, das quais os inibidores do TNF (anti-TNFs) são os principais representantes.^{12,13}

Apesar de todos os avanços na terapêutica da doença, GC e AINES ainda são bastante utilizados, mas não devem ser a única alternativa de tratamento.¹²⁻¹⁴ Atualmente, objetiva-se instituir o mais precocemente possível um tratamento eficaz, visando à remissão da doença, à prevenção de dano radiográfico, de deformidades e de incapacidades.^{12,14} As recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) para terapêutica da AR estão resumidas na Figura 1.

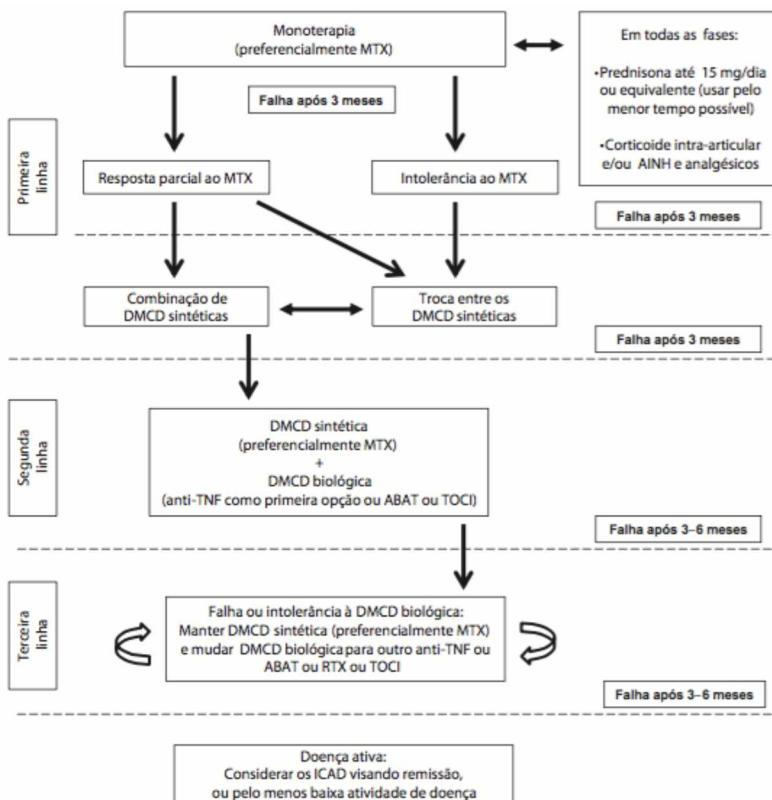


Figura 1 – Fluxograma para o tratamento medicamentoso da AR recomendado pela SBR

Legenda: ICAD: Índice composto de atividade de doença; ABAT: abatacepte; AINH: anti-inflamatórios não hormonais; DMCD: droga modificada do curso da doença; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe; TOCI: tocilizumabe.

Fonte: MOTA et al., 2012, p. 162.¹⁴

1.1.1.1 AINEs e Glicocorticoides

AINEs são usados para alívio sintomático na AR, não tendo ação modificadora de doença.¹⁴⁻¹⁶

Glicocorticoides foram as primeiras drogas usadas com sucesso para alívio sintomático na AR.¹⁷ Atualmente, são usados em associação a drogas modificadoras de doença, em baixas doses, para melhora de sintomas. Há evidências indicando menor progressão de erosões quando os GCs são associados à terapêutica padrão da doença. No entanto, devem ser usados com cautela devido aos eventos adversos que surgem com seu uso prolongado.^{17,18}

1.1.1.2 DMCDs sintéticas

Metotrexato é a DMCD sintética mais usada no tratamento da AR. É estruturalmente análoga ao folato e atua inibindo a síntese das purinas e pirimidinas. Tem ação anti-inflamatória e imunossupressiva.^{14,19,20} Deve ser iniciado na dose de 7,5 a 15 mg por semana e aumentado até atingir 25 a 30 mg por semana, conforme necessário para boa resposta terapêutica.^{14,20} Os principais eventos adversos são os gastrointestinais. Também podem ocorrer anemia, neutropenia, aumento de enzimas hepáticas e, menos frequentemente, cirrose e pneumopatia intersticial.^{14,19-21} Suplementação de ácido fólico é recomendada para reduzir eventos adversos.^{14,20} O MTX é eficaz no tratamento da AR com redução da inflamação articular e de erosões ósseas.^{19,20}

Leflunomida é a DMCD sintética utilizada na falha, contraindicação e/ou intolerância ao MTX. Tem ação imunomoduladora e antiproliferativa. A dose recomendada é de 20 mg por dia, podendo ser reduzida para 10 mg por dia, em caso de intolerância. Os eventos adversos mais frequentes são os gastrointestinais, cutâneos, aumento dos níveis tensionais e elevação de enzimas hepáticas.^{14,22} Também pode ocorrer cefaleia, tonturas, parestesias e, menos frequentemente, pancitopenia e doença intersticial pulmonar.^{21,22}

Há também outras drogas sintéticas usadas menos frequentemente no arsenal terapêutico do AR por serem menos eficazes ou por estarem reservadas a situações específicas. Entre essas drogas, encontram-se os antimaláricos, a sulfassalazina, a ciclofosfamida, a ciclosporina, a azatioprina e o micofenolato de mofetila.^{14,21,23}

1.1.1.3 Biológicos

Os agentes biológicos devem ser usados para o tratamento da AR quando, apesar do uso de DMCDs efetivos e em doses adequadas, a doença permanece em atividade.^{13,14,24,25} Segundo as recomendações da SBR e do Ministério da Saúde do Brasil, deve-se fazer a troca ou associação de DMCDs sintéticas antes do início de terapia biológica.^{14,26} Essas moléculas inibem, seletivamente, citocinas envolvidas na

patogênese da doença.¹²⁻¹⁴ São classificadas em grupos, conforme a citocina predominantemente envolvida, e representam importante avanço no tratamento das doenças reumáticas inflamatórias.

Anti-TNFs fazem o bloqueio do fator de necrose tumoral, que tem papel central na cascata inflamatória da AR.^{12,13,27} Esses agentes alcançam melhora de sinais e sintomas da AR, além de queda de provas inflamatórias e redução da progressão radiográfica.^{12-14,27-32} São indicadas a pacientes com falha ou intolerância a DMCDs sintéticas.^{14,24-26} Atualmente, existem cinco desses agentes disponíveis no mercado: uma proteína de fusão (Etanercepte – ETN),^{27,28} um anticorpo monoclonal quimérico (Infliximabe – IFX),^{27,29} dois anticorpos monoclonais humanos (Adalimumabe – ADA – e Golimumabe – GOL)^{27,30,31} e uma fração de anticorpo monoclonal peguilado (Certolizumabe – CTZ).^{27,32} Todos são usados por via subcutânea, exceto o IFX, que é administrado por via intravenosa.^{14,27} Os ensaios clínicos dessas drogas mostram superioridade de seu uso associado ao MTX.²⁸⁻³²

Modulador da coestimulação dos linfócitos T (Abatacepte – ABA) é uma proteína de fusão que inibe a ativação dos linfócitos T, que também têm papel importante na patogênese da AR.^{14,33,34} É indicado para pacientes com falha ou intolerância a DMCDs sintéticas ou a aTNFs (anti-TNFs).^{14,24,25,33,34} Conforme o protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, seu uso deve ser feito após a falha a, pelo menos, um agente aTNF.²⁶ Pode ser administrado por via subcutânea ou intravenosa.³³

Depletor de linfócitos B (Rituximabe – RTX) é um anticorpo monoclonal quimérico anti-CD20.^{14,34,35} É indicado na falha ou intolerância a DMCDs e a, pelo menos, um aTNF.^{14,24,35} O guia do ACR permite sua utilização após a falha a uma DMCD sintética, sem necessidade de uso prévio de aTNF.²⁵ É administrado por via intravenosa.³⁵

Antagonista de interleucina-6 (Tocilizumabe – TCZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o receptor da interleucina-6 (IL-6).^{14,34,36} É usado na falha ou intolerância a DMCDs sintéticas ou aTNFs.^{14,24,25,34,36} No protocolo do Ministério da Saúde do Brasil, seu uso está indicado após a falha a, pelo menos, um medicamento aTNF.²⁶ É administrado por via intravenosa.³⁶

1.1.1.4 Inibidores de tirosina-quinase

Tofacitinibe é uma droga recentemente aprovada no Brasil para tratamento da AR. Faz inibição, principalmente, da Janus-Quinase (JAK) 1 e 3, interrompendo a cascata inflamatória envolvida na doença. A partir desse mecanismo, há bloqueio de interleucina (IL), interferons, entre outras citocinas.³⁷ Foi incluído no guia do ACR como alternativa à falha de uma DMCD sintética.²⁵ É administrado por via oral.³⁷

Desde os ensaios clínicos dos medicamentos biológicos, apareceram questões relacionadas à segurança dos tratamentos, especialmente em relação aos eventos adversos infecciosos.^{28-32,34} Nesses estudos, os participantes são selecionados com base no perfil clínico, e o tempo de exposição às drogas é limitado, enquanto que, na prática clínica, todos os pacientes precisam ser tratados e a duração do tratamento é indeterminada. Além disso, mesmo em sua fase aberta, os pacientes tendem a ser mais monitorizados e a aderir melhor a consultas e terapêutica por saberem estar participando de um estudo. Para definir o real perfil de segurança dessas drogas na prática clínica, estudos de registro independentes da indústria farmacêutica foram iniciados em países da Europa e nos Estados Unidos da América (EUA).^{38,39}

1.2 As espondilartrites

As espondilartrites (EpA) formam um grupo de doenças reumáticas inflamatórias com características clínicas e genéticas em comum, nas quais costuma haver o acometimento do esqueleto axial e também de articulações periféricas. Inflamação de enteses, dos olhos e dos dígitos podem ocorrer.⁴⁰ A presença de HLA-B27 é o principal marcador genético deste grupo, porém há outros genes que também estão envolvidos.^{40,41} Fazem parte deste grupo a artrite reativa, a artrite enteropática, a artrite psoriásica (APs) e a espondilite anquilisante (EA).⁴⁰ Neste estudo, apenas as duas últimas patologias foram avaliadas.

Diversos critérios classificatórios já foram propostos para as espondiloartrites, sendo o mais usado atualmente, o critério ASAS (Assessment of SpondyloArthritis

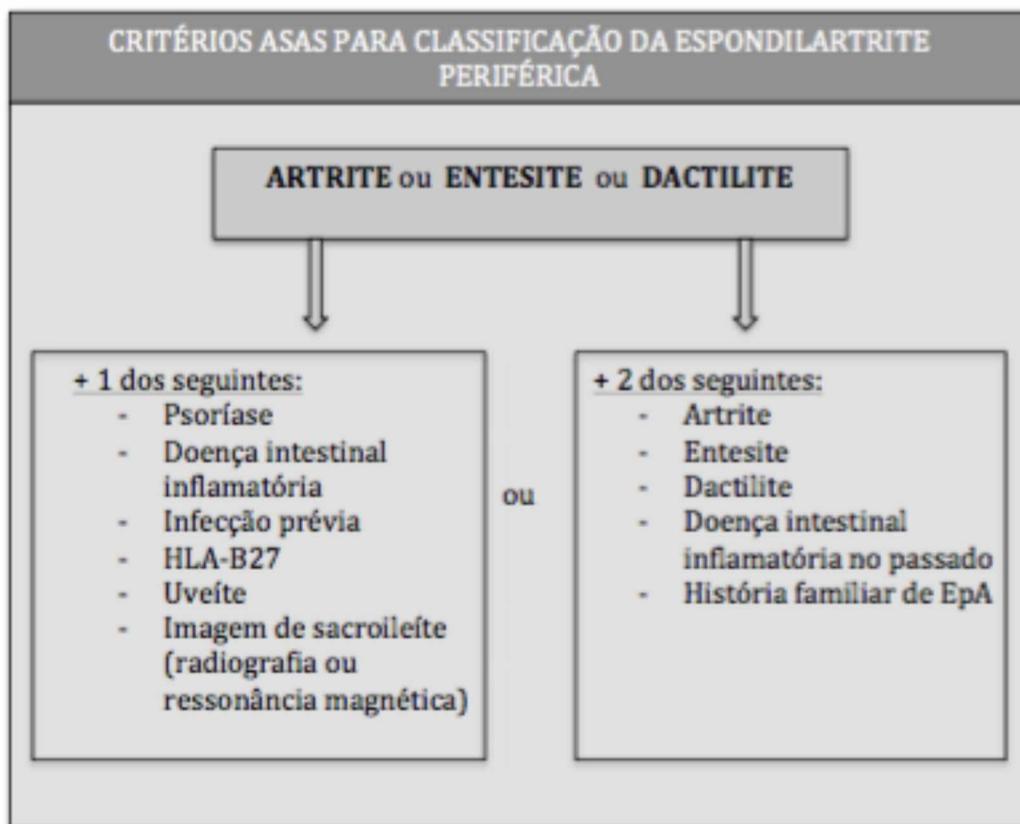
International Society) (QUADROS 2 e 3).^{40,42}

Quadro 2 – Critérios ASAS para classificação da espondilartrite axial

CRITÉRIOS ASAS PARA CLASSIFICAÇÃO DA ESPONDILARTRITES AXIAL (APLICAR EM PACIENTES COM DOR LOMBAR CRÔNICA E IDADE DE INÍCIO DA DOR < 45 ANOS)	
Classificação critérios ASAS para espondilartrite axial (EpA) Pacientes com dor lombar > 3 meses e idade de início da dor < 45 anos	
Imagen de sacroileite* + 1 ou mais características de EpA [#]	HLA-B27 + 2 ou mais características de EpA [#]
# Características de EpA <ul style="list-style-type: none"> - Dor lombar de ritmo inflamatório - Artrite - Entesite (calcâneo) - Uveíte - Dactilite - Psoríase - Doença intestinal inflamatória - Boa resposta a AINEs - História familiar de EpA - HLA-B27 - Aumento de PCR 	* Imagem de sacroileite <ul style="list-style-type: none"> - Inflamação ativa (aguda) à ressonância nuclear magnética, altamente sugestiva de sacroileite associada a EpA - Sacroileite à radiografia de acordo com os critérios de Nova Iorque

Fonte: SIEPER et al., 2009, p. ii3.⁴²

Quadro 3- Critérios ASAS para classificação da espondilartrite periférica



Fonte: RUDWEILET, 2015, p. 942.⁴⁰

1.2.1 A espondilite anquilosante

A EA é uma patologia sistêmica com particular envolvimento da coluna vertebral. Nela, como em todas as espondilartrites, coexiste o envolvimento axial inflamatório e o periférico articular. Dor lombar de ritmo inflamatório costuma ser o primeiro sintoma e surge antes dos 45 anos. A dor pode irradiar para região glútea e costuma acometer os dois lados do corpo de forma simultânea ou alternante. Também ocorre rigidez matinal, em geral, maior de 30 minutos. Os dois sintomas melhoram com movimentação e calor local. Com a evolução da doença, a coluna vertebral pode evoluir com anquilose.^{43,44} Os quadris e ombros, que também fazem parte do esqueleto axial, são acometidos em até 50% dos pacientes.⁴⁴ A artrite periférica ocorre em cerca de 30% dos portadores de EA, costuma ser assimétrica e não evoluir com deformidades definitivas. A inflamação do local de inserção, no osso, de ligamentos,

tendões e cápsulas é conhecida como entesite e é característica marcante da doença.^{43,44} Também podem ocorrer manifestações extra-articulares como uveíte, doença inflamatória intestinal, aortite, insuficiência aórtica, bloqueios cardíacos de condução, alterações da pleura e parênquima pulmonar e ainda compressões medulares devido a anormalidades vertebrais.^{43,44} Além dos critérios aplicados a espondilartrites axial e periférica, existem critérios para a EA, os mais difundidos são os critérios de Nova Iorque Modificados (QUADRO 4). Atualmente, prefere-se a classificação ASAS, já citada.

Quadro 4 - Critérios de Nova Iorque Modificados para Espondilite Anquilosante

Critérios de Nova Iorque Modificados para Espondilite Anquilosante (1984)	
➤ Critério Clínico:	<ul style="list-style-type: none"> • Dor lombar e rigidez por mais de 3 meses que melhora com exercício e não é aliviada por repouso. • Limitação da movimentação da coluna lombar nos planos sagital e frontal. • Limitação da expansão torácica em relação a valor normal para idade e sexo.
➤ Critério Radiológico:	<ul style="list-style-type: none"> • Sacroileite ≥ grau 2 bilateral ou grau 3-4 unilateral.
EA é definida se o critério radiológico é preenchido, associado a ao menos um critério clínico.	

Fonte: SIEPER et al., 2009, p. ii2.⁴²

Afeta 0,05% da população geral no Brasil, tem maior frequência na segunda e terceira décadas de vida e no sexo masculino.⁴³ A prevalência varia de acordo com a região estudada e a presença do HLA-B27, parece ter relação com essa diferença na distribuição da doença.⁴⁰ A causa é desconhecida mas a patogenia doença foi identificado em vários aspectos. O alvo da doença é a estrutura anatômica conhecida como entese, tanto na coluna vertebral como na periferia. O processo inflamatório nessa região determina proliferação óssea que provoca anquilose e comprometimento funcional irreversível, especialmente acentuado na coluna vertebral.⁴⁵

1.2.1.1 Tratamento da espondilite anquilosante

As primeiras drogas utilizadas no tratamento da EA foram o ácido salicílico e seus derivados. Após, tratamentos com irradiação da coluna vertebral foram instituídos com bons resultados, porém devido a importantes eventos adversos (malignidades hematológicas) tiveram seu uso interrompido. A partir da década de 1950, os AINEs começaram a ser usados para esta doença.⁴⁶ DMCDs sintéticas, como MTX, os sais de ouro,

os antimarialários, a d-penicilamina e a sulfasalazina também foram testadas como opções terapêuticas na EA, mas seus resultados foram pequenos ou inexistentes.^{46,47}

A partir da introdução dos medicamentos biológicos no mercado, o tratamento das espondilartrites tornou-se mais efetivo.^{46,47} A terapia física reabilitativa sempre é indicada com objetivo de manter e restaurar a mobilidade do paciente. Cirurgia para correção de deformidades axiais e próteses de quadril, podem beneficiar o paciente.⁴⁶⁻⁴⁸

Atualmente as recomendações de tratamento mais utilizadas são as do ASAS/EULAR (FIGURA 2).

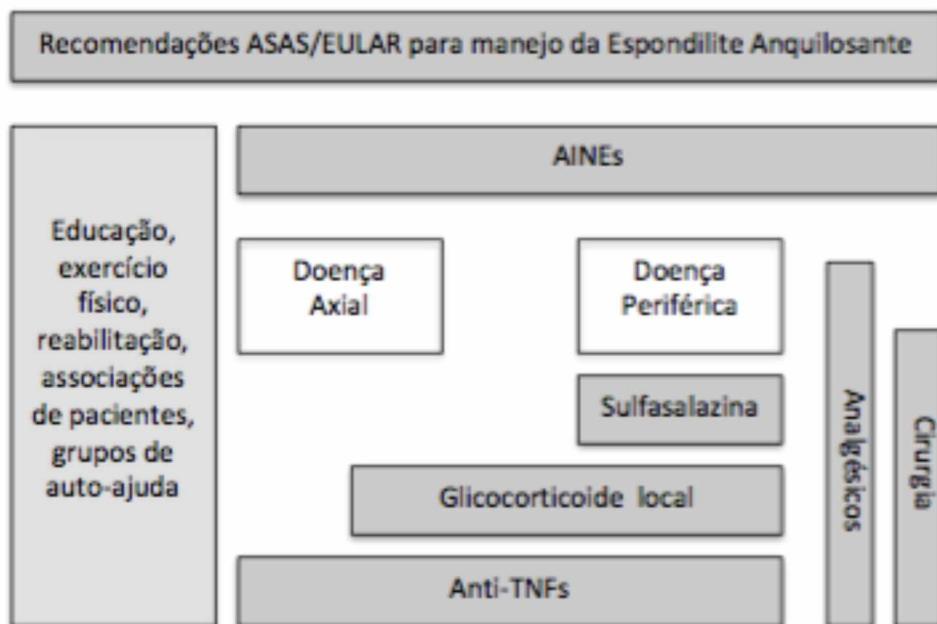


Figura 2 – Fluxograma ASAS/EULAR para tratamento da EA

Legenda: AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

Fonte: ZOCHLING et al., 2006, p. 446.⁴⁸

1.2.1.1.1 AINEs

Os AINEs são drogas de primeira linha no tratamento da EA. Tem boa ação sobre dor e rigidez.⁴⁶⁻⁴⁸ Além disso, seu uso contínuo mostrou reduzir a progressão radiográfica, em relação ao seu uso sob demanda, sem haver diferença estatisticamente significante quanto a eventos adversos.⁴⁹

1.2.1.1.2 Glicocorticoides

Não há evidencia que sustente o uso de GC orais na EA. Já seu uso intra ou peri-articular é encorajado.^{46,48}

1.2.1.1.3 DMCDs sintéticas

Não há evidência para uso de DMCDs na EpA axial. A sulfasalazina é uma opção terapêutica nos quadros periféricos. O MTX não obteve bons resultados tanto na doença axial quanto periférica.⁴⁶⁻⁴⁸

1.2.1.1.4 Biológicos

Os aTNFs são os biológicos mais usados na E.A.⁴⁶ Segundo as recomendações do ASAS, não há necessidade de falha a uma terapia sintética para indicação destes medicamentos na doença axial.⁴⁸ Fazem a inibição da citocina conhecida como TNF, que tem um papel importante no processo inflamatório que leva ao dano tecidual e à resposta osteoproliferativa.⁴⁵ Atualmente, dos cinco aTNFs disponíveis no mercado brasileiro, quatro são fornecidos pelo SUS de acordo com o protocolo clínico de diretrizes terapêuticas. Estes são o IFX, o ADA, o ETN e o GOL.⁵⁰

1.2.2 A artrite psoriásica

A artrite psoriásica (APs) é uma patologia inflamatória sistêmica, na qual diferentes manifestações reumatológicas (artrite, entesite, dactilite) se associam com a psoríase (PsO).^{51,52} O paciente pode apresentar artrite periférica com inflamação sinovial, parecida com a que encontramos na AR, e entesite e espondilite, como ocorre na EA.⁵¹ As manifestações extra-articulares também podem ocorrer, destacando-se a uveíte e a doença intestinal inflamatória.⁵¹⁻⁵³ Além disso, há maior ocorrência de síndrome metabólica.⁵² A citocina TNF foi encontrada em elevadas concentrações nos tecidos articulares e nas lesões cutâneas da PsO, sendo uma das maiores responsáveis do processo inflamatório músculo-esquelético e cutâneo.⁵⁴

Esta doença tem cinco padrões clínicos característicos, podendo haver sobreposições entre eles. Esses padrões de acometimento são a oligoartrite

assimétrica, a poliartrite simétrica, o acometimento de interfalangeanas distais, o envolvimento axial e a artrite mutilante.^{52,53,55}

Os critérios classificatórios de Moll e Wright foram muito utilizados desde a década de 1970, porém estão sendo gradativamente substituídos pelos critérios CASPAR (QUADRO 5), em que, para classificação como APs, o paciente deve apresentar doença inflamatória articular (periférica, axial ou entesítica) e obter três ou mais pontos, conforme quadro a seguir.^{52,53}

Quadro 5 – Critérios CASPAR para Artrite Psoriásica

1. Evidência de psoríase	
Atual	2 pontos
História pessoal	1 ponto
História familiar	1 ponto
2. Distrofia ungueal psoriásica	
Depressões puntiformes, onocólise, hiperceratose	1 ponto
3. Fator reumatoide negativo	1 ponto
4. Dactilite	
Inflamação atual de um dedo em sua totalidade	1 ponto
História de dactilite	1 ponto
5. Evidência radiológica de neoformação óssea justa-articular	
Ossificação bem definida próxima às margens articulares à radiografia de mãos e pés	1 ponto

Sensibilidade: 91% e Especificidade: 99%

Fonte: TAYLOR, et al., p. 2671.⁵⁶

1.2.2.1 Tratamento da Artrite Psoriásica

O tratamento da APs visa ao controle de cada uma das manifestações clínicas (domínios) que podem estar envolvidas na doença.⁵⁷ A escolha da terapêutica deve considerar qual o principal domínio acometido, uma vez que as drogas tem ações diferentes sobre cada um deles.^{57,58} A partir desse conceito, o GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) desenvolveu recomendações de tratamento da APs (FIGURA 3).⁵⁹ A terapia física reabilitativa, assim como na EA, é parte fundamental do tratamento.

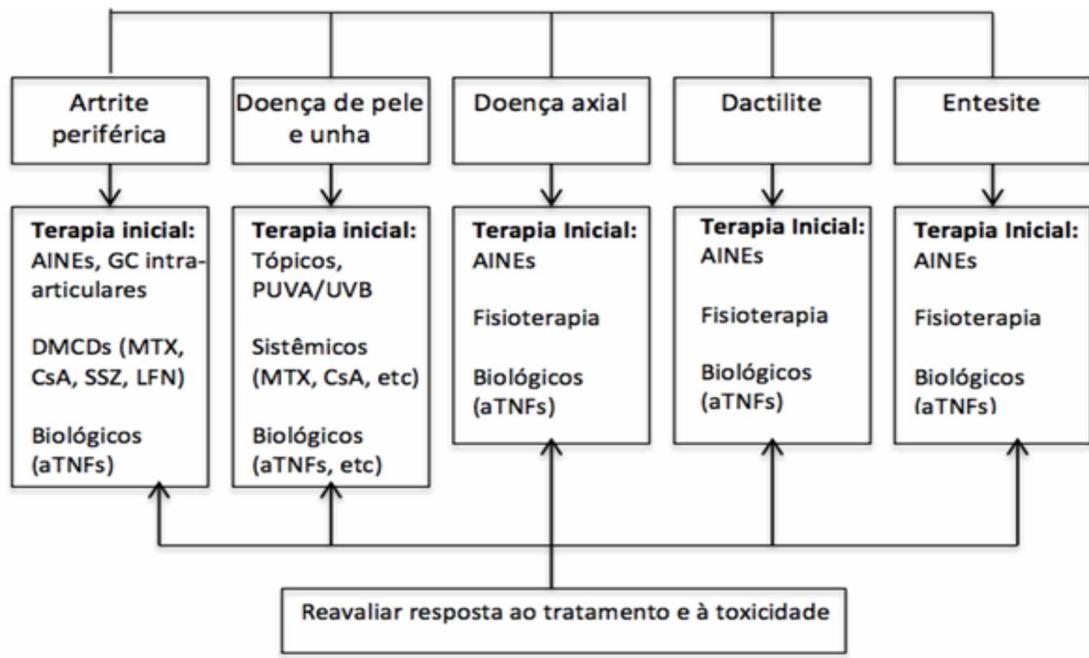


Figura 3 – Recomendações do GRAPPA para tratamentos da APs

Legenda: aTNFs: inibidores do fator de necrose tumoral; CsA: ciclosporina A; DMCDs: drogas modificadoras do curso de doença; GC: glicocorticoides; LFN: leflunomida; MTX: metotrexato; AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais; PUVA: psoraleno+luz ultravioleta A; SSZ: sulfasalazina; UVB: luz ultravioleta B.

Fonte: RITCHLIN et al., 2009, p.1388.⁵⁹

1.2.2.1.1 AINEs

São uma opção terapêutica para todos os domínios envolvidos na doença psoriásica, exceto pele e unhas.⁵⁷⁻⁶⁰ Acredita-se que estes medicamentos possam inclusive piorar as lesões cutâneas.^{57,58} Os AINEs inibidores seletivos da COX-2 devem, em geral, ser evitados em pacientes com APS, devido ao maior risco de eventos cardiovasculares.^{57,58}

1.2.2.1.2 Glicocorticoides

O uso intra-articular é recomendado nas mono e oligoartrites.⁵⁷⁻⁶⁰ Apesar do risco de piora das lesões cutâneas com o uso de GC oral, seu uso é feito

eventualmente na APs com manifestações inflamatórias importantes, sempre na menor dose possível e com retirada cuidadosa da droga.⁵⁷⁻⁵⁹

1.2.2.1.3 DMCDs sintéticas

As DMCDs são recomendadas tanto na artrite periférica, quanto no acometimento cutâneo, segundo fluxograma do GRAPPA.⁵⁹ Apesar dos estudos apresentarem resultados controversos quanto ao uso do MTX, este ainda continua sendo muito usado na APs, principalmente nos domínios de pele e artrite periférica.⁵⁷⁻

⁵⁹ O controle da toxicidade hepática deve ser realizado em intervalos regulares.^{57,58}

A LFN tem seu uso indicado na APs, inclusive com maior nível de evidencia que o Metotrexato.⁵⁷⁻⁶⁰ O controle da toxicidade hepática também é recomendado para esta droga.^{57,58,60}

A SSZ é considerada uma droga útil no tratamento da artrite periférica na APs.^{57,59} Apesar disso vem sendo cada vez menos utilizada na prática clínica.

A Ciclosporina (CsA) também é uma opção terapêutica no acometimento de pele e na artrite periférica.⁵⁷⁻⁶⁰ A nefrotoxicidade e a hipertensão são eventos adversos que devem ser monitorizados.^{57,58}

1.2.2.1.4 Biológicos

Os medicamentos biológicos aTNFs representam um grande avanço no tratamento da APs.^{57,58} São indicados em todos os domínios da doença psoriásica.⁵⁷⁻⁶⁰

Além do controle de sintomas, mostraram eficácia na redução da progressão radiográfica.^{57,58,60} Todos os agentes aTNFs disponíveis no mercado brasileiro (IFX, ETN, ADA, GOL e CTZ) apresentaram bons resultados nesta patologia.⁵⁷ Recentemente, dois novos agentes biológicos, com outros mecanismos que não os aTNFs, foram aprovados pela ANVISA para o tratamento da PsA, esses medicamentos são o ustekinumabe e o secukinumabe. As duas moléculas mostraram-se eficazes em pacientes com EpA psoriásica nos ensaios clínicos.^{61,6}

1.3 Estudos de registro

Estudos de registro são estudos de coorte nos quais pacientes da rotina clínica do reumatologista são incluídos e monitorados, não havendo seleção de um perfil específico, como ocorre na fase aberta dos ensaios clínicos randomizados. Neles, são inseridas informações sobre o paciente, sobre as patologias, sobre os tratamentos e sobre eventos adversos, sendo que cada registro tem autonomia para definir quais dados são de notificação compulsória. Há registros que têm um grupo controle interno, que não faz uso de medicamentos biológicos, já que a própria patologia reumática confere risco para ocorrência de eventos adversos.

Os dados coletados nos primeiros registros evidenciaram que o risco de infecções com uso de agentes biológicos, em especial com os aTNFs, era maior que o já sinalizado nos estudos pivotais.⁶³⁻⁷⁷ A partir desses novos dados, protocolos para o uso dessas drogas começaram a ser instituídos. A recomendação de rastreio para tuberculose pré-exposição a biológicos foi embasada no estudo de Goméz-Reino et al.⁶³, que mostrou aumento do risco de tuberculose ativa entre os pacientes que usavam IFX e redução de casos após instituir busca ativa da doença latente antes da prescrição dessas drogas.

Devido a características epidemiológicas próprias de cada região, é importante que esses estudos sejam replicados gerando dados locais. Doenças endêmicas de um país podem não ocorrer em outros e, por isso, não ter seu aumento de frequência indicado. Devido a isso, em 2009, a SBR iniciou o Registro Brasileiro de Medicamentos Biológicos (BiobadaBrasil) como parte de um projeto que incluía todos os países da América Latina (BIOBADAAMERICA) e que contava com o apoio metodológico do Registro de Medicamentos Biológicos da Espanha (BIOBADASER).^{78,79}

1.3.1 BiobadaBrasil

Em janeiro de 2008, iniciou a Fase I do BiobadaBrasil, na qual apenas cinco centros participaram, entre eles o Hospital de Clínicas da Universidade Federal de

Uberlândia, em Uberlândia, Minas Gerais. Nesta fase, ocorreram treinamento, teste e certificação dos centros inicialmente selecionados. A partir de 2009, o registro foi aberto para os demais centros interessados. Hoje, o registro conta com 32 centros, com representantes das cinco regiões do Brasil.⁷⁸⁻⁸⁰

Através deste sistema é possível obter informações sobre características da população, comorbidades, grau de atividade de doença, tratamentos concomitantes, sobrevida de medicamentos e eventos adversos. São incluídos pacientes com diagnóstico de doença reumática que estão iniciando novo tratamento com medicamento sintético (grupo controle) ou com a primeira droga biológica, ou que iniciaram há no máximo 3 meses. O grupo controle interno é importante para a definição da incidência de eventos adversos, uma vez que própria doença reumática determina um risco adicional de vários eventos patológicos, compreendendo infecções. A inclusão é feita por decisão do pesquisador e sob a concordância do paciente, que ao aceitar participar do estudo, assina um termo de consentimento livre e esclarecido. Nenhuma decisão terapêutica é modificada em função da inclusão no registro. Os dados são lançados on-line na plataforma do BIOBADABRASIL e são submetidos a três níveis de monitorização: digital com mensagens de possíveis erros e solicitações de correções; pelo telefone, com os pacientes a cada 6 meses e in-loco, anualmente com a conferência de 20% dos prontuários, selecionados de forma aleatória. O estudo é prospectivo e observacional e as informações são inseridas no início do tratamento, sempre que houver mudança de terapêutica ou EA. Os EAs são registrado conforme o Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).⁸⁰ A única financiadora deste projeto é a SBR e todos os dados obtidos são de sua propriedade.

Os dados do BIOBADABRASIL quanto à incidência e à caracterização dos eventos adversos infecciosos são de extrema importância para a prática clínica, uma vez que estes foram os principais eventos adversos observados em pacientes em uso de terapia imunobiológica desde os ensaios clínicos e em registros por todo o mundo. A obtenção de dados locais é importante para estruturação de condutas e protocolos clínicos adequados a realidade brasileira.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Eventos adversos infecciosos nos estudos de registro de medicamentos biológicos

No ano de 2003, foram publicados dados relacionando o aumento do risco de tuberculose com o uso de aTNFs pelo BIOBADASER Group.⁶³ Antes mesmo da publicação do estudo, a Sociedade Espanhola de Reumatologia instituiu um protocolo de busca ativa de casos de tuberculose latente, posteriormente adotado por outros países.

Em 2005, o RABBIT (Alemanha) demonstrou aumento de incidência de eventos adversos infecciosos entre os pacientes em uso de dois aTNFs (IFX 6,15 x ETN 6,42 x controles 2,28/100 pacientes-ano), e, nestes pacientes, o sítio mais acometido foi o trato respiratório, seguido por infecções de pele e subcutâneo.⁶⁴ O registro britânico (BSRBR) não encontrou diferença significativa no risco de infecções graves, em geral, com o uso de aTNFs em relação aos controles, porém verificou aumento muito expressivo do risco de infecções graves de pele e subcutâneo (Controles 3,0 x aTNFs 12/1000 pacientes-ano).⁶⁵ O risco de internações hospitalares foi estudado pelo registro da Suécia (ARTIS), e foi encontrado um aumento pequeno a moderado do risco desses eventos, principalmente no primeiro ano de exposição a aTNFs. Além disso, verificou-se que o risco de desenvolver infecção é maior com o uso de um aTNF subsequente (4,5 x 7,0/100 pacientes-ano – entre os pacientes que não foram hospitalizados – e 5,4 x 10/100 pacientes-ano – entre aqueles que necessitaram hospitalização).⁶⁶

Nos EUA, Curtis et al. (2007) mostraram um aumento de risco de infecções graves com o uso de aTNFs (aTNF 2,9 x MTX 1,4/100 pacientes-ano nos primeiros seis meses de exposição), e o principal sítio envolvido em infecções foi o respiratório, seguido por pele e subcutâneo.⁶⁷

No ano de 2010, o registro CORRONA (EUA) encontrou aumento do risco de infecções com o uso de aTNFs (40,1/100 pacientes-ano), MTX em monoterapia (30,9/100 pacientes-ano) e associação de aTNF e MTX (37,1/100 pacientes-ano) em relação a outras DMCDs sintéticas (24,5/100 pacientes-ano).⁶⁸

Em 2011, nova publicação do BIOBADASER mostrou risco de infecções entre pacientes expostos a aTNFs de 53,09/1000 pacientes-ano; neste, o principal sítio acometido foi o trato respiratório, seguido por infecções de pele e subcutâneo.⁶⁹ No mesmo ano, o registro japonês (REAL) mostrou incidência aumentada de infecções graves no grupo exposto a aTNFs (6,42/100 pacientes-ano) em relação aos controles (2,64/100 pacientes-ano). O trato respiratório foi o mais acometido e, em segundo lugar, foram as infecções de pele e subcutâneo.⁷⁰ Ainda em 2011, o BSRBR publicou um artigo com ênfase em infecções graves, tendo encontrado risco aumentado de tais infecções no grupo que usava aTNFs (aTNFs 42 x DMCD sintéticas 32/1000 pacientes-ano) e que elas tendem a ocorrer nos primeiros seis meses de exposição a essas drogas.⁷¹

No ano de 2014, o registro REAL trouxe dados comparando o risco de infecções graves nos pacientes que iniciaram aTNFs de 2005 a 2007 e de 2008 a 2012. Os pacientes do segundo grupo tiveram aumento do risco de infecções, porém menor do que havia sido verificado entre os pacientes do primeiro grupo (3,33 x 6,62/100 pacientes-ano).⁷² No mesmo ano, o registro RABBIT verificou aumento de risco de infecções entre pacientes com AR usando aTNFs (aTNFs 3,0 x DMCD sintéticas 1,8/100 pacientes-ano).⁷³

Existem ainda poucos dados de registro em relação à incidência de infecções e uso dos medicamentos biológicos não aTNFs. Isso ocorre pois estes foram lançados no mercado como opção terapêutica para AR posteriormente à introdução dos aTNFs; além disso, na maioria das recomendações de tratamento, são indicados apenas após falha, intolerância ou contraindicação aos aTNFs.

Em 2014, o BIOBADASER Group apresentou estudo comparando uso de aTNFs e RTX em pacientes com AR e outras doenças do tecido conjuntivo. No estudo, o risco de infecções mostrou-se maior entre os pacientes em uso de RTX do que entre os que usavam aTNFs para AR (11 x 3,1/100 pacientes-ano).⁷⁴ No ano seguinte, nova publicação do REAL comparou incidência de eventos adversos em um grupo exposto a TCZ com grupo exposto aTNFs, encontrando maior risco de infecções graves no grupo do TCZ (10,68 x 3,03/100 pacientes-ano).⁷⁵

As espondilartrites não apresentam, ainda, muitos dados de registros. Em 2015, foram publicados resultados de uma coorte de pacientes com EA em uso de aTNFs e o risco de infecções graves em uso de drogas aTNFs foi menor que o risco entre portadores de AR em uso das mesmas drogas (1,3/100 pacientes-ano),

importante ressaltar que esta coorte não incluía pacientes com AR e por isso a comparação foi feita com a incidência encontrada em outros estudos.⁸²

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Detalhar a ocorrência de eventos adversos infecciosos nos portadores de AR e EpA do registro brasileiro de medicamentos biológicos (BiobadaBrasil).

3.2 Objetivos específicos

- Relacionar a ocorrência de eventos adversos como motivo de suspensão de tratamento;
- Comparar grupo em uso de biológicos com grupo controle (DMCDs sintéticas) quanto à ocorrência de eventos adversos infecciosos; e
- Verificar a ocorrência de eventos adversos infecciosos fatais no grupo dos biológicos.

4 ARTIGO

Title Page

INCIDENCE OF INFECTIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND SPONDYLOARTHRITIS ON BIOLOGIC DRUGS - DATA FROM THE BRAZILIAN REGISTRY FOR BIOLOGICS DRUGS MONITORING – BIOBADABRASIL

Mariana Cecconi MD / nanaceconni@gmail.com / Universidade Federal de Uberlândia
 Roberto Ranza MD / robertoranza@gmail.com / Universidade Federal de Uberlândia
 David C Titton MD / mstitton@uol.com.br / Universidade Federal do Paraná
 Júlio M Bertaccini MD / julio.moraes@hc.fm.usp.br / Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo
 Manoel Bertolo MD / manoelbb@fcm.unicamp.br / Universidade Católica de Campinas
 Washington Bianchi MD / wabianchi@yahoo.com.br / Santa Casa Misericordia do Rio de Janeiro
 Claiton Brenol MD / claiton.brenol@gmail.com / Universidade Federal do Rio Grande do Sul
 Hellen M Carvalho MD / de.carvalhohellen@gmail.com / Hospital Base do Distrito Federal
 Glauclio W Castro MD / castrogrwc@gmail.com / Hospital Celso Ramos de Florianópolis
 Izaias P Costa MD / izapec@hotmail.com / Hospital Universitário do Mato Grosso do Sul
 Maria F L Cunha MD / fatimalobato@zipmail.com.br / Universidade Federal do Pará
 Ângela Duarte MD / angelabduarte@hotmail.com / Universidade Federal de Pernambuco
 Vander Fernandes MD / vf@uol.com.br / Hospital Geral Universitário de Cuiabá
 Marlene Freire MD / mfreire.ufmt@hotmail.com / Universidade Federal do Triângulo Mineiro
 Paulo Louzada Jr MD / plouzada@fmrp.usp.br / USP Ribeirão Preto
 José C Macieira MD / caetanomacieira@gmail.com / Universidade Federal de Sergipe
 José R S Miranda MD / jrsmiranda@hotmail.com / Artrocenter Clínica Médica de Taubaté
 Ivani A Pereira MD / ivanioreumato@gmail.com / Universidade Federal de Santa Catarina
 Geraldo R C Pinheiro MD / geraldo.castelar@gmail.com / Universidade Estadual do Rio de Janeiro
 Barbara Stadler MD / bazinha_st@yahoo.com.br / Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
 Roberto A Toledo MD / acayaba@famerp.com.br / Faculdade Medicina de São José do Rio Preto
 Valeria Valim MD / val.valim@gmail.com / Universidade Federal do Espírito Santo
 Miguel A Descalzo PhD / descalzo.miguelangel@gmail.com / Research Unit, Academia Española de Dermatología y Venereología, Madrid, Spain
 Rogerio M C Pinto PhD / rmcpinto@ufu.br / Faculdade de Matemática Universidade Federal de Uberlândia
 Ieda Laurindo MD / frlaurindo@uol.com.br / Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho

First author:

Mariana Cecconi - Rheumatology Unit – Hospital de Clínicas - Universidade Federal de Uberlândia - Uberlândia – Minas Gerais – Brasil

Running title: BIOBADABRASIL registry on serious infections

Abstract and indexing terms

Abstract

The safety profile of biologic drugs might have substantial regional differences. Since 2009, the Brazilian Society of Rheumatology runs BIOBADABRASIL, a registry for monitoring of biologic therapies in rheumatic diseases. **Objectives:** To verify the incidence rate of serious infections in rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritis (SpA) patients on biologic drugs. **Methods:** BIOBADABRASIL prospectively included patients with rheumatic diseases who started the first biologic drug or a synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARD) as a parallel control group. This study focuses on serious infectious adverse events (SIAE) in RA and SpA patients on biologic drugs compared to controls, from January 2009 to June 2015. Time of exposure was set from start of the drug to the date of last administration or censorship. SIAE incidence rate was calculated per 1000 patient/years with 95%CI **Results:** 1698 patients (RA 1121 and SpA 577) were included, 7119 patient/years. SIAE were more common among patients on anti-Tumor Necrosis Factor (aTNF) than controls, IRR 2.34 (CI95% 1.6, 3.5), p<0.001. SpA group had less SIAE than RA group, IRR 0.5 (0.36, 0.69), p<0.001. Subsequent aTNF was associated with a higher incidence of SIAE when compared with first [IRR 1.6 (1.17, 2.17), p=0.0013]. SIAE were more frequent in the respiratory tract in all subgroups. **Conclusions:** In BIOBADABRASIL, biologic drugs, specially the subsequent aTNF, were

associated with a higher risk of serious infections compared to synthetic DMARDs. SpA showed a lower risk than RA.

Indexing terms: biological products, adverse drug events, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, registries.

Introduction

Registries are an established method for monitoring the long term safety of new approved antirheumatic drugs (1). Pivotal studies demonstrate effectiveness and safety of drugs during a set period of observation in selected groups of patients. As a complementary approach, registries allow limitless observation of relevant pathologic events in individuals on treatment with new drugs, without restriction in number of medications and comorbidities. In fact, registries are determinant in defining the real safety profile of medications in actual clinical situations. Due to the great regional variability in the epidemiology of diseases, especially infectious, local registries are extremely important to detect risk of specific adverse events in particular populations. The relationship between anti-Tumor Necrosis Factor (aTNF) biologics and risk of tuberculosis has been first established by a registry study in a country with a relatively high incidence of the disease (2). Furthermore, the effectiveness of a patient screening strategy to reduce that specific risk was confirmed by the same registry (3). In 2009, the Brazilian Society of Rheumatology (BSR) implemented her own registry for active monitoring of biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) in rheumatic diseases (4). The strong points of this initiative were: 1) since the

beginning it has been an institutional project, with the BSR as sponsor and owner of the data, ensuring scientific independence; 2) a solid methodology, with defined protocol and procedures manual (5); 3) a 3-level data quality control (5); 4) a platform in common with the established Spanish registry BIOBADASER, that was also available for all others Latin America countries (BIOBADAMERICA project) (6); 5) through the BSR, the project was opened to all Brazilian rheumatology units in order to achieve national representability, including patients from all the country states. Both controlled and registry studies pointed out that infectious adverse events are the most frequent in patients exposed to bDMARDs (7, 8). This study aimed to define the incidence of Serious Infectious Adverse Events (SIAEs) in patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and Spondyloarthritis (SpA) followed in the Brazilian Registry for Biologic Drugs monitoring (BIOBADABRASIL).

Material and Methods

BIOBADABRASIL is an observational, prospective, multicenter project with no time limitation. Patients have been included by 32 rheumatology units from almost all Brazilian states. A three-domain online platform has been used for data entry: 1- demographics, disease characteristics, comorbidities and infectious diseases screening; 2- treatment; 3- adverse events, with outcome information. Disease diagnosis, drug indication and inclusion in the registry were a decision of the principal investigator of each center, but always according to predetermined guidelines. Patients could be included if met the following criteria: 1- diagnosis of any rheumatic disease starting the first bDMARD up to three months; 2- RA or SpA diagnosis starting a new synthetic

Disease-Modifying Antirheumatic Drug (sDMARD), up to three months, with no previous exposition to bDMARDs (internal control group); 3- signed informed consent. After inclusion, patients were on continuous follow-up. Data were compulsorily updated in case of an adverse event or treatment modification, registering the cause and the relationship with the drug in use. Adverse events were classified according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (9). Definitions of severity and outcome of adverse events were stated in the BIOBADABRASIL protocol (5). A serious adverse event (SAE) was of mandatory notification and defined as a condition that causes death or is life threatening, implies inpatient hospitalization or prolongation of an existing one, involves persistent or significant incapacity disability or a congenital abnormality / birth defect. Pregnancy was included among SAEs. SIAEs were considered all SAEs with clinical characteristics of infection, ideally with the identification of the causative agent. Outcome of adverse events is categorized as follows: unknown, recovered with sequelae, recovered without sequelae, not recovered, death related to the event, death with possible relationship with the drug in use and death with no relationship with the drug. A specific trained monitor of the BSR maintained a constant three-levels data quality control program: 1- digital, using the platform resources; 2- by phone, contacting patients every six months; 3- in-loco, yearly, comparing registry data and medical files of 20% of patients randomly selected in each center. The local ethical committee of each center approved the study and all patients signed the informed consent. BIOBADABRASIL is sponsored by the BSR, partly with resources granted by pharma industry. In this study we limited the analysis to patients with diagnosis of RA or SpA

(ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis) collected from January 2009 to June 2015. For a general perspective of bDMARDs SAEs in our population, data of patients with RA and SpA were analyzed jointly and compared with the control group. To compare SAEs incidence in RA and SpA, we focused only on aTNFs bDMARDs, since, until 2015, only Adalimumab, Etanercept and Infliximab were provided for SpA in our country. Afterward, RA data were analyzed independently to obtain a more consistent comparison of SAEs incidence between bDMARDs and sDMARDs groups, since the last is 92% composed by RA patients, mainly on Methotrexate and/or Leflunomide. In RA, the non-aTNFs (Abatacept, Rituximab, Tocilizumab) were analyzed as a group, due to the relatively small numbers. Statistical methods: Time of exposure was set from start of the drug to the date of last administration plus twice the half-life or censorship. Continuous variables were expressed as mean (SD) and categorical variables were expressed in absolute and percentual values. T-student and Chi-square tests have been used to compare variables between groups with and without serious infections. SAE incidence rate (IR) was calculated per 1000 patient/years (p/y) with 95% CI and incidence rate ratio (IRR) estimated between groups. The level of significance was set in 0.05.

Results

The general characteristics of patients in the BIOBADABRASIL registry, as of June 2015, are presented in **Table I**. Were included 1698 subjects with RA (1121-66%) and SpA (577-34%) on biologic drugs, with 7119 p/y, follow-up time 2.8 (SD 2.2) years. Controls were 572 (528 RA-92% and 44 SpA-8%),

2093 p/y, follow-up time 3.6 (SD 2.2). In the biologic group, 1601 (94%) received an aTNF and 97 (6%) a non-aTNF as the first biologic. Controls were mainly on methotrexate (85%), leflunomide (40%) or both drugs (35%). Data comparing characteristics of RA and SpA patients on aTNFs to the control group are showed in **Table II**. Patients on sDMARDs had, in general, a shorter disease duration. In RA, the mean Disease Activity Score (DAS28) was similar in bDMARDs and controls and 11% on aTNF had no background sDMARD at baseline.

The SAEs overall IR for bDMARDs was 36 per 1000 p/y (CI 31,40) [253 infections] and for aTNFs was 35 per 1000 p/y (CI 30, 40) [218 infections] vs 15 per 1000 p/y (CI 10, 21) [31 infections] for controls, IRR 2.4 (1.65, 3.49), p<0.001 and 2.34 (CI 1.6, 3.5), p< 0.001, respectively. The IR on aTNFs was higher in RA, 43 per 1000 p/y (CI 37, 50), than in SpA 21 per 1000 p/y (CI 16, 28), IRR 0.5 (CI 0.36, 0.69), p< 0.001. An increased frequency of SAEs has been found when the subsequent aTNF treatment was compared with the first, 31 per 1000 p/y (26, 36) vs 50 per 1000 p/y (39, 64), IRR 1.6 (CI 1.17, 2.17) p= 0.0013. There was no statistically significant difference in SAEs between the most prescribed aTNFs: Adalimumab vs Infliximab, IRR 0.79 (CI 0.57, 1.11), p= 0.819 or Etanercept vs Infliximab, IRR 1 (CI 0.71, 1.4), p= 0.49.

Considering only RA patients, the SAEs incidence for aTNFs vs controls was 43 per 1000 p/y (CI 37, 50) vs 14 per 1000 p/y (CI 9, 20), IRR 3.11 (p< 0.001). Adalimumab showed lower SAEs IR compared to Infliximab, 29 per 1000 p/y (CI 22, 39) vs 55 per 1000 p/y (CI 43, 70), IRR 0.53 (CI 0.35, 0.79), p= 0.0006. There was no statistically significant difference between Etanercept

and Infliximab, IRR 0.87 (CI 0.6, 1.26), p= 0.22. Subsequent aTNF treatment confirmed a tendency toward higher SAEs rate when compared with the first, 50 per 1000 p/y (CI 37, 68) vs 41 per 1000 p/y (CI 34, 48), but without statistical significance, IRR 1.23 (CI 0.84, 1.76), p= 0.12. The SAEs IR for non-aTNFs bDMARDs prescribed as the first biologic was 23 per 1000 p/y (CI 11, 48). Of note, SAEs, in both bDMARDs and sDMARDs groups, were not statistically associated with baseline age, sex, disease duration, corticosteroid use or diabetes.

All RA subgroups (aTNFs, non-aTNFs and controls) had the higher frequency of serious infections in the respiratory and urinary tracts, as well as SpA patients on aTNFs. SpA controls registered only serious infections of the urinary tract. No central nervous system infection was reported in all groups.

Detailed data are shown in **Table III**.

Regarding the outcome of the 154 serious infections events registered during the first biologic treatment, 124 were classified as recovered without sequelae, 13 as recovered with sequelae, 16 as not recovered and one as fatal.

Only in RA patients exposed to non-aTNF bDMARDs there were three fatal infectious events registered, all possibly related to the treatment, corresponding to an IR of 3 per 1000 p/y (CI 0, 23). Of note, 2 out the 3 occurred in patients exposed to a non-aTNF biologic but with a previous exposure to an aTNF.

Table I – BIOBADABRASIL REGISTRY AS OF JUNE 2015 – GENERAL VIEW

	All Biologics	Synthetic DMARDs Controls	Total
Number of patients	2024	583	2607
Number of treatments (p/y)	2945 (8354)	600 (2132)	3545 (10486)
Female gender (%)	1329 (67)	481 (83)	1810 (69)
Age at baseline yrs - Mean (SD)	45 (14.4)	49.7 (12.8)	46.1 (14.2)
Age at 30/6/2015 yrs - Mean (SD)	49.6 (14.5)	54.2 (13)	50.7 (14.3)
Rheumatoid Arthritis (%)	1121 (55)	528 (91)	1649 (63)
Ankylosing Spondylitis (%)	408 (20)	36 (6)	444 (17)
Psoriatic Arthritis (%)	169 (8)	8 (1)	177 (7)
Disease duration at baseline yrs - Mean (SD)	8.8 (7.9)	5.5 (7.4)	8.2 (7.9)

Table II – aTNFs vs SYNTHETIC DMARDs – COMPARISON OF GENERAL CHARACTERISTICS

	aTNFs RA and SpA	Synthetic DMARDs RA and SpA	aTNFs RA	Synthetic DMARDs RA
Patients	1601	572	1024	528
Female gender (%)	1039 (65)	474 (83)	868 (85)	454 (86)
Age mean yrs - Mean (SD)	51.9 (12.5)	54.6 (12.6)	54.9(11.8)	54.8 (12.7)
Disease duration yrs - Mean (SD)	8.6 (7.9)	5.3 (7.3)	9.3 (8)	5.4 (7.3)
Follow-up time yrs - Mean (SD)	2.9 (2.3)	3.6 (2.2)	2.8 (2.4)	3.6 (2.2)
DAS mean (SD)	-	-	5.3 (1.3)	5.1 (3.1)
Glucocorticoids use at baseline (%)	929 (58)	435 (76)	791 (77)	422 (80)
Methotrexate and/or Leflunomide use at baseline (%)	1153 (72)	526 (92)	910 (89)	508 (96)
Diabetes (%)	145 (9)	52 (9)	108 (11)	52 (10)
Smokers (%)	206 (13)	86 (15)	136 (13)	78 (15)
Etanercept (%)	396 (25)	-	258 (25)	-
Infliximab (%)	613 (38)	-	363 (35)	-
Adalimumab (%)	563 (35)	-	375 (37)	-
Golimumab (%)	20 (1)	-	19 (.9)	-
Certolizumab (%)	9 (0.6)	-	9 (0.9)	-

Table III – SERIOUS INFECTIOUS ADVERSE EVENTS INCIDENCE RATE COMPARING BIOLOGICS AND CONTROLS IN RA AND SPA

	Rheumatid Arthritis				Spondyloarthritis		
	First aTNFs	Subsequent aTNFs	Controls	non-aTNFs	First aTNFs	Subsequent aTNFs	Controls
Patients/year	3102	819	1971	303	1967	410	122
Skin/soft tissue	7 (5,11)	9 (4,18)	1 (0,4)	0	4 (2,7)	5 (1,20)	0
Respiratory	14 (11,9)	18 (11,30)	5 (2,9)	7 (2,26)	5 (3,9)	20 (10,39)	0
Urinary	13 (9,7)	10 (5,20)	4 (2,7)	7 (2,26)	3 (1,7)	20 (10,39)	33 (12,87)
Osteoarticular	2 (1,4)	4 (1,11)	3 (1,6)	3 (0,23)	0	0	0
Other Infections	5 (3,8)	10 (5,20)	3 (1,6)	7 (2,26)	4 (2,8)	5 (1,20)	0

Non aTNFs = Abatacept, Rituximab and Tocilizumab

Incidence rates per 1000 patient/years (95%CI)

Discussion

The higher risk of SAEs in patients using biologic agents is well recognized in all rheumatic conditions. However most of the registry studies data are from European and North American countries. Furthermore, data on SAEs in SpA are scarce. This is the first study focusing SAEs in RA and SpA on bDMARDs in a Latin America country, demonstrating that the safety profile is similar to that defined by registries in other parts of the world.

Registries reflect the timeline of bDMARDs availability in a particular country. The Brazilian Public Health System covers 100% of the population and made available Adalimumab, Etanercept and Infliximab first, for RA and SpA. For this reason the huge majority of our patients on biologics were using these medications.

When patients with RA and SpA exposed to aTNFs were considered, a higher incidence of serious infections was found, with a IRR of 2.34 vs sDMARDs. This increased risk is consistent with Spanish (BIOBADASER), Argentinian (BIOBADASAR) and Mexican (BIOBADAMEX) registry studies (10-12). BIOBADASAR, comparing with their internal control group on sDMARDs, found a SAE IRR of 1.66 (CI 1.38, 2.0; p< 0.05). (Unpublished observations) BIOBADAMEX also found a higher frequency of adverse events in the aTNF group, being infections the most prevalent cause (12).

We found a statistically significant increased risk of SAE with a subsequent vs first aTNFs (IRR of 1.6). We could not find similar published data to verify our findings and more research is needed on this point. However, some indirect data from the literature make our findings plausible. A study from BIOBADASER showed a lower drug survival rate for a second aTNF treatment and that adverse events were an important reason for drug discontinuation but it didn't focus on infections (13). It is

important to underline that, in this mixed group RA and SpA, no difference in SAEs was found between Adalimumab and Infliximab, IRR 0.79 or Etanercept and Infliximab, IRR 1.

Our internal cohort of patients treated with sDMARDs comprises 92% of RA patients. Therefore, we recognize that our most consistent data came from analyzing treatments in RA. In these patients, a 3.11-fold risk in SAEs was found in aTNF group (43 per 1000 p/y vs 14 per 1000 p/y for controls). This statistically significant increase of frequency of serious infections in the aTNF group was also seen in other longitudinal studies (14-18). The German registry found 6.42 per 100 p/y for Etanercept, 6.15 per 100 p/y for Infliximab and 2.28 per 100 p/y for controls (14). The REAL Japanese registry showed 6.42 and 2.64 per 100 p/y for aTNFs and controls respectively (15). The British registry demonstrated a very similar IR in the aTNF group (42 per 1000 p/y) but a higher IR of SAE in controls (32 per 1000 p/y) (16).

Our study showed that a first non-aTNF biologic had a lower frequency of SAE than the first aTNF (23 vs 41 per 1000 p/y). At the moment, few registry data about non-aTNF and infections are available. We could find one study with Tocilizumab and one with Rituximab vs aTNFs that showed a higher IR of serious infections with the non-aTNFs (10 vs 3.03 and 11 vs 3.1 per 100 p/y, respectively) (19, 20). Important to consider that our data include Abatacept and this could be, at least partially, responsible for this difference. Noticeably, a recent meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) and long term extension studies with biologics in RA, showed an IR of SAEs per 100 p/y of 4.9 for aTNFs, 5.45 for Tocilizumab, 3.72 for Rituximab and 3.04 for Abatacept (21). In RA patients, Adalimumab was associated with a lower SAE IR compared to Infliximab, (IRR 0.53) and no significant difference was

found between Etanercept and Infliximab. Differently, Lampropoulos et al demonstrated a trend to higher risk of serious infection with Adalimumab, although not statistically significant (17), Galloway et al showed no difference in SIAE between Adalimumab, Infliximab and Etanercept (16) and van Dartel et al found a statistically significant lower risk of serious infections among patients on Etanercept therapy (22). These heterogeneous findings may be due to patients' individualized drug prescription in each study site.

SpA patients on aTNF had half the risk of SIAE than RA patients receiving the same treatment (IRR 0.5). Few data comparing infections in SpA and RA patients on biologic drugs are available. A consistent lower incidence of SIAE in SpA vs RA had been found in a meta-analysis of randomized controlled trials and in a cohort study, comparing with literature data (23, 24).

In our study, the most frequent site of infection in RA patients, for both aTNFs and controls, was the respiratory tract, followed by the urinary tract and skin/soft tissue. Respiratory tract was the predominant localization of SIAEs in the majority of cohort studies (14, 15, 18, 22, 25). Skin/soft tissue infections were more frequent in several other registry studies than they were in BIOBADABRASIL (14, 15, 17, 22, 25, 26). SpA patients on aTNF therapy had more SIAE in the respiratory tract, as well as in Wallis et al. cohort (24).

In RA, baseline disease duration and comorbidities were not associated with serious infections risk in BIOBADABRASIL. Otherwise, in other cohorts, some diseases were related to SIAEs, like chronic pulmonary disease (16, 15, 25), diabetes and kidney disease (25). Age was not associated with SIAEs as well, unlike data from UK, Japan and USA (15, 16, 25). Corticosteroid intake also was not connected to SIAE in our study, but it is important to consider that we do not have information on corticosteroid

dose. Two American studies showed an association with prednisone use over 10mg daily (18, 25).

Fatal infectious adverse events were rare and occurred only in RA patients on non-aTNFs, despite this group had a lower SIAEs IR. In patients on Tocilizumab, Sakai et al found a non-statistically significant higher risk of overall fatal events, when compared to aTNFs (19).

Our study has relevant strengths. Our data are derived from a registry within an accurate methodological framework and a serious quality control. An internal parallel control group is another strong point of our database. Moreover, the leadership of the project by the Brazilian Society of Rheumatology is a guarantee of scientific autonomy. This study shares the same limitations of some others based on registry data. The main one, is that patient inclusion is at PI discretion, being a potential source of bias. Additionally, our database covers only a small proportion of patients using biologics in a continental country like Brazil. Another limitation is the lack of information about background corticosteroids and sDMARDs dosage and exposure time for patients in bDMARDs, fact that could explain why this study did not identify a relationship between SIAEs and corticosteroids.

Conclusion: In BIOBADABRASIL, biologic drugs, specially the subsequent aTNF, were associated with a higher risk of serious infections compared to synthetic DMARDs. SpA showed a lower risk than RA. Even if biologic therapy in Brazil, generally, appears to be as safe as it is in other countries, constant monitoring is required to follow drugs safety profile in the clinical setting of rheumatic conditions.

Acknowledgments

The authors acknowledge Patricia Cabral for the tireless and excellent monitoring work travelling our huge country.

A sincere acknowledgment to other BIOBADABRASIL investigators for their valuable contribution to the data base: Luiz Sérgio Guedes Barbosa MD, Universidade Federal do Mato Grosso; Inês Guimarães Silveira MD, Pontifícia Universidade do Rio Grande do Sul; André Luiz Hayata MD, Clínica de Reumatologia de Osasco; Adriana Maria Kakehasi MD, Universidade Federal de Minas Gerais; Marcelo Medeiros Pinheiro MD, Universidade Federal Escola Paulista de Medicina; Aline Ranzolin MD, IMIP Fundação Martiniano Fernandes - Recife; Morton A. Scheinberg MD, Hospital Abreu Sodré - São Paulo; Flávio Sztajnbok MD, Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

References

- 1-DIXON WG, CARMONA L, FINCKH A et al.: EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registries in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1569-1602.
- 2-GOMEZ-REINO JJ, CARMONA L, RODRIGUEZ-VALVERDE V, MARTIN MOLA E, MONTERO MD on behalf of the BIOBADASER group: Treatment of rheumatoid arthritis with TNF inhibitors may predispose to a significant increase in tuberculosis risk. A multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2122-27.
- 3-CARMONA L, GOMEZ-REINO JJ, RODRIGUEZ-VALVERDE V et al.: Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*

2005; 52(6): 1766-72.

4-TITTON D, SILVEIRA IG, LOUZADA JP et al.: Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminaries do Biobadabrasil. *Rev Bras Reumatol* 2011; 52: 145-60.

5-Protocolo e Manual Biobadabrasil – available at:
<https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>
(acess 09/24/2016).

6-CARMONA L, DE LA VEGA M, RANZA R et al.: BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl. 85): S163-S167.

7-RAMIRO S, GAUJOUX-VIALA C, NAM IL, SMOLEN JS, BUCH M, GOSSEC L et al.: Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1240-6.

8-CURTIS JR, JAIN A, ASKLING J, BRIDGES JR SL, CARMONA L, DIXON W et al.: A comparison of patients characteristics and outcomes in selected European and US Rheumatoid Arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: 2-14.

9-MedDRA dictionary – available at: <http://www.meddra.org/> (acess 09/25/2016).

10-PEREZ-SOLA MJ, TORRE-CISNEROS J, PEREZ-ZAFRILLA B, CARMONA L, DESCALZO MA, GOMEZ-REINO JJ, BIOBADASER Study Group: Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin* 2011; 137(12): 533-40.

11-DE LA VEGA M, GOMEZ G, CASADO C et al.: Tercer reporte de eventos adversos con tratamientos biológicos en Argentina. Informe de registro

- BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol* 2013; 24(4): 8-14.
- 12-VENTURA-RIOS L, BAÑUELOS-RAMIREZ D, HERNANDEZ-QUIROZ MDC, ROBLES-SAN ROMAN M, IRAZOQUE-PALAZUELOS F, GOYCOCHEA-ROBLES MV: Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0. *Reumatol Clin* 2012; 8(4): 189-94.
- 13-GOMEZ-REINO JJ, CARMONA L and the BIOBADASER Group: Switching TNF in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R29.
- 14-LISTNG J, STRANGFELD A, KARY S et al: Infections in patients with Rheumatoid Arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52(11): 3403-12.
- 15- KOMANO Y, TANAKA M, NANKI T et al.: Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A Report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for longterm safety. *J Rheumatol* 2011; 38: 1258-64.
- 16-GALLOWAY JB, HYRICH KL, MERCER LK et al.: Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50: 124-131.
- 17-LAMPROPOULOS CE, ORFANOS P, BOURNIA V-K et al.: Adverse events and infections in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional drugs or biologic agents: a real world study. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 216-24.
- 18-GREENBERG J, REED G, KREMER JM et al.: Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including

- opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(2): 380-6.
- 19-SAKAI R, CHO S-K, NANKI T et al.: Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther* 2015; 23:17: 74-84.
- 20-COBO-IBAÑEZ T, DESCALZO MA, LOZA-SANTAMARIA E, CARMONA L, MUÑOZ-FERNANDEZ: Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int* 2014; 34: 953-61.
- 21-STRAND V, AHADIEH S, FRENCH J et al.: Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 362-71.
- 22- VAN DARTEL SAA, FRANSEN J, KIEVT W et al.: Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 895-900.
- 23-FOUQUE-AUBERT A, JETTE-PAULIN L, COMBESCURE C, BASCH A, TEBIB J, GOSSEC L: Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1756-61.
- 24-WALLIS D, THAVANESWARAN A, HAROON N, AYEARST R, INMAN RD: Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis:

- results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology* 2015; 54: 152-6.
- 25-CURTIS JR, PATKAR N, XIE A et al.: Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56(4): 1125-33.
- 26-DIXON WG, WATSON K, LUNT M, HYRICH KL, SILMAN AJ, SYMMONS DPM: Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2368-76.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dados consistentes acerca do uso de aTNFs só foram obtidos em pacientes com artrite reumatoide, isto ocorre pois a grande maioria dos pacientes com espondiloartrites evoluem para o uso de medicamentos aTNFs e por isso não há população controle em números adequados para comparação. Apesar disso, a inclusão desta patologia nas análises foi importante devido a falta de dados de pacientes com espondiloartrites em uso de aTNFs em estudos de registro.

O número de pacientes usando imunobiológicos não aTNFs também foi relativamente baixo, porém da mesma forma que descrito no parágrafo anterior, há pouco publicado sobre esses pacientes em registros até o momento. A incorporação destes medicamentos (Rituximabe, Abatacepte e Tocilizumabe) pelo SUS só ocorreu em 2013 e o seu uso vem se tornando mais comum. Análises futuras do BiobadaBrasil devem trazer dados mais expressivos sobre estes imunobiológicos e ainda sobre novos mecanismos de ação que tornaram-se disponíveis no Brasil após 2015.

Protocolos clínicos antes da prescrição e controle rigoroso no seguimento dos pacientes parecem garantir um perfil de segurança, no Brasil, semelhante ao de países da Europa e Estados Unidos da América. Neste aspecto é importante lembrar, que os centros envolvidos no BiobadaBrasil possam ter maior rigidez no controle e acompanhamento dos pacientes. De qualquer forma, nossos dados mostram que seguindo as recomendações de segurança propostas pela SBR e ministério da saúde, os imunobiológicos podem ser usados na população brasileira, trazendo impacto positivo na qualidade de vida dos portadores de doenças reumáticas inflamatórias.

REFERÊNCIAS

1. BRASINGTON JR, R. D. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. Cap. 85, p. 704-711.
2. MOUTERDE, G. et al. Association of Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and/or Rheumatoid Factor Status and Clinical Presentation in Early Arthritis: Results from the ESPOIR Cohort. *J Rheumatol*, [S.I.], v. 41, p. 1614-1622, 2014.
3. MOTA, L. M. H. et al. Características laboratoriais de um grupo de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 375-388, 2010.
4. NELL-DUXNEUNER, K. et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 69, p. 169-174, 2010.
5. NISHIMURA, K. et al. Meta-analysis: Diagnostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*, [S.I.], v. 146, p. 797-808, 2007.
6. ARNETT, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 31, n. 315-324, 1988.
7. ALETAHA, D. et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 62, n. 9, p. 2569-2581, 2010.
8. CRITÉRIO de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 481-486, 2010.
9. LIAO, K. P.; KARLSON, E. W. Classification and Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. In: HOCHBERG, M. et al. (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 83, p. 691-695.
10. MARQUES NETO, J. F. et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 33, n. 5, p. 169-173, 1993.
11. GRAVALLESE, E. M.; MONACH, P. A. Synovitis and tissue destruction. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 94, p. 768-784.
12. GERALDINO-PARDILLA, L.; BATHON, J. M. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 97, p. 802-808.
13. FURST, D. E. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases (May 2002). *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 61, suppl. II, p. ii2-ii7, 2002.
14. MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 135-174, 2012.
15. ATZENI, F. et al. Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice Res Clin Rheumatol*, [S.I.], v. 29, p. 42-52, 2015.
16. PATRONO, C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 53, p. 415-422.
17. SAAG, K. G.; BUTTGEREIT, F. Systemic glucocorticoids in rheumatology. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 54, p. 423-433.
18. KAVANAUGH, A.; WELLS, A. F. Benefits and risk of low-dose glucocorticoid

- treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatol*, [S.I], v. 53, p. 1742-1751, 2014.
19. FURST, D. E. The rational use of methotrexate in rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *British Journal of Rheumatology*, [S.I.], v. 36, n. 11, p. 1196-1204, 1997.
 20. JOHNSEN, A. K.; WEINBLATT, M. E. Methotrexate. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 56, p. 443-458.
 21. HALLOWELL, R. W.; HORTON, M. R. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: spontaneous and drug induced. *Drugs*, [S.I.], v. 74, p. 443-450, 2014.
 22. HARAOUI, B. L.; Leflunomide. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 57, p. 451-458.
 23. THOMAS, S. S.; CLEMENTS, P. J.; FURST, D. E. Cyclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 58, p. 459-467.
 24. SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifyingantirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 73, p. 492-509, 2014.
 25. SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*, [S.I.], Special Article, p. 1-25, 2015.
 26. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 996 de 30 de setembro de 2015. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - ARTRITE REUMATOIDE. Disponível em: <<http://portalsauda.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumatoide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2016.
 27. TAYLOR, P. C. Tumor necrosis factor-blocking therapies. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 63, p. 492-510.
 28. KLARESKOG, L. et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, [S.I.], v. 363, p. 675-681, 2004.
 29. BREEDVELD, F. C. et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 63, p. 149-155, 2004.
 30. BREEDVELD, F. C. et al. The PREMIER Study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, [S.L.], v. 54, n.1, p. 26-37, 2006.
 31. KEYSTONE, E. C. et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 68, p. 789-796, 2009.
 32. KEYSTONE, E. et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 58, n. 11, p. 3319-3329, 2008.
 33. CHOY, E. H. T-cell costimulation and other directed therapies. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 59, p. 468-471.
 34. FURST, D. E. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 70, supl. 1, p. i2-i36.
 35. VITAL, E. M.; DASS, S.; EMERY, P. B-cell depletion. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 60, p. 472-478.

36. KEYSOTNE, E.; OMAIR, M. A. Interleukin-6 inhibition. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 62, p. 485-491. cap. 64, p. 511-517.
37. VOLLENHOVEN, R. F. Kinase inhibition: A new therapeutic principle in rheumatology. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*. 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 64, p. 511-517.
38. ZINK, A. et al. European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 68, p. 1240-1246, 2009.
39. KREMER, J. M. The CORRONA database. *Clin Exp Rheumatol*, [S.I.], v. 23, supl. 39, p. S172-S177, 2005.
40. RUDWEILET, M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 113, p. 941-945.
41. REVEILLE. J.D. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*, [S.I.], v. 34, p. 1009-1018, 2015.
42. SIEPER, J. et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 68, supl. II, p. ii1-ii44, 2009.
43. GONÇALVES, C.R.; SAAD, S.C.G. Espondilite anquilosante: quadro clínico e diagnóstico. In: SAMPAIO-BARROS, P. (Ed.). *Fundamentos das espondiloartrites*: Editora Elsevier, 2012. p. 23-34.
44. GENSLER, L.S. Clinical features of axial spondyloarthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 114, p. 946-950.
45. MACHADO, N.P.; KLEMZ, B.C.; PINHEIRO, M.M. Etiopatogenia das espondiloartrites. In: SAMPAIO-BARROS, P. (Ed.). *Fundamentos das espondiloartrites*: Editora Elsevier, 2012. p.1-22.
46. SIEPER, J. Management of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. 118, p. 970-987.
47. SAMPAIO-BARROS, P. Tratamento da espondilite anquilosante. In: _____. (Ed.) *Fundamentos das espondiloartrites*: Editora Elsevier, 2012. p.35-48.
48. ZOCHLING, J. et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 65, p. 442-52, 2006.
49. WANDERS, A. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 52, n. 6, p. 1756-65, 2005.
50. BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 640 de 24 de julho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas –ESONDILITE ANCILOSANTE. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/25/pcdt-espondilite-anquilosante-2014.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2016.
51. RANZA, R. et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *J Rheumatol*, [S.I.], v. 42, p. 829-834, 2015.
52. HUSNI, M.E. Classification and epidemiology of psoriatic arthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 119, p. 986-988.

53. BONFIGLIOLI, R. Artrite psoriásica: quadro clínico e diagnóstico. In: SAMPAIO-BARROS, P. (Ed.). *Fundamentos das espondiloartrites*: Editora Elsevier, 2012. p.75-92.
54. GOLDENSTEIN-SCHAINBERG, C.; FAVARATO, M. H. S.; RANZA, R. Conceitos atuais e relevantes sobre artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 92-106, 2012.
55. BRUCE, I. N.; HO, P. Y. P. Clinical features of psoriatic arthritis. In: HOCHBERG, M. C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 120, p. 989-997.
56. TAYLOR, W. et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 54, n. 8, p. 2665-73, 2006.
57. GLADMAN, D. D.; CHANDRAN, V. Management of psoriatic arthritis. In: HOCHBERG, M.C. et al (Org.). *Rheumatology*: 6th. ed. Philadelphia: Editora Elsevier, 2015. cap. 122, p. 1008-1013.
58. RANZA, R. Tratamento da artrite psoriásica: Doença psoriásica, uma abordagem multidisciplinar. In: SAMPAIO-BARROS, P. (Ed.). *Fundamentos das espondiloartrites*: Editora Elsevier, 2012. p.93-116.
59. RITCHLIN, C.T. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 68, p.1387-94, 2009.
60. CARNEIRO, S. et al. Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 53, n. 3, p. 227-41, 2013.
61. MEASE, P.; MCINNES, I. B. Scukinumab: a new treatment option for psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*, [S.I.], v. 3, p. 5-29, 2016.
62. RITCHLIN, C. et al. Efficacy and safety of the anti-IL12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatica arthritis despite conventional non-biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 73, p. 990-999, 2014.
63. GÓMEZ-REINO, J. J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 48, n. 8, p. 2122-2127, 2003.
64. LISTING, J. et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 52, n.11, p. 3403-3412, 2005.
65. DIXON, W. G. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 54, n. 8, p. 2368-2376, 2006.
66. ASKLING, J. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalization with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 66, p. 1339-1344, 2007.
67. CURTIS, J. R. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum*, [S.I.], v. 56, n. 4, p. 1125-1133, 2007.
68. GREENBERG, J. D. et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis.*, [S.I.], v. 69, p. 380-386, 2010.
69. PÉREZ-SOLA, M. J. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin*, Barcelona, v. 137, n. 12, p. 533-540, 2011.
70. KOMANO, Y. et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A report from the

- registry of Japanese rheumatoid arthritis patients for longterm safety. *J Rheumatol*, [S.I.], v. 38, n. 7, p. 12 58-64, 2011.
71. GALLOWAY, J. B. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatol*, [S.I.], v. 50, p. 124-131, 2011.
 72. SAKAI, R. et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int*, Heidelberg, v. 34, p. 1729-1736, 2014.
 73. ZINK, A. Evaluation of the RABBIT risk score for serious infections. *Ann Rheum Dis*, [S.I.], v. 73, p. 1673-1676, 2014.
 74. COBO-IBÁÑEZ, T. et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. *Rheumatol Int*, Heidelberg, v. 34, p. 953-961, 2014.
 75. SAKAY, R. et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther*, [S.I.], v. 17, n. 74, p. 1-10, 2015.
 76. OGALE, S.; HITRAYA, E.; HENK, H. J. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, [S.I.], v. 12, p. 1-11, 2011.
 77. GÓMEZ-REINO, J. J.; 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*, [S.I.], v. 8, n. 1, 2006.
 78. TITTON, D. C. et al. Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminaries do BiobaBrasil. *Rev Bras Reumatol*, São Paulo, v. 51, n. 2, p. 145-160, 2011.
 79. CARMONA, L. et al. BIOBADASER, BIOBADAMERICA, and BIOBADADERM: safety registers sharing commonalities across diseases and countries. *Clin Exp Rheumatol*, [S.I.], v. 32, suppl. 85, p. S163-S167, 2014.
 80. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas: Protocolo. São Paulo, 2008.
 81. SOCIEDADE ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA. Disponível em: <<https://biobadaser.ser.es/404.htm?aspxerrorpath=/%20biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>>. Acesso em: 01 ago. 2016.
 82. WALLIS, D. et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology*, [S.I.], v. 54, p. 152-56, 2015.