

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

JÉSSICA BARRETO RIBEIRO DOS SANTOS

**USO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO
DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E ECONÔMICA**

Belo Horizonte

2019

JÉSSICA BARRETO RIBEIRO DOS SANTOS

**USO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO
DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA
ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E ECONÔMICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Juliana Alvares-Teodoro

Co-orientadores: Francisco Assis Acurcio
Alessandra Maciel Almeida

Belo Horizonte

2019

S237u Santos, Jéssica Barreto Ribeiro dos.
 Uso dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde: uma análise epidemiológica e econômica / Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos. – 2019.
 144 f. : il.

 Orientador: Juliana Alvares Teodoro.
 Coorientador: Francisco Assis Acúrcio.
 Coorientadora: Alessandra Maciel.

 Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

 1. Artrite reumatoide – Tratamento – Teses. 2. Medicamentos – Custo-benefício – Teses. 3. Medicamentos – Aspectos econômicos – Teses. 4. Gastos em saúde – Teses. 5. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 6. Qualidade de vida – Teses. I. Teodoro, Juliana Álvares. II. Acúrcio, Francisco de Assis. III. Almeida, Alessandra Maciel. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 616.7227



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

USO DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: UMA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA E ECONÔMICA

JESSICA BARRETO RIBEIRO DOS SANTOS

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutora em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 02 de julho de 2019, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Francisco de Assis Azevedo - Coorientador
UFMG

Profa. Alessandra Maciel Almeida - Coorientadora
FCMMG

Profa. Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães
UNI-BH

Profa. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento
UFOP

Profa. Grazielle Dias da Silva
Secretaria de Estado de Saúde de MG

Profa. Maria das Graças Braga Ceccato
UFMG

Belo Horizonte, 2 de julho de 2019.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, porque Dele e para Ele são todas as coisas, me capacitando em todo esse tempo a ter tranquilidade para alcançar os objetivos propostos.

Aos meus pais pela importância que sempre deram ao estudo, o que foi essencial para a minha formação.

Ao Michael pelo amor, companheirismo e paciência. Sempre me incentivando e auxiliando para que eu conseguisse conquistar os meus objetivos.

Ao Daniel, meu filho, pela tranquilidade, colaborando neste momento desde cedo. Sua chegada foi uma alegria e um incentivo para que eu conseguisse realizar o doutorado no tempo proposto.

Aos professores Juliana, Francisco e Alessandra pelas orientações, pela experiência e pelas conversas indispensáveis. Vocês foram muito importantes durante a minha formação, cada um, colaborando de uma forma diferente e especial.

À Dra. Adriana Kakehasi pelos ensinamentos de artrite reumatoide que foram muito preciosos.

Ao Haliton que contribuiu para o meu aprendizado desde quando eu cheguei ao Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, sempre disponível em ajudar.

Ao Pedro por ser sempre prestativo e responsável. Sua participação foi essencial para finalizarmos a pesquisa de campo.

Aos alunos de graduação e pósgraduação que também contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

EPÍGRAFE

“O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um vasto oceano. O arranjo maravilhoso e a harmonia do universo não poderiam senão sair de um ser onisciente e onipotente”.

Isaac Newton (1643- 1727)

RESUMO

Introdução: os gastos com os medicamentos dispensados pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento da artrite reumatoide cresceram substancialmente com o início do fornecimento dos medicamentos biológicos. Dessa forma, a ferramenta de Avaliação de Tecnologias em Saúde se tornou muito importante para subsidiar a tomada de decisão quanto à incorporação e monitoramento da utilização destes medicamentos, além de orientar os profissionais de saúde e usuários em relação à segurança, aos benefícios e aos custos. **Objetivos:** realizar uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica dos medicamentos biológicos para o tratamento da AR no Sistema Único de Saúde. **Métodos:** foi conduzida uma coorte histórica no Brasil dos indivíduos que iniciaram o uso do primeiro medicamento biológico, no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014. A proporção de indivíduos persistentes, a média de dias de persistência e os fatores associados à descontinuação do tratamento foram avaliados em 12 meses de acompanhamento. Também foi realizada uma coorte prospectiva dos pacientes em uso dos medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da artrite reumatoide, no período de março de 2011 a julho de 2017, na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Efetividade, funcionalidade, qualidade de vida, segurança, gastos e persistência dos indivíduos em uso dos MMCD biológicos foram avaliados em seis e 12 meses de acompanhamento. O gasto foi estratificado em dois períodos (março/2011 a maio/2013 e junho/2013 a julho/2017), devido à inclusão do golimumabe em 2013 e a diferença de preço dos medicamentos entre os períodos. As análises da coorte prospectiva também foram realizadas para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com medicamento biológico. Foi realizada uma análise de custo-utilidade dos medicamentos biológicos adalimumabe, etanercepte e golimumabe. Os parâmetros para a avaliação econômica foram obtidos na coorte prospectiva realizada em Belo Horizonte/ Minas Gerais, Brasil. A perspectiva do estudo foi a do Sistema Único de Saúde e o horizonte temporal foi de cinco anos. Foi utilizado o modelo de Markov com a construção de uma coorte hipotética e ciclos de seis meses. Os custos e os benefícios em saúde foram descontados pelo seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto de 5%. Parâmetros de incerteza foram abordados por análises de sensibilidade determinística e probabilística. **Resultados:** na coorte histórica, 33.155 (49,2%) indivíduos persistiram no tratamento em 12 meses. Os indivíduos em uso de abatacepte apresentaram maior persistência ao tratamento, seguido de golimumabe, tocilizumabe, etanercepte e adalimumabe e, com menor persistência, certolizumabe e infliximabe. A persistência para os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe também foi avaliada pela coorte prospectiva, sendo que 344 (83,9%) e 283 (69,0%) indivíduos foram persistentes em seis e 12 meses de acompanhamento. Não houve diferença entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe. Adicionalmente, foi verificado pela coorte prospectiva que os pacientes apresentaram melhora após o uso dos medicamentos biológicos, observando-se uma redução da atividade da doença, melhora da funcionalidade e melhora da qualidade de vida. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe para a efetividade, funcionalidade e qualidade de vida no início do tratamento e em seis e 12 meses, exceto para a funcionalidade em seis meses, favorecendo o adalimumabe em detrimento do golimumabe. O número de pacientes que alcançaram efetividade (remissão ou atividade leve) foi de 153 (37,32%) aos seis meses e de 132 (32,20%) aos 12 meses, respectivamente. O gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe foi maior do que o do etanercepte no primeiro período de acompanhamento em 12 meses. No segundo período de acompanhamento, o gasto médio foi menor para o golimumabe seguido do adalimumabe e etanercepte. Os resultados mantiveram-se para o subgrupo de pacientes virgens

de tratamento com medicamento biológico. O golimumabe foi o medicamento com melhor razão de custo-utilidade quando comparado com etanercepte e adalimumabe. Etanercepte foi dominado pelo golimumabe, pois apresentou pior utilidade e maior custo. Adalimumabe apresentou melhor utilidade, mas maior custo. Ao se considerar uma disponibilidade a pagar de um produto interno bruto por habitante do Brasil em 2017, o golimumabe permaneceu como a alternativa mais custo efetiva. As análises de sensibilidade confirmaram o golimumabe como a alternativa mais custo-efetiva. **Conclusão:** neste contexto e tendo em vista o alto custo dos medicamentos biológicos para o Sistema Único de Saúde e, conseqüentemente, para a sociedade, um acompanhamento farmacoterapêutico deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, a fim de identificar os motivos de não persistência e falha terapêutica aos medicamentos biológicos, possibilitando a realização de ações para o uso adequado destes medicamentos e, conseqüentemente, redução dos custos do tratamento, dos índices de atividade da doença, da progressão da doença e da incapacidade do paciente com AR, além da melhora na qualidade de vida. Além disso, ressalta-se a importância da negociação de preços com a empresa fabricante do medicamento, pois a utilidade entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe foi similar e o custo foi o componente que mais impactou no modelo econômico. Logo, a depender do preço acordado, adalimumabe, etanercepte e golimumabe podem se revezar como a alternativa mais custo-efetiva.

Palavras-chave: artrite reumatoide, custo-utilidade, efetividade, funcionalidade, gastos, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: expenditure on drugs dispensed by the Brazilian Unified Health System for the treatment of rheumatoid arthritis increased substantially with the start of the supply of biological drugs. Thus, the Health Technology Assessment tool has become very important in order to support decision-making regarding the incorporation and monitoring of the use of these drugs, as well as to guide health professionals and users in relation to safety, benefits and costs.

Objectives: to perform a pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analysis of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in Brazilian Unified Health System.

Methods: a historical cohort study was conducted in Brazil of individuals who started the use of the first biological drug, from January 2006 to December 2014. The proportion of persistent individuals, the mean days of persistence, and the factors associated with the discontinuation were evaluated at 12 months of follow-up. We also conducted a prospective cohort study of patients in use of the biological drugs adalimumab, etanercept and golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis, from March 2011 to July 2017, at the Health Regional Superintendence of Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Effectiveness, functionality, quality of life, safety, expenditure and persistence of individuals were evaluated in six and 12 months of follow-up. The expenditure was stratified in two periods (March / 2011 to May / 2013 and June / 2013 to July / 2017) due to the inclusion of golimumab in 2013 and the difference in the price of these drugs between the periods. Prospective cohort analyzes were also performed for the subgroup of biological drugs naive patients. A cost-utility analysis of biological drugs adalimumab, etanercept and golimumab was performed. The parameters for the economic evaluation were obtained in the prospective cohort held in Belo Horizonte / Minas Gerais, Brazil. The perspective of the study was that of Brazilian Unified Health System and the time horizon was five years. The Markov model was used with the construction of a hypothetical cohort and cycles of six months. Health costs and benefits were discounted at present value using a discount rate of 5%. Uncertainty parameters were addressed by deterministic and probabilistic sensitivity analyzes.

Results: in the historical cohort, 33,155 (49.2%) individuals persisted in treatment at 12 months. Individuals using abatacept had greater persistence in treatment, followed by golimumab, tocilizumab, etanercept and adalimumab and, with less persistence, certolizumab and infliximab. Persistence for adalimumab, etanercept and golimumab was also evaluated by the prospective cohort, with 344 (83.9%) and 283 (69.0%) individuals persisting at six and 12 months of follow-up. There was no difference between adalimumab, etanercept and golimumab. In addition, it was verified by the prospective cohort that the patients improved after the use of the biological drugs, observing a reduction of the disease activity, improvement of the functionality and improvement of the quality of life. There were no statistically significant differences between adalimumab, etanercept and golimumab for the effectiveness, functionality and quality of life at baseline and at six and 12 months, except for functionality at six months, favoring adalimumab over golimumab. The number of patients that achieved the treatment effectiveness (remission or light activity) was 153 (37.32%) at six months and 132 (32.20%) at 12 months, respectively. The mean expenditure of patients taking adalimumab was greater than etanercept in the first follow-up period at 12 months. In the second follow-up period, mean expenditure was lower for golimumab followed by adalimumab and etanercept. The results were maintained for the subgroup of biological drugs naive patients. Golimumab was the drug with the best cost-utility ratio when compared to etanercept and adalimumab. Etanercept was dominated by golimumab, because it presented worse utility and higher cost. Adalimumab presented better utility, but higher cost. When considering a willingness to pay for a per capita gross domestic product in Brazil in 2017, golimumab remained the most cost-

effective alternative. The sensitivity analyzes confirmed golimumab as the most cost-effective alternative. **Conclusion:** in this context and in view of the high cost of biological DMARDs for BPHS and, consequently, for society, a pharmacotherapeutic follow-up should be carried out by a multidisciplinary team in order to identify the reasons for non-persistence and therapeutic failure to biological DMARDs allowing the implementation of actions for the adequate use of these drugs and, consequently, reduction of treatment costs, disease activity indexes, disease progression and disability of the RA patient, as well as improvement in quality of life. In addition, the importance of price negotiation with the manufacturer of the drug is emphasized, since the utility between adalimumab, etanercept and golimumab was similar and cost was the component that most impacted the economic model. Therefore, depending on the agreed price, adalimumab, etanercept and golimumab may alternate as the most cost-effective alternative.

Key words: rheumatoid arthritis, cost-utility, effectiveness, functionality, expenditure, biological disease modifying antirheumatic drugs, quality of life.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critérios do ACR 1987 para classificação da AR.....	19
Quadro 2 - Critérios do ACR/EULAR 2010 para classificação da AR.....	20
Quadro 3 - Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI.....	27
Quadro 4 - Valores de referência para o SDAI, CDAI e DAS 28.....	28
Quadro 5 – Tipos de avaliações econômicas.....	32
Figura 1 – Plano de custo-efetividade	33
Figura 2 - Modelo econômico baseado em cadeias de Markov.	46
Figura 3 – Persistência dos MMCD biológicos em 12 meses por período de análise.....	54
Figura 4 - Acompanhamento e perda de acompanhamento para pacientes com AR em seis e 12 meses	59
Figura 5 – Persistência dos indivíduos em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe em 12 meses de acompanhamento.	63
Figura 6 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o adalimumabe.....	72
Figura 7 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o etanercepte.	72
Figura 8 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o golimumabe.	73
Figura 9 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário base (golimumabe versus adalimumabe).....	75
Figura 10 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário base (golimumabe versus etanercepte).	75
Figura 11 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário alternativo (golimumabe versus adalimumabe).....	76
Figura 12 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário alternativo (golimumabe versus etanercepte).	77
Figura 13 - Curva de aceitabilidade: probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar para o cenário base	78
Figura 14 - Curva de aceitabilidade: probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar para o cenário alternativo	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCD biológicos.	23
Tabela 2 - Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico para o cenário base.	47
Tabela 3 - Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico para o cenário alternativo.	47
Tabela 4 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística para o cenário base e o cenário alternativo.....	50
Tabela 5 – Perfil dos pacientes com AR em uso dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde Brasileiro.....	52
Tabela 6 – Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos em 12 meses de acompanhamento por período de análise	53
Tabela 7 – Diferenças na persistência entre os MMCD biológicos por período de análise (valor p).	56
Tabela 8 – Fatores associados com a descontinuação do tratamento por período de análise. Modelo multivariado	58
Tabela 9 - Dados basais dos pacientes com AR em tratamento com os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe.....	61
Tabela 10 – Proporção de indivíduos persistentes e média do tempo até a descontinuação do MMCD biológico em seis e 12 meses de acompanhamento	62
Tabela 11 – Proporção de indivíduos que alcançaram a efetividade no tratamento pelo CDAI em seis e 12 meses.....	64
Tabela 12 – Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida no início do tratamento e em seis e 12 meses.	66
Tabela 13 – Gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o primeiro e segundo período de acompanhamento em seis e 12 meses (continua).	68
Tabela 14 - Eventos adversos relatados pelos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses.....	70
Tabela 15 - Características basais preditoras da resposta de efetividade em 12 meses.....	71
Tabela 16 - Resultados da análise de custo-utilidade por cenários.	74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ACPA	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumabe
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-TNF	Inibidor do Fator de Necrose Tumoral
AR	Artrite Reumatoide
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CBAF	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CERT	Certolizumabe
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DALY	<i>Disability-adjusted life years</i>
DAS 28	<i>Disease activity score</i>
DP	Desvio padrão
ETA	Etanercepte
EQ-5D	<i>EuroQol-5 dimensions</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator reumatoide
GOL	Golimumabe
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
ICAD	Índices compostos da atividade de doença
IC	Intervalo de confiança
IFX	Infliximabe
IV	Intravenoso

Kg	Quilograma
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
Mg	Miligramas
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
N	Número de indivíduos
NA	Não se aplica
NS	Não significativo
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Probabilidades de transição
PCDTs	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PIB	Produto Interno Bruto
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
RCU	Razão de custo-utilidade
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
SC	Subcutâneo
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>
SIGAF	Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SIGS	Sistema Integrado de Gestão em Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TOCI	Tocilizumabe
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. Artrite Reumatoide – Definição e características gerais	17
2.2. Epidemiologia	18
2.3. Diagnóstico	18
2.4. Tratamento	21
2.4.1. <i>Tratamento no Brasil</i>	24
2.4.2. <i>Tratamento em outros países</i>	25
2.5. Índices compostos de atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida	26
2.5.1. <i>Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI)</i>	27
2.5.2. <i>Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI)</i>	27
2.5.3. <i>Escore de Atividade da Doença (DAS 28)</i>	27
2.5.4. <i>Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ-DI)</i>	28
2.5.5. <i>EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)</i>	29
2.6 Avaliação Econômica em Saúde	29
3. OBJETIVOS	35
3.1. Objetivo Geral	35
3.2. Objetivos específicos	35
4. MÉTODOS	36
4.1. Persistência ao tratamento dos indivíduos em uso dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde, Brasil	36
4.1.1. <i>Tipo de estudo</i>	36
4.1.2. <i>Pacientes</i>	36
4.1.3. <i>Acompanhamento</i>	37
4.1.4 <i>Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos</i>	37
4.1.5 <i>Análise estatística</i>	38
4.2 Efetividade, funcionalidade, qualidade de vida, segurança, persistência e gastos dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da artrite reumatoide no SUS, Minas Gerais, Brasil.	39
4.2.1 <i>Tipo de estudo</i>	39
4.2.2 <i>Pacientes e coleta de dados</i>	39

4.2.3 <i>Análise estatística</i>	42
4.3 Análise de custo-utilidade dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe no tratamento da artrite reumatoide.....	44
4.3.1 <i>Tipo de estudo e pacientes</i>	44
4.3.2 <i>Perpectiva do estudo e horizonte temporal</i>	44
4.3.4 <i>Análise de sensibilidade</i>	48
5. RESULTADOS	51
5.1. Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde, Brasil.....	51
5.1.1 <i>Características dos pacientes com artrite reumatoide</i>	51
5.1.2 <i>Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos</i>	52
5.1.3 <i>Fatores associados com a descontinuação dos MMCD biológicos</i>	57
5.2. Efetividade, funcionalidade, qualidade de vida, segurança, persistência e gastos dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da artrite reumatoide no SUS, Minas Gerais, Brasil.	58
5.2.1 <i>Participantes</i>	58
5.2.2 <i>Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação do tratamento com adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses de acompanhamento</i>	61
5.2.3 <i>Fatores associados com a descontinuação dos MMCD biológicos</i>	63
5.2.4 <i>Efetividade, funcionalidade e qualidade de vida em seis e 12 meses</i>	64
5.2.5 <i>Gastos para adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses de acompanhamento</i>	66
5.2.6 <i>Eventos adversos</i>	69
5.2.7 <i>Preditores do desfecho de efetividade medido pelo CDAI</i>	70
5.3. Análise de custo-utilidade dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe no tratamento da artrite reumatoide.....	71
5.3.1 <i>Evolução da coorte hipotética construída pelo modelo de Markov</i>	71
5.3.2 <i>Análise de custo-utilidade</i>	73
5.3.3 <i>Análise de sensibilidade</i>	74
6. DISCUSSÃO	79
7. CONCLUSÃO	88
8. REFERÊNCIAS	89
APÊNDICE 1	102
Artigo publicado na revista Expert Review of Clinical Pharmacology.....	102

APÊNDICE 2	111
Formulário de pesquisa.....	111

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações, podendo levar a destruição cartilágnea e óssea (LEE; WEINBLATT, 2001). É uma das doenças autoimunes mais comuns, afetando entre 0,3 e 1% da população mundial (OMS, 2018).

As terapias medicamentosas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) incluem os medicamentos sintomáticos (anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs - e corticoides) e os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, biológicos e alvo-específicos, além de outros imunossupressores como a azatioprina, a ciclosporina e a ciclofosfamida (BRASIL, 2017). Os MMCD biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular obtidas a partir de fluidos biológicos, tecidos de origem animal ou procedimentos biotecnológicos por meio de manipulação ou inserção de outro material genético (tecnologia do DNA recombinante) ou alteração dos genes (BRASIL, 2019).

Estes medicamentos são fornecidos pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) e pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), sendo os MMCD biológicos fornecidos pelo último Componente. O CEAF tem se consolidado como uma importante estratégia para a garantia do acesso a medicamentos no SUS, sendo sua principal característica a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso para todas as doenças contempladas. Assim, os medicamentos e outras tecnologias em saúde necessárias para garantir a integralidade são inseridos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) por meio das diferentes linhas de cuidado (BRASIL, 2009).

O primeiro PCDT da AR foi divulgado em 2002 e passou por atualizações até a sua última publicação em 2017 (BRASIL; 2002, 2006, 2013, 2015, 2017). O fornecimento dos MMCD biológicos iniciou-se em 2002 com o infliximabe (BRASIL, 2002). Em 2006 esse protocolo clínico foi atualizado e adalimumabe e etanercepte passaram a ser disponibilizados pelo Programa (BRASIL, 2006). Em 2013 houve uma nova atualização do PCDT da AR,

incorporando mais cinco MMCD biológicos (golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) (BRASIL, 2013). Em 2017 houve a última atualização do PCDT, com a inclusão de tofacitinibe, o primeiro MMCD sintético alvo específico (BRASIL, 2017).

Com o início do fornecimento dos MMCD biológicos, os gastos com os medicamentos dispensados pelo CEAF para o tratamento da AR cresceram (GOMES *et al.*, 2017). Em um contexto de escassez de recursos, a ferramenta de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é muito importante para subsidiar a tomada de decisão quanto à incorporação e monitoramento da utilização de tecnologias no sistema de saúde, além de orientar os profissionais de saúde e usuários em relação à segurança, aos benefícios e aos custos (BRASIL, 2010).

“A Avaliação de Tecnologias em Saúde é o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais do emprego das tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização” (BRASIL, 2010).

Dessa forma, busca-se garantir o princípio da integralidade do SUS, privilegiando a incorporação de novas tecnologias que se mostrem eficazes e seguras, cujos danos ou riscos não superem os seus benefícios e que não causem prejuízo para o atendimento de outros segmentos da população (BRASIL, 2010), além da manutenção no sistema de tecnologias comprovadamente custo-efetivas em um contexto de vida real (BRASIL, 2016).

Diante do exposto, esse estudo busca produzir informações que possam embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, realizando uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica dos MMCD biológicos para o tratamento da AR.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Artrite Reumatoide – Definição e características gerais

A AR é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. O processo inicia-se com a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculares e proliferação de células, com consequente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de *pannus* que levam à destruição articular, cartilágnea e óssea, durante a progressão da AR (LEE; WEINBLATT, 2001).

A etiopatogenia da AR não é completamente conhecida, entretanto, estudos sugerem que a doença é causada por fatores genéticos e ambientais. Um estudo epidemiológico baseado na população da Suécia demonstrou que a chance de o indivíduo desenvolver AR é maior para parentes de primeiro grau do que para parentes de segundo grau de pessoas acometidas (FRISELL *et al.*, 2013). Além disso, maiores taxas de concordância em gêmeos monozigóticos em comparação com gêmeos dizigóticos sugerem o envolvimento de fatores genéticos (SILMAN *et al.*, 1993). O antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês, *human leukocyte antigen*) é considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas, inclusive no Brasil (KOCHI; SUZUKI; YAMAMOTO, 2014; USNAYO *et al.*, 2011). Muitas exposições ambientais têm sido implicadas na susceptibilidade à AR. O tabagismo é o principal fator ambiental envolvido no risco da doença, respondendo por aproximadamente um em cada seis novos casos de AR. Outros fatores podem estar relacionados com o desenvolvimento da doença, como o consumo de álcool e as infecções seletivas que levam à doença periodontal (COOLES; ISAACS, 2011; HOOVESTOL; MIKULS, 2011).

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico variável, com períodos de melhora e outros de exacerbação dos sintomas articulares. A apresentação clínica da AR é caracterizada pelo acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações e ocorre principalmente nas

mãos e nos pés (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2009). A doença acarreta rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade, e manifestações extra-articulares, como quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos. Estas são mais observadas em pacientes com pior prognóstico da doença (fator reumatoide ou anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos positivos e presença de nódulos reumatoides) (GOELDNER *et al.*, 2011; TURESSON *et al.*, 2007).

2.2. Epidemiologia

A prevalência mundial estimada da AR é entre 0,3 e 1% (OMS, 2018). No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico, verificando uma prevalência de AR em adultos de 0,2 a 1% nas macrorregiões brasileiras. Esse achado foi confirmado por outro estudo realizado em Montes Claros (Minas Gerais) que observou uma prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença (MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004).

A incidência da AR aumenta com a idade e o maior pico é entre os 30 e 50 anos. O sexo feminino é o mais acometido pela doença, cerca de duas a três vezes em relação ao sexo masculino e, se não forem tratadas, 20 a 30% das pessoas com AR ficam permanentemente incapazes de realizar suas atividades após três anos do diagnóstico (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006; SOKKA, 2003). No Brasil, a prevalência da AR no sexo feminino é de aproximadamente 80,0% (DOS SANTOS *et al.*, 2016; TITTON *et al.*, 2011). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), após 10 anos de curso da doença 50% dos pacientes de países em desenvolvimento são incapazes de manter um trabalho de tempo integral (OMS, 2018; SOKKA, 2003). Pacientes com AR têm um aumento do risco de morte prematura de 50% e uma redução da expectativa de vida de três a dez anos, quando comparado com a população geral, principalmente devido as complicações cardiovasculares decorrentes da doença (MYASOEDOVA *et al.*, 2010).

2.3. Diagnóstico

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se a avaliação clínica e exames complementares (testes laboratoriais, de imagem ou histopatológico) conjuntamente (ALETAHA *et al.*, 2010; ARNETT *et al.*, 1988).

A classificação da AR era, em 1987, principalmente baseada nos critérios introduzidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, *American College of Rheumatology*). Nessa classificação, o diagnóstico da AR baseia-se na presença de, no mínimo, quatro entre sete critérios estabelecidos. Os critérios incluem presença de rigidez matinal prolongada, artrite em três ou mais áreas articulares, artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatoides, fator reumatoide sérico e alterações radiográficas (Quadro 1) (ARNETT *et al.*, 1988).

Quadro 1 - Critérios do ACR 1987 para classificação da AR

Critério	Definição
1) Rigidez matinal	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
2) Artrite de três ou mais áreas articulares	Ao menos três áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsfalangeanas)
3) Artrite das articulações das mãos	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais
4) Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
5) Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares
6) Fator reumatoide sérico positivo	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
7) Alterações radiográficas	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

Fonte: Arnett *et al.*, 1988

No entanto, a classificação ACR 1987 nem sempre identificava os casos de AR em estágios iniciais ou precoces (SARAUX *et al.*, 2013). Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de longa duração, que incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, dificultando o diagnóstico desses pacientes (BANAL *et al.*, 2009). Por isso, tornou-se necessário o estabelecimento de novos critérios de classificação para

a AR, enfocando a fase inicial da doença, surgindo novos critérios estabelecidos pelo ACR em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, *European League Against Rheumatism*) em 2010. Esses critérios baseiam-se no acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. Uma pontuação maior ou igual a seis classifica um paciente como tendo AR (Quadro 2) (ALETAHA *et al.*, 2010).

Quadro 2 - Critérios do ACR/EULAR 2010 para classificação da AR

Acometimento articular (0-5)	Pontuação
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5
Sorologia (0-3)	
FR negativo e ACPA negativo	0
FR ou ACPA positivo em baixos títulos	2
FR ou ACPA positivo em altos títulos	3
Duração dos sintomas (0-1)	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1
Provas de atividade inflamatória (0-1)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1

FR: fator reumatoide; ACPA: Anticorpo anti-peptídeo citrulinado; VHS: velocidade de hemossedimentação
 Fonte: Aletaha *et al.*, 2010

Os critérios classificatórios citados acima servem apenas como um guia, pois o diagnóstico clínico é extremamente complexo. Caso um paciente apresente uma história compatível com AR e erosões radiográficas típicas, pode-se proceder diretamente à classificação como AR, independente do preenchimento dos critérios (SMOLEN *et al.*, 2010a).

O período inicial da doença é considerado uma janela de oportunidade terapêutica, ou seja, um momento em que uma rápida e efetiva intervenção medicamentosa pode mudar o curso da doença em longo prazo, resultando em melhor controle clínico da doença, com a possibilidade de remissão sustentada da AR e com benefício na progressão radiográfica (FINCKH *et al.*, 2006; KLARENBECK *et al.*, 2010; MCINNES; O'DELL, 2010). Dados sugerem que há um período, aproximadamente dentro dos primeiros seis meses ou potencialmente um período ainda mais curto, em que o tratamento com MMCD leva a resultados significativamente

melhores a longo prazo (RAZA; FILER, 2015). Por isso, a Atenção Básica deve identificar a doença em seu estágio inicial e realizar o encaminhamento rápido e adequado para o atendimento especializado, o que é imprescindível para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (BRASIL, 2017).

2.4. Tratamento

O tratamento da AR deve ser baseado em uma decisão compartilhada entre o paciente e o reumatologista. A tomada de decisão compartilhada inclui a necessidade de informar o paciente sobre os riscos da doença e os benefícios de se atingir os estados de atividade da doença esperados, bem como os prós e contras das respectivas terapias (SMOLEN *et al.*, 2017). O paciente que entende sua condição e compreende a ação dos medicamentos, os métodos de prevenção de deformidades e o processo de reabilitação apresenta melhor evolução clínica (MASIERO *et al.*, 2007).

As terapias medicamentosas disponibilizadas pelo SUS incluem os medicamentos sintomáticos (AINEs e corticoides) e os MMCD sintéticos, biológicos e alvo-específicos, além de outros imunossupressores como a azatioprina, a ciclosporina e a ciclofosfamida (BRASIL, 2017). Os AINEs diminuem o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença, pois os MMCD não têm ação imediata. Também podem ser utilizados quando não se obtém o controle completo da atividade da doença e em reagudizações da AR (AMERICAN COLLEGE RHEUMATOLOGY, 2002). Doses baixas de corticoides podem ser utilizadas no início do tratamento, recomendando-se o uso pelo menor tempo possível, para diminuir a ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2017; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2017). Os corticoides melhoram o processo inflamatório e a dor, e há evidências para indicá-los como coadjuvantes na modificação do curso da doença, em associação com os MMCD (VAN EVERDINGEN *et al.*, 2002).

O tratamento da AR baseia-se principalmente no uso dos MMCD. Os MMCD formam duas classes principais: MMCD sintéticos e MMCD biológicos. Neste sentido, foi recentemente

proposta uma nova nomenclatura para os MMCD sintéticos que passou a ser composta pelos MMCD sintéticos convencionais (metotrexato, sulfasalazina e leflunomida) e os MMCD sintéticos alvo-específicos (tofacitinibe). Os cinco inibidores do fator de necrose tumoral (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), o bloqueador da coestimulação do linfócito T (abatacepte), o depletor de linfócito B (rituximabe) e o bloqueador do receptor interleucina-6 (tocilizumabe) fazem parte da classe dos MMCD biológicos (SMOLEN *et al.*, 2014) (Tabela 1). Os MMCD são caracterizados pela sua capacidade de reduzir sinais e sintomas, incapacidade funcional, comprometimento da qualidade de vida, incapacidade para o trabalho e progressão das lesões articulares (SMOLEN *et al.*, 2007). Devem ser indicados a partir da definição do diagnóstico de AR (BRASIL, 2017; FURST *et al.*, 2011; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2017).

Tabela 1 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCD biológicos.

Mecanismo de ação	MMCD biológicos	Forma farmacêutica	Esquema de Administração
Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)	Adalimumabe	Seringa 40 mg	40 mg SC 2 vezes/mês
	Certolizumabe	Seringa 200 mg	400 mg SC na semana 0, 2 e 4 e em seguida 400 mg SC/ mês
	Etanercepte	Frasco ampola 25 e 50 mg	50 mg SC/semana
	Infliximabe	Frasco ampola 100 mg	3 mg/kg IV na semana 0,2,6 e em seguida 3 mg/kg a cada 2 meses
	Golimumabe	Seringa 50 mg	50 mg SC/mês
Bloqueador da coestimulação do linfócito T	Abatacepte	Frasco ampola 250 mg	Pacientes com até 60 kg: 500 mg IV Pacientes 60-100 kg: 750 mg IV Pacientes acima 100 kg: 1.000 mg IV Nas semanas 0, 2, 4 e em seguida a cada mês
		Frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.	125 mg/SC, a cada semana (quatro vezes/mês)
Depletor de linfócito B	Rituximabe	Frasco ampola 500 mg	1000 mg IV, nos dias 0, 14 e em seguida a cada 6 meses a dose de 1000 mg IV nos dias 0 e 14
Bloqueador do receptor interleucina-6	Tocilizumabe	Frasco ampola 80 mg	8 mg/kg IV por mês. Dose máxima de 800 mg/mês

SC: subcutâneo; IV: intravenoso; mg: miligramas; Kg: quilograma; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

Os outros imunossupressores podem ser utilizados para as formas mais graves da AR. Essa classe de medicamentos possui evidência de múltiplos mecanismos imunológicos, mediando sinovite e outras manifestações extra-articulares da doença, como vasculite reumatoide e doença reumatoide do pulmão (MOTA *et al.*, 2012).

Sempre que necessário, o tratamento deve ser ajustado em avaliações clínicas frequentes. A meta a ser alcançada é a remissão, ou pelo menos a baixa atividade da doença, avaliada por índices compostos de atividade da doença (ICAD). Se não há melhora em até três meses ou a meta não for atingida em seis meses, o tratamento deve ser ajustado (SMOLEN *et al.*, 2017).

2.4.1. Tratamento no Brasil

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) do Ministério da Saúde, atualizado em 2017, estabelece a farmacoterapia da AR. Ele apresenta a estratégia terapêutica para o tratamento da AR em três etapas. Em qualquer das etapas discriminadas a seguir, prednisona ou prednisolona e AINE podem ser prescritos para controle sintomático, na menor dose e pelo menor tempo possível (BRASIL 2017).

A primeira etapa consiste no uso de MMCD sintéticos convencionais, como metotrexato, leflunomida ou sulfassalazina, devendo o metotrexato ser a primeira escolha. Em caso de falha da monoterapia inicial, ou seja, atividade de doença moderada ou alta após três meses de tratamento, recomenda-se a substituição do MMCD sintético convencional por outro MMCD sintético convencional ou a associação entre MMCD sintéticos convencionais. As associações de MMCD sintéticos convencionais recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. Os antimaláricos (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina) são indicados apenas para pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas) (BRASIL, 2017).

Após seis meses com pelo menos dois dos esquemas terapêuticos diferentes da primeira etapa, e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o uso de um MMCD biológico ou do tofacitinibe, sendo que qualquer que seja o escolhido deve ser utilizado em associação com metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a estes MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico ou com tofacitinibe (BRASIL, 2017).

Após pelo menos 06 meses de terapia combinada ou de monoterapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por 03 meses) ou tofacitinibe e na persistência da atividade de

doença moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada a substituição por um outro MMCD biológico ou tofacitinibe, caso este não tenha sido utilizado (BRASIL, 2017).

2.4.2. *Tratamento em outros países*

A Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) possuem guidelines de tratamento para AR (SMOLEN *et al.*, 2017; SINGH *et al.*, 2016).

A recomendação do tratamento da AR pela EULAR foi atualizada em 2016. Como primeira estratégia, recomenda-se o metotrexato (rápido escalonamento de dose para 25 mg/semana) mais glicocorticóide em curto prazo, visando uma melhora maior do que 50% na atividade da doença por um índice composto de atividade da doença (ICAD) dentro de três meses e a realização do alvo terapêutico dentro de seis meses. Se houver falha terapêutica, estratificação é recomendada. Para indivíduos sem marcadores prognósticos desfavoráveis, é sugerido mudar ou adicionar outro MMCD sintético convencional (mais glicocorticóide de curto prazo). Na presença de marcadores prognósticos desfavoráveis (autoanticorpos, alta atividade da doença, erosão precoce, falha com dois MMCD sintéticos convencionais), qualquer MMCD biológico ou inibidor de janus quinases deve ser adicionado ao MMCD sintético convencional. Se houver falha terapêutica ao esquema anterior, qualquer outro MMCD biológico ou MMCD sintético alvo-específico é recomendado. Se um paciente está em remissão sustentada, dose ou frequência da dose do MMCD biológico podem ser reduzidas (SMOLEN *et al.*, 2017).

A recomendação do Colégio Americano de Reumatologia foi publicada em 2015. A diretriz abrange o uso dos MMCD sintéticos convencionais, MMCD biológicos, MMCD sintéticos alvo-específicos e glicocorticóides na AR precoce (<6 meses) e estabelecida (≥ 6 meses). Os glicocorticóides devem ser utilizados, na menor dose e pelo menor tempo possível, em associação com o MMCD sintético convencional e/ou o MMCD biológico, quando o paciente está em crise ou quando a doença permanece em atividade alta ou moderada. Indivíduos com AR precoce, virgens de tratamento com MMCD, devem iniciar o tratamento com MMCD sintético convencional em monoterapia (preferencialmente o metotrexato). Se a atividade da doença

permanecer moderada ou alta mesmo com o uso do MMCD sintético convencional, deve-se usar uma combinação de MMCD sintéticos convencionais, ou um anti-TNF ou um não anti-TNF (todas as escolhas com ou sem o metotrexato e não há ordem de preferência). Caso a doença permaneça em atividade moderada ou alta, proceder ao algoritmo de tratamento da AR estabelecida. Indivíduos virgens de tratamento com MMCD na AR estabelecida devem iniciar o tratamento com MMCD sintético convencional em monoterapia (preferencialmente o metotrexato). Se a atividade da doença permanecer moderada ou alta, mesmo com o uso do MMCD sintético convencional, usar uma combinação de MMCD sintéticos convencionais, ou um anti-TNF, ou um não anti-TNF ou tofacitinibe (todas as escolhas com ou sem o metotrexato e não há ordem de preferência) (SINGH *et al.*, 2016). O guideline faz recomendações caso haja falha terapêutica em dois dos casos citados anteriormente:

- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada, mesmo com o uso de um anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou um segundo anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF ou tofacitinibe e se a falha terapêutica for com o anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou tofacitinibe (SINGH *et al.*, 2016).
- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada, mesmo com o uso de um não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar um anti-TNF ou tofacitinibe (SINGH *et al.*, 2016).

2.5. Índices compostos de atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida

Os ICADs devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento da AR (BRASIL, 2017). Os ICAD mais utilizados são o índice simplificado da atividade da doença (SDAI – do inglês, *Simplified disease activity index*), índice clínico de atividade da doença (CDAI – do inglês, *Clinical disease activity index*) e o escore de atividade da doença (DAS 28 – do inglês, *Disease Activity Score*). A funcionalidade pode ser avaliada pelo questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI – do inglês, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) e a qualidade de vida pelo *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D).

2.5.1. Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI)

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma dos seus componentes, de acordo com o Quadro 3. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0 a 86, e esse valor pode ser classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 3,3$ remissão; 2) ≤ 11 atividade leve; 3) ≤ 26 atividade moderada; e 4) > 26 alta atividade (ALETaha & SMOLEN, 2005).

Quadro 3 - Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI

Parâmetro	Medida
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	Escala Visual Analógica: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico	Escala visual analógica: 0 a 10
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/dL

mg: miligramas; dL: decilitros
 Fonte: Aletaha & Smolen, 2005

2.5.2. Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI)

O CDAI é um índice clínico de atividade da doença que utiliza quatro dos cinco parâmetros utilizados no SDAI, excetuando-se o laboratorial. Por isso, pode ser calculado em tempo real. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0-76, sendo que esse valor pode ser classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 2,8$ remissão; 2) ≤ 10 atividade leve; 3) ≤ 22 atividade moderada; e 4) > 22 alta atividade (ALETaha & SMOLEN, 2005).

2.5.3. Escore de Atividade da Doença (DAS 28)

O escore de atividade da doença (DAS 28) é um índice calculado por uma equação linear que inclui os seguintes critérios: número de articulações edemaciadas e/ou dolorosas (28

articulações: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente), avaliação da atividade da doença pelo paciente e velocidade de hemossedimentação (VHS). A remissão da AR é considerada quando o DAS 28 é menor do que 2,6. Também há valores de referência do DAS 28 para atividade da doença baixa, moderada e alta (Quadro 4) (PREVOO *et al.*, 1995). O DAS 28 também pode ser calculado utilizando a proteína C reativa (PCR), neste caso ele é denominado DAS 28 PCR.

Quadro 4 - Valores de referência para o SDAI, CDAI e DAS 28

Estado de atividade	DAS 28	SDAI	CDAI
Remissão	< 2,6	≤ 3,3	≤ 2,8
Atividade Leve	≤ 3,2	≤ 11,0	≤ 10,0
Atividade Moderada	≤ 5,1	≤ 26,0	≤ 22,0
Atividade alta	> 5,1	> 26,0	> 22,0

DAS: Escore de Atividade da Doença; SDAI: Índice Simplificado da Atividade da Doença; CDAI: Índice Clínico de Atividade da Doença.

2.5.4 *Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ-DI)*

O HAQ-DI avalia a capacidade funcional do paciente por meio de um questionário auto-administrável sobre capacidade funcional contendo 20 perguntas sobre atividades cotidianas e avalia a dificuldade em realizá-las. Essas perguntas são subdivididas em oito categorias (vestir-se, levantar-se, comer, andar, higienizar-se, alcançar, pegar e atividades habituais), associadas a dois componentes: o de utensílios para auxiliar as atividades e o de necessidade de ajuda de outras pessoas. Cada questão varia de zero (sem dificuldade) a três (incapaz de fazer) e o cálculo final é feito pela média da maior pontuação de cada categoria. Obtem-se uma pontuação que varia de zero a três e, quanto maior o valor, maior é o grau de comprometimento funcional do paciente (BRUCE & FRIES, 2003). Valores de HAQ-DI variando de zero a um indicam dificuldade leve a moderada; um a dois indicam dificuldade moderada a intensa; e valores de dois a três indicam dificuldade intensa a muito intensa. Valores de HAQ ≤ 0,5 são comparáveis com os da população geral (BRUCE & FRIES, 2003; PUNDER, 2012).

2.5.5 EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)

O questionário de saúde EQ-5D é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida, o qual identifica 243 possíveis estados de saúde, baseados em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor e desconforto e ansiedade e depressão, cada um desses itens com três alternativas cada. Ao final, é gerado um escore que pode variar de zero a um. Quanto maior o valor de EQ-5D, melhor a qualidade de vida (FERREIRA P, FERREIRA L & PEREIRA, 2013; EUROQoL GROUP, 1990).

2.6 Avaliação Econômica em Saúde

No Brasil, a saúde é um direito de todos os cidadãos e deve ser garantida pelo Estado mediante políticas econômicas e sociais (BRASIL, 1988). Nesse contexto está incluído o direito à assistência farmacêutica integral, que deve garantir o acesso a medicamentos essenciais seguros, eficazes e de qualidade (BRASIL 1988, 1990, 1998, 2004). A saúde, sendo um direito universal, necessita de uma adequada avaliação e planejamento para identificação de necessidades da população, definição de estratégias de promoção, prevenção e recuperação da saúde e, por fim, gerenciamento e priorização da alocação de recursos para as ações e serviços em saúde.

Nesse sentido, a epidemiologia tem sido utilizada desde o início do SUS como uma ferramenta útil para esse fim. No âmbito da assistência terapêutica, com a criação da CONITEC em 2011, além da comprovação da segurança, efetividade e qualidade dos medicamentos a serem disponibilizados no SUS, passou-se a avaliar a relação de custo-efetividade dos medicamentos, incorporando-se o aspecto econômico para a avaliação de novas tecnologias no SUS, antes restrita a aspectos clínicos e epidemiológicos. Portanto, acompanhando a tendência já observada em nível mundial, a avaliação econômica em saúde se tornou parte fundamental na avaliação de tecnologias em saúde (ATS), trazendo a discussão sobre a eficiência e a sustentabilidade dos sistemas universais de saúde (BRASIL, 2011).

Vários fatores influenciaram essa mudança legal e estrutural na ATS no Brasil. Pode-se destacar o envelhecimento da população, o aumento da carga de doença, devido principalmente às doenças crônicas, à maior oferta de tecnologias em saúde e a judicialização da saúde, os quais têm gerado impactos sobre os sistemas de saúde, pois cada vez se tem exigido mais recursos financeiros para ações e serviços em saúde, principalmente ligadas à alta complexidade, o que tem comprometido a sustentabilidade do orçamento da saúde (SILVA E.; SILVA M.; PEREIRA, 2016). Com isso, os sistemas de saúde precisam utilizar os recursos da forma mais eficiente e efetiva possível, diante dos recursos limitados. Por um lado, médicos querem que os seus pacientes recebam o melhor cuidado de saúde disponível e, por outro, os gestores públicos precisam administrar o sucessivo aumento dos custos (RASCATI, 2009).

Nesse sentido, a economia é uma ciência que se baseia na premissa da escassez e da escolha, em que os recursos são limitados e as demandas crescentes e concorrentes entre si, sendo aplicada a diversos setores, incluindo a saúde. Nesse contexto, como o setor saúde deve pautar as suas decisões sobre quais tratamentos devem ser oferecidos aos pacientes? Como decidir qual nova tecnologia, programas ou serviços devem ser adotados? (EDLIN *et al.*, 2016, ACURCIO, 2013). Assim, é apresentado um dos princípios da economia: o *tradeoff*. Esse termo define uma situação de escolha conflitante, isto é, quando uma ação econômica que visa à resolução de determinado problema impacta, inevitavelmente, em outros (MANKIWI, 2016).

Quando se tem a necessidade de se decidir por alguma alternativa, os tomadores de decisão e o setor de saúde são frequentemente restringidos por questões orçamentárias (EDLIN *et al.* 2016). Tem-se, portanto, a necessidade de maximizar os ganhos em saúde obtidos por meio do uso dos recursos disponíveis, e, para isto, a tomada de decisão deve apoiar-se em avaliações criteriosas que levem em consideração aspectos clínicos e econômicos. É nesse campo de atuação que se desenvolve a avaliação econômica em saúde, parte do campo das avaliações de tecnologias em saúde (VANNI *et al.*, 2009; DRUMOND, 2005).

As avaliações econômicas em saúde comparam diferentes alternativas, levando em consideração custos e resultados (consequências) para a saúde (DRUMMOND, 2005).

Baseiam-se no conceito de custo de oportunidade, ou seja, a aplicação de recursos em determinados programas e tecnologias implica a não provisão de outros programas ou tecnologias. Portanto, essas análises comparativas ponderam os custos dos recursos aplicados e dos resultados obtidos em termos de saúde, ajudando nas decisões sobre a priorização de intervenções e a alocação de recursos (BRASIL, 2014).

Existem quatro tipos de avaliações econômicas: análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo benefício. Os quatro tipos de estudos medem os custos em unidade monetária, a diferença está na avaliação da efetividade (ACURCIO, 2013; RASCATI, 2009).

Na análise de custo-minimização assume-se que os resultados das intervenções a serem comparadas são equivalentes, logo, somente os custos são levados em consideração. A análise de custo-benefício é a única que avalia os benefícios em termos monetários. A análise de custo-efetividade mede resultados em unidades naturais, como por exemplo, mortalidade (anos de vida ganho), níveis de colesterol, glicemia, entre outros. A análise de custo-utilidade mede resultados baseados em anos de vida ganho ajustados por pesos de “utilidade”, que podem variar de 1,0 (saúde perfeita) a 0,0 (morte). Os pesos de “utilidade” incorporam as preferências do paciente e da sociedade para estados de saúde específicos. Alguns pesquisadores consideram a análise de custo-utilidade como sendo um aprimoramento da análise de custo-efetividade (Quadro 5) (RASCATI, 2009).

Quadro 5 – Tipos de avaliações econômicas

Tipos	Custos	Desfechos em saúde	Vantagens	Desvantagens
Custo-minimização	Monetários	Espera-se desempenho igual das intervenções comparadas ^a	Praticidade, pois necessita apenas mensurar custos.	Aplicabilidade limitada, visto serem raras as intervenções com desfechos em saúde idênticos.
Custo-benefício	Monetários	Monetários	Facilita ^a comparação de vários estudos, pois todos são mensurados na mesma unidade de valor.	Difícil valorar monetariamente os desfechos em saúde.
Custo-efetividade	Monetários	Anos de vida ganhos; dias de incapacidade evitados	Utiliza desfechos concretos da prática clínica.	Comparação dos estudos restrita a desfechos unidimensionais e comuns aos estudos.
Custo-utilidade	Monetários	Utilidade ^b	Considera efeitos na mortalidade e na morbidade ^b .	Eventuais problemas de validação dos instrumentos para mensuração de utilidade.

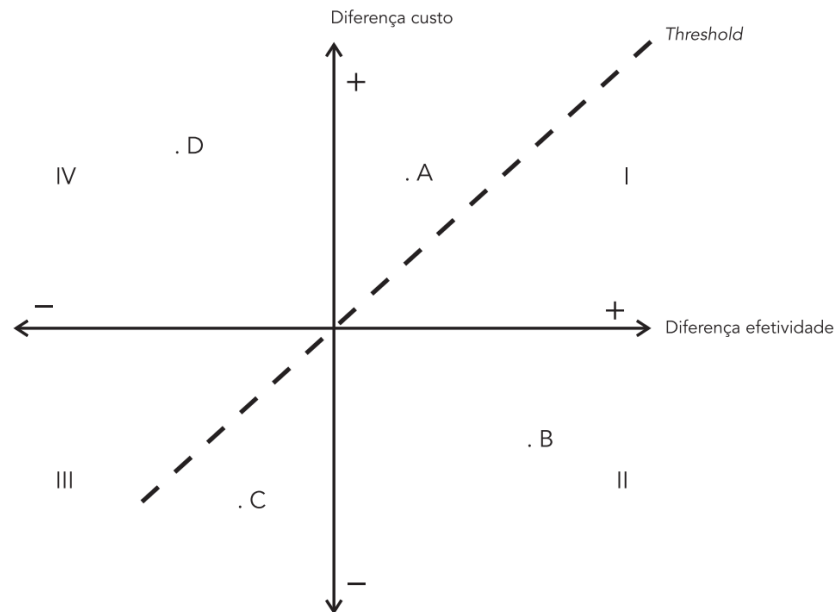
Notas: ^a Por exemplo, um mesmo desempenho entre medicamento genérico e de referência. ^b Normalmente é aferida por meio de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, quality-adjusted life years) ou anos de vida ajustados pela incapacidade (DALY, disability-adjusted life years).

Fonte: Silva *et al.*, 2016

A análise de custo-utilidade permite calcular a razão de custo-utilidade incremental (RCUI). Assim, é possível verificar o custo por unidade de benefício que se obtém ao se mudar de um tratamento para outro. A RCUI é calculada dividindo-se a diferença dos custos pela diferença dos benefícios (anos de vida ajustados pela qualidade - AVAQ) (ACURCIO, 2013).

Quando se compara o custo e a utilidade de uma nova intervenção com uma intervenção já existente, quatro cenários são observados (Figura 1). Uma nova intervenção situada no quadrante II é mais efetiva e mais barata, sendo assim, diz-se que a nova intervenção domina a existente. No quadrante IV, ocorre o oposto, a nova intervenção é dominada por ser menos efetiva e mais cara. No quadrante I, a nova intervenção é mais cara, mas também mais efetiva, sendo este o cenário mais frequentemente encontrado. No quadrante III (alternativa menos efetiva e mais barata), assim como no quadrante I, não há intervenção claramente dominante, sendo necessário considerarmos a RCUI (ACURCIO, 2013; VANNI *et al.*, 2009).

Figura 1 – Plano de custo-efetividade



Nota: Δ Custo e Δ Efetividade são as diferenças de custos e efetividades entre as intervenções em saúde, respectivamente. λ , *threshold*, é o valor aceito pelo ganho adicional de efetividade. "A", "B", "C", e "D" são exemplos de novas intervenções.

Fonte: Vanni *et al.*, 2009

A decisão de escolher a nova intervenção depende do valor que a sociedade está disposta a pagar por este ganho adicional em saúde (*threshold* ou λ). Qualquer nova intervenção que se situe à direita do *threshold* no plano de custo-efetividade é considerada custo-efetiva e deveria ser adotada, pois representa um melhor uso para os recursos quando comparado à intervenção vigente (VANNI *et al.*, 2009).

Ressalta-se que essas avaliações são realizadas em condições de incerteza. Nesse sentido, a análise de sensibilidade é parte fundamental de qualquer avaliação econômica em saúde. O tipo de incerteza mais frequentemente citado é a relacionada aos valores das variáveis utilizadas no modelo (incerteza de parâmetros), os quais usualmente são oriundos de amostras e estão associados a uma margem de erro em relação ao real valor do parâmetro populacional. Existem ainda dois outros tipos de incerteza: a relacionada à estrutura do modelo (isto é, modo de construção da árvore de decisão ou do modelo de Markov) e a relacionada a aspectos

metodológicos, que diz respeito a decisões sobre abordagens analíticas utilizadas (RIBEIRO et al., 2016).

Dois métodos de análise de sensibilidade são utilizados em estudos de custo-utilidade: análise determinística e análise probabilística. Na análise determinística, pode ser realizada uma análise univariada, em que se avalia um parâmetro por vez do modelo econômico, alterando o seu valor dentro de um intervalo pré-especificado, geralmente intervalo de confiança 95%. Também pode ser realizada uma análise multivariada em que ocorre a variação de mais de um parâmetro simultaneamente. Por sua vez, a análise probabilística é capaz de levar em conta todos os parâmetros do modelo de uma única vez. O valor de cada parâmetro é escolhido de maneira aleatória, respeitando a distribuição estatística que corresponde à natureza de cada parâmetro. Além disso, centenas ou milhares de simulações são realizadas com as possíveis combinações de valores. A análise determinística nos mostra a sensibilidade do modelo a parâmetros específicos, já a análise probabilística revela a robustez global do modelo (RIVEROS et al.; 2016; DRUMOND, 2015; VANNI, 2009).

As avaliações econômicas são muito importantes na avaliação de tecnologias usadas para tratar doenças como a AR, que possui um caráter crônico e progressivo, podendo levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida, além de resultar em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos diretos e indiretos (BOMBARDIER *et al.*, 2012; GOMES *et al.*, 2017; HAMURYUDAN V. *et al.*, 2016). Com o início do fornecimento dos MMCD biológicos, os gastos com os medicamentos dispensados pelo CEAF para o tratamento da AR cresceram (GOMES *et al.*, 2017). Dessa forma, as avaliações econômicas são ferramentas que podem ajudar a subsidiar a tomada de decisão quanto à incorporação e monitoramento da utilização de tecnologias no sistema de saúde (BRASIL, 2010).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Realizar uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica dos MMCD biológicos para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide na perspectiva do SUS.

3.2. Objetivos específicos

Avaliar a persistência dos indivíduos e o tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos no Brasil.

Avaliar a efetividade, a funcionalidade, a qualidade de vida, a segurança, a persistência e os gastos do tratamento da AR com os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Realizar uma análise de custo-utilidade comparando os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe.

4. MÉTODOS

4.1. Persistência ao tratamento dos indivíduos em uso dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde, Brasil

4.1.1. Tipo de estudo

Trata-se de uma coorte histórica dos usuários do SUS, que iniciaram o tratamento da AR no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2014.

Foi construída uma base de dados, de âmbito nacional, a partir de três bancos de dados administrativos do Departamento de Informática do SUS: o Sistema de Informação Ambulatorial, o Sistema de Informação sobre Mortalidade e o Sistema de Informação Hospitalar. Os registros de um mesmo paciente foram relacionados por meio das técnicas de relacionamento determinístico e probabilístico, que permitem encontrar registros diferentes de um mesmo paciente em bases de dados distintas ou em uma mesma base. Esse banco de dados integra dados de saúde do SUS, incluindo todos os 26 estados brasileiros e o Distrito Federal (GUERRA JUNIOR *et al.*, 2018).

4.1.2. Pacientes

Foram incluídos na coorte todos os pacientes com diagnóstico de AR e pelo menos 18 anos, que usaram o primeiro MMCD biológico entre 2006 e 2014. Os seguintes códigos, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças 10ª Versão, foram identificados na coorte: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0. Os MMCD biológicos disponíveis no SUS foram adalimumabe 40 mg, etanercepte 25 e 50 mg, infliximabe 100 mg, golimumabe 50 mg, certolizumabe 200 mg, abatacepte 250 mg, tocilizumabe 80 mg e

rituximabe 500 mg. O rituximabe foi excluído da análise, pois de acordo com o PCDT, recomenda-se sua utilização a cada seis ou mais meses, conforme avaliação de atividade de doença pelo índice composto de atividade da doença (ICAD). Logo, para minimizar vieses, este medicamento não foi avaliado.

4.1.3. Acompanhamento

A data de entrada na coorte foi definida como a primeira data de dispensação do MMCD biológico. Foram considerados dois períodos de entrada na coorte, devido a atualização do PCDT de 2013 que incluiu mais cinco MMCD biológicos para o tratamento da AR. O primeiro período compreendeu janeiro de 2006 a maio de 2013, incluindo adalimumabe, etanercepte e infliximabe na análise; o segundo período foi de junho de 2013 a dezembro de 2014, compreendendo certolizumabe, golimumabe, tocilizumabe e abatacepte, além dos biológicos já incluídos no primeiro período. Todos os pacientes foram acompanhados até a data de óbito, a data final do acompanhamento ou a data final da coorte.

4.1.4 Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos

A persistência ao tratamento foi definida como a duração do tempo entre o início e a descontinuação da terapia. A descontinuação da terapia foi considerada como a ausência de dispensação do medicamento após 90 dias da última data da prescrição de fornecimento, período correspondente à renovação do tratamento. Após a primeira dispensação do medicamento, o paciente deve renovar seu pedido a cada três meses, apresentando uma prescrição e um laudo de solicitação de medicamento. Assim, foi possível verificar a proporção de indivíduos persistentes em uso dos MMCD biológicos.

O tempo até a descontinuação do medicamento foi calculado como o tempo entre a primeira e a última dispensação, acrescido de um período de carência (posse do medicamento) de 30 dias para todos os medicamentos, com exceção do infliximabe. O período de carência do infliximabe

foi considerado 30 dias na fase de indução e 60 dias na fase de manutenção. Este medicamento é o único que é dispensado a cada 60 dias devido a sua dose de manutenção, os outros medicamentos são dispensados a cada 30 dias.

A proporção de indivíduos persistentes e o tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos foram avaliados em 12 meses de acompanhamento. Além disso, foram verificados os fatores associados com a persistência em 12 meses.

4.1.5 Análise estatística

Foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências para as variáveis categóricas e média e desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas.

Foram realizadas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para verificar o tempo até a descontinuação do tratamento, ou seja, a perda de persistência dos tratamentos com biológicos em 12 meses. O teste de log-rank foi utilizado para verificar se houve diferenças entre os grupos para o desfecho persistência.

A análise de sensibilidade foi realizada por meio do pareamento por escore de propensão (*propensity score matching*) para controlar possíveis fatores de confusão que poderiam influenciar no início do tratamento com um MMCD biológico específico. Idade, sexo, região de residência e coeficiente de Gini foram pareados. Foi empregado um método de correspondência de escore de propensão de 1:1, em que pacientes não selecionados como uma correspondência são descartados de análises subsequentes. O coeficiente de Gini é uma medida de desigualdade social, sendo que zero corresponde à completa igualdade e um corresponde à completa desigualdade. Também tem sido utilizada como uma “proxy” de desigualdade social e de desigualdade em saúde (BÖCKERMAN *et al.*, 2009; JUTZ, 2015).

A regressão pelo modelo de riscos proporcionais de cox foi utilizada para verificar as variáveis associadas de forma independente com o tempo até a descontinuação do tratamento. As variáveis independentes incluídas no modelo foram idade, sexo, região de residência, medicamento e coeficiente de Gini. Adotou-se um nível de significância de 5% para a análise multivariada. A análise foi desenvolvida no software Stata® (Statistics/Data Analysis) versão 15.0.

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa / Comitê de Ética Independente da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), pelas avaliações ETIC 0069.0.203.000-1 e CAAE 44121315.2.0000.5149.

4.2 Efetividade, funcionalidade, qualidade de vida, segurança, persistência e gastos dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da artrite reumatoide no SUS, Minas Gerais, Brasil.

4.2.1 Tipo de estudo

Foi realizada uma coorte prospectiva dos pacientes em uso dos MMCD biológicos adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da AR na Superintendência Regional de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

4.2.2 Pacientes e coleta de dados

Foram selecionados indivíduos com diagnóstico de AR classificados segundo os critérios do ACR 1987 ou ACR/EULAR 2010 em uso de adalimumabe 40 mg, etanercepte 25 e 50 mg e, golimumabe 50 mg. Os outros MMCD biológicos disponibilizados no SUS não foram avaliados devido ao pequeno número de pacientes em uso destes medicamentos neste estudo.

A data da primeira dispensação foi definida como o primeiro dia de inclusão na coorte, uma vez que os pacientes precisam ter seu tratamento aprovado pela Secretaria de Estado de Saúde antes que possam receber qualquer medicamento. O período de entrada na coorte foi de março de 2011 a julho de 2017. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos um ano e as entrevistas foram realizadas no início, em seis e em 12 meses.

Foi desenvolvido um formulário de pesquisa padronizado (APÊNDICE 2) para investigação sobre a utilização de medicamentos, eventos adversos, índice composto de atividade da doença, funcionalidade e avaliação da qualidade de vida. Os formulários de pesquisa foram testados para determinar e abordar problemas específicos, tais como a formulação das perguntas, a ordenação e o layout do formulário.

As entrevistas dos pacientes foram realizadas face a face na farmácia da Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, a qual atende a uma população superior a cinco milhões de habitantes, distribuídos em 39 municípios. As entrevistas foram feitas em três momentos e foram conduzidas por estudantes de graduação e pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pesquisadores receberam treinamento de reumatologistas em todos os aspectos pertinentes ao manejo de pacientes com AR. A primeira entrevista foi realizada na primeira dispensação do tratamento para AR, a segunda aos seis meses da primeira entrevista e a terceira aos seis meses após a segunda entrevista.

Na primeira entrevista foram coletadas as características sociodemográficas (sexo, raça, escolaridade, estado civil) e clínicas (medicamentos prévios). Os medicamentos em uso, o Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI), o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ), o EuroQol-5 dimensões (Eq-5D) e a segurança foram avaliados no início e, posteriormente, aos seis e 12 meses.

A efetividade, medida pelo CDAI, avaliou as articulações dolorosas e edemaciadas e a atividade da doença pelo paciente e pelo pesquisador. O escore pode variar de 0-76, sendo: remissão \leq

2,8; atividade leve ≤ 10 ; atividade moderada ≤ 22 e atividade alta > 22 (ALETAHA; SMOLEN, 2005). Os MMCD biológicos foram considerados efetivos quando o paciente atingiu remissão ou baixa atividade da doença e não efetivos quando permaneceram em atividade moderada ou alta. Além disso, foi investigada a associação entre as características sociodemográficas e clínicas com a atividade da doença medida pelo CDAI.

A funcionalidade, medida pelo HAQ, avaliou a capacidade funcional do paciente por meio de um questionário auto-administrável contendo 20 perguntas sobre a dificuldade em realizar atividades cotidianas. Assim foi possível obter uma pontuação que variou de zero a três, sendo que quanto maior o valor, maior é o grau de comprometimento funcional do paciente. Valores de HAQ-DI variando de zero a um indicam dificuldade leve a moderada; um a dois indicam dificuldade moderada a intensa; e valores de dois a três indicam dificuldade intensa a muito intensa. Valores de HAQ $\leq 0,5$ são comparáveis com a população geral (BRUCE; FRIES, 2003).

A qualidade de vida, medida pelo Eq-5D, avaliou cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, além de uma escala visual analógica do estado de saúde. Ao final, foi gerado um escore que pode variar de zero a um. Quanto maior o valor de EQ-5D melhor a qualidade de vida (EUROQOL GROUP, 1990).

A segurança foi avaliada pelo relato do paciente quando algum evento adverso relacionado ao MMCD biológico foi diagnosticado pelo médico.

Além disso, a persistência dos indivíduos, o tempo até a descontinuação e o gasto com os MMCD biológicos adalimumabe, etanercepte e golimumabe, em seis e 12 meses de acompanhamento, foram verificados.

A persistência ao tratamento foi definida como a duração do tempo entre o início até a descontinuação da terapia verificada no Sistema Integrado de Gestão em Saúde (SIGS) e/ou no Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF). A descontinuação da terapia foi considerada como a ausência de dispensação do medicamento após 90 dias da última data da prescrição de fornecimento; quando o laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamento (LME) precisa ser renovado para a continuação da dispensação do medicamento. Assim, foi possível verificar a proporção de indivíduos persistentes em uso dos MMCD biológicos. O tempo até a descontinuação do MMCD biológico foi calculado como o tempo entre a primeira e a última dispensação, acrescido de um período de carência (posse do medicamento) de 30 dias. A proporção de indivíduos persistentes e o tempo até a descontinuação do MMCD biológico foram avaliados em seis e 12 meses de acompanhamento. Também foram verificados os fatores associados com a persistência.

Para verificar o gasto dos pacientes, foram identificados os pacientes em uso dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe com suas respectivas doses no SIGS e/ou SIGAF. Foi mensurado, para cada paciente, a quantidade dispensada pelo CEAF em seis e 12 meses de acompanhamento. O valor unitário gasto para cada MMCD biológico foi solicitado ao órgão federal, por meio do Portal da Transparência, para o período de 2011 a 2018. Dessa forma, foi possível calcular o gasto médio para cada medicamento. O gasto foi estratificado em dois períodos, devido à inclusão do golimumabe em 2013 e a diferença de preço dos medicamentos entre esses dois períodos. O primeiro período compreendeu março de 2011 a maio de 2013, incluindo adalimumabe e etanercepte; o segundo período foi de junho de 2013 a julho de 2017, compreendendo adalimumabe, etanercepte e golimumabe. Além disso, foi verificado o gasto por estado de saúde dos indivíduos (remissão/atividade leve, atividade moderada/atividade alta e descontinuação do MMCD biológico).

4.2.3 Análise estatística

Foram utilizadas a distribuição de frequências para as variáveis categóricas e a média e o desvio padrão (DP) para as variáveis contínuas.

As variáveis contínuas foram comparadas usando ANOVA com ajuste de bonferroni e o qui-quadrado de Pearson foi utilizado para as variáveis categóricas. Foi utilizado o teste t de Student pareado para verificar diferenças entre as médias da medida de atividade da doença (CDAI), funcionalidade (HAQ) e qualidade de vida (EQ-5D) entre o início do acompanhamento e as entrevistas subsequentes.

Na análise bivariada foi utilizado o qui-quadrado de Pearson para verificar a relação da efetividade medida pelo CDAI e as variáveis sociodemográficas (idade, sexo, escolaridade, estado civil e raça) e clínicas (tempo da doença, tipo de medicamento, Eq-5D e HAQ). Na análise multivariada utilizou-se a regressão logbinomial para as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ na análise bivariada.

Foram elaboradas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para verificar o tempo até a descontinuação do tratamento, ou seja, a perda de persistência dos tratamentos com MMCD biológicos, em seis e 12 meses. O teste de log-rank foi utilizado para comparar a persistência na terapia entre os grupos do estudo.

A análise de sobrevida de Cox foi utilizada para verificar as variáveis associadas de forma independente com o tempo até a descontinuação do tratamento em 12 meses. As variáveis independentes incluídas no modelo foram idade, sexo, escolaridade, estado civil, raça, tempo da doença, tipo de medicamento, CDAI, Eq-5D e HAQ. Adotou-se um nível de significância de 5% para a análise multivariada.

Os dados foram apresentados após a análise por intenção de tratar, em que foi realizada a imputação múltipla dos dados ausentes nas medidas clínicas por meio do método de *Predictive Mean Matching* ($m=10$; $knn=3$). Este método considera que a amostra possui um padrão monotônico na perda dos dados, ou seja, a perda de seguimento do paciente em seis meses implica na ausência do mesmo aos 12 meses. Os dados foram imputados com base nas variáveis preditoras de perda de dados no início do acompanhamento.

As análises também foram realizadas para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico. As análises foram desenvolvidas no software Stata® (Statistics/Data Analysis) versão 15.0.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) sob nº 0069.0.203.000-11..

4.3 Análise de custo-utilidade dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe no tratamento da artrite reumatoide

4.3.1 Tipo de estudo e pacientes

Foi realizada uma análise de custo-utilidade dos MMCD biológicos adalimumabe 40 mg, etanercepte 50 mg e, golimumabe 50 mg. Os pacientes incluídos foram os diagnosticados com AR pelos critérios ACR 1987 e/ou ACR/EULAR 2010. Os parâmetros para este estudo foram obtidos na coorte prospectiva realizada na Superintendência Regional de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Os pacientes foram selecionados na coorte seguindo os critérios propostos pelo PCDT de AR, em que os pacientes só podem iniciar o tratamento com MMCD biológicos, se permanecerem em atividade alta ou moderada da doença, após seis meses com pelo menos dois esquemas diferentes de MMCD sintéticos convencionais. A dose de 50 mg foi padronizada para o etanercepte por ter sido a mais utilizada pelos pacientes na coorte. Além disso, o custo do tratamento no Brasil foi o mesmo para ambas as apresentações.

4.3.2 Perspectiva do estudo e horizonte temporal

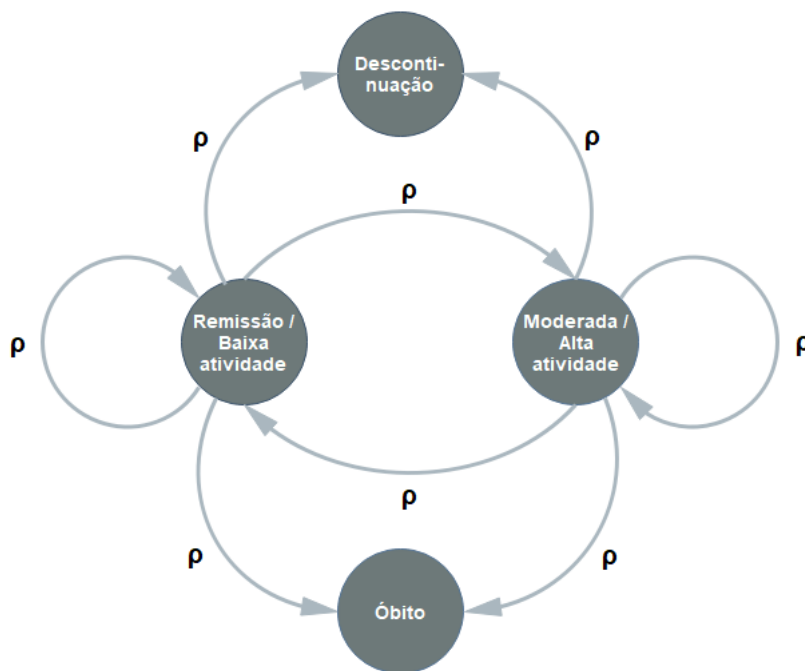
A perspectiva do estudo foi a do SUS e o horizonte temporal foi de cinco anos. Esse horizonte temporal foi proposto, pois a literatura indica que as terapias biológicas, de forma geral, perdem a efetividade ao longo do tempo (ACURCIO *et al.*, 2016; STRAND *et al.*, 2017).

4.3.3 Modelo econômico e coleta de dados

Foi utilizado o modelo de Markov com a construção de uma coorte hipotética e ciclos de seis meses.

Os estados de saúde considerados foram: pacientes em remissão/atividade leve da doença ($CDAI \leq 10$), pacientes em atividade moderada/atividade alta da doença ($CDAI > 10$), pacientes que descontinuaram o medicamento e óbito (Figura 2).

Figura 2 - Modelo econômico baseado em cadeias de Markov.



ρ = probabilidades de transição

Para elaboração da análise de custo-utilidade, foram coletados dados das probabilidades de transição dos estados de saúde por meio da efetividade (estados de remissão/atividade leve e atividade moderada/alta dos pacientes em tratamento com MMCD biológico) e da persistência (estado de descontinuação no tratamento). Além disso, foram obtidos os dados de custo e utilidade para cada MMCD biológico.

Foram considerados dois cenários de análise: a) cenário base (incluiu todos os pacientes em uso do MMCD biológico, independente se já utilizaram ou não algum MMCD biológico previamente) (Tabela 2) e b) cenário alternativo (pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico) (Tabela 3).

Tabela 2 - Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico para o cenário base.

Probabilidades de Transição		Média		
<i>De</i>	<i>Para</i>	ADA	ETA	GOL
Atividade moderada/alta	Remissão/atividade leve	0,342	0,276	0,283
Atividade moderada/alta	Atividade moderada/alta	0,492	0,553	0,590
Atividade moderada/alta	Descontinuação	0,167	0,171	0,127
Atividade moderada/alta	Óbito	Tábua de vida	Tábua de vida	Tábua de vida
Remissão/atividade leve	Remissão/atividade leve	0,466	0,509	0,511
Remissão/atividade leve	Atividade moderada/alta	0,366	0,285	0,328
Remissão/atividade leve	Descontinuação	0,168	0,206	0,161
Remissão/atividade leve	Óbito	Tábua de vida	Tábua de vida	Tábua de vida
Custos (com agentes anti-TNF) em reais		ADA	ETA	GOL
Remissão/atividade leve		R\$ 9.978,22	R\$ 9.995,07	R\$ 8.832,09
Atividade moderada/alta		R\$ 10.125,46	R\$ 9.478,70	R\$ 8.608,87
Descontinuação		R\$ 6.263,96	R\$ 6.200,00	R\$ 4.528,29
Utilidade		ADA	ETA	GOL
Remissão/atividade leve		0,808	0,832	0,784
Atividade moderada/alta		0,641	0,623	0,642
Descontinuação		0,589	0,589	0,589

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, GOL: golimumabe

Tabela 3 - Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico para o cenário alternativo.

Probabilidades de Transição				
<i>De</i>	<i>Para</i>	ADA	ETA	GOL
Atividade moderada/alta	Remissão/atividade leve	0,331	0,291	0,227
Atividade moderada/alta	Atividade moderada/alta	0,488	0,538	0,643
Atividade moderada/alta	Descontinuação	0,182	0,170	0,130
Atividade moderada/alta	Óbito	Tábua de vida	Tábua de vida	Tábua de vida
Remissão/atividade leve	Remissão/atividade leve	0,493	0,482	0,600
Remissão/atividade leve	Atividade moderada/alta	0,346	0,313	0,200
Remissão/atividade leve	Descontinuação	0,161	0,205	0,200
Remissão/atividade leve	Óbito	Tábua de vida	Tábua de vida	Tábua de vida
Custos (com agentes anti-TNF) em reais		ADA	ETA	GOL
Remissão/atividade leve		R\$ 10.063,24	R\$ 10.020,30	R\$ 9.006,08
Atividade moderada/alta		R\$ 10.224,53	R\$ 9.470,08	R\$ 8.798,92
Descontinuação		R\$ 6.385,90	R\$ 5.973,44	R\$ 4.964,15
Utilidade		ADA	ETA	GOL
Remissão/atividade leve		0,802	0,821	0,779
Atividade moderada/alta		0,641	0,611	0,630
Descontinuação		0,582	0,582	0,582

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, GOL: golimumabe

Os pressupostos assumidos para o modelo foram:

- a) Todos os pacientes iniciaram em atividade moderada ou alta pelo CDAI;
- b) Os estados de saúde de descontinuação e óbito foram considerados absorventes;
- c) Os pacientes que descontinuaram o tratamento não poderiam retornar ao mesmo MMCD biológico.
- d) A troca e a interrupção do tratamento foram consideradas como descontinuação do MMCD biológico.
- e) As probabilidades de transição e utilidades de pacientes em atividade leve ou remissão para outros estados de atividade da doença foram consideradas como a probabilidade de transição pelo CDAI de seis para 12 meses, uma vez que esse estado de saúde aparece pela primeira vez em seis meses de acompanhamento, já que todos os pacientes iniciaram em atividade moderada ou alta.
- f) A utilidade dos indivíduos que descontinuaram o tratamento foi considerada como a utilidade média geral do início do acompanhamento.

Os custos e os benefícios em saúde foram descontados pelo seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto de 5%, conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014), para análises com horizonte temporal superior a um ano de tratamento.

4.3.4 Análise de sensibilidade

Parâmetros de incerteza foram abordados por meio de análises de sensibilidade determinística e probabilística. Na análise de sensibilidade determinística, as medidas de utilidade, os custos com os MMCD biológicos e a taxa de desconto foram variados entre o mínimo e o máximo com base no intervalo de confiança de 95% (Tabela 4). Os resultados foram apresentados por meio do gráfico de tornado. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada por meio de simulação de Monte Carlo. Para os parâmetros de utilidade foi utilizada a distribuição beta e

para os parâmetros de custo, foi utilizada a distribuição gama (EDLIN *et al.*, 2016; RIVEROS, 2016).

A análise econômica foi realizada no programa TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

Tabela 4 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística para o cenário base e o cenário alternativo.

CENÁRIO BASE						
Parâmetros no modelo	ADA		ETA		GOL	
Custos em reais	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Remissão/atividade leve	R\$ 8.863,75	R\$ 11.092,69	R\$ 9.397,27	R\$ 10.592,86	R\$ 8.442,14	R\$ 9.222,05
Atividade moderada/alta	R\$ 9.416,82	R\$ 10.834,10	R\$ 9.041,84	R\$ 9.915,57	R\$ 8.321,48	R\$ 8.896,27
Descontinuação	R\$ 4.789,00	R\$ 7.738,91	R\$ 4.232,27	R\$ 8.167,73	R\$ 3.113,61	R\$ 5.942,98
Utilidade						
Remissão/atividade leve	0,774	0,842	0,787	0,876	0,725	0,843
Atividade moderada/alta	0,617	0,665	0,592	0,653	0,600	0,684
Descontinuação	0,571	0,607	0,571	0,607	0,571	0,607
CENÁRIO ALTERNATIVO						
Parâmetros no modelo	ADA		ETA		GOL	
Custos em reais	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo	Mínimo	Máximo
Remissão/atividade leve	R\$ 8.817,80	R\$ 11.308,68	R\$ 9.368,72	R\$ 10.671,89	R\$ 8.488,37	R\$ 9.523,80
Atividade moderada/alta	R\$ 9.463,32	R\$ 10.985,73	R\$ 8.980,14	R\$ 9.960,02	R\$ 8.532,28	R\$ 9.065,57
Descontinuação	R\$ 4.793,54	R\$ 7.978,27	R\$ 3.543,93	R\$ 8.402,95	R\$ 2.944,94	R\$ 6.983,35
Utilidade						
Remissão/atividade leve	0,766	0,839	0,774	0,867	0,696	0,862
Atividade moderada/alta	0,616	0,667	0,578	0,645	0,581	0,679
Descontinuação	0,563	0,602	0,563	0,602	0,563	0,602

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, GOL: golimumabe

5. RESULTADOS

5.1. Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde, Brasil

5.1.1. Características dos pacientes com artrite reumatoide

Uma população composta por 66.787 indivíduos com AR iniciou a primeira linha dos MMCD biológicos e completou um ano de acompanhamento. A maioria dos indivíduos era do sexo feminino (77,49%), morava na região sudeste (60,24%) e no estado de São Paulo (41,97%). A média de idade foi de 50,13 anos [desvio padrão - DP (13,37)] e 52,95% dos pacientes tinham entre 46 e 65 anos. O coeficiente de Gini foi de 0,54 (DP 0,07). Os MMCD biológicos mais utilizados foram adalimumabe (46,08%) e etanercepte (29,93%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Perfil dos pacientes com AR em uso dos MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde Brasileiro

Características	Total (n=66.787)	Primeiro período[†] (n=50.269)	Segundo período[‡] (n=16.518)
Feminino n (%)	51.756 (77,49)	38.324 (76,24)	13.432 (81,32)
Idade - média (DP)	50,13 (13,37)	49,61 (13,37)	51,74 (13,24)
Idade n (%)			
18 - 25 anos	2.643 (3,96)	2.133 (4,24)	510 (3,09)
26 - 35 anos	7.796 (11,67)	6.127 (12,19)	1.669 (10,10)
36 - 45 anos	12.792 (19,15)	10.014 (19,92)	2.778 (16,82)
46 - 55 anos	19.696 (29,49)	14.914 (29,67)	4.782 (28,95)
56 - 65 anos	15.669 (23,46)	11.320 (22,52)	4.349 (26,33)
> 65 anos	8.191 (12,26)	5.761 (11,46)	2.430 (14,71)
Região de residência n (%)			
Sudeste	40.235 (60,24)	30.807 (61,28)	9.428 (57,08)
Sul	9.334 (13,98)	6.572 (13,07)	2.762 (16,72)
Nordeste	8.910 (13,34)	6.886 (13,70)	2.024 (12,25)
Centro Oeste	5.631 (8,43)	4.241 (8,44)	1.390 (8,42)
Norte	2.677 (4,01)	1.763 (3,51)	914 (5,53)
Estado de residência n (%)			
São Paulo	28.030 (41,97)	21.648 (43,06)	6.382 (38,64)
Minas Gerais	6.590 (9,87)	4.692 (9,33)	1.898 (11,49)
Rio de Janeiro	4.294 (6,43)	3.442 (6,85)	852 (5,16)
Paraná	3.956 (5,92)	2.805 (5,58)	1.151 (6,97)
Rio Grande do Sul	2.693 (4,03)	1.767 (3,52)	926 (5,61)
Santa Catarina	2.685 (4,02)	2.000 (3,98)	685 (4,15)
Outros	18.539 (27,76)	13.915 (27,68)	4.624 (27,99)
MMCD biológico em uso n (%)			
Adalimumabe	30.778 (46,08)	24.062 (47,87)	6.716 (40,66)
Etanercepte	19.988 (29,93)	14.980 (29,80)	5.008 (30,32)
Infliximabe	12.539 (18,77)	11.227 (22,33)	1.312 (7,94)
Golimumabe	2.256 (3,38)	NA	2.256 (13,66)
Certolizumabe	460 (0,69)	NA	460 (2,78)
Abatacepte	403 (0,60)	NA	403 (2,44)
Tocilizumabe	363 (0,54)	NA	363 (2,20)
Coefficiente de Gini - média (DP)	0,54 (0,07)	0,55 (0,07)	0,53 (0,07)

DP: desvio padrão; n: número; NA: não se aplica; MMCD: medicamento modificador do curso da doença

[†] Janeiro de 2006 a maio de 2013

[‡] Junho de 2013 a dezembro de 2014

5.1.2. Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos

Dos 66.787 indivíduos que iniciaram o tratamento, 25.973 (51,67%) e 8.622 (52,20%) permaneceram em tratamento aos 12 meses de acompanhamento para o primeiro e o segundo período de entrada da coorte, respectivamente. A média do tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos foi de 267,60 dias [intervalo de confiança 95% (IC 95%) 266,54 - 268,66] e 276,01 dias (IC 95% 274,22 - 277,81) (Tabela 6).

Tabela 6 – Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação dos MMCD biológicos em 12 meses de acompanhamento por período de análise

MMCD biológico	Persistência	
	Persistência dos indivíduos - n (%)	Tempo até a descontinuação - média de dias (IC 95%)
Primeiro período[†]		
Etanercepte	8.546 (57,05)	277,01 (275,10 – 278,93)
Adalimumabe	13.513 (56,16)	278,32 (276,84 – 279,80)
Infliximabe	3.914 (34,86)	232,06 (229,76 – 234,37)
Total	25.973 (51,67)	267,6 (266,54 – 268,66)
Segundo período[‡]		
Abatacepte	251 (62,28)	300,32 (289,99 – 310,65)
Golimumabe	1.289 (57,14)	290,17 (285,61 – 294,74)
Tocilizumabe	209 (57,58)	286,61 (274,75 – 298,48)
Etanercepte	2.748 (54,87)	278,63 (275,35 – 281,92)
Adalimumabe	3.457 (51,47)	274,20 (271,37 – 271,37)
Certolizumabe	197 (42,83)	262,9 (251,41 – 274,39)
Infliximabe	471 (35,90)	245,18 (238,64 – 251,71)
Total	8.622 (52,20)	276,01 (274,22 – 277,81)
Período Total		
Etanercepte	11.294 (56,50)	277,42 (275,76 -279,07)
Adalimumabe	16.970 (55,14)	277,42 (276,11 – 278,73)
Infliximabe	4.385 (34,97)	233,44 (231,26 – 235,61)
Total	34.595 (51,80)	269,68 (268,77 – 270,59)

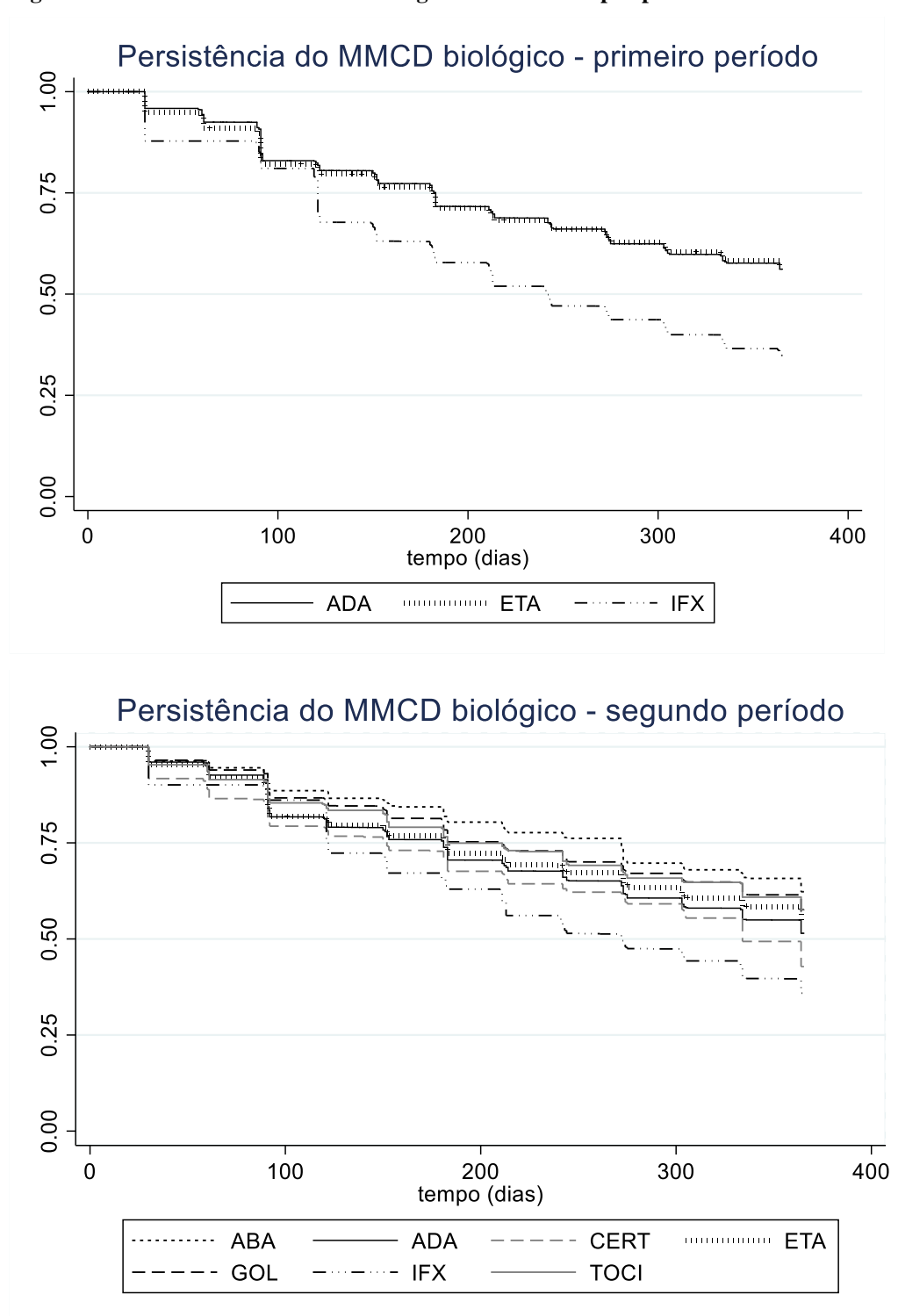
n: número; IC: intervalo de confiança.

[†] Janeiro de 2006 a maio de 2013

[‡] Junho de 2013 a dezembro de 2014

Na análise de persistência dos MMCD biológicos aos 12 meses de acompanhamento, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre eles, ao longo dos dois períodos avaliados (teste log-rank = $p < 0,001$) (Figura 3).

Figura 3 – Persistência dos MMCD biológicos em 12 meses por período de análise.



ABA = abatacepte; ADA = adalimumabe; CERT = certolizumabe; ETA = etanercepte; GOL = golimumabe; IFX = infliximabe; TOCI = tocilizumabe.

No primeiro período de entrada da coorte, não houve diferença entre o adalimumabe e o etanercepte em relação à persistência ($p = 0,328$). Os indivíduos que estavam em uso de infliximabe apresentaram menor persistência quando comparado aos indivíduos em uso de adalimumabe e etanercepte ($p < 0,001$). No segundo período, o abatacepte foi o medicamento com a maior proporção de indivíduos persistentes e não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparado ao golimumabe e tocilizumabe ($p > 0,05$). Os indivíduos que utilizaram o adalimumabe apresentaram persistência menor do que os que estavam em uso de abatacepte, golimumabe, tocilizumabe e etanercepte ($p < 0,05$). O infliximabe e o certolizumabe foram os medicamentos em que os indivíduos apresentaram menor persistência quando comparados aos outros MMCD biológicos ($p < 0,05$) (Tabela 7).

Não houve diferenças após a análise de sensibilidade pelo Propensity Score Matching, exceto para o adalimumabe no segundo período, em que os indivíduos apresentaram persistência semelhante quando comparado aos indivíduos em uso do etanercepte ($p = 0,214$) (Tabela 7).

Tabela 7 – Diferenças na persistência entre os MMCD biológicos por período de análise (valor p).

<i>Log -rank</i>								
Valor p	Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe	Certolizumabe	Abatacepte	Tocilizumabe
Período de entrada na coorte	Primeiro período [†]	Segundo período [‡]	Primeiro período [†]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]
Adalimumabe	0,328	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,028
Etanercepte			<0,001	<0,001	0,016	<0,001	0,002	0,289
Infliximabe					<0,001	0,004	<0,001	<0,001
Golimumabe						<0,001	0,056	0,965
Certolizumabe							<0,001	<0,001
Abatacepte								0,139
<i>Propensity Score Matching</i>								
Valor p	Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe	Certolizumabe	Abatacepte	Tocilizumabe
Período de entrada na coorte	Primeiro período [†]	Segundo período [‡]	Primeiro período [†]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]	Segundo período [‡]
Adalimumabe	0,169	0,214	<0,001	<0,001	<0,001	0,048	0,006	0,019
Etanercepte			<0,001	<0,001	0,001	0,005	<0,001	0,823
Infliximabe					<0,001	0,045	<0,001	<0,001
Golimumabe						<0,001	0,275	0,442
Certolizumabe							<0,001	0,030
Abatacepte								0,139

Negrito: p < 0,05.

[†] Janeiro de 2006 a maio de 2013[‡] Junho de 2013 a dezembro de 2014

5.1.3 Fatores associados com a descontinuação dos MMCD biológicos

A regressão de Cox, no primeiro período de entrada da coorte, mostrou que indivíduos mais jovens que residem em regiões com maior coeficiente de Gini apresentaram maior risco de descontinuação do tratamento. Indivíduos da região Sudeste foram mais persistentes do que as regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte. Em comparação com os pacientes que utilizaram adalimumabe, os pacientes em uso de infliximabe apresentaram maior risco de descontinuação do tratamento. No segundo período de entrada da coorte, as diferenças observadas no primeiro período se mantiveram. Além disso, o sexo masculino apresentou maior risco de descontinuação. Indivíduos da região Sudeste foram mais persistentes do que a região sul. Em comparação aos pacientes que utilizaram adalimumabe, os medicamentos infliximabe e certolizumabe apresentaram maior risco de descontinuação, enquanto o abatacepte, o golimumabe e o etanercepte apresentaram menor risco (Tabela 8).

Tabela 8 – Fatores associados com a descontinuação do tratamento por período de análise. Modelo multivariado

Características	Primeiro período[†] HR (IC 95%)	Segundo período[‡] HR (IC 95%)
Idade	0,996 (0,995-0,997)	0,995 (0,994-0,997)
Sexo		
Feminino	1,000 (Referência)	1,000 (Referência)
Masculino	1,001 (0,972-1,031)	1,083 (1,024-1,146)
Região de residencia		
Sudeste	1,000 (Referência)	1,000 (Referência)
Norte	1,985 (1,871-2,105)	2,025 (1,854-2,211)
Nordeste	1,696 (1,636-1,759)	1,706 (1,592-1,828)
Sul	1,035 (0,993-1,079)	1,206 (1,132-1,286)
Centro Oeste	1,121 (1,069-1,175)	1,152 (1,058-1,254)
MMCD biológico		
Adalimumabe	1,000 (Referência)	1,000 (Referência)
Etanercepte	0,989 (0,959-1,021)	0,924 (0,875-0,975)
Infliximabe	1,621 (1,572-1,671)	1,514 (1,403-1,634)
Golimumabe	-	0,865 (0,804-0,930)
Certolizumabe	-	1,266 (1,115-1,438)
Abatacepte	-	0,758 (0,644-0,892)
Tocilizumabe	-	0,859 (0,729-1,011)
Coefficiente de Gini	2,686 (2,169-3,325)	2,125 (1,471-3,071)

HR: hazard ratio, IC: intervalo de confiança.

Negrito: $p < 0,05$.

[†] Janeiro de 2006 a maio de 2013

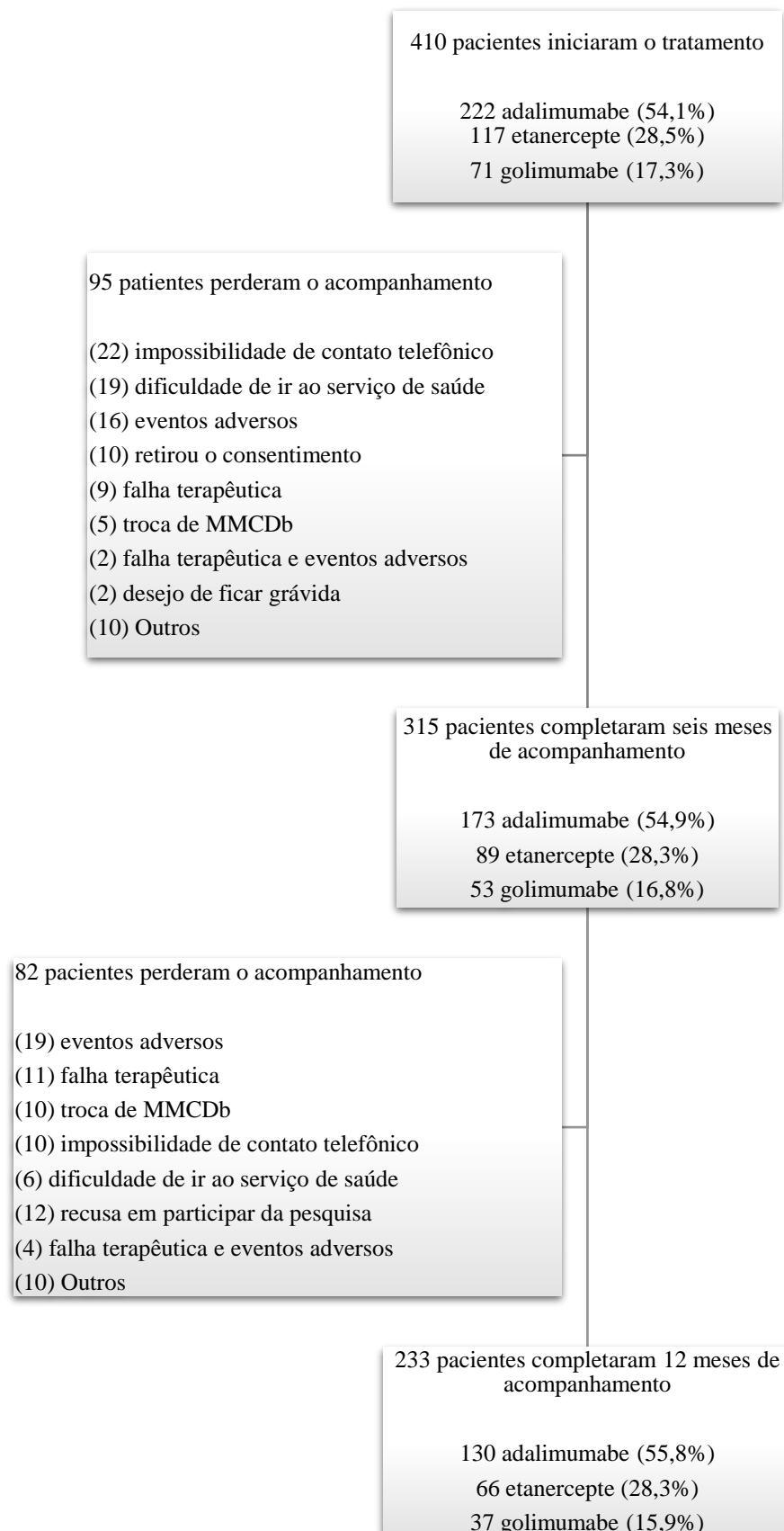
[‡] Junho de 2013 a dezembro de 2014

5.2. Efetividade, funcionalidade, qualidade de vida, segurança, persistência e gastos dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o tratamento da artrite reumatoide no SUS, Minas Gerais, Brasil.

5.2.1. Participantes

Um total de 410 pacientes iniciaram o tratamento com adalimumabe, etanercepte e golimumabe, dos quais 315 e 233 completaram seis e 12 meses de acompanhamento, respectivamente. As razões para o abandono do tratamento incluíram a impossibilidade de contato telefônico, eventos adversos, dificuldade de ir ao serviço de saúde, falha terapêutica, troca de MMCD biológico, entre outras (Figura 4).

Figura 4 - Acompanhamento e perda de acompanhamento para pacientes com AR em seis e 12 meses



MMCDb: medicamentos modificadores do curso da doença biológicos

A média da idade dos pacientes foi de 52,0 anos (DP 13,1) e o tempo de diagnóstico da doença 10,3 anos (DP 9,1). Adicionalmente, 87,3% eram mulheres, 45,1% brancos e 58,7% casados. O MMCD biológico mais utilizado foi o adalimumabe (54,2%), seguido de etanercepte (28,5%) e golimumabe (17,3%). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que utilizaram os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe em relação às variáveis nos dados basais, exceto para as variáveis MMCD biológicos utilizados previamente entre todas as comparações, para escolaridade quando etanercepte comparado com golimumabe e para corticosteroide quando adalimumabe comparado com golimumabe (Tabela 9).

Tabela 9 - Dados basais dos pacientes com AR em tratamento com os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe.

Características	Total (410)	Adalimumabe (222)	Etanercepte (117)	Golimumabe (71)	Valor P
Idade, média em anos (DP)	52,00 (13,12)	51,34 (12,87)	51,97 (13,28)	54,13 (13,60)	NS
Duração da doença, média em anos (DP)	10,33 (9,08)	9,53 (7,62)	11,71 (11,07)	10,58 (9,48)	NS
Sexo feminino n (%)	358 (87,3)	191 (86,0)	100 (85,5)	67 (94,4)	NS
Raça					NS
Branco n (%)	184 (45,1)	102 (46,2)	52 (44,4)	30 (42,9)	
Pardo n (%)	171 (41,9)	86 (38,9)	52 (44,4)	33 (47,1)	
Outros n (%)	53 (13,0)	33 (14,9)	13 (11,1)	7 (10,0)	
Estado civil					NS
Casado n (%)	240 (58,7)	133 (60,2)	68 (58,1)	39 (54,9)	
Solteiro n (%)	99 (24,2)	46 (20,8)	33 (28,2)	20 (28,2)	
Outros n (%)	70 (17,1)	42 (19,0)	16 (13,7)	12 (16,9)	
Educação					***
Abaixo de 8 anos n (%)	139 (34,2)	72 (32,9)	35 (29,9)	32 (45,1)	
Acima de 8 anos n (%)	268 (65,9)	147 (67,1)	82 (70,1)	39 (54,9)	
Medicamentos em uso					
Metotrexato n (%)	189 (46,1)	99 (44,6)	58 (49,6)	32 (45,1)	NS
Leflunomida n (%)	158 (38,5)	95 (42,8)	39 (33,3)	24 (33,8)	NS
MMCD sintético ≥ 1 n (%)	315 (76,8)	167 (75,2)	91 (77,8)	57 (80,3)	NS
Corticoide n (%)	302 (73,7)	173 (77,9)	84 (71,8)	45 (63,4)	**
AINE n (%)	148 (36,1)	87 (39,2)	42 (35,9)	19 (26,8)	NS
Medicamentos prévios					
MMCD sintéticos n (%)	397 (96,8)	212 (95,5)	115 (98,3)	70 (98,6)	NS
MMCD biológicos n (%)	72 (17,6)	24 (10,8)	23 (19,7)	25 (35,2)	****
Medidas clínicas					
CDAI, média (DP)	25,24 (16,18)	23,97 (15,02)	26,88 (16,55)	26,48 (18,75)	NS
HAQ, média (DP)	1,44 (0,69)	1,39 (0,67)	1,53 (0,65)	1,44 (0,78)	NS
Eq-5D, média (DP)	0,59 (0,18)	0,59 (0,19)	0,57 (0,19)	0,60 (0,17)	NS

DP: desvio padrão; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; AINE: anti-inflamatório não esteroide; CDAI: índice clínico da atividade da doença; HAQ: questionário de avaliação da saúde; Eq-5D: EuroQol-5dimensions; NS: não significativo.

** ADA X GOL; $< 0,05$

*** ETA X GOL; $< 0,05$

**** ADA X ETA X GOL; $p < 0,05$

5.2.2. Persistência dos indivíduos e tempo até a descontinuação do tratamento com adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses de acompanhamento

Em um total de 410 indivíduos, 344 (83,90%) e 283 (69,02%) foram persistentes em seis e 12 meses de acompanhamento. A média do tempo até a descontinuação do tratamento foi de 170,78 e 308,79 dias. Para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico, foi encontrada uma proporção de indivíduos persistentes de 82,84 e 68,05% e uma média do tempo até a descontinuação de 170,10 e 306,43 dias (Tabela 10).

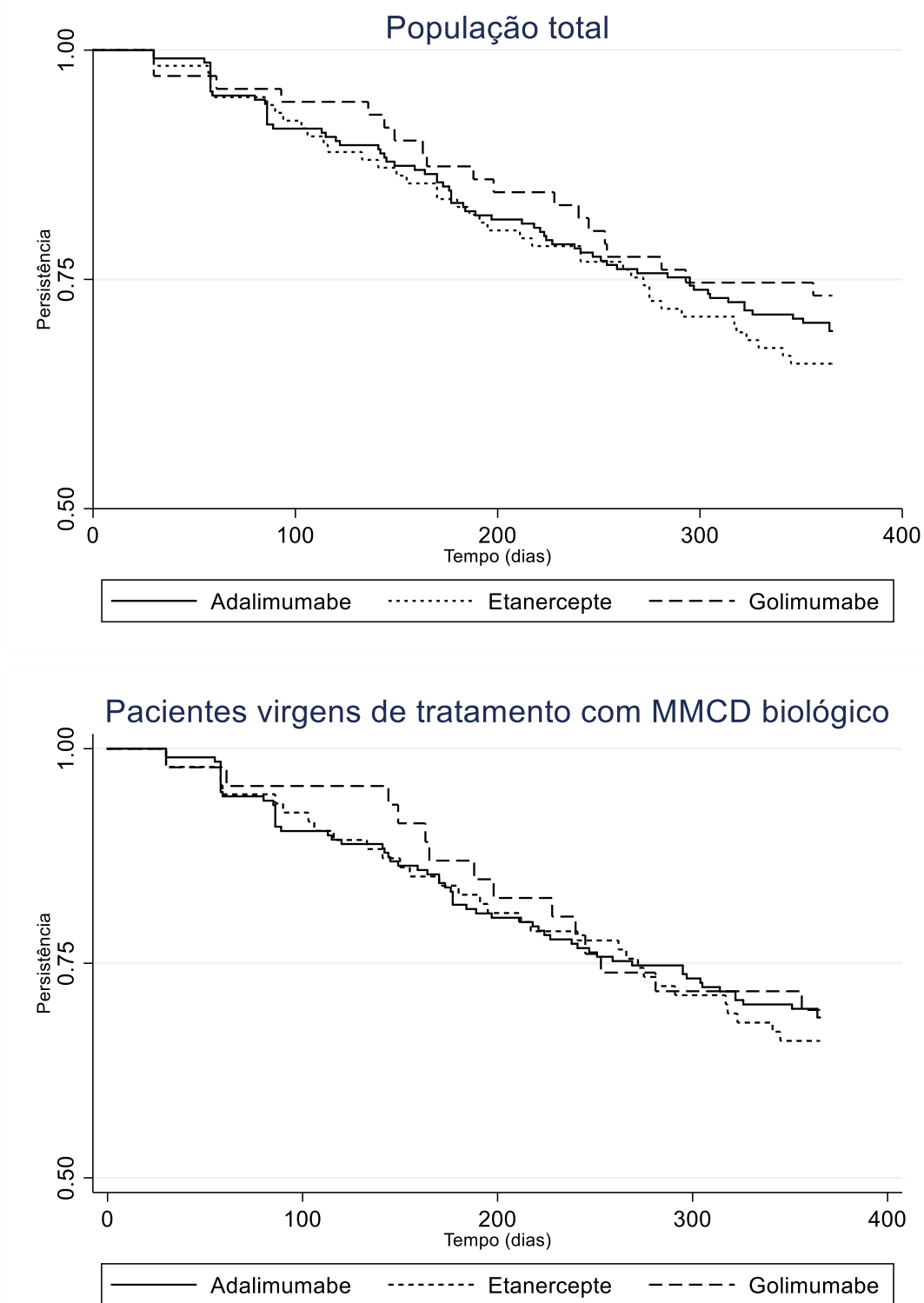
Tabela 10 – Proporção de indivíduos persistentes e média do tempo até a descontinuação do MMCD biológico em seis e 12 meses de acompanhamento

Tipo de medicamento	Persistência			
	Indivíduos persistentes em 6 meses – n (%)	Tempo até a descontinuação em 6 meses – média em dias (IC 95%)	Indivíduos persistentes em 12 meses – n(%)	Tempo até a descontinuação em 12 meses – média em dias (IC 95%)
População total				
Adalimumabe	185 (83,33)	170,51 (166,01 - 175,01)	154 (69,37)	308,71 (295,52 - 321,91)
Etanercepte	97 (82,91)	169,67 (163,25 - 176,09)	77 (65,81)	304,12 (285,54 - 322,70)
Golimumabe	62 (87,32)	173,48 (166,05 - 180,91)	52 (73,24)	316,72 (294,82 - 338,62)
Total	344 (83,90)	170,78 (167,50 - 174,07)	283 (69,02)	308,79 (299,19 - 318,39)
Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico				
Adalimumabe	162 (81,82)	169,30 (164,32 - 174,29)	136 (68,69)	305,82 (291,42 - 320,21)
Etanercepte	78 (82,98)	169,56 (162,28 - 176,85)	62 (65,96)	304,69 (283,89 - 325,50)
Golimumabe	40 (86,96)	174,61 (165,93 - 183,29)	32 (69,57)	312,63 (285,25 - 340,01)
Total	280 (82,84)	170,10 (166,38 - 173,81)	230 (68,05)	306,43 (295,65 - 317,21)

IC: intervalo de confiança; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; n: número de pacientes.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe (log rank teste: $p = 0,576$). Este resultado se manteve para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico (log rank teste: $p = 0,887$) (Figura 5).

Figura 5 – Persistência dos indivíduos em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe em 12 meses de acompanhamento.



5.2.3. Fatores associados com a descontinuação dos MMCD biológicos

Não foram encontrados preditores associados com a descontinuação dos MMCD biológicos em seis e 12 meses de acompanhamento.

5.2.4. Efetividade, funcionalidade e qualidade de vida em seis e 12 meses

Considerando os três MMCD biológicos, o número de pacientes que alcançaram a efetividade (remissão ou atividade leve) pelo CDAI foi de 153 (37,32%) aos seis meses e de 132 (32,20%) aos 12 meses. Para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico, o número de pacientes que alcançaram a efetividade foi de 125 (36,98%) aos seis meses e de 107 (31,66%) aos 12 meses. Os MMCD biológicos foram classificados como não efetivos para os demais pacientes. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na efetividade entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe (Tabela 11).

Tabela 11 – Proporção de indivíduos que alcançaram a efetividade no tratamento pelo CDAI em seis e 12 meses.

Tempo de acompanhamento	Medicamento	População total			Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico		
		Efetivo n (%)	Não efetivo n (%)	valor p	Efetivo n (%)	Não efetivo n (%)	valor p
6 meses	Adalimumabe	91 (40,99)	131 (59,01)	NS	80 (40,40)	118 (59,60)	NS
	Etanercepte	39 (33,33)	78 (66,67)		33 (35,11)	61 (64,89)	
	Golimumabe	23 (32,39)	48 (67,61)		12 (26,09)	34 (73,91)	
	Total	153 (37,32)	257 (62,68)		125 (36,98)	213 (63,02)	
12 meses	Adalimumabe	66 (29,73)	156 (70,27)	NS	62 (31,31)	136 (68,69)	NS
	Etanercepte	42 (35,90)	75 (64,10)		31 (32,98)	63 (67,02)	
	Golimumabe	24 (33,80)	47 (66,20)		14 (30,43)	32 (69,57)	
	Total	132 (32,20)	278 (67,80)		107 (31,66)	231 (68,34)	

n: número de indivíduos; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; NS: não significativo

Teste estatístico: χ^2 de Pearson.

= sem diferenças entre os medicamentos; $p > 0,05$

De acordo com a média dos desfechos, os pacientes melhoraram após o uso dos MMCD biológicos, observando-se uma redução da atividade da doença pelo CDAI, melhora da funcionalidade pelo HAQ e melhora da qualidade de vida pelo EQ-5D em seis e 12 meses de

acompanhamento. Diferenças estatisticamente significativas foram observadas para os valores médios do CDAI, HAQ e EQ-5D entre o início do tratamento e seis meses ($p < 0,05$) e o início do tratamento e 12 meses de acompanhamento ($p < 0,05$). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe para a média de CDAI, HAQ e EQ-5D no início do tratamento e em seis e 12 meses, exceto para o HAQ em seis meses, favorecendo o adalimumabe em detrimento do golimumabe. Este resultado se manteve para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico, com exceção do HAQ em 12 meses, que apresentou significância estatística, favorecendo o adalimumabe em detrimento do golimumabe (Tabela 12).

Tabela 12 – Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida no início do tratamento e em seis e 12 meses.

Variável	População total - média (DP)					Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico- média (DP)				
	ADA	ETA	GOL	Total	valor p ¹	ADA	ETA	GOL	Total	valor p ¹
CDAI	23,97	26,88	26,48	25,24	NS	23,93	27,57	27,66	25,45	NS
(início)	(15,02)	(16,55)	(18,75)	(16,18)		(15,19)	(16,87)	(20,44)	(16,51)	
CDAI	14,57	16,78	17,17	15,65	NS	14,57	16,47	18,85	15,68	NS
(6 meses)	(11,84)	(13,04)	(14,38)	(12,68)		(11,88)	(12,71)	(15,77)	(12,75)	
CDAI	15,77	16,58	16,44	16,12	NS	15,50	16,97	18,48	16,32	NS
(12 meses)	(11,07)	(14,09)	(13,82)	(12,46)		(11,06)	(13,56)	(14,97)	(12,38)	
valor p²	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA
valor p³	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA
HAQ	1,39	1,53	1,44	1,44	NS	1,41	1,55	1,52	1,46	NS
(início)	(0,67)	(0,65)	(0,78)	(0,69)		(0,66)	(0,65)	(0,78)	(0,67)	
HAQ	1,01	1,13	1,23	1,08	**	1,01	1,15	1,34	1,09	**
(6 meses)	(0,66)	(0,70)	(0,67)	(0,68)		(0,67)	(0,70)	(0,72)	(0,70)	
HAQ	1,05	1,14	1,19	1,10	NS	1,04	1,18	1,33	1,12	**
(12 meses)	(0,66)	(0,70)	(0,66)	(0,67)		(0,66)	(0,69)	(0,68)	(0,68)	
valor p²	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	0,023	<0,001	NA
valor p³	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	0,013	<0,001	NA
EQ-5D	0,59	0,57	0,60	0,59	NS	0,59	0,57	0,58	0,58	NS
(início)	(0,19)	(0,19)	(0,17)	(0,18)		(0,18)	(0,19)	(0,16)	(0,18)	
EQ-5D	0,71	0,69	0,69	0,70	NS	0,71	0,68	0,67	0,70	NS
(6 meses)	(0,17)	(0,17)	(0,16)	(0,17)		(0,17)	(0,17)	(0,16)	(0,17)	
EQ-5D	0,69	0,69	0,68	0,69	NS	0,69	0,68	0,65	0,68	NS
(12 meses)	(0,17)	(0,18)	(0,16)	(0,17)		(0,17)	(0,18)	(0,15)	(0,17)	
valor p²	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA
valor p³	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NA

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; CDAI: índice clínico de atividade da doença; HAQ: questionário de avaliação de saúde; EQ-5D: euroqol 5 dimensões; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; NS: não significativo; NA: não se aplica.

Teste estatístico (p¹): Análise de Variância (ANOVA) com ajuste de Bonferroni (comparação entre os anti-TNF).

** ADA X GOL; < 0,05

Teste estatístico (p²): T-pareado (comparação entre a linha de base e seis meses)

Teste estatístico (p³): T-pareado (comparação entre a linha de base e 12 meses)

5.2.5. Gastos para adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses de acompanhamento

O gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte foi de R\$ 24.016,44 (DP 7.621,86) e R\$ 19.839,83 (DP 8.421,49) no primeiro período de acompanhamento em 12 meses. No segundo período de acompanhamento o gasto médio para adalimumabe, etanercepte e golimumabe foi de R\$ 15.296,96 (DP 6.426,63), R\$ 16.236,94 (DP 4.213,92) e R\$ 13.903,62

(DP 4.314,80). Diferenças estatisticamente significativas foram observadas no primeiro período, favorecendo o etanercepte em detrimento do adalimumabe e no segundo período, favorecendo o golimumabe em comparação com o etanercepte. Observou-se uma redução do gasto médio no segundo período de acompanhamento e uma manutenção desses gastos para o subgrupo de pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico. Além disso, pacientes persistentes (remissão/atividade leve ou atividade moderada/alta) apresentaram um maior gasto médio em comparação com os não persistentes (descontinuação) (Tabela 13).

Tabela 13 – Gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o primeiro e segundo período de acompanhamento em seis e 12 meses (continua).

Tempo de acompanhamento	Período do acompanhamento	Por atividade da doença	Medicamento	População total média (DP)			Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico média (DP)		
				Média	DP	P	Média	DP	p
6 meses	Primeiro período	Remissão/atividade leve	ADA	15518,98	2437,71	NS	15639,25	1977,9	*
			ETA	14039,82	1458,74		13728,00	1317,06	
		Atividade moderada/atividade alta	ADA	14758,78	2173,8	NS	14778,49	2225,31	NS
			ETA	14320,42	2575,43		14784,00	2489,95	
	Descontinuação	ADA	8181,82	3432,06	NS	8181,82	3432,06	NS	
		ETA	7708,80	3384,58		7840,00	3227,40		
	Total	ADA	14228,11	3402,68	*	14179,76	3413,06	*	
		ETA	12253,29	4022,17		12456,89	4011,51		
	Segundo período	Remissão/atividade leve	ADA	9978,22	2944,21	NS	10063,24	3027,96	NS
			ETA	9995,07	1488,93		10020,30	1549,34	
			GOL	8832,09	929,91		9006,08	909,17	
		Atividade moderada/atividade alta	ADA	10125,46	2161,7	****	10224,53	2182,92	**
			ETA	9478,7	1422,19		9470,08	1382,89	
			GOL	8608,87	924,11		8798,92	715,27	
		Descontinuação	ADA	6263,96	3270,54	NS	6385,9	3320,61	NS
			ETA	6200,00	2451,92		5973,44	2670,19	
GOL			4528,29	2158,97	4964,15		2431,05		
Total		ADA	9182,24	3127,76	****	9227,20	3184,37	NS	
		ETA	9376,18	1820,93		9377,35	1889,93		
		GOL	8160,78	1794,65		8352,78	1713,01		

ADA: adalimumabe; DP: desvio padrão; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; NS: não significativo

Teste estatístico (p): Análise de Variância (ANOVA) com ajuste de Bonferroni (comparação entre os anti-TNF).

* ADA x ETA; $p < 0,05$

** ADA X GOL; $< 0,05$

*** ETA X GOL; $< 0,05$

**** ADA X GOL; ETA X GOL; $< 0,05$

Tabela 13 – Gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o primeiro e segundo período de acompanhamento em seis e 12 meses (continuação).

Tempo de acompanhamento	Período do acompanhamento	Por atividade da doença	Medicamento	População total média (DP)			Pacientes virgens de tratamento com MMCD biológico média (DP)		
				Média	DP	P	Média	DP	P
12 meses	Primeiro período	Remissão/atividade leve	ADA	28228,10	2461,37	*	28263,53	2557,18	*
			ETA	26011,20	2384,94		25520,44	2596,62	
		Atividade moderada/atividade alta	ADA	27693,61	3493,57	NS	27489,49	3429,10	NS
			ETA	27476,73	2390,75		27661,84	2435,56	
		Descontinuação	ADA	13945,33	6521,85	NS	13709,91	6667,05	NS
			ETA	12374,66	5787,33		13086,45	5837,90	
		Total	ADA	24016,44	7621,86	*	23860,32	7714,49	*
			ETA	19839,83	8421,49		20243,67	8149,24	
	Segundo período	Remissão/atividade leve	ADA	19475,89	4228,97		19475,89	4228,97	
			ETA	18392,88	2554,21	**	18281,92	2470,85	**
			GOL	16633,15	1509,60		16280,25	1672,34	
		Atividade moderada/atividade alta	ADA	18253,20	4097,99		18307,08	4160,04	
			ETA	17767,64	1961,18	*** *	17670,24	1941,79	**
			GOL	15553,12	1764,92		15860,14	1511,00	
		Descontinuação	ADA	9261,74	5422,66		9322,61	5610,48	
			ETA	10965,69	4308,45	NS	11081,89	4522,72	NS
			GOL	8081,80	3884,65		8380,87	3709,71	
		Total	ADA	15296,96	6426,63		15224,22	6555,46	
			ETA	16236,94	4213,92	***	16145,64	4190,54	NS
			GOL	13903,62	4314,80		13711,70	4288,00	

ADA: adalimumabe; DP: desvio padrão; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; NS: não significativo

Teste estatístico (p): Análise de Variância (ANOVA) com ajuste de Bonferroni (comparação entre os anti-TNF).

* ADA x ETA; $p < 0,05$

** ADA X GOL; $< 0,05$

*** ETA X GOL; $< 0,05$

**** ADA X GOL; ETA X GOL; $< 0,05$

***** ADA X ETA X GOL; $p < 0,05$

5.2.6. Eventos adversos

Aos 12 meses, foram relatados 415 eventos adversos por 144 (61,8%) pacientes. Os eventos adversos mais comuns foram dores de cabeça (16,31%), alopecia (16,31%), reações no local de aplicação (13,73%) e náuseas (13,30%). Foram observados vários casos de infecção, incluindo 27 infecções respiratórias superiores, 24 casos de gripe, 20 infecções urinárias, dez infecções fúngicas, quatro casos de pneumonia e um de herpes zoster aos 12 meses. A distribuição da

freqüência da maioria dos eventos adversos permaneceu aproximadamente constante aos seis e 12 meses (Tabela 14).

Tabela 14 - Eventos adversos relatados pelos pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e golimumabe em seis e 12 meses.

Eventos adversos	6 meses (n= 315)				12 meses (n=233)			
	Total n (%)	ADA n (%)	ETA n (%)	GOL n (%)	Total n (%)	ADA n (%)	ETA n (%)	GOL n (%)
Reação no local da aplicação	66 (20,95)	37 (21,39)	25 (28,09)	4 (7,55)	32 (13,73)	18 (13,85)	12 (18,18)	2 (5,41)
Dor de cabeça	54 (17,14)	37 (21,39)	12 (13,48)	5 (9,43)	38 (16,31)	27 (20,77)	6 (9,09)	5 (13,51)
Alopecia	45 (14,29)	26 (15,03)	12 (13,48)	7 (13,21)	38 (16,31)	21 (16,15)	11 (16,67)	6 (16,22)
Nausea	44 (13,97)	30 (17,34)	9 (10,11)	5 (9,43)	31 (13,30)	21 (16,15)	8 (12,12)	2 (5,41)
Gripe	43 (13,65)	23 (13,29)	16 (17,98)	4 (7,55)	24 (10,30)	13 (10,00)	8 (12,12)	3 (8,11)
Astenia	36 (11,43)	19 (10,98)	12 (13,48)	5 (9,43)	22 (9,44)	11 (8,46)	9 (13,64)	2 (5,41)
Infecção no trato urinário	34 (10,79)	18 (10,40)	12 (13,48)	4 (7,55)	20 (8,58)	13 (10,0)	4 (6,06)	3 (8,11)
Prurido	29 (9,21)	21 (12,14)	7 (7,87)	1 (1,89)	18 (7,73)	12 (9,23)	6 (9,09)	0 (0,00)
Infecção respiratória superior	23 (7,30)	10 (5,78)	10 (11,24)	3 (5,66)	27 (11,59)	15 (11,54)	10 (15,15)	2 (5,41)
Hipertensão	23 (7,30)	20 (11,56)	3 (3,37)	0 (0,00)	19 (8,15)	13 (10,0)	5 (7,58)	1 (2,70)
Rash	20 (6,35)	18 (10,40)	2 (2,25)	0 (0,00)	11 (4,72)	10 (7,69)	1 (1,52)	0 (0,00)
Diarreia	17 (5,40)	11 (6,36)	5 (5,62)	1 (1,89)	6 (2,58)	3 (2,31)	3 (4,55)	0 (0,00)
Febre	10 (3,17)	7 (4,05)	3 (3,37)	0 (0,00)	7 (3,00)	6 (4,62)	1 (1,52)	0 (0,00)
Urticária	8 (2,54)	5 (2,89)	2 (2,25)	1 (1,89)	6 (2,58)	4 (3,08)	2 (3,03)	0 (0,00)
Dor abdominal superior	7 (2,22)	5 (2,89)	2 (2,25)	0 (0,00)	1 (0,43)	0 (0,00)	1 (1,52)	0 (0,00)
Enxaqueca	6 (1,90)	4 (2,31)	2 (2,25)	0 (0,00)	8 (3,43)	4 (3,08)	4 (6,06)	0 (0,00)
Rinite alérgica	6 (1,90)	2 (1,16)	4 (4,49)	0 (0,00)	9 (3,86)	3 (2,31)	5 (7,58)	1 (2,70)
Infecção fúngica	5 (1,59)	1 (0,58)	4(4,49)	0 (0,00)	10 (4,29)	6 (4,62)	3 (4,55)	1 (2,70)
Hipercolesterolemia	5 (1,59)	3 (1,73)	2 (2,25)	0 (0,00)	10 (4,29)	3 (2,31)	4 (6,06)	3 (8,11)

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; GOL: golimumabe; n: número de indivíduos

5.2.7. Preditores do desfecho de efetividade medido pelo CDAI

Analisando a relação das variáveis clínicas e demográficas da linha de base com os resultados de efetividade em 12 meses foi possível observar diferenças estatisticamente significativas para

a funcionalidade (HAQ), a utilidade (EQ-5D) e o uso de corticoide. Os MMCD biológicos foram mais efetivos aos 12 meses em pacientes que apresentaram melhor funcionalidade, melhor qualidade de vida e não estavam em uso de corticoide no início do acompanhamento em 12 meses (Tabela 15).

Tabela 15 - Características basais preditoras da resposta de efetividade em 12 meses

Características Basais	RR Bruto (IC95%)	Valor p	RR Ajustado (IC95%)	Valor p
Sexo				
Feminino	1,00 (referência)			
Masculino	1,61 (1,16 - 2,22)	0,004		
Escolaridade				
< 8 anos	1,00 (referência)			
> 8 anos	1,32 (0,96 - 1,82)	0,092		
Corticoide				
Sim	1,00 (referência)			
Não	1,40 (1,05 - 1,86)	0,022	1,30 (1,01 - 1,69)	0,045
AINE				
Sim	1,00 (referência)			
Não	1,35 (0,98 - 1,85)	0,064		
HAQ	0,55 (0,46 - 0,67)	< 0,001	0,69 (0,53 - 0,90)	0,007
EQ-5D	8,11 (4,15 - 15,86)	< 0,001	3,18 (1,22 - 8,25)	0,018

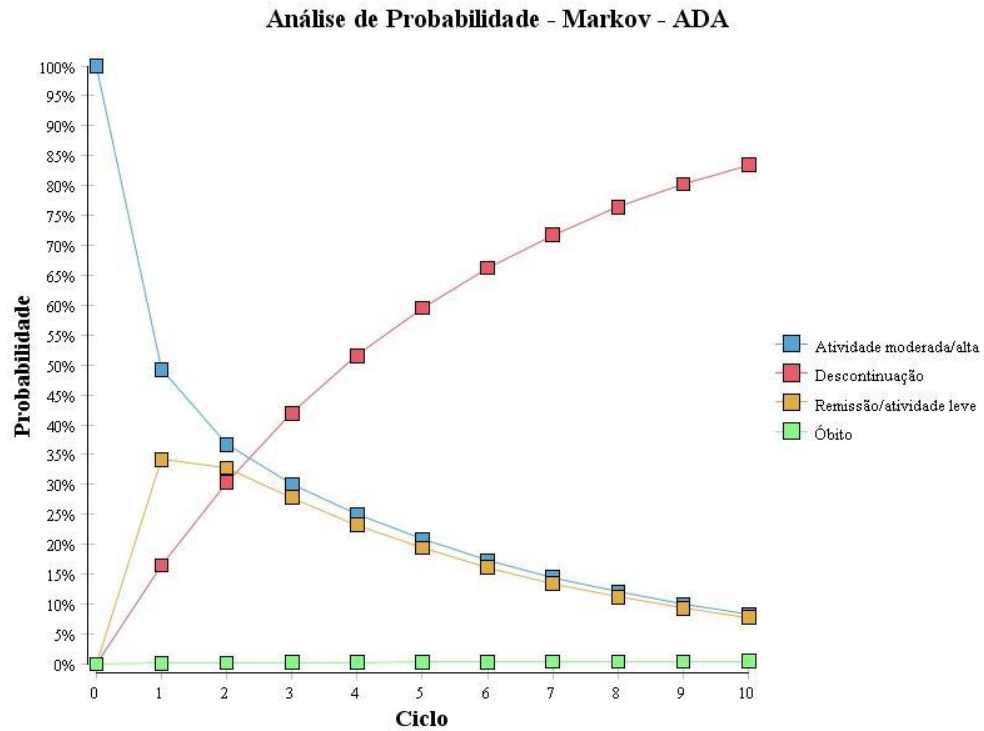
MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; AINE: anti-inflamatório não esteroide; HAQ: questionário de avaliação da saúde; Eq-5D: EuroQol-5dimensions; IC: intervalo de confiança

5.3. Análise de custo-utilidade dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe no tratamento da artrite reumatoide

5.3.1. Evolução da coorte hipotética construída pelo modelo de Markov

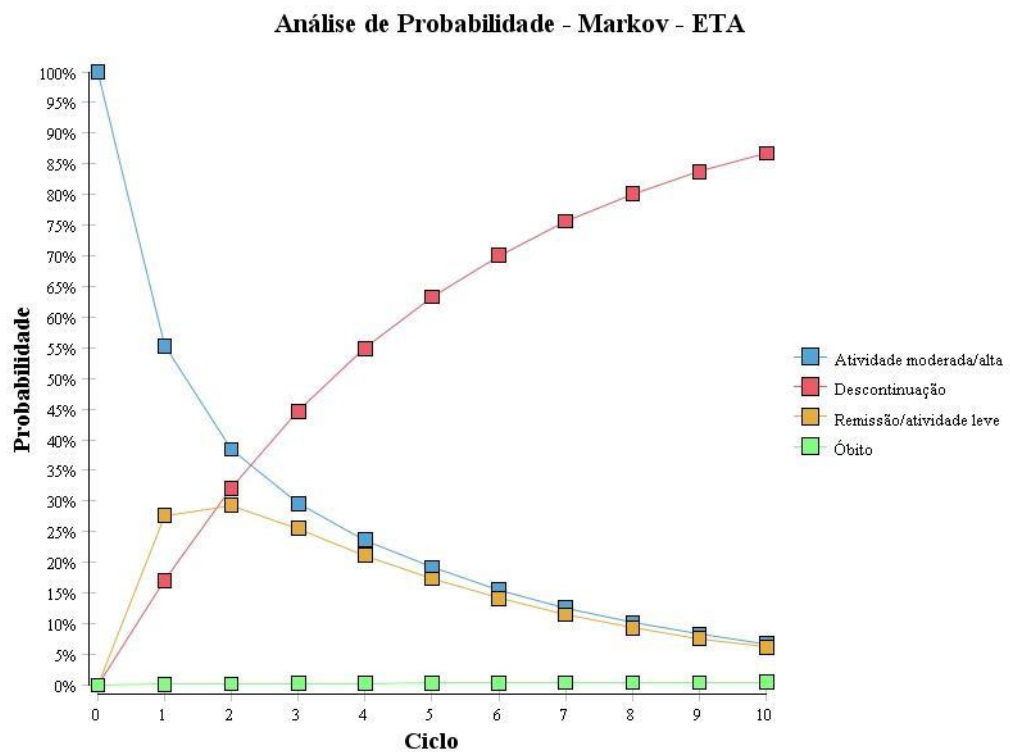
No cenário base, todos os pacientes iniciaram o acompanhamento no estado de saúde atividade da doença moderada ou alta. Após cinco anos de acompanhamento, observou-se que 83,5% dos pacientes em uso de adalimumabe (Figura 6), 86,7% em uso de etanercepte (Figura 7) e 77,5% em uso de golimumabe (Figura 8) descontinuaram a terapia. A porcentagem cumulativa de óbitos foi de 0,4%.

Figura 6 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o adalimumabe.



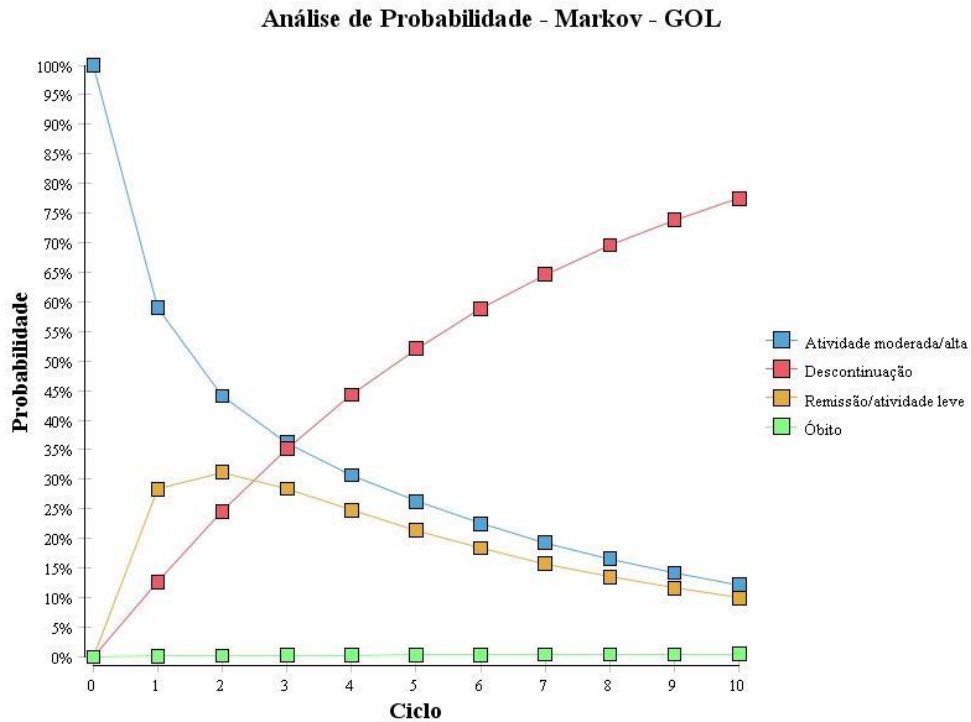
ADA: adalimumabe

Figura 7 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o etanercepte.



ETA: etanercepte

Figura 8 - Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI para o golimumabe.



GOL: golimumabe

Esse padrão se manteve para o cenário alternativo, observando-se que 84,5% dos pacientes em uso de adalimumabe, 86,6% em uso de etanercepte e 81,6% em uso de golimumabe descontinuaram a terapia.

5.3.2. Análise de custo-utilidade

O golimumabe apresentou menor custo de tratamento e uma melhor razão de custo utilidade (RCU) para o cenário base e o cenário alternativo. Nos dois cenários, o etanercepte foi dominado pelo golimumabe, pois apresentou menor utilidade e maior custo. Adalimumabe apresentou uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de R\$ 2.997.988,67 para o cenário base e de R\$ 192.855,16 para o cenário alternativo em cinco anos de acompanhamento em comparação a golimumabe (Tabela 16).

Tabela 16 - Resultados da análise de custo-utilidade por cenários.

CENÁRIO BASE						
Medicamento	Custo	Custo incremental	Utilidade	Utilidade incremental	RCU	RCUI
Golimumabe	59.909,00		5,712		10.488,66	
Etanercepte	68.652,00	8.743,00	5,657	- 0,055	12.136,82	Dominado
Adalimumabe	71.463,00	11.554,00	5,716	0,004	12.503,07	2.997.988,67
CENÁRIO ALTERNATIVO						
Medicamento	Custo	Custo incremental	Utilidade	Utilidade incremental	RCU	RCUI
Golimumabe	61.571,00		5,607		10.980,97	
Etanercepte	67.586,00	6.014,00	5,578	- 0,029	12.117,14	Dominado
Adalimumabe	71.944,00	10.372,00	5,661	0,054	12.708,91	192.855,16

Custos em reais (R\$).

RCU: razão de custo utilidade; RCUI: razão de custo utilidade incremental

Considerando uma disponibilidade a pagar de um produto interno bruto (PIB) por habitante (per capita) do Brasil em 2017, de R\$ 31.604,92 (\$ 15.646,00 PPC, taxa de 2017 = 2,02) temos que golimumabe permanece como a alternativa mais custo efetiva em ambos os cenários.

5.3.3. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística para o cenário base, observa-se que a variação da taxa de desconto foi a que mais impactou a RCUI entre golimumabe e adalimumabe. Entretanto, o golimumabe continuou sendo a alternativa mais custo-efetiva quando comparado ao adalimumabe, considerando uma disponibilidade a pagar de um PIB per capita (Figura 9). Quando o golimumabe foi comparado ao etanercepte, a variação das utilidades foi o que mais impactou a RCUI. Além disso, a variável de custo para os pacientes que descontinuaram o tratamento com etanercepte alterou a opção mais custo efetiva para o etanercepte (Figura 10).

Figura 9 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário base (golimumabe versus adalimumabe).

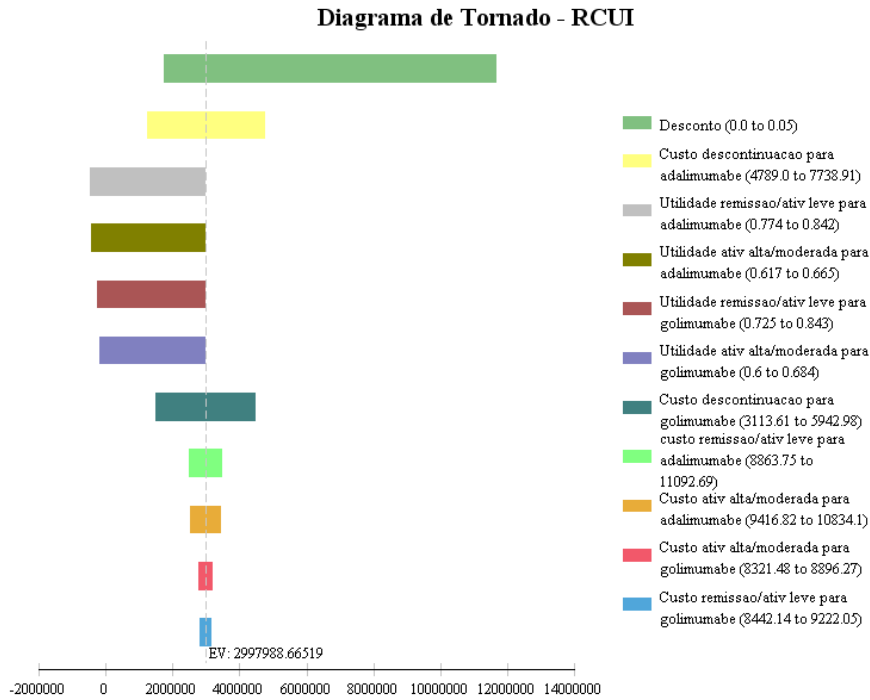
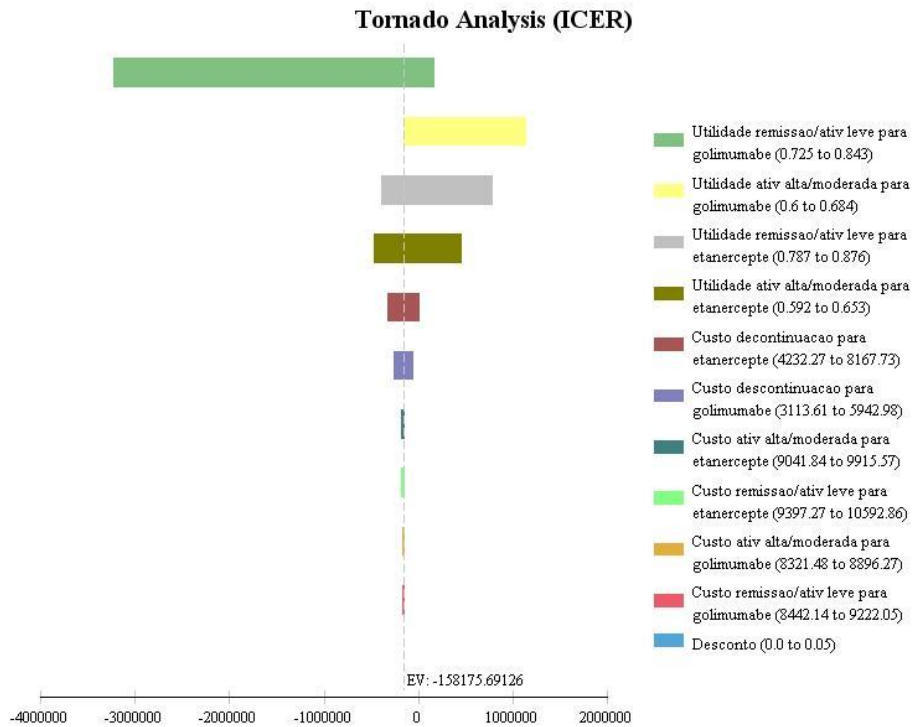


Figura 10 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário base (golimumabe versus etanercepte).



Para o cenário alternativo, a variação dos parâmetros de utilidade foi o que mais impactou a RCUI entre adalimumabe e golimumabe. A variável de custo para os pacientes que descontinuaram o tratamento com golimumabe alterou a opção mais custo efetiva para adalimumabe (Figura 11). Quando golimumabe foi comparado ao etanercepte, a variação dos parâmetros de utilidade foi o que mais impactou a RCUI. Entretanto, o golimumabe continuou sendo a alternativa mais custo-efetiva quando comparado ao etanercepte (Figura 12).

Figura 11 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário alternativo (golimumabe versus adalimumabe).

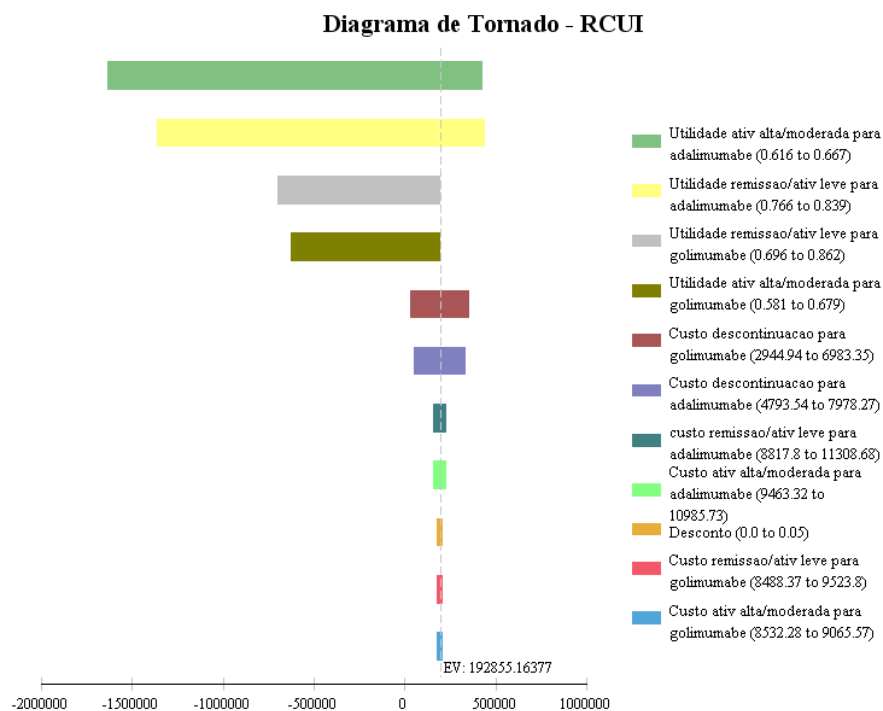
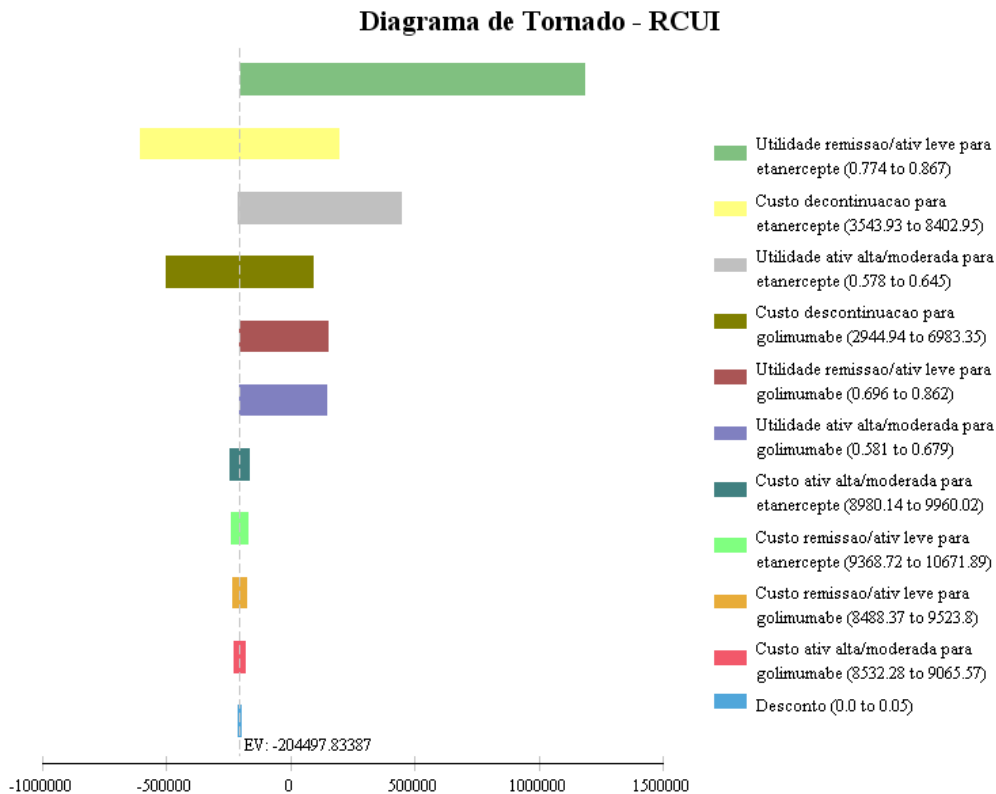


Figura 12 - Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada para o cenário alternativo (golimumabe versus etanercepte).



Na análise de sensibilidade probabilística para o cenário base, a probabilidade de o golimumabe ser a alternativa mais custo-efetiva é superior a 90% em uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita*, e superior a 80% em uma disponibilidade a pagar de três PIB *per capita* (Figura 13). Para o cenário alternativo, a probabilidade de o golimumabe ser mais custo-efetivo é superior a 75% em uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita*, e superior a 60% para três PIB *per capita* (Figura 14). Logo, o golimumabe permanece como a alternativa mais custo efetiva, corroborando os dados da análise determinística.

Figura 13 - Curva de aceitabilidade: probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar para o cenário base

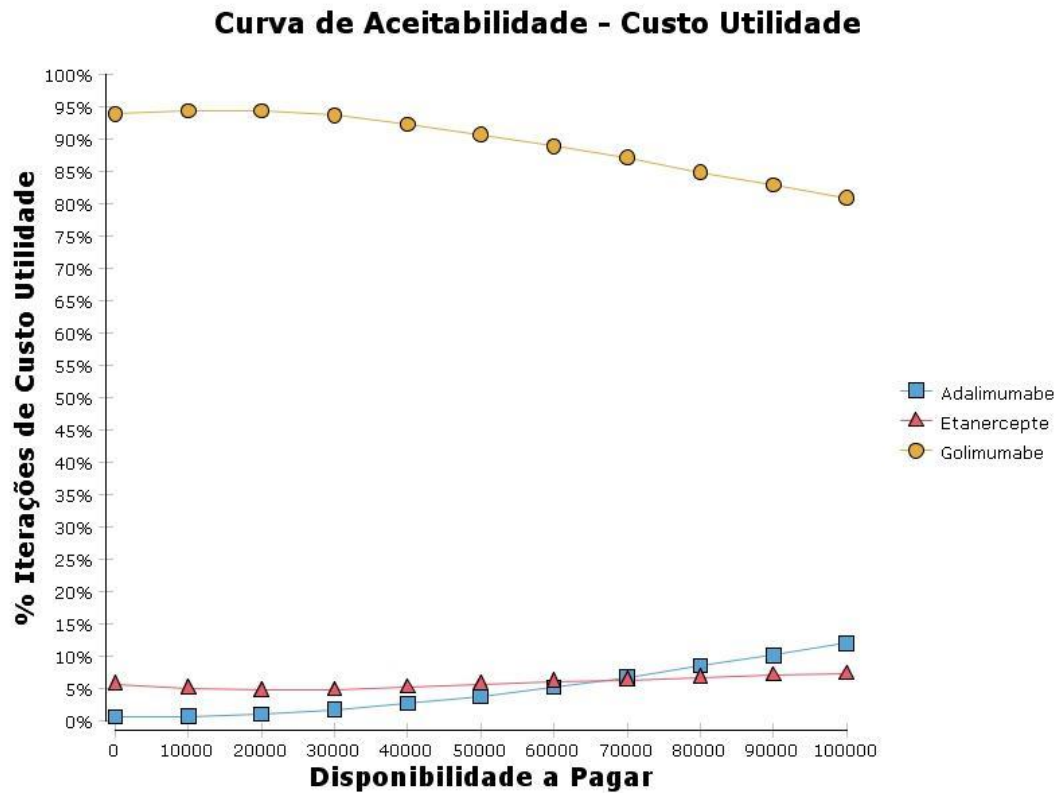
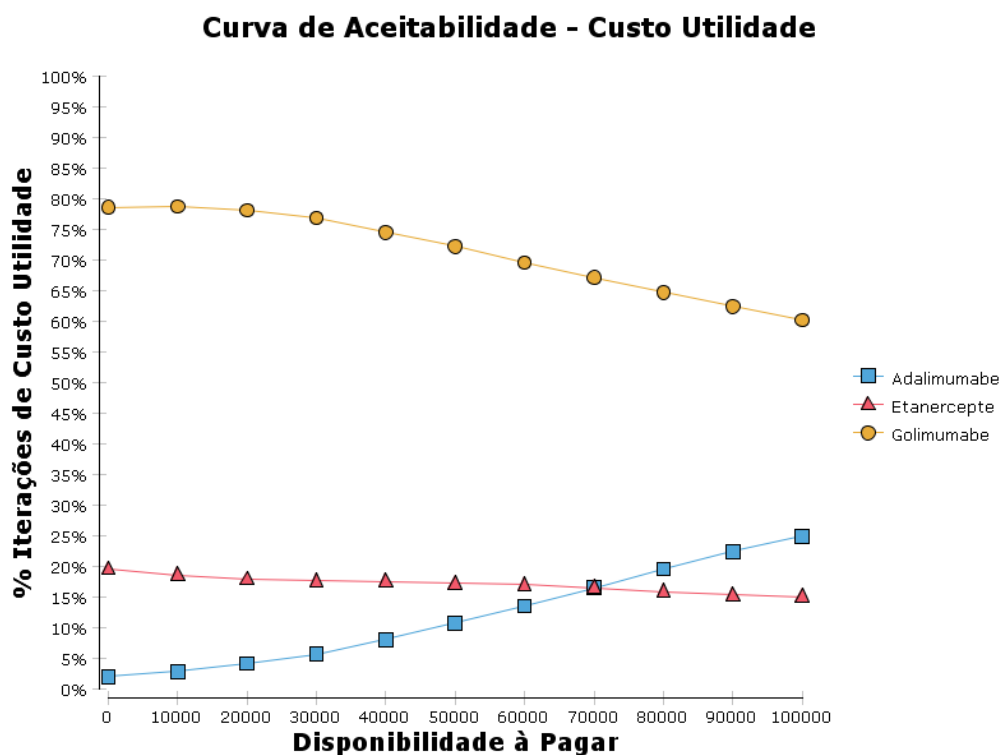


Figura 14 - Curva de aceitabilidade: probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar para o cenário alternativo



6. DISCUSSÃO

Na coorte histórica realizada no Brasil, foram avaliados 66.787 indivíduos com AR que iniciaram o uso de algum MMCD biológico pelo SUS, no período entre 2006 e 2014. Destes, 33.155 (49,2%) persistiram ao tratamento em 12 meses. Os indivíduos em uso de abatacepte apresentaram maior persistência ao tratamento, seguido de golimumabe, tocilizumabe, etanercepte e adalimumabe e, com menor persistência, certolizumabe e infliximabe. Estudos de coorte encontraram persistência similar a este estudo quando avaliaram pacientes com AR em uso de adalimumabe e etanercepte (ACURCIO *et al.*, 2016, CHASTEK *et al.*, 2016), abatacepte (CHASTEK *et al.*, 2016; HOWE *et al.*, 2014), tocilizumabe e certolizumabe (CHASTEK *et al.*, 2016; JOHNSTON *et al.*, 2015) e, infliximabe (ACURCIO *et al.*, 2016). Entretanto, outros estudos, que também avaliaram a persistência em 12 meses, observaram uma persistência maior, podendo chegar a 81,0% para o etanercepte, 73,0% para o adalimumabe (DEGLI *et al.*, 2016), 72,0% para o tocilizumabe (SANGIORGI *et al.*, 2015), 72,1% para o infliximabe (CHASTEK *et al.*, 2016), 64% para o abatacepte (SANGIORGI *et al.*, 2015), 50,0% para o certolizumabe (HOWE *et al.*, 2014). A maior persistência para os indivíduos em uso de golimumabe foi de 47,7% (JOHNSTON *et al.*, 2015), a qual se aproxima deste estudo. A persistência é definida como a não descontinuação do MMCD ou troca de MMCD, mas diferentes definições de persistência são adotadas pelos estudos. Isto pode explicar em parte as diferenças observadas, já que a descontinuação considerada variou de 30 a 180 dias do não fornecimento dos MMCDs entre os estudos.

Estudos observacionais relatam que a perda/falta de efetividade e a segurança são as principais causas da troca/descontinuação do MMCD biológico, sendo responsáveis por pelo menos metade de todas as descontinuações (ELKIN *et al.*, 2013; STRAND *et al.*, 2017). Este fato também foi observado por Titton *et al.* 2011 que realizaram um estudo a partir de um registro para os anti-TNF no Brasil. As razões mais comuns para a suspensão do adalimumabe, etanercepte e infliximabe foram ineficácia ou perda de efetividade (55%) e eventos adversos (28%). Strand *et al.* 2017 verificaram, em uma base de registros de pacientes com AR nos Estados Unidos, que os motivos de descontinuação dos MMCD biológicos anti-TNF e não anti-TNF incluíram perda de eficácia (35,8%), preferência do médico (27,8%), preocupações de segurança (20,1%), preferência do paciente (17,9%) ou falta de acesso ao tratamento (9,0%).

Não foi possível identificar as razões da não persistência dos MMCD biológicos. Entretanto, verificou-se que indivíduos em uso de certolizumabe e infliximabe apresentaram pior persistência quando comparado com os outros MMCD biológicos.

Uma possível explicação para a pior persistência dos indivíduos em uso do infliximabe seria que maior proporção de indivíduos em uso deste medicamento produz anticorpos anti-drogas que removem o medicamento da circulação ou neutralizam diretamente a atividade do medicamento. Uma revisão sistemática com meta-análise relatou a porcentagem de indivíduos que desenvolveram anticorpos anti-drogas, sendo 25,3% para infliximabe, 14,1% para adalimumabe, 6,9% para certolizumabe, 3,8% para golimumabe, e 1,2% para etanercepte (THOMAS *et al.*, 2015). Estudos relatam que a produção de anticorpos anti-droga pode variar entre 1,2 a 3,2% para os indivíduos em uso do tocilizumabe (BURMESTER *et al.*, 2017; SIGAUX *et al.*, 2017). Abatacepte também demonstrou baixa imunogenicidade (3,9 a 4,1%) (NASH *et al.*, 2013). A produção de anticorpos anti-drogas está associada à redução da resposta clínica e ao aumento da incidência de reações à infusão e reações no local da aplicação (MANTIN-LOPEZ *et al.*, 2018).

Outra razão que pode explicar a pior persistência do infliximabe é que os pacientes apresentam preferência pela forma de administração subcutânea em detrimento da intravenosa e pela administração domiciliar ao invés da hospitalar (MALAVIYA *et al.*, 2012). Este fato pode ser observado pela menor adesão dos pacientes em uso do infliximabe quando comparado aos outros MMCD biológicos (COLEMAN *et al.*, 2012; FIDDER *et al.*, 2013).

A pior persistência dos indivíduos em uso do certolizumabe pode ser explicada pelo fato de este medicamento apresentar maior risco para reações adversas sérias e infecções graves, conforme relatado por revisões sistemáticas (MICHAUD *et al.*, 2014; TANK, KARELIA & VEGADA, 2017).

Neste estudo, outros fatores interferiram na persistência ao MMCD biológico. Ser mais jovem e morar em uma região de maior desigualdade social (maior coeficiente de Gini) foram fatores associados a não persistência do tratamento. Residir na região Sudeste foi fator associado à persistência do tratamento. Uma hipótese para este achado seria que pacientes idosos têm medo dos potenciais eventos adversos, o que pode explicar a menor chance de trocarem de MMCD biológico e, conseqüentemente, maior chance de persistirem no tratamento anterior (MAHLICH & SRUAMSIRI, 2017).

A maior facilidade de acesso aos serviços de saúde na região sudeste e sul em comparação com as outras regiões pode ser uma explicação para uma maior probabilidade de persistência ao medicamento, já que estes pacientes possuem um acompanhamento maior dos profissionais de saúde (TRAVASSOS, OLIVEIRA & VIACAVA, 2006). Isto também foi confirmado neste estudo quando considerado o coeficiente de Gini, sendo que quanto maior a desigualdade maior foi o risco de não persistir no tratamento.

A persistência para os medicamentos adalimumabe, etanercepte e golimumabe também foi avaliada pela coorte prospectiva realizada na Superintendência Regional de Belo Horizonte, sendo que 344 (83,90%) e 283 (69,02%) indivíduos foram persistentes em seis e 12 meses de acompanhamento. A persistência encontrada foi maior neste estudo do que na coorte histórica realizada no Brasil em 12 meses, provavelmente devido à dificuldade de acompanhar pacientes mais graves que não possuíam condições de se deslocarem até a farmácia para realizarem as entrevistas. Além disso, o estudo foi realizado em uma região com melhor acesso a saúde quando comparado às regiões norte, nordeste e centro-oeste, que possuem uma maior descontinuação do tratamento, conforme verificado pela coorte histórica. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o desfecho persistência, resultado diferente da coorte histórica que apresentou uma persistência maior para o golimumabe.

Adicionalmente, foi verificado pela coorte prospectiva que os pacientes melhoraram após o uso dos MMCD biológicos, observando-se uma redução da atividade da doença pelo CDAI, melhora da funcionalidade pelo HAQ e melhora da qualidade de vida pelo EQ-5D. Este

resultado foi reportado por revisões sistemáticas e outros estudos de coorte que verificaram uma redução da média do CDAI (BOYADZHIEVA *et al.*, 2018; BRAY *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2017; WEI *et al.*, 2017), HAQ (BARRA *et al.*, 2014; CALLHOFF *et al.*, 2013) e EQ-5D (KRÜGER *et al.*, 2019; STRAND & SINGH, 2010) para os MMCD biológicos.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe para a média de CDAI, HAQ e EQ-5D no início do tratamento e em seis e 12 meses, exceto para o HAQ em seis meses, favorecendo o adalimumabe em detrimento do golimumabe. Estudos também relataram que não há diferenças entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe para o CDAI e HAQ (BOYADZHIEVA *et al.*, 2018; BARRA *et al.*, 2014; DONAHUE *et al.*, 2008; DOS SANTOS *et al.*, 2015; GARTLEHNER *et al.*, 2006; HOCHBERG *et al.*, 2003; SCHMITZ *et al.*, 2012). Entretanto, outro estudo observou que adalimumabe foi associado a uma variação do escore CDAI significativamente maior do que a de outros anti-TNF (LI *et al.*, 2017).

O número de pacientes que alcançaram efetividade (remissão ou atividade leve) pelo CDAI foi de 153 (37,32%) aos seis meses e de 132 (32,20%) aos 12 meses, respectivamente. Outros estudos observacionais relataram uma efetividade de 38,3 a 45,9% em 24 semanas para o etanercepte (MARTIN *et al.*, 2014), 50,0% para o golimumabe em 90 dias (BRAY *et al.*, 2018) e 67,0% para o adalimumabe em 12 meses (PAPPAS *et al.*, 2017). Romão *et al.* (2015), também verificaram pelo desfecho CDAI que, 51,1% dos pacientes em uso de anti-TNF, alcançaram o objetivo terapêutico em seis meses de tratamento.

No geral, aproximadamente 60,0% dos pacientes não apresentou a resposta esperada ao MMCD biológico pelo CDAI neste estudo. Nesta situação, vários órgãos internacionais, incluindo a European League Against Rheumatism, o American College Rheumatology e o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas para a AR no Brasil, recomendam a substituição do MMCD biológico atual (BRASIL, 2017; SINGH *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2017). No entanto, na prática clínica atual no Brasil, existem dificuldades com o monitoramento farmacoterapêutico contínuo e com acesso aos medicamentos no SUS, o que pode ser uma possível explicação para a manutenção dos MMCD biológicos neste estudo, mesmo naqueles pacientes que não

atingiram a sua meta do tratamento. Nestes casos, antes da substituição dos MMCD biológicos, monitorização farmacoterapêutica adicional é incentivada para identificar as razões da descontinuação e falha terapêutica ao medicamento, como parte de uma estratégia “*treat-to-target*”.

O “*treat-to-target*” é definido como uma estratégia de tratamento em que o clínico trata o paciente rigorosamente, adotando como alvo a remissão ou a baixa atividade da doença. Essa estratégia permite que o médico e o paciente discutam e adotem mudanças terapêuticas dentro do período de tempo necessário (SOLOMON *et al.*, 2014a; SMOLEN *et al.*, 2010b). Estudos relatam que essa estratégia tem se tornado cada vez mais importante na prática clínica, para melhorar as taxas de remissão (JURGENS, WELSING & JACOBS, 2012; SCHOELS *et al.*, 2010; VERMEER *et al.*, 2013). Outros profissionais, como enfermeiros e farmacêuticos, também poderiam atuar em conjunto com os reumatologistas e considerar as escolhas dos pacientes para facilitar a implementação de uma estratégia “*treat-to-target*” (SOLOMON *et al.*, 2014b; GROMNICA-IHLE *et al.*, 2011).

Os MMCD biológicos foram mais efetivos aos 12 meses em pacientes que apresentaram melhor funcionalidade, melhor qualidade de vida e não estavam em uso de corticoide no início do acompanhamento. Estudos de coorte relataram que sexo, idade, duração da doença, uso prévio de MMCD sintéticos convencionais e AINE concomitante não influenciaram na resposta ao tratamento, e resultados semelhantes foram observados neste estudo. Outros estudos mostraram que uma melhor funcionalidade no início do tratamento e o não uso de corticoides estão associados a uma maior resposta ao tratamento (CANHÃO *et al.*, 2012; HYRICH *et al.*, 2006; KARLSSON *et al.*, 2008; KRISTENSEN *et al.*, 2008). Não foram encontrados estudos que observaram a qualidade de vida como preditor de efetividade. Observa-se que quando o paciente possui melhor prognóstico no início do acompanhamento maior a chance de o medicamento ser efetivo. Por isso, a importância de o tratamento ser iniciado o mais rápido possível para evitar a progressão da AR (RAZA; FILER, 2015).

Adalimumabe, etanercepte e golimumabe foram bem tolerados pelos pacientes neste estudo de coorte. Reação no local de aplicação, cefaleia, náusea e alopecia foram os eventos adversos

mais comuns, o que foi semelhante aos descritos em outros estudos (EMERY *et al.*, 2016; VAN DE PUTTE *et al.*, 2004; DORE *et al.*, 2007). Foram observados vários casos de infecção, incluindo 27 infecções respiratórias superiores, 24 casos de gripe, 20 infecções urinárias, dez infecções fúngicas, quatro casos de pneumonia e um de herpes zoster aos 12 meses. As infecções devem ser uma das principais causas de atenção entre as reações adversas, pois há evidências de que o risco dos pacientes apresentarem infecções graves tendem a aumentar com o uso dos MMCD biológicos (NANAU & NEUMAN, 2014).

O gasto médio dos pacientes em uso de adalimumabe foi maior do que o do etanercepte no primeiro período de acompanhamento em 12 meses. No segundo período de acompanhamento, o gasto médio foi menor para o golimumabe seguido do adalimumabe e etanercepte. Este resultado, também foi demonstrado por Howe *et al.* (2014) que verificaram em um registro dos Estados Unidos um gasto médio anual por pessoa menor para o golimumabe. Outros estudos observaram um gasto médio ou mediano maior para o adalimumabe em comparação com o etanercepte, confirmando os resultados desta coorte avaliados no primeiro período (DEGLI EPOSTI *et al.*, 2016; HARNETT *et al.*, 2016). Além disso, observou-se uma tendência de redução do preço entre o primeiro e o segundo período de acompanhamento, o que pode ser explicado pela disponibilização de cinco novos MMCD biológicos em 2013, sendo dois com o mesmo mecanismo de ação do etanercepte e adalimumabe (BRASIL, 2013). Dessa forma, foi possível realizar negociações de preços entre o Ministério da Saúde e a empresa fabricante do medicamento possibilitando a redução dos preços desses medicamentos em cerca de 50,0% ou mais no período de 2011 a 2017. Além disso, com a inclusão do golimumabe em 2013, este medicamento foi o que teve menor custo anual até o ano de 2017, o que foi confirmado pelo gasto médio realizado neste estudo, que foi menor para golimumabe em detrimento de adalimumabe e etanercepte (BRASIL, 2018a).

O golimumabe foi o medicamento com melhor relação custo utilidade quando comparado com etanercepte e adalimumabe. As análises de sensibilidade confirmaram o golimumabe como a alternativa mais custo-efetiva. Entretanto, o Ministério da Saúde Brasileiro realizou uma negociação de preços em abril de 2018, em que adalimumabe e certolizumabe foram os medicamentos com o menor preço. Neste novo contexto, adalimumabe passaria a ser a alternativa mais custo-efetiva, já que apresentaria menor custo e melhor utilidade em relação

ao etanercepte e golimumabe. Por isso, ressalta-se a importância da negociação dos preços com as empresas fabricantes desses medicamentos (BRASIL, 2018b).

Não foram encontrados na literatura estudos que avaliaram o custo utilidade do golimumabe em comparação com adalimumabe e etanercepte. Porém, foi possível calcular o ICER para os estudos que relataram as efetividades e os custos para cada medicamento separadamente, possibilitando a comparabilidade com este estudo.

Muszbek *et al.* (2019) realizaram uma avaliação de custo-utilidade de sarilumabe em comparação com os anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte e golimumabe), tocilizumabe e tofacitinibe. Neste estudo foi possível verificar que golimumabe apresentou menor custo total e QALY igual ao adalimumabe. Em comparação com o etanercepte, golimumabe apresentou menor custo e pior QALY (ICER: \$ 257.273,90/QALY). Logo, neste contexto golimumabe demonstrou ser a alternativa mais custo-efetiva, resultado similar a este estudo.

Outro estudo, realizado na Bulgária, realizou uma avaliação econômica de adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe, tocilizumabe e rituximabe. Neste estudo foi possível verificar que o golimumabe foi dominante em relação ao adalimumabe, pois apresentou melhor utilidade e menor custo. Em comparação com o etanercepte, o golimumabe foi menos custo-efetivo (maior custo e melhor utilidade), considerando uma disponibilidade a pagar de €30.000,00 (ICER: 34.675/QALY) (BOYADZIEVA *et al.*, 2018b).

Curtis *et al.*, 2015 verificaram o custo médio por efetividade em uma coorte nos Estados Unidos entre janeiro de 2007 a dezembro de 2010, em que foi observado um custo menor para o etanercepte (US\$ 43.935), seguido pelo golimumabe (US\$ 49.589), adalimumabe (US\$ 52.752), abatacepte (US\$ 62.300) e infliximabe (US\$ 101.402).

Outro estudo também verificou o custo por resposta ao tratamento em uma base de dados dos Estados Unidos e relatou um custo menor para pacientes em uso do etanercepte (US\$ 25.086) do que para pacientes com adalimumabe (US\$ 25.960), certolizumabe (US\$ 26.339), golimumabe (US\$ 26.332), abatacepte (US\$ 35.581) ou infliximabe (US\$ 36.107) (BONAFEDE *et al.*, 2015).

Foi possível observar que os estudos de custo-utilidade corroboram os resultados deste estudo. Entretanto, em alguns países o etanercepte possui um custo menor do que o golimumabe, o que alterou a alternativa mais custo efetiva. Logo, dependendo do país de análise e das negociações de preço realizadas com a empresa fabricante do medicamento, os anti-TNF se alternam como a alternativa mais custo-efetiva, já que a utilidade entre eles é similar e o custo é o que mais impacta no modelo econômico.

Este estudo possui potencialidades e limitações. Uma das limitações da coorte histórica consiste na utilização de base de dados administrativos, considerando os aspectos estruturais – como as lacunas de informação clínica, as dificuldades na codificação dos procedimentos e o caráter de faturamento, que restringe a possibilidade de se realizarem avaliações a partir dessas informações. Por isso, não foi possível investigar as razões para a não persistência do MMCD biológico (falha primária, falha secundária, eventos adversos, entre outros). Também não foram avaliadas questões como desvio de protocolo, problemas administrativos ou logísticos. Mesmo com essas limitações, destaca-se a grande potencialidade dos dados administrativos em traçar a trajetória do usuário nos serviços de saúde. O método de linkage, ou técnica de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados, propicia encontrar os registros referentes a um mesmo paciente nos arquivos e unificá-los em um único registro, viabilizando a realização de estudos de acompanhamento do paciente nos sistemas de informação do SUS. Outra limitação é que o registro dos MMCD utilizados demonstra o cotidiano da dispensação no SUS. Dessa forma, não foi possível afirmar se o uso dos MMCD biológicos estava ou não associado ao uso de MMCD sintéticos, já que estes são medicamentos que possuem menor custo e podem ser adquiridos mais facilmente por desembolso direto do paciente do que os MMCD biológicos de alto custo. Na análise foram avaliados os indivíduos que iniciaram algum MMCD biológico, ou seja, eles estariam na primeira linha de tratamento pelo SUS. Entretanto, eles podem ter adquirido algum destes medicamentos de outra forma, como por exemplo, via planos de saúde

ou fornecimento pela própria fabricante do medicamento. Também, os grupos de certolizumabe, golimumabe, abatacepte e tocilizumabe possuem um menor número de pacientes, pois estes medicamentos começaram a ser disponibilizados pelo SUS no final de 2013, quando o PCDT de AR foi atualizado.

A coorte prospectiva foi conduzida no cotidiano da dispensação dos medicamentos no SUS e alguns vieses não puderam ser controlados. Os pacientes não foram randomizados, não houve grupo controle e o tratamento foi administrado de acordo com a prescrição dos reumatologistas. O estudo foi também realizado sob condições reais (isto é, sem grupo controle), sendo assim diferenças foram observadas no número de participantes entre os grupos, sendo o grupo golimumabe menor do que o grupo do etanercepte e adalimumabe. Além disso, também não houve coleta de dados de autoanticorpos (anticorpos antiproteínas citrulinadas e fator reumatoide), nem coleta de rotina de dados laboratoriais como taxa de sedimentação do eritrócito ou proteína C reativa. Isso, porém, reflete a realidade em estudos realizados na vida real com pacientes do SUS no Brasil. Este estudo é importante para complementar resultados de ensaios clínicos, já que ele demonstra a efetividade dos MMCD biológicos na prática clínica real em uma população brasileira. O instrumento CDAI utilizado rotineiramente é um instrumento prático e objetivo, pois não utiliza dados laboratoriais para o seu cálculo. Além disso, tem demonstrado boa a moderada correlação com outros índices clínicos de atividade da doença (DAS 28, EULAR e ACR) (GREENBERG *et al.*, 2009; GUNAYDIN, KARATEPE & KAYA, 2006; KLARENBECK *et al.*, 2011; SINGH *et al.*, 2011).

Na avaliação de custo-utilidade a principal limitação foram os custos, já que somente os custos com a aquisição do medicamento foram utilizados. Apesar de a perspectiva ser a do SUS, não foram verificados os custos hospitalares, de armazenamento e administração do medicamento, de fisioterapia, de terapia ocupacional, entre outros. Porém, acredita-se que estes outros custos não impactam diferencialmente na avaliação econômica, já que a principal fonte de gastos provém da aquisição dos MMCD biológicos (GOMES *et al.*, 2017). Outra limitação foi a não comparação com os outros MMCD biológicos (certolizumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe e rituximabe) disponibilizados no SUS devido ao pequeno número de pacientes que estavam utilizando estes medicamentos na coorte prospectiva.

7. CONCLUSÃO

Na coorte histórica realizada no Brasil, aproximadamente 50% dos pacientes persistiram no tratamento com MMCD biológico. Entretanto, observou-se na coorte prospectiva realizada em Minas Gerais uma persistência maior ao tratamento de cerca de 70% com adalimumabe, etanercepte e golimumabe. Além disso, verificou-se uma melhora significativa nos parâmetros de efetividade, funcionalidade e qualidade de vida com o uso destes medicamentos em 12 meses. Porém, foi verificado que apenas cerca de 40% dos pacientes alcançou a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade para o tratamento. Também, observou-se um gasto médio menor para os pacientes em uso de golimumabe em detrimento de adalimumabe e etanercepte.

Neste contexto e tendo em vista o alto custo dos MMCD biológicos para o SUS e, conseqüentemente, para a sociedade, um acompanhamento farmacoterapêutico deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, a fim de identificar os motivos de não persistência e falha terapêutica aos MMCD biológicos, possibilitando a realização de ações para o uso adequado destes medicamentos e, conseqüentemente, redução dos custos do tratamento, dos índices de atividade da doença, da progressão da doença e da incapacidade do paciente com AR, além da melhora na qualidade de vida.

Além disso, ressalta-se a importância da negociação de preços com a empresa fabricante do medicamento, pois a utilidade entre adalimumabe, etanercepte e golimumabe foi similar e o custo foi o componente que mais impactou no modelo econômico. Logo, a depender do preço acordado, os anti-TNF podem se revezar como a alternativa mais custo-efetiva.

8. REFERÊNCIAS

ACURCIO, F. A. **Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoconomia.** Belo Horizonte: COOPMED, 2013. 319 p.

ACURCIO, F. A. *et al.* Medication Persistence of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in a Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis in Brazil. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 68, n. 10, p. 1489-96, oct. 2016. doi: 10.1002/acr.22840.

ALETAHA, D.; SMOLEN J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v.23, suppl. 39, p. S100-S108. 2005.

ALETAHA, D. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 9, p. 1580-8, sep. 2010. doi: 10.1136/ard.2010.138461.

AMERICAN COLLEGE RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 2, p. 328-46. 2002.

ARNETT, F. C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v. 31, n. 3, p. 315-24, mar. 1988.

BANAL, F. *et al.* Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 7, p. 1184-91, jul. 2009. doi: 10.1136/ard.2008.093187.

BARRA, L. *et al.* Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. **Clin Exp Rheumatol**, v. 32, n. 3, p. 333-41, may./jun. 2014.

BÖCKERMAN, P. *et al.* Economic inequality and population health: looking beyond aggregate indicators. **Sociol Health Illn**, v. 31, n. 3, p. 422-40, apr. 2009. doi: 10.1111/j.1467-9566.2008.01144.x.

BOMBARDIER, C. *et al.* The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. **Ann Rheum Dis**, v. 7, n. 6, p. 836-44, jun. 2012. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200343.

BONAFEDE, M. *et al.* Cost per patient-year in response using a claims-based algorithm for the 2 years following biologic initiation in patients with rheumatoid arthritis. **J Med Econ**, v. 18, n. 5, p. 376-89, may. 2015. doi: 10.3111/13696998.2014.1001849.

BOYADZHIEVA, V. *et al.* Real World Experience of Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis and Response to Treatment With Various Biologic DMARDs. **Front Pharmacol**, v. 20, n. 9, p.1303, nov. 2018a. doi: 10.3389/fphar.2018.01303.

BOYADZIEVA, V. V. *et al.* Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. **Front Pharmacol**, v. 18, n. 9, p. 794, jul. 2018b. doi: 10.3389/fphar.2018.00794.

BRASIL. Senado Federal. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasil, 1988.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasil, 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 3.916/GM em 30 de outubro de 1998**. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasil, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 865, de 25 de novembro de 2002**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n 338, de 06 de maio de 2004**. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasil, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 66, de 1 de novembro de 2006**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 2981, de 26 de novembro de 2009**. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasil, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde**. Brasil, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei no 12.401, de 28 de abril de 2011**. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasil, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 710, de 17 de junho de 2013**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasil, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Revoga a Portaria nº 710/SAS/MS, de 27 de junho de 2013. Brasil, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. **Diretrizes Metodológicas avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento**. Brasil, 2016

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Revoga a Portaria nº 996/SAS/MS, de 30 de setembro de 2015. Brasil, 2017.

BRASIL. Portal da Transparência. 2018a. Disponível em: <http://www.portaltransparencia.gov.br/>. Acesso: 18 jun 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Nota técnica nº 411/2018-CGCEAF/DAF/SCTIE/MS**. Brasil, 2018b. Disponível em: <http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2019/02/Nota-T%C3%A9cnica-AR-de-7_11_181.pdf>. Acesso em: 19 jul. de 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos e Definições**. Disponível em : <<http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/conceitos-e-definicoes>>. Acesso em: 15 de julho de 2019.

BRAY, V. J. *et al.* The Effectiveness of Intravenous Golimumab Administered Directly After Infliximab in Rheumatoid Arthritis Patients. **Drugs R D**, v.18, n. 3, p. 211-219, sep. 2018. doi: 10.1007/s40268-018-0240-1.

BRUCE, B.; FRIES J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. **J Rheumatol**, v. 30, p. 100-108. 2003.

BURMESTER, G. R. *et al.* Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 76, n.6, p. 1078-1085, jun. 2017. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210297.

CALLHOFF, J. *et al.* Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis--a meta-analysis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 52, n. 12, p.2127-35, dec. 2013. doi: 10.1093/rheumatology/ket266.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH-CADTH. **Issues in Emerging Health Technologies: Rituximab for Rheumatoid Arthritis**. CADTH, 2006

CANHÃO, H. *et al.* Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 51, n.11, p. 2020-6, nov. 2012. doi: 10.1093/rheumatology/kes184.

CARIAS, C. M. *et al.* Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

CHASTEK, B. *et al.* A Retrospective Cohort Study Comparing Utilization and Costs of Biologic Therapies and JAK Inhibitor Therapy Across Four Common Inflammatory Indications in Adult US Managed Care Patients. **Adv Ther**, v. 33, n. 4, p. 626-42, apr. 2016. doi: 10.1007/s12325-016-0312-y.

Coleman, C. I. *et al.* Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. **J Manag Care Pharm**, v. 18, n. 7, p. 527-39, sep. 2012.

COOLES, F.A.; ISAACS J. D. Pathophysiology of rheumatoid arthritis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 23, n. 3, p. 233-40, may. 2011. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834518a3.

CURTIS, J. R.*et al.* Cost and effectiveness of biologics for rheumatoid arthritis in a commercially insured population. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 21, n. 4, p. 318-29, apr. 2015.

DEGLI ESPOSTI, L. *et al.* Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy. **Clinicoecon Outcomes Res**, v. 21, n. 9, p. 9-17, dec. 2016. doi: 10.2147/CEOR.S108730.

DONAHUE, K. E. *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. **Ann Intern Med**, v. 148, p. 124-134. 2008.

DORE, R. K. *et al.* The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 25, n. 1, p. 40-6, jan./feb. 2007.

DOS SANTOS J. B. *et al.* What is the best biological for arthritis rheumatoid? A systematic review of effectiveness. **World Journal Rheumatology**, v. 12, n. 5(2) p. 108-126, jul. 2015. doi: 10.5499/wjr.v5.i2.108.

DOS SANTOS, J. B. *et al.* Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. **J Comp Eff Res**, v. 5, n. 6, p. 539-549, nov. 2016.

DRUMMOND, M. F. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 3. Ed. New York: Oxford University Press, 2005. 379 p.

EDLIN, R. *et al.* **Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course**. 1 ed. Suíça: Adis, 2015. 208 p.

ELKIN, E. *et al.* Reasons for discontinuation of biologic agents in rheumatoid arthritis patients. In: ACR/ARHP Annual Meeting, 1468., 2013. **Anais eletrônicos**. Disponível em: <<https://acrabstracts.org/abstract/reasons-for-discontinuation-of-biologic-agents-in-rheumatoid-arthritis-patients/>>. Acesso em: 19 jul. de 2019.

EMERY, P. *et al.* Efficacy and Safety of Subcutaneous Golimumab in Methotrexate-Naïve Patients With Rheumatoid Arthritis: Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 68, n. 6, p. 744-52, jun. 2016. doi: 10.1002/acr.22759.

EUROQOL GROUP. EUROQOL - a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy**, v. 16, p. 199-208. 1990.

FERREIRA, P. L.; FERREIRA, L. N.; PEREIRA, L. N. [Contribution for the validation of the portuguese version of EQ-5D]. **Acta Med Port**, v. 26, n. 6, p. 664-75, nov./dec. 2013.

FIDDER, H. H. *et al.* Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 19(27) p. 4344-50, jul. 2013. doi: 10.3748/wjg.v19.i27.4344.

FINCKH, A. *et al.* Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. **Arthritis Rheum**, v. 15, n. 55(6), p. 864-72, dec. 2006.

FRISELL, T. *et al.* Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. **Arthritis Rheum**, v. 65, n. 11, p. 2773-82, nov. 2013. doi: 10.1002/art.38097.

FURST, D. E. *et al.* Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 63, n. 6, p. 856-64, jun. 2011. doi: 10.1002/acr.20452.

GARTLEHNER, G. *et al.* The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. **J Rheumatol**, v. 33, p. 2398-2408. 2006.

GOELDNER, I. *et al.* Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. **Clin Rheumatol**, v. 30, n. 7, p. 975-80, jul. 2011. doi: 10.1007/s10067-011-1711-8.

GOMES, R. K. S. *et al.* Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. **Rev Bras Reumatol**, v. 57, n.3, p. 204–209. 2017.

GREENBERG, J. D. *et al.* Evaluation of composite measures of treatment response without acute-phase reactants in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 48, n. 6, p. 686-90.2009. doi: 10.1093/rheumatology/kep054.

GROMNICA-IHLE, E., RINK, M. Treat-to-target from the patient perspective. **Z Rheumatol** v. 70, n. 8, p. 678-84. 2011. doi: 10.1007/s00393-011-0773-y.

GUERRA JUNIOR, A. A. *et al.* Building the National Database of Health Centred on the Individual: Administrative and Epidemiological Record Linkage - Brazil, 2000-2015. **International Journal of Population Data Science**, 3:3:20, nov. 2018. doi: 10.23889/ijpds.v3i1.446.

GUNAYDIN, R.; KARATEPE, A. G.; KAYA T. The performance of the clinical disease activity index in patients with rheumatoid arthritis. **Turk Romatoloji Dergisi**, v. 21, p. 45–48. 2006.

HAMURYUDAN, V. *et al.* Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in Turkey. **Clin Exp Rheumatol**, v. 34, n. 6, p. 1033-1037, nov./dec. 2016.

HARNETT, J. *et al.* Evaluation of Real-World Experience with Tofacitinib Compared with Adalimumab, Etanercept, and Abatacept in RA Patients with 1 Previous Biologic DMARD: Data from a U.S. Administrative Claims Database. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 22, n. 12, p. 1457-1471, dec. 2016.

HOCHBERG, M. C. *et al.* Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 62, Suppl 2, p. ii13-ii16. 2003.

HOOVESTOL, R. A.; MIKULS T. R. Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk. **Curr Rheumatol Rep**, v.13, n. 5p., 431-9, oct. 2011. doi: 10.1007/s11926-011-0203-9.

HOWE, A. *et al.* Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 20, n. 12, p. 1236-44, dec. 2014.

HYRICH, K. L. *et al.* Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology (Oxford)**, v. 45, n. 12, p.1558-65. 2006.

JOHNSTON, S. S. *et al.* Comparison of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy Persistence Between Biologics Among Rheumatoid Arthritis Patients Switching from Another Biologic. **Rheumatol Ther**, v. 2, n. 1, p. 59-71, jun. 2015.

JURGENS, M. S.; WELSING P. M.; JACOBS J. W. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. **Clin Exp Rheumatol**, v. 30, n. 4, suppl 73, p. S56-63. 2012.

JUTZ, R. The role of income inequality and social policies on income-related health inequalities in Europe. **Int J Equity Health**, v. 31, p.14:117, oct. 2015. doi:10.1186/s12939-015-0247-y.

KARLSSON, J. A. *et al.* Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. **Rheumatology (Oxford)**, v. 47, n. 4, p. 507-13. 2008. doi: 10.1093/rheumatology/ken034.

KLARENBEEK, N. B. *et al.* Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. **BMJ**, v. 21, n. 341, p. c6942, dec. 2010. doi: 10.1136/bmj.c6942.

KLARENBEEK, N. B. *et al.* Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 10, p. 1815-21. 2011. doi: 10.1136/ard.2010.149260.

KOCHI, Y.; SUZUKI, A.; YAMAMOTO, K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. **Biochem Biophys Res Commun**, pii: S0006-291X(14)01327-8, jul. 2014. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.085.

KRISTENSEN, L. E. *et al.* Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. **Rheumatology**, v. 47, n. 4, p. 495-499. 2008. doi:10.1093/rheumatology/ken002.

KRÜGER, K. *et al.* Patient-reported outcomes with golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: non-interventional study GO-NICE in Germany. **Rheumatol Int**, v. 39, n. 1, p. 131-140, jan. 2019. doi: 10.1007/s00296-018-4180-4.

LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 15; n. 358(9285), p. 903-11. 2001.

LI, N. *et al.* Real-world Effectiveness of Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis After Etanercept Discontinuation in the United Kingdom, France, and Germany. **Clin Ther**, v. 39, n. 8, p. 1618-1627, aug. 2017. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.009.

MAHLICH, J.; SRUAMSIRI, R. Treatment patterns of rheumatoid arthritis in Japanese hospitals and predictors of the initiation of biologic agents. **Curr Med Res Opin**, v. 33, n. 1, p. 101-107, jan. 2017.

MALAVIYA, A. P.; OSTÖR A. J. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. **Patient Prefer Adherence**, v. 6, p. 589-96. 2012. doi: 10.2147/PPA.S23786.

MANKIWI N. G. **Introdução à Economia**. 6 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2016. 824 p.

MARQUES-NETO, J. *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol**, v. 33, p. 169-73. 1993.

MARTIN, W. J. *et al.* Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less health assessment questionnaire-disability index and clinical disease activity index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. **J Clin Rheumatol**, v. 20, n. 6, p. 301-5. 2014. doi: 10.1097/RHU.0000000000000152.

MASIERO, S. *et al.* Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Clin Rheumatol**, v. 26, n. 12, p. 2043-2050, dec. 2007 doi: 10.1007/s10067-007-0615-0.

MCINNES, I. B.; O'DELL J. R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 11, p. 1898–906. 2010.

MICHAUD, T. L. *et al.* The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. **Am J Med**, v. 127, n. 12, p.1208-32, dec. 2014. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012.

MOTA, L. M. *et al.* 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, p. 152-74. 2012.

MUSZBEK, N. *et al.* Economic Evaluation of Sarilumab in the Treatment of Adult Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis Who Have an Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. **Adv Ther**, apr. 2019. doi: 10.1007/s12325-019-00946-1.

MYASOEDOVA, E. *et al.* Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. **Curr Rheumatol Rep**, v. 12, n. 5, p. 379-85, oct. 2010. doi: 10.1007/s11926-010-0117-y.

NANAU, R. M.; NEUMAN, M. G. Safety of anti-tumor necrosis factor therapies in arthritis patients. **J Pharm Pharm Sci**, v.17, n. 3, p. 324-61. 2014.

NASH, P. *et al.* Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 65, n. 5, p. 718-28, may. 2013. doi: 10.1002/acr.21876.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE-NICE. **Rheumatoid Arthritis: The Management of Rheumatoid Arthritis in Adults**. NICE 2009.

ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). Chronic Rheumatic Conditions. **Rheumatoid arthritis**. Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 26 nov. 2018.

PAPPAS, D. A. *et al.* Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. **Rheumatol Ther**, v. 4, n. 2, p. 375-389, dec. 2017. doi: 10.1007/s40744-017-0077-z.

PREVOO, M. L. *et al.* 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**, v. 38, n. 1, p. 44-8, jan. 1995.

PUNDER, Y. M. *et al.* The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. **Rheumatology (Oxford)**, v. 51, n. 9, p.1610-7, sep. 2012. doi: 10.1093/rheumatology/kes078.

RASCATI, K. L. **Essentials of pharmacoeconomics**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 250 p.

RAZA K.; FILER A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 5, p. 793-4, may. 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206993.

RIBEIRO, R. A. *et al.* Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. **J Bras Econ Saúde**, v. 8, n. 3, p. 174-184. 2016. doi: 10.21115/JBES.v8.n3.p174-184.

RIVEROS, B. S. *et al.* Cost-Effectiveness Analysis and Sensitivity Analysis, a guide for a probabilistic approach: Introduction to Probabilistic Sensitivity Analysis (Part I). **J Assist Farmac Farmacocon**, v. 1, n.2, p. 33-36, set. 2016. doi: 10.22563/2525-7323.2016.v1.n2.p33-38.

ROMÃO, V. C. *et al.* Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNF Inhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. **Biomed Res Int**. 2015. doi: 10.1155/2015/279890.

SANGIORGI, D. *et al.* Drug usage analysis and health care resources consumption in naïve patients with rheumatoid arthritis. **Biologics**, v. 6, n. 9, p. 119-27, nov. 2015. doi: 10.2147/BTT.S89286.

SARAUX, A. *et al.* Potential Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis After Two Years: Results From a French Multicenter Cohort. **Arthritis Care & Research**, v. 65, n. 8, p. 1227–1234, aug. 2013. doi: 10.1002/acr.21982.

SCHMITZ, S. *et al.* A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 2, p. 225-30, feb. 2012. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200228.

SCHOELS, M. *et al.* Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 4, p. 638-43. 2010. doi: 10.1136/ard.2009.123976.

SENNA, E. R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**, v. 31, p. 594-7. 2004.

SIGAUX, J. *et al.* Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 84, n. 1, p. 39-45, jan. 2017. doi:10.1016/j.jbspin.2016.04.013.

SILMAN, A. J. *et al.* Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. **Br J Rheumatol**, v. 32, n. 10, p.903-7, oct. 1993.

SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M.G. [Health economic evaluation studies: definition and applicability to health systems and services]. **Epidemiol Serv Saude**, v. 25, n. 1, p. 205-207, jan./mar. 2016. doi: 10.5123/S1679-49742016000100023.

SINGH, H. *et al.* Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: an Indian experience. **Arthritis**. 2011. doi: 10.1155/2011/146398.

SINGH, J. A. *et al.* 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol**, v. 68, n. 1, p. 1-26, jan. 2016. doi: 10.1002/art.39480.

SMOLEN, J. S. *et al.* New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 1, n. 370(9602), p. 1861-74, dec. 2007.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum**, v. 69, p. 964-75. 2010a. doi: 10.1136/ard.2009.126532.

SMOLEN, J. S. *et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. **Ann Rheum D**, v. 69, p. 631–7, 2010b.

SMOLEN, J. S. *et al.* Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 1, p. 3-5, jan. 2014. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204317.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. **Ann Rheum Dis**, v. 76, n. 6, p. 960-977, jun. 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.

SOLOMON, D. H. *et al.* Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? **Arthritis Rheumatol**, v. 66, n. 4, p. 775-82, apr. 2014a.

SOLOMON, D. H. *et al.* Roles of nurse practitioners and physician assistants in rheumatology practices in the US. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 66, n. 7, p. 1108-13, 2014b. doi: 10.1002/acr.22255.

SOKKA T. Work disability in early rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 21, 5 Suppl 31, p. S71-4, sep./oct. 2003.

STRAND, V.; SINGH, J. A. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. **Drugs**, v. 70, n. 2, p. 121-45. 2010. doi: 10.2165/11531980-000000000-00000.

STRAND, V. *et al.* Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. **Rheumatol Ther**. Published online: 22 august 2017. doi:10.1007/s40744-017-0078-y.

TANK, N.D.; KARELIA, B.N.; VEGADA, B. N. Biological Response Modifiers in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Meta-analysis of Safety. **J Pharmacol Pharmacother**, v. 8, n. 3, p. 92-105, jul./sep. 2017. doi: 10.4103/jpp.JPP_155_16.

THOMAS, S. S. *et al.* Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review

and Meta-Analysis. **BioDrugs**, v. 29, n. 4, p. 241-58, aug. 2015. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.

TITTON, D. C. *et al.* Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 2, p. 152–60. 2011.

TRAVASSOS, C.; OLIVEIRA, E. X.; VIACAVA, F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. **Cien Saude Colet**, v.11, p. 975–86. 2006.

TURESSON, C. *et al.* Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. **Ann Rheum Dis**, v. 66, n. 11, p. 1543-44. 2007.

USNAYO, M. J. G. *et al.* Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 5, p. 474-83, sep./oct. 2011.

VAN DE PUTTE, L. B. A. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Ann Rheum Dis**. v. 63, n. 5, p.508-16, mai. 2004. doi: 10.1136/ard.2003.013052.

VAN EVERDINGEN, A. A. *et al.* Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Ann Intern Med**. v. 1, n. 136(1), p. 1-12, jan. 2002.

VANNI, T. *et al.* [Economic evaluation in health: applications in infectious diseases]. **Cad Saude Publica**, v. 25, n. 12, p. 2543-52, dec. 2009. doi: 10.1590/S0102-311X2009001200002

VERMEER, M. *et al.* Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 13, n. 14, p. 350. 2013. doi: 10.1186/1471-2474-14-350.

WEI, W. *et al.* Treatment Persistence and Clinical Outcomes of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Cycling or Switching to a New Mechanism of Action Therapy: Real-world Observational Study of Rheumatoid Arthritis Patients in the United States with Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy. **Adv Ther**, v. 34, n. 8, p. 1936-1952, aug. 2017. doi: 10.1007/s12325-017-0578-8.

APÊNDICE 1

Artigo publicado na revista Expert Review of Clinical Pharmacology



Expert Review of Clinical Pharmacology



ISSN: 1751-2433 (Print) 1751-2441 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierj20>

First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos, Augusto Afonso Guerra Junior, Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Alessandra Maciel Almeida, Francisco de Assis Acurcio & Juliana Alvares-Teodoro

To cite this article: Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos, Augusto Afonso Guerra Junior, Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Alessandra Maciel Almeida, Francisco de Assis Acurcio & Juliana Alvares-Teodoro (2019): First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI: [10.1080/17512433.2019.1586533](https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1586533)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1586533>



Accepted author version posted online: 27 Feb 2019.
Published online: 22 Mar 2019.



Submit your article to this journal [↗](#)




Article views: 46



View Crossmark data [↗](#)

First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos ^a, Augusto Afonso Guerra Junior ^a, Michael Ruberson Ribeiro da Silva ^a, Alessandra Maciel Almeida ^a, Francisco de Assis Acurcio ^{a,b} and Juliana Alvares-Teodoro ^a

^aDepartment of Social Pharmacy, School of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ^bDepartment of Social and Preventive Medicine, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the persistence of biological drugs used as the first line of biological treatment in patients diagnosed with rheumatoid arthritis. The predictors associated with persistence have also been verified.

Methods: We evaluated a historical cohort composed of users of the Brazilian National Health System in the period between 2006 January and 2014 December. The endpoint was the medication persistence at 12 months.

Results: A population composed of 66,787 individuals started the first line of biological drug. Out of such individuals, 34,595 (51.80%) persisted in the treatment at 12 months. Abatacept was the drug that presented higher persistence, followed by golimumab, tocilizumab, etanercept, and adalimumab and, with lower persistence certolizumab and infliximab. Younger individuals, living in regions with higher social inequality by Gini coefficient, using certolizumab and infliximab in comparison with adalimumab presented a higher risk of non-persistence to treatment. Individuals from the Southeastern region were more persistent than Northeastern, Central-western, Northern and Southern regions.

Conclusion: The medication persistence was different between biological drugs. The rigorous follow-up of patients, by a multidisciplinary team, is important to enable the development of strategies for the adequate use of such drugs.

ARTICLE HISTORY

Received 10 January 2019
Accepted 19 February 2019

KEYWORDS

Biological drugs; cohort study; medication persistence; public health; rheumatoid arthritis

1. Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease, chronic and progressive, which affects the synovial membrane of the joints, and which may lead to bone and cartilage destruction [1]. It is one of the most common autoimmune disorders estimated to affect between 0.3% and 1% of the world's population [2].

The Clinical Protocol and Therapeutic Guideline (CPTG) of the Brazilian Health Ministry establishes the RA pharmacotherapy. According to RA CPTG, biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) are indicated for patients with persistent disease activity despite the use of synthetic DMARDs. Before 2013, the treatment with biological DMARDs was with adalimumab, etanercept, and infliximab. In the period between 2013 and 2017, the treatment with biological DMARDs should be initiated by anti-TNF alpha (anti-tumor necrosis factor – certolizumab pegol, golimumab, infliximab, etanercept or adalimumab). Only for cases of absolute contraindication to all anti-TNF, it is recommended to use abatacept or tocilizumab. Rituximab is indicated for cases of absolute contraindication to anti-TNF, abatacept and tocilizumab [3].

Observational studies report that the loss/lack of effectiveness and the safety are the main causes of biological DMARDs discontinuation, being these causes responsible for, at least,

half of all discontinuations [4,5]. This fact was observed by Tilton *et al.* 2011, who developed a study from a specific record for anti-TNF in Brazil. The more common reason for adalimumab, etanercept, and infliximab discontinuation was inefficacy or loss of effectiveness (55%) and adverse events (28%) [6]. Strand *et al.* 2017 verified, in a record base of RA patients in United States, that the causes for anti-TNF and non-anti-TNF biological DMARDs discontinuation included loss of efficacy (35.8%), physician preference (27.8%), safety worries (20.1%), patient preference (17.9%), or lack of access to treatment (9.0%) [5]. In this sense, the persistence in medication use has been interpreted as a measure composed by efficacy and safety [7,8]. Therefore, the intention is to evaluate the persistence of biological DMARDs used as the first line of biological treatment in patients diagnosed with RA.

2. Methods

2.1. Study design

We evaluated a historical cohort composed of users of the Brazilian National Health System, who started the treatment of RA in the period between 2006 January and 2014 December. A national database was developed, using three administrative databases of the Brazilian National Health System Computing

Department: The Outpatient Information System, the Mortality Information System, and the Hospital Information System. The records of a given patient were related by means of deterministic and probabilistic relationship techniques, which allow finding different records of the same patient in distinct databases or the same one. This database integrated health data from the Brazilian National Health System, including all 26 Brazilian States and the Federal District [9].

2.2. Patients

All patients diagnosed with RA who used the first biological DMARDs between 2006 and 2014 were included. The following codes, in accordance with the International Disease Classification 10th Version, were identified in the cohort: M05.0, M05.1, M05.2, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8, and M08.0. The biological DMARDs available were adalimumab 40 mg, etanercept 25 and 50 mg, infliximab 100 mg, golimumab 50 mg, certolizumab 200 mg, abatacept 250 mg, tocilizumab 80 mg, and rituximab 500 mg. Rituximab was excluded from the analysis, because according to CPTG, its utilization is recommended every six or more months, in accordance with the disease activity evaluation by the composed disease activity index. Thus, for this drug, it was not possible to evaluate the persistence.

2.3. Follow-up

The date of entry into the cohort was defined as the first date of biological DMARDs dispensation to treat RA. Two periods of cohort entry were considered, due to CPTG updating that included additional biological DMARDs in 2013: i) 2006 January to 2013 May, with the inclusion of adalimumab, etanercept, and infliximab; ii) 2013 June to 2014 December, with adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab, tocilizumab, and abatacept. All patients were followed up to their respective obit dates or the final follow-up dates.

2.4. Medication persistence

The medication persistence was defined as the time extension between the therapy starting and its discontinuation. The therapy discontinuation was considered as the absence of medication dispensation after 90 days from the last date of dispensation, a period corresponding to treatment renewal. After the first dispensation of the drug, the patient must renew his request every three months, presenting a prescription and a drug request report.

The time of medication persistence was calculated as the time between the first and the last dispensation, added with a grace period (medication possession) of 30 days for all drugs, except for infliximab. The grace period for infliximab was considered 30 days for infliximab in the phase of infusion and 60 days in the phase of maintenance. This drug is the only one that is dispensed every 60 days because of its maintenance dose, the other drugs are dispensed every 30 days.

The proportion of persistent individuals was evaluated at 12 months of follow-up for all biological DMARDs available for

RA treatment. The predictors associated with persistence have also been verified.

2.5. Statistical analyses

Tables of frequencies distribution were built for the categorical variables, as well as averages and standard deviation (SD) for the continuous variables.

Kaplan-Meier survival curves were traced to verify the time up to treatment discontinuation, that is, the loss of biological drugs persistence at 12 months. The log-rank test was used to verify if differences between the groups have occurred for the persistence endpoint.

Sensitivity analysis was performed by Propensity Score Matching to control for potential confounders that could influence treatment initiation with a specific biological DMARD. Matching attributes were age, sex, region of residence, and Gini coefficient. We have employed a 1:1 propensity score matching method, which patients not selected as a match are dropped from subsequent analyses.

The regression by the Cox model of proportional risks was used to verify the independent variables associated with the treatment discontinuation. The independent variables included in the model were age, sex, region of residence, biological DMARDs, and Gini coefficient. This last variable is a measurement of social inequality, in which zero corresponds to complete equality and one corresponds to complete inequality. The Gini coefficient has also been used as a 'proxy' of social inequality and health inequality [10,11]. A significance level of 5% was adopted for the multivariable analysis. The multicollinearity among independent variables was verified by means of Variance Inflation Factor (VIF).

The analysis was developed using the software Stata® (Statistics/Data Analysis) version 15.1.

This study was previously approved by the Institutional Review Board/Independent Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (*Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG*), appraisals ETIC 0069.0.203.000-1 and CAAE 44121315.2.0000.5149.

3. Results

3.1. Characteristics of rheumatoid arthritis patients

A population composed of 66,787 individuals with RA started the first line of biological drug and completed one year of follow-up. The majority was composed of female sex living in the Southeastern region, in the state of São Paulo. The average age was 50.13 years [standard deviation - SD (13.37)] and 52.95% of the patients were between 46 and 65 years old. The Gini coefficient was 0.54 (SD 0.07). The more used biological DMARDs were adalimumab (46.08%) and etanercept (29.93%) (Table 1).

3.2. Persistence of biological DMARDs

Out of 66,787 individuals who started the treatment, 25,973 (51.67%) and 8,622 (52.20%) remained under treatment at 12 months of follow-up for the first and the second period of cohort entry, respectively. The average of days of use of biological

Table 1. Profile of RA patients using biological DMARDs by the Brazilian National Health System.

Characteristics	Total (n = 66,787)	First period [†] (n = 50,269)	Second period [‡] (n = 16,518)
Female n (%)	51,756 (77.49)	38,324 (76.24)	13,432 (81.32)
Average age (SD)	50.13 (13.37)	49.61 (13.37)	51.74 (13.24)
Age n (%)			
18–25 years	2,643 (3.96)	2,133 (4.24)	510 (3.09)
26–35 years	7,796 (11.67)	6,127 (12.19)	1,669 (10.10)
36–45 years	12,792 (19.15)	10,014 (19.92)	2,778 (16.82)
46–55 years	19,696 (29.49)	14,914 (29.67)	4,782 (28.95)
56–65 years	15,669 (23.46)	11,320 (22.52)	4,349 (26.33)
>65 years	8,191 (12.26)	5,761 (11.46)	2,43 (14.71)
Home region n (%)			
Southeastern	40,235 (60.24)	30,807 (61.28)	9,428 (57.08)
Southern	9,334 (13.98)	6,572 (13.07)	2,762 (16.72)
Northeastern	8,910 (13.34)	6,886 (13.70)	2,024 (12.25)
Central-west	5,631 (8.43)	4,241 (8.44)	1,390 (8.42)
Northern	2,677 (4.01)	1,763 (3.51)	914 (5.53)
State of residence n (%)			
São Paulo	28,030 (41.97)	21,648 (43.06)	6,382 (38.64)
Minas Gerais	6,590 (9.87)	4,692 (9.33)	1,898 (11.49)
Rio de Janeiro	4,294 (6.43)	3,442 (6.85)	852 (5.16)
Paraná	3,956 (5.92)	2,805 (5.58)	1,151 (6.97)
Rio Grande do Sul	2,693 (4.03)	1,767 (3.52)	926 (5.61)
Santa Catarina	2,685 (4.02)	2,000 (3.98)	685 (4.15)
Others	18,539 (27.76)	13,915 (27.68)	4,624 (27.99)
Medication in use n (%)			
Adalimumab	30,778 (46.08)	24,062 (47.87)	6,716 (40.66)
Etanercept	19,988 (29.93)	14,980 (29.80)	5,008 (30.32)
Infliximab	12,539 (18.77)	11,227 (22.33)	1,312 (7.94)
Golimumab	2,256 (3.38)	NA	2,256 (13.66)
Certolizumab	460 (0.69)	NA	460 (2.78)
Abatacept	403 (0.60)	NA	403 (2.44)
Tocilizumab	363 (0.54)	NA	363 (2.20)
Average Gini coefficient (SD)	0.54 (0.07)	0.55 (0.07)	0.53 (0.07)

SD: standard deviation; n: number; NA: not applicable.

[†]2006 January to 2013 May.[‡]2013 June to 2014 December.

DMARDs was 267.60 days [confidence interval 95% (IC 95%) 266.54 – 268.66] and 276.01 days (IC 95% 274.22 – 277.81) (Table 2).

In the persistence analysis of biological DMARDs at 12 months of follow-up, statistically significant differences between them

were observed, along the two evaluated periods (log-rank test = $p < 0.001$) (Figure 1).

In the first period of cohort entry, there were no differences between adalimumab and etanercept respecting to persistence ($p = 0.328$). Infliximab presented lower persistence as compared to adalimumab and etanercept ($p < 0.001$). However, in the second period, abatacept was the drug with a higher proportion of persistent individuals, and it did not present any statistically significant difference when compared with golimumab and tocilizumab ($p > 0.05$). Adalimumab presented persistence lower than abatacept, golimumab, tocilizumab and etanercept ($p < 0.05$). Infliximab and certolizumab were the drugs in which the individuals presented lower persistence when compared to remaining biological DMARDs ($p < 0.05$) (Table 3).

There were no differences after the sensitivity analysis by Propensity Score Matching, except for adalimumab in the second period, which presented similar persistence when compared to etanercept ($p = 0.214$) (Table 3).

3.3. Predictors of persistence

The Cox regression, in the first period of cohort entry, showed that younger individuals living in regions with higher Gini coefficient presented a higher risk of non-persistence to treatment. Individuals from the Southeastern region were more persistent than Northeastern, Central-western, and Northern regions. As compared with patients who used adalimumab, the patients using infliximab presented a higher risk for non-persistence. In

Table 2. Medication persistence at 12 months of follow-up per period of analysis.

Type of medication	Persistence	
	Persistent individuals in 12 months n (%)	Average days of persistence in 12 months (CI 95%)
First period [†]		
Etanercept	8,546 (57.05)	277.01 (275.10–278.93)
Adalimumab	13,513 (56.16)	278.32 (276.84–279.80)
Infliximab	3,914 (34.86)	232.06 (229.76–234.37)
Total	25,973 (51.67)	267.6 (266.54–268.66)
Second period [‡]		
Abatacept	251 (62.28)	300.32 (289.99–310.65)
Golimumab	1,289 (57.14)	290.17 (285.61–294.74)
Tocilizumab	209 (57.58)	286.61 (274.75–298.48)
Etanercept	2,748 (54.87)	278.63 (275.35–281.92)
Adalimumab	3,457 (51.47)	274.20 (271.37–277.03)
Certolizumab	197 (42.83)	262.9 (251.41–274.39)
Infliximab	471 (35.90)	245.18 (238.64–251.71)
Total	8,622 (52.20)	276.01 (274.22–277.81)
Overall period		
Etanercept	11,294 (56.50)	277.42 (275.76–279.07)
Adalimumab	16,970 (55.14)	277.42 (276.11–278.73)
Infliximab	4,385 (34.97)	233.44 (231.26–235.61)
Total	34,595 (51.80)	269.68 (268.77–270.59)

n: number; CI: confidence interval.

[†]2006 January to 2013 May.[‡]2013 June to 2014 December.

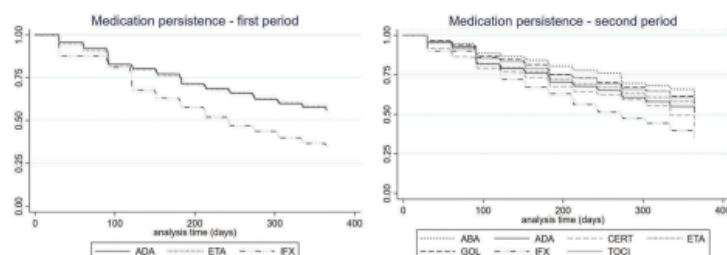


Figure 1. Medication persistence of biological DMARDs at 12 months per period of analysis.

ABA = abatacept; ADA = adalimumab; CERT = certolizumab; ETA = etanercept; GOL = golimumab; IFX = infliximab; TOCI = tocilizumab.

Table 3. Differences in the persistence between biological DMARDs by period (*p* value). General and sensitivity analyses.

<i>p</i> -Value	Etanercept		Infliximab		Golimumab	Certolizumab	Abatacept	Tocilizumab
	First period**	Second period**	First period**	Second period**	Second period**	Second period**	Second period**	Second period**
	Log-rank							
Adalimumab	0.328	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.028
Etanercept			<0.001	<0.001	0.016	<0.001	0.002	0.289
Infliximab					<0.001	0.004	<0.001	<0.001
Golimumab						<0.001	0.056	0.965
Certolizumab							<0.001	<0.001
Abatacept								0.139
	Propensity Score Matching							
Adalimumab	0.169	0.214	<0.001	<0.001	<0.001	0.048	0.006	0.019
Etanercept			<0.001	<0.001	0.001	0.005	<0.001	0.823
Infliximab					<0.001	0.045	<0.001	<0.001
Golimumab						<0.001	0.275	0.442
Certolizumab							<0.001	0.030
Abatacept								0.139

the second period of cohort entry, the differences observed in the first period remained. Besides, the male sex presented a higher risk for non-persistence. Individuals from the Southeastern region were more persistent than the Southern region. As compared with patients who used adalimumab, the drugs infliximab and certolizumab presented a higher risk for non-persistence, and abatacept, golimumab, and etanercept presented a lower risk for non-persistence (Table 4). The multicollinearity was not observed in the multivariable regression model (VIF < 2.13).

4. Discussion

This study evaluated 66,787 individuals with RA who started the use of the first biological DMARD by the Brazilian National Health System, during the period between 2006 and 2014 (50,269 started the treatment in 2006 January to 2013 May and 16,518 in 2013 June to 2014 December). Out of these individuals, 34,595 (51.80%) persisted in the treatment at 12 months, 25,973 (51.67%) in the first period and 8,622 (52.20%) in the second period of cohort entry, respectively. The individuals using abatacept presented higher persistence to treatment, followed by those using golimumab, tocilizumab, etanercept, and adalimumab and, with lower persistence, certolizumab, and infliximab. Cohort studies found persistence indexes similar to this study for RA patients using adalimumab, etanercept [12,13], abatacept [13,14],

tocilizumab, certolizumab [13,15], and infliximab [12]. However,

Table 4. Predictors associated with treatment discontinuation per period of analysis. Multivariable model.

Characteristics	Biological DMARD	
	First period ¹ HR (CI 95%)	Second period ¹ HR (CI 95%)
Age	0.996 (0.995–0.997)	0.995 (0.994–0.997)
Sex		
Female	1.000 (Reference)	1.000 (Reference)
Male	1.001 (0.972–1.031)	1.083 (1.024–1.146)
Region of residence		
Southeastern	1.000 (Reference)	1.000 (Reference)
Northern	1.985 (1.871–2.105)	2.025 (1.854–2.211)
Northeastern	1.696 (1.636–1.759)	1.706 (1.592–1.828)
Southern	1.035 (0.993–1.079)	1.206 (1.132–1.286)
Central-west	1.121 (1.069–1.175)	1.152 (1.058–1.254)
Medication		
Adalimumab	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
Etanercept	0.989 (0.959–1.021)	0.924 (0.875–0.975)
Infliximab	1.621 (1.572–1.671)	1.514 (1.403–1.634)
Golimumab	-	0.865 (0.804–0.930)
Certolizumab	-	1.266 (1.115–1.438)
Abatacept	-	0.758 (0.644–0.892)
Tocilizumab	-	0.859 (0.729–1.011)
Gini	2.686 (2.169–3.325)	2.125 (1.471–3.071)

HR: hazard ratio, CI: confidence interval.

Bold: *p* < 0.05.

¹2006 January to 2013 May.

²2013 June to 2014 December.

other studies evaluating also the persistence at 12 months have observed a higher persistence, which could achieve proportions of 81.0% for etanercept, 73.0% for adalimumab [16], 72.0% for tocilizumab [17], 72.1% for infliximab [13], 64% for abatacept [17], and 50.0% for certolizumab [14]. The higher persistence for individuals using golimumab was 47.7% [15], which is close to this study.

Studies have reported the absence of differences between adalimumab, etanercept, infliximab, abatacept, and tocilizumab with respect to persistence at 12 months [16–18]. However, one study reports that etanercept was better than adalimumab and infliximab at 24, 36 and 48 months of follow-up [19]. Johnston *et al.* (2015) evaluated adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, abatacept and golimumab in comparison to tocilizumab and found that the latter had persistence higher than adalimumab and certolizumab but was not different from other biological DMARDs [15]. Tocilizumab presented greater persistence than anti-TNF [20].

The causes for lack or loss of efficacy of biological DMARDs are not totally clarified, but the immunogenicity allows the production of anti-drug antibodies, which removes the drug from circulation or neutralizes directly the medication activity. A systematic review with meta-analysis has reported the percentage of individuals who developed anti-drugs antibodies, being 25.3% of them against infliximab, 14.1% against adalimumab, 6.9% against certolizumab, 3.8% against golimumab, and 1.2% against etanercept [21]. Studies have reported that the production of anti-drug antibodies could vary between 1.2% and 3.2% for individuals using tocilizumab [22,23]. Abatacept has also demonstrated lower immunogenicity (3.9–4.1%) [24]. The production of anti-drug antibodies is associated to decrease of the clinical response and increase of incidence of reactions to infusion and reactions in the application site [25].

One study has reported that a treatment algorithm based on immunogenicity (levels of medication and anti-drug antibodies) increases the probability of the achievement by the patient of the expected response and lower disease activity, as compared to the empiric method [26]. So, the evaluation of biological DMARD blood levels and anti-drug antibodies in non-responsive patients could be an extremely useful strategy. In cases where the drug levels have been detected, a change for a medication with a different mechanism of action could be considered. On the other hand, if the biological DMARD levels have shown to be undetectable, it would be preferable to evaluate the presence of anti-drug antibodies or simple to change to another less immunogenic biological DMARD. In individuals not responding to treatment and not possessing adequate levels detected of drug and anti-drug antibodies, the strategy could be to evaluate the adherence, repeat tests as appropriate, adjust doses of biological DMARD, or change to another drug [25].

Another point that should be considered is the adherence to biological DMARDs. A systematic review has evaluated RA patients using an anti-TNF agent and demonstrated a higher adherence to adalimumab (67%) as compared to etanercept (59%) and infliximab (48%) [27]. Bhoi *et al.* (2017) have also demonstrated, in a Canadian cohort, a higher proportion of adherent individuals using golimumab (87%) as compared with adalimumab (75%), etanercept (73%), and certolizumab (71%) [28]. This result was

also verified in a study conducted in the United States, in which golimumab has presented higher adherence followed by adalimumab and etanercept [29]. Yet another study developed from a records base in Denmark has demonstrated no difference between biological DMARDs, except for individuals using infliximab, who presented lower adherence to treatment. It was also verified the patients' preference for drugs possessing larger dose interval, a choice that corroborates the finding that as lower the dose frequency, higher will be the adherence to treatment [30]. Besides, the patients present also a preference for subcutaneous administration path to the detriment of intravenous one and home care administration instead of hospital one. Lastly, it is observed that patients prefer self-injectable drugs [31].

Respecting to the safety of anti-TNF drugs, a systematic review with meta-analysis has demonstrated that certolizumab presents a higher risk for serious adverse reactions in comparison with placebo or synthetic DMARDs. Adalimumab, certolizumab, and infliximab are associated with a higher risk for serious infection. Etanercept has shown a lower rate for both, discontinuation and serious infection [32]. Another systematic review has reported that abatacept presents a higher number of adverse events. The patients receiving golimumab were more propense to develop serious adverse events and infections, and those receiving certolizumab presented a higher risk for serious infections. Etanercept has shown a higher risk for development of reaction in the application site [33].

In this study, other factors interfered on the persistence of biological DMARDs. To be younger and live in a region of higher social inequality (with higher Gini coefficient) were predictors associated with non-persistence to treatment. To live in the Southeastern region was a predictor associated with treatment persistence. A possible hypothesis to explain this finding is that younger patients have a lower aversion against biological DMARDs and their adverse events, which could justify the higher chance to switch the biological DMARD and interrupt the treatment [34]. The larger facility for access to health-care services in the southeastern and southern regions, as compared to other areas, could be an explanation for the higher chance of persistence to medication, as patients living in these regions possess an improved monitoring from the part of health-care professionals [35]. This supposition was confirmed in this study when considering the Gini coefficient, which explains that as higher the inequality, higher was the chance for non-persistence to treatment.

These hypotheses need to be corroborated by additional studies developed in Brazil, to investigate the main motives for non-persistence of patients when using biological DMARDs. Brazil is a country of continental dimensions possessing a very heterogeneous population, with education levels, access to the health-care system, and access to information that are different for every region. This situation indicates the necessity of a rigorous follow-up of patients in the Brazilian National Health System, to be conducted by a multidisciplinary team, in order to identify the motives for treatment non-persistence. This strategy, probably, would allow the development of actions addressed to achieve an adequate use of biological DMARDs and, consequently, a decrease in treatment costs, a reduction in the disease progression, and an improvement in RA patient's inability and quality of life.

In 2012, the National Commission of Technologies Incorporation in the Brazilian National Health System incorporated other five biological DMARDs for the treatment of RA, taking as base studies of indirect comparison. According to the issued report, differences were not observed between the biological DMARDs in the efficacy endpoints measured by the American College of Rheumatology (ACR) criteria, in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis that presented treatment failure with synthetic DMARDs [36]. One of the studies included in this analysis verified a statistically significant difference favoring certolizumab pegol respecting to other biological DMARDs, but in the primary studies of this drug, the patients who not presenting ACR 20 response in the first weeks were removed, and this action could have compromised the results. Besides, the effect estimation presented a large confidence interval [37]. Another systematic review with indirect meta-analysis found differences between anti-TNF drugs, favoring golimumab and certolizumab; however, a high grade of clinical heterogeneity and short duration of follow-up were verified in the included studies, so the results external validity could be compromised [38]. In this sense, the evaluation of observational studies to assess the biological DMARDs effectiveness has an important role to complement the clinical trials results, mainly related to medication persistence.

The Ministry of Health launched a pharmaceutical care program in 2018 January, to improve the access and use of drugs offered by the Brazilian National Health System [39]. Soon after, in 2018 April, it was decided that the drugs to be offered to population would be the two ones with better cost-minimization, which were certolizumab and adalimumab, and the one that is the object of productive development partnership, infliximab. In case of prescription of another biological DMARD by the physician, an appraisal justifying its use would be necessary [40]. In this study, differences were verified between biological DMARDs and these particularities need to be considered. The pharmaceutical care launched by the Ministry of Health is important to verify clinical, social and economic aspects that impact the medication persistence.

This study represents the biological DMARDs use by the RA patients in a real-world setting in the Brazilian National Health System, Brazil. Most studies published about medication persistence in AR were in patients in Europe countries and the United States and Canada. So, these results are useful for other populations that are similar to the Brazilian population and they allow the comparison of the results in the different health systems. One of the limitations in this study consists in the utilization of an administrative database, considering the structural features – such as the gaps in clinical information, the difficulties for procedures codification (multiple encodings for the same procedure over the years), and the invoicing nature (focus only for administrative data), which restrict the possibility to develop assessments from such information. Because of that, it was not possible to investigate the reasons for non-persistence (primary or secondary failure, adverse events, and others). Also, issues such as clinical protocol deviation, administrative or logistic problems have not been evaluated as well. Even with such limitations, the great potentiality of administrative data to trace the user path in the health-care services should be emphasized. The linkage method, or technique of deterministic-probabilistic matching of databases, provides the finding of records referring to a given patient in the files, and their unification

in a single document, which enables the development of follow-up studies about this patient in the Brazilian National Health System information systems. Another limitation is that it was not possible to affirm if the use of biological DMARDs was or not associated with synthetic DMARDs. These last drugs are of lower cost and could be acquired more easily by direct disbursement from the patients, than the high-cost biological DMARDs. In the analysis, individuals starting biological DMARDs were evaluated, and such individuals would represent the first line of treatment. However, they could have acquired these drugs using another way as, for instance, health-care plans or direct supplying by the medication manufacturer itself. In addition, the groups of certolizumab, golimumab, abatacept, and tocilizumab possess a lower number of patients, because these drugs started to be provided in 2013 June.

5. Conclusion

This study evaluated 66,787 individuals with RA using the first line of biological DMARDs. Abatacept was the drug presenting higher persistence, followed by golimumab, tocilizumab, etanercept, and adalimumab and, with lower persistence, certolizumab, and infliximab. The rigorous follow-up of patients, by a multidisciplinary team, is important to enable the development of strategies for the adequate use of such drugs.

Key issues

- A total of 66,787 individuals started the first line of biological drug.
- Abatacept was the drug that presented higher persistence, followed by golimumab, tocilizumab, etanercept, and adalimumab and, with lower persistence certolizumab and infliximab.
- Younger individuals, living in regions with higher social inequality by Gini coefficient, using certolizumab and infliximab in comparison with adalimumab presented a higher risk of non-persistence to treatment.
- It is important to consider clinical, social and economic aspects in the supply of biological drugs.
- The rigorous follow-up of patients, by a multidisciplinary team, is important to enable the development of strategies for the adequate use of such drugs.

Acknowledgments

The authors thank the institutional support of the Collaborating Center of SUS: Technology Assessment and Excellence in Health. dos Santos JBR and da Silva MRR thank the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel for granting doctoral scholarships.

Funding

This paper was not funded.

Declaration of interest

JBR dos Santos received a PhD fellowship from the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel of the Brazilian Ministry of Education. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in

or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Reviewer disclosures

Peer reviewers on this manuscript have no relevant financial or other relationships to disclose.

Author contributions

dos Santos JBR analyzed the data and wrote the manuscript; Guerra Junior AA and Acurcio FA designed the study and revised the manuscript; da Silva MRR and Alvares-Teodoro J analyzed the data and revised the manuscript; Almeida AM revised the manuscript. All authors agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID

Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos  <http://orcid.org/0000-0002-5528-0658>

Augusto Afonso Guerra Junior  <http://orcid.org/0000-0001-5256-0577>
Michael Ruberson Ribeiro da Silva  <http://orcid.org/0000-0003-2550-7249>

Alessandra Maciel Almeida  <http://orcid.org/0000-0003-0138-9401>

Francisco de Assis Acurcio  <http://orcid.org/0000-0002-5880-5261>

Juliana Alvares-Teodoro  <http://orcid.org/0000-0002-0210-0721>

References

Papers of special note have been highlighted as either of interest (*) or of considerable interest () to readers.**

- Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001 Sep 15;358(9285):903–911.
- World Health Organization. Chronic diseases and health promotion. Chronic rheumatic conditions; 2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil; 2017 [cited 2018 Jul 5]. Available from: www.portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/04/Portaria-Conjunta-15-PCDT-da-AR-11-12-2017.pdf
- Elkin E, Bergman MJ, Kamath T, et al. Reasons for discontinuation of biologic agents in rheumatoid arthritis patients. ACR/ARHP 2013 Annual Meeting. Abstract no. 1468.
- Strand V, Miller P, Williams SA, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis: analysis from the corona RA registry. *Rheumatol Ther*. 2017 August 22;4:489–502.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. Brazilian biologic registry: biobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152–160.
- Neovius M, Arkema EV, Olsson H, et al. ARTIS study group. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):354–360.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: a prospective observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135(11):2632–2640.
- Guerra Junior AA, Pereira RG, Andrade EIG, et al. Building the national database of health centred on the individual: administrative and epidemiological record linkage - Brazil, 2000–2015. *Int J Popul Data Sci*. 2018;3:3:20. DOI:10.23889/ijpds.v3i1.446
- ** This study report how the National Database of Health Centred on the Individual was created in Brazil.**
- Böckerman P, Johansson E, Helakorpi S, et al. Economic inequality and population health: looking beyond aggregate indicators. *Social Health Illn*. 2009 Apr;31(3):422–440.
- Jutz R. The role of income inequality and social policies on income-related health inequalities in Europe. *Int J Equity Health*. 2015 Oct 31;14:117.
- Acurcio FA, Machado MA, Moura CS, et al. Medication persistence of disease-modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor agents in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in Brazil. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1489–1496.
- Chastek B, White J, Van Voorhis D, et al. A retrospective cohort study comparing utilization and costs of biologic therapies and JAK inhibitor therapy across four common inflammatory indications in adult US managed care patients. *Adv Ther*. 2016 Apr;33(4):626–642.
- Howe A, Eyck LT, Dufour R, et al. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the Humana commercial database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Dec;20(12):1236–1244.
- Johnston SS, McMorrow D, Farr AM, et al. Comparison of biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy persistence between biologics among rheumatoid arthritis patients switching from another biologic. *Rheumatol Ther*. 2015 Jun;2(1):59–71.
- Cho SK, Sung YK, Choi CB, et al. Impact of comorbidities on TNF inhibitor persistence in rheumatoid arthritis patients: an analysis of Korean National Health Insurance claims data. *Rheumatol Int*. 2012 Dec;32(12):3851–3856.
- Sangiorgi D, Benucci M, Nappi C, et al. Drug usage analysis and health care resources consumption in naïve patients with rheumatoid arthritis. *Biologics*. 2015;9:119–127.
- Neubauer S, Cifaldi M, Mittendorf T, et al. Biologic TNF inhibiting agents for treatment of rheumatoid arthritis: persistence and dosing patterns in Germany. *Health Econ Rev*. 2014;4:32.
- Esposti LD, Favalli EG, Sangiorgi D, et al. Persistence, switch rates, drug consumption and costs of biological treatment of rheumatoid arthritis: an observational study in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:9–17.
- Kaufmann J, Feist E, Roske AE, et al. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2013 Sep;32(9):1347–1355.
- Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs*. 2015 Aug;29(4):241–258.
- Burmester GR, Choy E, Kivitz A, et al. Low immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1078–1085.
- Sigaux J, Hamze M, Daien C, et al. Immunogenicity of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017 Jan;84(1):39–45.
- Nash P, Nayiager S, Genovese MC, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of abatacept administered subcutaneously with or without background methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from a phase III, international, multicenter, parallel-arm, open-label study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):718–728.
- Martín-López M, Carmona L, Balsa A, et al. Serum drug levels of biologic agents in the management of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2018 Jun;38(6):975–983.
- Garcés S, Antunes M, Benito-García E, et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1138–1143.
- Fidder HH, Singendonk MM, van der Have M, et al. Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 21;19(27):4344–4350.
- Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, et al. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open*. 2017 Sep 18;7(9):e015872.

29. Tkacz J, Ellis L, Bolge SC, et al. Utilization and adherence patterns of subcutaneously administered anti-tumor necrosis factor treatment among rheumatoid arthritis patients. *Clin Ther*. 2014 May;36(5):737–747.
30. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm*. 2012 Sep;18(7):527–539.
31. Malaviya AP, Ostör AJ. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:589–596.
32. Michaud TL, Rho YH, Shmilyan T, et al. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014 Dec;127(12):1208–1232.
33. Tank ND, Karelia BN, Vegada BN. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of safety. *J Pharmacol Pharmacother*. 2017 July–Sep;8(3):92–105.
34. Mahlich J, Sruamsiri R. Treatment patterns of rheumatoid arthritis in Japanese hospitals and predictors of the initiation of biologic agents. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jan;33(1):101–107.
35. Travassos C, Oliveira EX, Viacava F. Geographic and social inequalities in the access to health services in Brazil: 1998 and 2003. *Cien Saude Colet*. 2006;11:975–986.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 12. Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatoide. Julho de; 2012 [cited 2018 Jul 5]. Available from: www.conitec.gov.br/images/Incorporados/Biologicos-ArtriteReumatoide-final.pdf
37. Turkstra E, Ng SK, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011 Oct; 27(10):1885–1897.
 - **This study is a systematic review that evaluated the comparative efficacy between biological drugs.**
38. Choi M, Hyun MK, Choi S, et al. Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed treatment comparison. *Korean J Intern Med*. 2017 May;32(3):536–547.
 - **This study is a systematic review that evaluated the comparative efficacy between biological drugs.**
39. Brasil. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde lança conjunto de ações para melhoria da assistência farmacêutica [cited 2018 Jul 5]. Available from: www.portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/24/Evento-Assistencia-Farmacutica.pdf
40. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica. NOTA TÉCNICA Nº 41/2018-DAF/SCTIE/MS. Brasil; 2018 [cited 2018 Jul 5]. Available from: www.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/carga20180431/25143142-nota-tecnica-ar-n41-2018-daf.pdf

APÊNDICE 2

Formulário de pesquisa



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

--	--	--	--	--	--

Nome do Paciente*									
Endereço									
Número/Complemento									
Bairro									
Cidade									
CEP									
Estado									
Telefone 1									
Telefone 2									
CPF									
Nome Mãe									
1-Sexo*	<input type="radio"/> 1-feminino <input type="radio"/> 2-masculino <input type="radio"/> 9-IGN								
2-Data Nascimento	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
3-Raça	<input type="radio"/> 1-Branca <input type="radio"/> 2-Preta <input type="radio"/> 3-Parda <input type="radio"/> 4-Amarela <input type="radio"/> 5-Indígena <input type="radio"/> 6-Outros <input type="radio"/> 9-IGN								
4-GRS	<input type="radio"/> 1-Belo Horizonte <input type="radio"/> 2-Juiz de Fora <input type="radio"/> 3-Uberaba <input type="radio"/> 4-Uberlândia <input type="radio"/> 5-Varginha								
5-Doença Reumática	<input type="radio"/> 1-Artrite reumatóide <input type="radio"/> 2-Artrite psoriática <input type="radio"/> 3-Espondilite Anquilosante								
6-Estado civil	<input type="radio"/> 1-solteiro <input type="radio"/> 2-casado <input type="radio"/> 3-amigado, amasiado <input type="radio"/> 4-separado <input type="radio"/> 5-divorciado <input type="radio"/> 6-viúvo <input type="radio"/> 7-outros <input type="radio"/> 9-IGN								
7-Escolaridade	<input type="radio"/> 101- analfabeto <input type="radio"/> 102-primário incompleto <input type="radio"/> 103-primário completo <input type="radio"/> 104-ginasial incompleto <input type="radio"/> 105-ginasial completo <input type="radio"/> 106-colegial incompleto <input type="radio"/> 107-colegial completo <input type="radio"/> 108-superior incompleto <input type="radio"/> 109-superior completo <input type="radio"/> 9-IGN								
8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?	<input type="radio"/> 1-Sim <input type="radio"/> 2-Não Se a resposta for "sim" registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10. Se a resposta for "não" especifique o motivo da não participação.								
9-Por que o entrevistado não quis participar?	<input type="radio"/> 8-NA Especificar:								

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

VISITA

1

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

10-Data da visita 1									2	0		
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	--	--

Entrevistador

11-Nome completo

Dados da doença

12-Tempo da doença em meses				
-----------------------------	--	--	--	--

13-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

13A-Adalimumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13B-Rituximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13C-Etanercepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13D-Infliximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13E-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13F-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13G-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13H-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13I-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13J-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13L-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13M-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13N-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13O-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13P-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13Q-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13R-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
13S-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

14-DMARD prévio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
15-Se sim, quais? Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
16-Biológico prévio?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
17-Se sim, especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
17A 1	
17B 2	<input type="radio"/> 8-NA
17C 3	<input type="radio"/> 8-NA
18-Falha ao biológico 1?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
19-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
20-Falha ao biológico 2?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
21-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
22-Falha ao biológico 3?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
23-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

24 Comorbidades

24A-AIDS	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24B-Demência	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24C-Depressão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24D-Diabetes com complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24E-Diabetes sem complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24H-Doença crônica do fígado e cirrose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24I-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24J-Doença pulmonar crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24K-Doença vascular periférica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24L-Hemiplegia ou paraplegia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24M-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24N-Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24O-Infecção crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24P-Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24Q-Insuficiência coronariana	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24R-Insuficiência renal crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24S-Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24T-Obesidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24U-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24V-Úlcera	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24W-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24X-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

25A-Direita				25B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
25A1-Ombro	0	1	0	1	25B1-Ombro	0	1	0	1
25A2-Cotovelo	0	1	0	1	25B2-Cotovelo	0	1	0	1
25A3-Punho	0	1	0	1	25B3-Punho	0	1	0	1
25A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A14-Joelho	0	1	0	1	25B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

25E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

26A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>

26B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>

26C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>

26D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>

26E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>

26F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0	_____	2h	Aval (0-10)
	30 min 1h 1h30		<input type="text"/>

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
27A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
27B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
27C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
27D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
27E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
27F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
27G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
27H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
27I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
27J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
27K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
27L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
27M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
27N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
27O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
27P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
27Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
27R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
27S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
27T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

27U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 27U1-Assento do vaso mais alto
 27U2-Banco no chuveiro
 27U3-Abridor de potes
 27U4-Barras de apoio no chuveiro
 27U5-Objetos com cabo longo para alcance
 27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 27U7 Outros (especificar)

27V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 27V1-Higiene
 27V2-Pegar e abrir objetos
 27V3-Alcançar objetos
 27V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

28-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

28A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

28B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

28C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

28D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

28E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

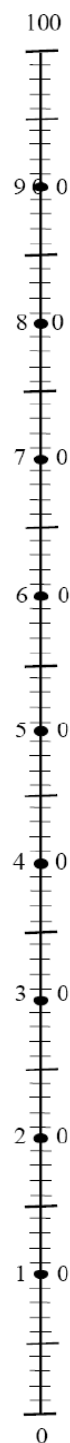
28F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

VISITA

2



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

30-Data da visita 2				2	0		
---------------------	--	--	--	---	---	--	--

Entrevistador

31-Nome completo

32-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

32A-Adalimumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32B-Rituximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32C-Etanercepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32D-Infliximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32E-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32F-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32G-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32H-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32I-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32J-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32L-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32M-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32N-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32O-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32P-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32Q-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32R-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32S-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

33-Se houve troca do biológico, especificar motivo: 1-falha primária 2-falha secundária 3-eventos adversos 8-NA 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34-Eventos adversos

34A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
34H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34N-Dispnéia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

35-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

35A-Direita					35B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
35A1-Ombro	0	1	0	1	35B1-Ombro	0	1	0	1
35A2-Cotovelo	0	1	0	1	35B2-Cotovelo	0	1	0	1
35A3-Punho	0	1	0	1	35B3-Punho	0	1	0	1
35A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A14-Joelho	0	1	0	1	35B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

35E-Escala de dor

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem dor		Pior dor possível	<input type="text"/>

36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

36A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?			
0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>
36B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?			
0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>
36C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?			
0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>
36D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?			
0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>
36E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?			
0	_____	10	Aval (0-10)
Nenhum		Intenso	<input type="text"/>
36F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?			
0	_____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h		Aval (0-10)
			<input type="text"/>
36G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente			
0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de	Nível de dificuldade →			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
37A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
37B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
37C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
37D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
37E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
37F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
37G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
37H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
37I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
37J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
37K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
37L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
37M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
37N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
37O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
37P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
37Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
37R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
37S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
37T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

37U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 37U1-Assento do vaso mais alto
 37U2-Banco no chuveiro
 37U3-Abridor de potes
 37U4-Barras de apoio no chuveiro
 37U5-Objetos com cabo longo para alcance
 37U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 37U7 Outros (especificar)

37V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 37V1-Higiene
 37V2-Pegar e abrir objetos
 37V3-Alcançar objetos
 37V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

38-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

38A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

38B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

38C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

38D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

38E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

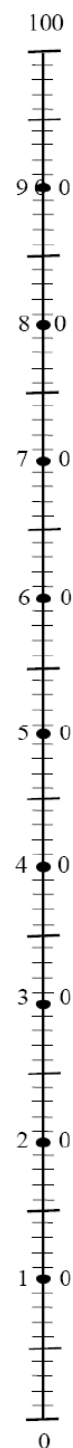
38F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

39-Observações médicas

A series of horizontal lines for writing medical observations.

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

VISITA

3



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

40-Data da visita 3							2	0				
---------------------	--	--	--	--	--	--	---	---	--	--	--	--

Entrevistador

41-Nome completo

42-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

42A-Adalimumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42B-Rituximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42C-Etanercepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42D-Infliximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42E-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42F-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42G-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42H-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42I-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42J-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42L-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42M-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42N-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42O-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42P-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42Q-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42R-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42S-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

43-Se houve troca do biológico, especificar motivo:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
---	---

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44- Eventos adversos

44A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
44H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44N-Dispnéia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

45-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

45A-Direita				45B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
45A1-Ombro	0	1	0	1	45B1-Ombro	0	1	0	1
45A 2-Cotovelo	0	1	0	1	45B2-Cotovelo	0	1	0	1
45A3- Punho	0	1	0	1	45B3- Punho	0	1	0	1
45A4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B8- 5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B9- 1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B10- 2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B11- 3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B12- 4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B13- 5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A14-Joelho	0	1	0	1	45B14- Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

45C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

46-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

46A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

46G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem Atividade máxima
atividade

47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de	Nível de dificuldade →			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
47A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
47B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
47C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
47D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
47E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
47F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
47G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
47H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
47I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
47J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
47K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
47L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
47M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
47N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
47O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
47P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
47Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
47R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
47S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
47T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

47U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 47U1-Assento do vaso mais alto
 47U2-Banco no chuveiro
 47U3-Abridor de potes
 47U4-Barras de apoio no chuveiro
 47U5-Objetos com cabo longo para alcance
 47U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 47U7 Outros (especificar)

47V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 47V1-Higiene
 47V2-Pegar e abrir objetos
 47V3-Alcançar objetos
 47V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

48-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

48A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

48B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

48C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

48D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

48E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

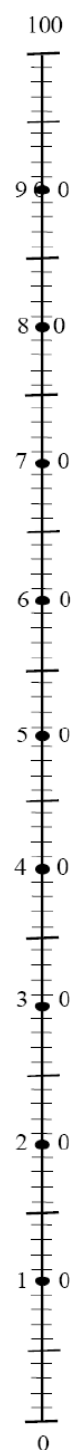
48F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais



ANEXO





Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Projeto aprovado pelo Comitê de Ética - ETIC 0069.0.203.000-11)

AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFILIXIMABE E RITUXIMABE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE, ARTRITE PSORIÁTICA E ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM MINAS GERAIS

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso dos agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe em pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Sua participação é muito importante e totalmente voluntária. Caso você concorde em participar, o convidaremos a participar de consultas de acompanhamento, nas quais serão coletados dados referentes à evolução de seu quadro de saúde: medidas de atividade das condições reumatológicas e para avaliação da qualidade de vida, comorbidades (outras doenças existentes), reações adversas e utilização de medicamentos. Em nenhum momento haverá associação dos dados que estão no seu prontuário com o seu nome ou qualquer informação que identifique você.

A qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas a respeito da pesquisa. Se decidir por não participar, isso não vai interferir no seu atendimento pela Gerência Regional de Saúde. Se o senhor(a) aceitar participar, a qualquer momento você poderá desistir de continuar a fazer parte desta pesquisa, sem que isso traga qualquer problema ao seu acompanhamento.

CONSENTIMENTO

Eu li e entendi esse termo, tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o(a) pesquisador(a) e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do paciente

Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

Dúvidas: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio: (31) 3409-6855/email: gpfe.farmacia@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31) 3409-4592