

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

MICHAEL RUBERSON RIBEIRO DA SILVA

**ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA  
DOS MEDICAMENTOS INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE  
TUMORAL PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIÁSICA NO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte

2019

MICHAEL RUBERSON RIBEIRO DA SILVA

**ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA  
DOS MEDICAMENTOS INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE  
TUMORAL PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIÁSICA NO  
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

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 Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alessandra Maciel Almeida.

Belo Horizonte

2019

## FICHA CATALOGRÁFICA

S586a Silva, Michael Ruberson Ribeiro da.  
Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica dos medicamentos inibidores do fator de necrose tumoral para o tratamento da artrite psoriásica no Sistema Único de Saúde / Michael Ruberson Ribeiro da Silva. – 2019.  
178 f. : il.

Orientador: Francisco de Assis Acúrcio.  
Coorientadora: Alessandra Maciel Almeida.

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

1. Artrite – Teses. 2. Agentes antineoplásicos – Teses. 3. Necrose – Teses. 4. Medicamentos – Utilização – Teses. 5. Medicamentos – Aspectos econômicos – Teses. 6. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Acúrcio, Francisco de Assis. II. Almeida, Alessandra Maciel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.14

## FOLHA DE APROVAÇÃO



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

**UFMG**

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**ANÁLISE FARMACOEPIDEMIOLÓGICA E FARMACOECONÔMICA DOS  
MEDICAMENTOS INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL PARA O  
TRATAMENTO DA ARTRITE PSORIÁSICA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

### **MICHAEL RUBERSON RIBEIRO DA SILVA**

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 Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 29 de março de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Francisco de Assis Acurcio - Orientador  
UFMG

  
Profa. Alessandra Maciel Almeida - Coorientadora  
FCMMG

  
Profa. Juliana Alvares Teodoro  
UFMG

  
Profa. Adriana Maria Kakehasi  
UFMG

  
Profa. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento  
UFOP

  
Dra. Grazielle Dias da Silva  
Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais

Belo Horizonte, 29 de março de 2019.

## DEDICATÓRIA

*“Teu, Senhor, é o poder, a grandeza, a honra, a vitória e a majestade, porque teu é tudo o que há nos céus e na terra. Teu, Senhor, é o reino, e tu te exaltaste como chefe sobre todos. Riquezas e glória vêm de ti. Tu dominas sobre tudo, e na tua mão há força e poder. Contigo está o engrandecer e dar força a todos. Agora, ó nosso Deus, graças te damos e louvamos o teu glorioso nome. Porque quem sou eu, e quem é o meu povo para que pudéssemos dar voluntariamente estas coisas? Porque tudo vem de ti, e nós só damos o que vem das tuas mãos.”*

*1 Crônicas 29:11-14*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, eu agradeço a DEUS, o Criador de todas as coisas e a quem eu agradeço por tudo! Pela vida, pelas conquistas, pela tribulações e dificuldades. A cada percurso, um novo aprendizado.

Agradeço a minha esposa Jéssica Barreto, pelo amor, carinho, companheirismo, respeito e auxílio. Agradeço pela linda e responsável esposa que és. Agradeço ao Daniel, nosso amado filho, que mesmo no ventre já tem participado de nossa caminhada na UFMG.

Agradeço aos meus pais e irmãos, pois a família é o principal alicerce para seguirmos em frente.

Agradeço ao professor Francisco Acurcio, que me acolheu no Departamento de Farmácia Social e tem me acompanhado desde o início a minha formação. Agradeço pelas muitas conversas, orientações e oportunidades.

Agradeço as professoras Alessandra Maciel Almeida, co-orientadora, e Juliana Álvares-Teodoro pela contribuição no trabalho.

Agradeço ao professor Augusto Guerra pelas oportunidades concedidas.

Agradeço a equipe do PPGMAF e do CCATES pela longa caminhada.

## EPÍGRAFE

“Finalmente, quando chegar a nossa última hora, será grande e inefável a nossa alegria ao vermos que em todo o nosso trabalho, apenas vislumbramos a infinitude do Criador.”

Johann Carl Friedrich Gauss (1777- 1855)

## RESUMO

**Introdução:** A artrite psoriásica (AP) é uma doença inflamatória crônica que pode acometer múltiplas articulações e está associada a psoríase. Apresenta baixa prevalência e resulta em importante incapacidade funcional e diminuição da qualidade de vida dos pacientes acometidos. Os primeiros agentes biológicos incluídos no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AP foram os inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Entretanto, estes medicamentos não foram analisados quanto a sua efetividade, segurança e custo-utilidade no tratamento da AP sob a perspectiva do SUS. **Objetivos:** analisar o perfil de solicitação de medicamentos para o tratamento da AP no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS e demonstrar as etapas e o tempo decorrido no fluxo de processos; avaliar a efetividade e descrever as reações adversas dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe; estimar os gastos e analisar a persistência no tratamento da AP e, por fim; realizar uma análise de custo-utilidade do tratamento da AP, comparando os medicamentos adalimumabe e etanercepte. **Métodos:** Um estudo prospectivo não concorrente foi conduzido para verificar o tempo gasto entre a prescrição médica e a dispensação dos medicamentos pelo CEAF. O tempo total gasto foi descrito por meio de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Os fatores associados ao tempo gasto na solicitação de medicamentos foram verificados por meio de regressão linear. A efetividade e segurança no uso de agentes anti-TNF foram avaliadas em uma coorte prospectiva aberta. Os indivíduos foram acompanhados por aproximadamente um ano, com entrevistas no início do tratamento, aos seis e doze meses para avaliação da efetividade, segurança, qualidade de vida e funcionalidade. A atividade da doença foi medida pela escala *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e pelo índice composto *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Foi definida como medida de efetividade o alcance de doença inativa medida pelo BASDAI e alcance de remissão ou atividade leve da doença pelo CDAI. A funcionalidade foi avaliada por meio do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e a qualidade de vida pelo *EuroQol 5 dimensões* (EQ-5D). Os preditores de não efetividade foram verificados por regressão log-binomial. A persistência na medicação e os custos do tratamento da AP foram identificados em uma coorte histórica, construída por pareamento determinístico-probabilístico das bases de dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). A descontinuação no tratamento foi definida como ausência de dispensação após 90 dias do início de tratamento. A persistência na medicação foi descrita graficamente por meio de curvas de Kaplan-meier e comparada por meio do teste de log-rank. Os preditores de descontinuação do tratamento foram verificados por meio de regressão de COX. Os custos foram descritos por meio de média e desvio padrão, em termos de custos diretos com agentes anti-TNF e outros custos ambulatoriais e hospitalares. A análise de custo-utilidade foi construída por meio de um modelo de decisão analítica de Markov, com horizonte temporal de cinco anos, taxa de desconto de 5% e sob a perspectiva do SUS. Foram criados quatro cenários, com variações de custos, utilidades e probabilidades de transição, e realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. **Resultados:** O tempo mediano entre a prescrição médica e a primeira dispensação do medicamento foi de 66 dias (IIQ, 44-90). O trâmite do processo no Estado, que inclui desde a solicitação do medicamento até a autorização do tratamento, foi o estágio que mais impactou no tempo total gasto. Os fatores associados ao maior tempo para o fornecimento dos medicamentos foram prescrições provenientes de clínicas e centros de especialidades, de dermatologistas, de processos não deferidos e de pacientes não persistentes no tratamento em 12 meses. Na coorte prospectiva, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os três agentes anti-TNF em uso na proporção de pacientes que atingiram



boa resposta clínica medida pelo BASDAI e CDAI em seis e 12 meses de acompanhamento em primeira linha de tratamento. Pacientes que utilizaram adalimumabe e etanercepte apresentaram melhora das medidas clínicas de atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida comparado a linha de base. Pacientes que atingiram boa resposta clínica apresentaram melhor qualidade de vida em comparação aos que não atingiram boa resposta clínica. Os preditores de não efetividade medidos pelo CDAI em 12 meses foram pior qualidade de vida, uso de infliximabe, uso concomitante de AINEs e ter uma comorbidade. Pelo BASDAI, os preditores de não efetividade foram maior comprometimento funcional e uso de infliximabe. As principais reações adversas foram alopecia, dor de cabeça, reação no local da aplicação, gripe, astenia e infecções. Na coorte histórica, indivíduos em uso de adalimumabe apresentaram maior persistência na medicação quando comparados aos indivíduos em uso de etanercepte e infliximabe ( $p < 0,05$ ). Os custos com agentes anti-TNF corresponderam a aproximadamente 90% dos custos totais e foram semelhantes entre os agentes anti-TNF em pacientes com AP. Os preditores de não persistência foram sexo feminino, pacientes mais jovens, residentes nas regiões Nordeste e Norte do país, uso de infliximabe e etanercepte e maior índice de Comorbidade de Charlson. No modelo econômico, etanercepte foi o medicamento com melhor relação de custo utilidade e mais custo efetivo. Com uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita*, adalimumabe passa a ser o medicamento mais custo efetivo em um dos quatro cenários de análise. A análise de sensibilidade determinística identificou que os custos são os parâmetros que mais impactam na escolha do medicamento mais custo efetivo. A análise de sensibilidade probabilística indicou que etanercepte é o medicamento com maior probabilidade de ser custo efetivo. **Conclusão:** A redução do tempo total gasto na obtenção de medicamentos pode trazer benefícios ao tratamento e ao estado de saúde dos pacientes. A efetividade no tratamento com agentes anti-TNF foi demonstrada e verificou-se que os resultados em saúde são similares entre os medicamentos para a primeira linha de tratamento. Entretanto, uma parcela significativa dos pacientes não alcançou a resposta esperada, o que indica a necessidade de novas abordagens de tratamento. Os medicamentos foram bem tolerados e mostraram eventos adversos bem estabelecidos. A persistência na medicação foi inferior a observada em outros países. Etanercepte foi o medicamento mais custo efetivo. Observou-se uma considerável redução de preços dos agentes anti-TNF ao longo dos anos. Isso reforça o papel dos custos como um importante fator a ser avaliado quanto a relação de custo-efetividade ou custo-utilidade desses medicamentos e aponta para os benefícios da renegociação de preços para a eficiência alocativa na gestão pública.

Palavras-chave: Artrite psoriásica. Agentes anti-TNF. Efetividade. Persistência na medicação. Custos. Análise de custo-utilidade. Sistema Único de Saúde.

## ABSTRACT

**Introduction:** psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that can affect multiple joints and is associated with psoriasis. It presents low prevalence and results in a significant functional disability and a decrease in the quality of life of patients affected. The first biological agents included in the Brazilian National Health System (SUS) for the treatment of PsA were inhibitors of tumor necrosis factor (anti-TNF), infliximab, adalimumab and etanercept. However, these drugs were not previously analyzed for their effectiveness, safety and cost-effectiveness in the treatment of PsA under the SUS perspective. **Objectives:** to analyze the profile of medication request for the treatment of PsA in Specialized Component of Pharmaceutical Services (SCPS) of the SUS and to demonstrate the stages and the time elapsed in the flow of processes; to evaluate the effectiveness and to describe the side effects to the drugs adalimumab, etanercept and infliximab; to estimate costs and to analyze the medication persistence in the treatment of PsA, and finally; to perform a cost-utility analysis of PsA treatment comparing adalimumab and etanercept. **Methods:** A non-concurrent prospective study was conducted to verify the time spent between the prescription and dispensing of medicines by SCPS. The total time spent was described by means of median and interquartile range (IQR). The factors associated with the time spent on medication requests were verified through linear regression. The effectiveness and safety in the use of anti-TNF agents were evaluated in an open prospective cohort. Subjects were followed for approximately one year, with interviews at the beginning of treatment, at six and 12 months for evaluation of effectiveness, safety, functionality and quality of life. The activity of the disease was measured by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI). The reach of inactive disease by BASDAI and of remission or mild disease activity measured by CDAI was defined as an effectiveness measure. The functionality was evaluated through the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the quality of life by EuroQol 5 dimensions (EQ-5D). The predictors of non-effectiveness were verified by log-binomial regression. The medication persistence and the costs of PsA treatment were identified in a historical cohort, constructed by a deterministic-probabilistic linkage of the databases of the Department of Information Technology of SUS (DATASUS). Treatment discontinuation was defined as absence of dispensation after 90 days of initiation of treatment. Medication persistence was described graphically by means of Kaplan-meier curves and compared by means of the log-rank test. Predictors of medication non-persistence were verified by COX regression. The costs were described by mean and SD in terms of direct costs with anti-TNF agents and other outpatient and inpatient costs. The economic analysis was constructed using a Markov analytical decision model, with a time horizon of five years and discount rate of 5%, from the SUS perspective. Four scenarios were created, with variations in costs, utilities and transition probabilities, and deterministic and probabilistic sensitivity analyzes were performed. **Results:** The median time between the medical consultation and the first dispensation was 66 days (IQR, 44-90). The processing of the process in the State, which includes the request of the medicine until the authorization of the treatment, was the stage that contributed the most to the total time spent. Factors associated with a longer time for medication supply were prescriptions from clinics and specialty centers, dermatologists, unauthorized processes, and non-persistent patients on treatment in 12 months. In the prospective cohort, no statistically significant differences were observed between the three anti-TNF agents in use in the proportion of patients who achieved good clinical response by BASDAI and CDAI at six and 12 months of follow-up in the first line of treatment. Patients who used adalimumab and etanercept showed improved clinical measures of disease activity, functionality and quality of life compared to baseline.

Patients who achieved good clinical response presented better quality of life compared to those who did not reach good clinical response. The predictors of non-effectiveness by CDAI at 12 months were poorer quality of life, use of infliximab, concomitant use of NSAIDs, and have comorbidity. For BASDAI, the predictors of non-effectiveness were greater functional impairment and use of infliximab. The main adverse reactions were alopecia, headache, site reaction, influenza, asthenia and infections. In the historical cohort, adalimumab (51%) was the most used anti-TNF agent. Individuals on adalimumab had greater medication persistence in relation to etanercept and infliximab ( $p < 0.05$ ). The costs with anti-TNF agents accounted for approximately 90% of total costs and were similar among anti-TNF agents in PsA patients. The predictors of medication non-persistence were females, younger patients, residents in the Northeast and North regions, use of infliximab and etanercept and higher Charlson Comorbidity index. In the economic model, etanercept was the most cost-effective. With a willingness to pay of one gross domestic product per capita, adalimumab becomes the most cost-effective drug in one of four analysis scenarios. The deterministic sensitivity analysis identified that costs were the parameters that most impact the choice of the most cost-effective drug. Probability sensitivity analysis indicated that etanercept is the drug most likely to be cost effective. **Conclusion:** Reducing the total time spent on medication supply can bring benefits to patients' health and treatment. Effectiveness in treatment with anti-TNF agents has been demonstrated and it has been found that health outcomes are similar among the first-line drugs. However, a significant portion of the patients did not reach the expected response, which indicates the need for new treatment approaches. The anti-TNF agents were well tolerated and showed well-established adverse events. Medication persistence was lower than in other countries. Etanercept was the most cost-effective drug. A considerable price reduction of anti-TNF agents has been observed over the years. This reinforces the role of costs as an important factor to be evaluated in relation to cost-effectiveness or cost-utility of these drugs and points to the benefits of price renegotiation for the allocative efficiency in public management.

Keywords: Psoriatic arthritis. Anti-TNF agents. Effectiveness. Medication persistence. Costs. Cost-utility analysis. Brazilian National Health System.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Medicamentos utilizados no tratamento da AP com registro no Brasil. ....	28
Figura 1. Medicamentos biológicos para as doenças reumáticas e seus alvos. ....	17
Figura 2. Plano de custo efetividade. ....	34
Figura 3. Exemplo de modelo de árvore de decisão para o tratamento da AP. ....	37
Figura 4. Exemplo de modelo de Markov para o tratamento da AP. ....	38
Figura 5. Modelo econômico baseado em cadeias de Markov. Estados de saúde (círculos) e probabilidades de transição (setas). ....	52
Figura 6. Processo com etapas para a solicitação e fornecimento de medicamentos no CEAF na SRS de Belo Horizonte. ....	59
Figura 7. Quantitativo de processos solicitados e deferidos na SRS de Belo Horizonte. ....	60
Figura 8. Fluxograma da perda de acompanhamento de pacientes com AP em uso de agentes anti-TNF. ....	67
Figura 9. Persistência dos indivíduos com AP em uso dos agentes anti-TNF em 24 meses de acompanhamento	76
Figura 10. Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo BASDAI. ....	81
Figura 11. Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI. ....	82
Figura 12. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – Cenário 1 (BASDAI – custo com anti-TNF). ....	84
Figura 13. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – Cenário 3 (CDAI – custos com anti-TNF). ....	85
Figura 14. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – Cenário 1	86
Figura 15. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – Cenário 3	87
Figura 16. Gráficos de dispersão por custos e utilidades na análise de sensibilidade probabilística. ....	88
Figura suplementar 1. Gráficos de densidade pelo BASDAI e CDAI com e sem dados imputados. ....	122
Figura suplementar 2. Gráficos de densidade pelo HAQ e EQ-5D com e sem dados imputados. ....	123
Figura suplementar 3. Custos e utilidades pelos cenários CDAI. ....	125
Figura suplementar 4. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – cenários por custos totais. Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI). ....	126
Figura suplementar 5. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – cenários por custo total. Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI). ....	127
Figura suplementar 6. Gráficos de dispersão por custos e utilidades na análise de sensibilidade probabilística – cenários por custos totais. Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI). ....	128

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios classificatórios de artrite psoriásica (CASPAR). .....	20
Tabela 2. Medidas de avaliação da artrite psoriásica. ....	23
Tabela 3. Principais datas no fluxo de solicitação de medicamentos por via administrativa. ....	42
Tabela 4. Definição de cenários para análise de custo-utilidade. ....	54
Tabela 5. Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico.....	55
Tabela 6. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística no modelo econômico.....	57
Tabela 7. Perfil das solicitações de medicamentos para Artrite Psoriásica na SRS de Belo Horizonte por via administrativa. ....	61
Tabela 8. Tempo médio e mediano entre a solicitação e o início de tratamento – em dias. ....	62
Tabela 9. Fatores associados ao tempo gasto na solicitação de medicamentos para AP na SRS de Belo Horizonte.....	63
Tabela 10. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com artrite psoriásica na linha de base. ....	65
Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram boa resposta clínica pelo BASDAI e CDAI por anti-TNF e por linha de tratamento em seis e 12 meses.....	68
Tabela 12. Efetividade, funcionalidade e utilidade pareada pela linha de base e comparativa entre os anti-TNF no início e em 6 e 12 meses.....	70
Tabela 13. Parâmetros de utilidade por agente anti-TNF e por linha de tratamento, estratificado por estado de atividade da doença em seis e 12 meses. ....	71
Tabela 14. Preditores de não efetividade em 12 meses pelo CDAI e BASDAI. ....	72
Tabela 15. Principais reações adversas relatadas pelos pacientes com artrite psoriásica em uso de anti-TNF em seis e 12 meses. ....	73
Tabela 16. Perfil dos pacientes com AP que iniciaram o tratamento com agentes anti-TNF no SUS.....	75
Tabela 17. Persistência na medicação, trocas e óbitos por agente anti-TNF em seis, 12, 18 e 24 meses.....	77
Tabela 18. Diferenças no tempo médio de persistência na medicação por agente anti-TNF em seis, 12 e 24 meses com análise de sensibilidade pelo <i>propensity score matching</i> .....	77
Tabela 19. Preditores de não persistência na medicação em 6, 12, 18 e 24 meses – análise multivariável.....	78
Tabela 20. Custos médios com agentes anti-TNF e outros custos ambulatoriais e hospitalares em seis, 12, 18 e 24 meses. Cenários por pacientes persistentes e não persistentes e por anti-TNF em uso no início do acompanhamento.....	80
Tabela 21. Resultados da análise de custo-utilidade por cenários. ....	83
Tabela suplementar 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com artrite psoriásica na linha de base, por linha de tratamento. ....	124

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adalimumabe
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteróides
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
AP	Artrite Psoriásica
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
ANTI-TNF	Antagonista do fator de necrose tumoral
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
CASPAR	<i>Classification Criteria For Psoriatic Arthritis</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
EQ-5D	<i>EuroQol Five Dimensions</i>
ETA	Etanercepte
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Questionnaire Assessment</i>
IFX	Infliximabe
IL	Interleucina
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
PCDT	Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica
PPC	Poder de Paridade de Compra
SAF	Superintendência de Assistência Farmacêutica
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SiGAF	Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SIGED	Sistema Integrado de Gestão Eletrônica de Documentos
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar

SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SIPRO	Sistema Integrado de Protocolo
SRS	Superintendência Regional de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	14
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	16
<b>2.1. Artrite Psoriásica</b>	16
2.1.1. <i>Definição e características gerais</i>	16
2.1.2. <i>Epidemiologia</i>	20
2.1.3. <i>Avaliação da atividade da doença</i>	22
2.1.4. <i>Tratamento medicamentoso</i>	25
<b>2.2. Avaliação de Tecnologias em Saúde</b>	28
2.2.1. <i>Economia da Saúde</i>	28
2.2.2. <i>Avaliação econômica em saúde</i>	29
<b>3. OBJETIVOS</b>	40
<b>3.1. Objetivo Geral</b>	40
<b>3.2. Objetivos Específicos</b>	40
<b>4. MÉTODOS</b>	41
<b>4.1. Solicitação de medicamentos no CEAF</b>	41
4.1.1. <i>Tipo de estudo</i>	41
4.1.2. <i>Processos administrativos</i>	41
4.1.3. <i>Tempo do trâmite administrativo</i>	42
4.1.4. <i>Análise estatística</i>	43
<b>4.2. Efetividade e segurança</b>	43
4.2.1. <i>Tipo de estudo</i>	43
4.2.2. <i>Critérios de inclusão e características do acompanhamento</i>	44
4.2.3. <i>Desfechos avaliados</i>	44
4.2.4. <i>Análise estatística</i>	46
<b>4.3. Persistência e gastos</b>	47
4.3.1. <i>Tipo de estudo</i>	47
4.3.2. <i>Persistência</i>	48
4.3.3. <i>Custos</i>	49
4.3.4. <i>Análise estatística</i>	50
<b>4.4. Custo-utilidade</b>	51
4.4.1. <i>População do estudo e comparadores</i>	51
4.4.2. <i>Modelo econômico</i>	51
4.4.3. <i>Parâmetros do modelo e cenários de análise</i>	53
4.4.4. <i>Perspectiva da análise e horizonte temporal</i>	55
4.4.5. <i>Análise de sensibilidade</i>	56
<b>5. RESULTADOS</b>	59
<b>5.1. Solicitação de medicamentos no CEAF</b>	59



5.1.1.	<i>Etapas e fluxo de processos administrativos para solicitação de medicamentos para artrite psoriásica no CEAF</i> .....	59
5.1.2.	<i>Perfil de solicitação de medicamentos via processo administrativo</i> .....	59
5.1.3.	<i>Tempo gasto da prescrição até a primeira dispensação de medicamentos para artrite psoriásica</i> .....	61
5.1.4.	<i>Fatores associados ao tempo gasto para a solicitação de medicamentos para artrite psoriásica</i> .....	62
<b>5.2.</b>	<b>Efetividade e segurança</b> .....	63
5.2.1.	<i>Características socioeconômicas e clínicas no início do estudo</i> .....	63
5.2.2.	<i>Proporção de indivíduos que alcançaram a resposta pelo CDAI e BASDAI em seis e 12 meses de acompanhamento</i> .....	67
5.2.3.	<i>Média do CDAI, BASDAI, HAQ e EQ-5D no início e em seis e 12 meses de acompanhamento</i> ....	69
5.2.5.	<i>Preditores de não efetividade pelo CDAI e BASDAI em 12 meses de acompanhamento</i> .....	71
5.2.6.	<i>Reações adversas em seis e 12 meses de acompanhamento</i> .....	72
<b>5.3.</b>	<b>Persistência e gastos</b> .....	73
5.3.1.	<i>Características sociodemográficas e clínicas no início do estudo</i> .....	73
5.3.2.	<i>Persistência na medicação anti-TNF para o tratamento da artrite psoriásica</i> .....	75
5.3.3.	<i>Preditores de não persistência na medicação anti-TNF</i> .....	78
5.3.4.	<i>Custos médios com agentes anti-TNF e custos totais</i> .....	78
<b>5.4.</b>	<b>Custo-utilidade para adalimumabe versus etanercepte</b> .....	80
5.4.1.	<i>Evolução da coorte hipotética construída pelo modelo de Markov</i> .....	80
5.4.2.	<i>Análise de custo-utilidade</i> .....	82
5.4.3.	<i>Análise de sensibilidade</i> .....	84
<b>6.</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	89
<b>7.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	106
<b>8.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	109
<b>9.</b>	<b>APÊNDICES</b> .....	121
9.1.	<b>Apêndice A – Figuras e tabelas suplementares da análise de efetividade</b> .....	122
9.2.	<b>Apêndice B – Figuras e tabelas suplementares da análise de custo utilidade</b> .....	125
<b>10.</b>	<b>ANEXOS</b> .....	129
10.1.	<b>Anexo A - Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME)</b> .....	129
10.2.	<b>Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG</b> .....	131
10.3.	<b>Anexo C – Caderno de questionário da pesquisa</b> .....	132
10.4.	<b>Anexo D – Artigo publicado</b> .....	167

## 1. INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) vem sendo, desde sua origem, implementado em um processo de constante construção e evolução. O SUS, por meio de políticas sociais e econômicas, garante a universalidade, igualdade e integralidade das ações e serviços de saúde, que abrange a assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica. A Assistência Farmacêutica é o conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, que tem o medicamento como insumo essencial, e visa o acesso e o uso racional desses medicamentos. (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990; BRASIL, 2004).

No SUS, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), criada pela lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS. A CONITEC acessora o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos pelo SUS, bem como na constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (BRASIL, 2011).

Essas atribuições devem ser embasadas por informação científica de qualidade. Dessa forma, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem como objetivo fornecer aos tomadores de decisão informações sobre os impactos e consequências de uma nova tecnologia ou de mudanças em uma tecnologia estabelecida. A ATS busca responder as seguintes perguntas: A tecnologia é eficaz, efetiva e segura? Qual sua disponibilidade e factibilidade? Qual o seu custo? Ela é custo-efetiva? Qual o seu impacto no orçamento disponível? (BRASIL, 2011).

Outra atribuição importante a ser mencionada é a avaliação de desempenho das tecnologias que consiste na avaliação continuada das tecnologias incorporadas para análise dos resultados alcançados no contexto do sistema de saúde, e a comparação com os resultados acordados na incorporação. Isso se torna particularmente necessário em um cenário de sucessivos aumentos nos custos em saúde, de limitação dos gastos públicos em saúde, e de significativo avanço

tecnológico alcançado nos últimos anos, o que aponta para a necessidade de estudos pós comercialização e/ou incorporação (BRASIL, 2016; BRASIL, 2016b).

Além disso, a utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, a alocação de recursos e a orientação programática é um princípio importante para o desenvolvimento e manutenção das ações e serviços de saúde do SUS (BRASIL, 1990).

O tratamento com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) adalimumabe, etanercepte e infliximabe foi incluído para o tratamento da Artrite Psoriásica (AP) no SUS por meio da Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009, a qual aprovou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2010). Entretanto, foi regulamentado apenas em 2014, por meio do Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da AP, conforme Portaria nº 1204 de 04 de novembro de 2014, atualizado em 2017 e 2018 (BRASIL, 2018; BRASIL, 2017, BRASIL, 2014). Observa-se, portanto, que o tratamento com os MMCDb para AP foi disponibilizado antes da exigência legal da comprovação de sua eficácia, segurança e custo-efetividade, implementada pela Lei 12.041 de 2011 (BRASIL, 2011).

Adicionalmente, não foram encontrados estudos publicados com enfoque em avaliações econômicas ou ATS, relacionados ao tratamento da AP com os medicamentos imunobiológicos para a população do Brasil, em busca realizada em 2016, e atualizada em 2018, nas bases de dados Medline via Pubmed, Cochrane Library, LILACS e Scielo.

Nesse contexto, verifica-se a importância de uma análise epidemiológica e econômica dos medicamentos disponibilizados para o tratamento da AP, que subsidie o uso racional dos MMCDb e a otimização dos recursos financeiros, tendo o propósito de contribuir para a Assistência Farmacêutica do país e, conseqüentemente, para o SUS.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Artrite Psoriásica

#### 2.1.1. Definição e características gerais

A artrite psoriásica (AP), comumente chamada de psoriásica ou psoriática, é uma artrite inflamatória crônica que afeta ligamentos, tendões, fásCIAS, articulações axiais e periféricas, além de estar associada à psoríase cutânea (*AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY*, 2016; BRASIL, 2017; CARNEIRO et al., 2013; CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A psoríase cutânea é caracterizada pela presença de placas eritemato-escamosas de bordas bem definidas, que variam em número e tamanho, presentes particularmente nas superfícies extensoras de membros e do couro cabeludo (CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012). A artrite associada à psoríase foi descrita pela primeira vez em 1956 por Wright e é considerada como a manifestação extracutânea mais comum da psoríase (BARNAS & RITCHLIN, 2015, CARNEIRO et al., 2013).

A AP compartilha diversos aspectos clínicos com as espondiloartrites, sendo classificada nesse grupo de doenças juntamente com a espondilite ancilosante (EA), artrite reativa, espondiloartrite associada à doença inflamatória intestinal, espondiloartrite indiferenciada e outras manifestações clínicas ligadas ao antígeno leucocitário humano (HLA) (BRASIL, 2017).

O sistema antígeno leucocitário humano, ou HLA (*Human leukocyte antigen*), é um complexo genético que codifica o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) humano. Os HLAs correspondentes ao MHC classe I são a A, B e C, responsáveis pela apresentação de peptídeos de antígenos encontrados dentro da célula, como vírus, bactérias e protozoários intracelulares. O HLA-C06 é o fator de risco genético mais fortemente ligado à psoríase. Outros alelos aumentados em indivíduos com AP são o HLA-B08, HLA-B27 e o HLA-B38 (BARNAS & RITCHLIN, 2015; O'RIELLY & RAHMAN, 2015; REVEILLE, 2012).



o acometimento axial (coluna vertebral; sacro-ilíaca), a ocorrência de entesite, dactilite, envolvimento do Complexo Principal de Histocompatibilidade classe I (MHC I) na regulação da resposta autoimune, dentre outros (BARNAS & RITCHLIN, 2015).

Para a AP, ainda existem poucos dados sobre a história natural da doença, objetivos de tratamento e remissão da doença. No entanto, uma vez que a inflamação da AP está relacionada com os resultados à longo prazo do acometimento articular, tem sido recomendado como objetivo do tratamento a remissão da doença e, se não alcançada, um estado de baixa ou mínima atividade da doença. A remissão da doença é definida como a ausência de evidência clínica e laboratorial de atividade inflamatória significativa. Além da ausência de inflamação nas articulações, a ausência de entesite e dactilite também são consideradas importantes (GOSSEC *et al.*, 2016; SMOLEN *et al.*, 2014).

Os sintomas da AP variam de leves a graves, sendo que a gravidade da doença de pele não está relacionada com a gravidade do acometimento articular (GOTTLIEB *et al.*, 2008; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012). Apresenta caráter progressivo, que pode variar de um quadro de sinovite leve a uma artropatia erosiva progressiva grave, observada em 40 a 60% dos pacientes. Pesquisas apontam que pacientes com doença oligoarticular (menos de cinco articulações acometidas) podem progredir para a doença poliarticular ao longo do tempo (GOTTLIEB *et al.*, 2008; GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012). O aumento do número de articulações inflamadas e da atividade da doença estão relacionados à piora de funcionalidade (HUSTED *et al.*, 2007).

Os marcadores de mau prognóstico no início da avaliação da AP são: mais de cinco articulações edemaciadas, aumento de proteínas de fase aguda tanto no início da doença quanto na progressão da doença, uso de vários medicamentos diferentes com persistência da poliartrite e dano articular acumulado entre as consultas. Outros indicadores de pior prognóstico têm sido considerados como presença de história familiar, quadro cutâneo extenso, início da doença antes dos 20 anos de idade, gênero feminino e marcadores genéticos específicos (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG *et al.*, 2012).

Estudos demonstraram que a AP ocasiona impacto negativo na funcionalidade e na qualidade de vida dos pacientes semelhante ao que tem sido observado na AR (SOKOLL & HELLIWELL, 2001). A AP causa diminuição na função ocupacional e morbidade psicossocial. Em comparação com a população geral, observa-se uma diminuição da qualidade de vida (QV), comprometimento funcional, incapacidade psicossocial e um aumento significativo na mortalidade em pacientes com AP (BOEHNCKE et al., 2014; OLIVIERI et al., 2012). Esse impacto sobre a qualidade de vida está relacionado à dor, aos problemas de pele, a deficiência funcional, a fadiga, bem como aspectos com impactos emocionais e sociais (GOSSEC et al., 2014). A AP também está associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, hiperlipidemia, hipertensão, hipotireoidismo, aterosclerose, doenças gastrointestinais, respiratórias, neuropsiquiátricas e uveíte (BOEHNCKE et al., 2014; CARNEIRO et al., 2013).

Com relação aos critérios de classificação da AP, em 1973 foi desenvolvido o critério por Moll e Wright. Esse critério leva em consideração: i) presença de artrite inflamatória (artrite periférica e/ou sacroileíte ou espondilite); ii) presença de psoríase; iii) ausência de fator reumatoide no soro. Esse critério baseava-se predominantemente em características clínicas, diferenciando cinco padrões: acometimento predominante das interfalangianas distais, monoartrite e oligoartrite assimétrica, acometimento axial, poliartrite soronegativa e artrite mutilante. Entretanto, observa-se na prática que muitos pacientes apresentavam diversos padrões combinados (manifestações axiais e periféricas ou poliartrite com acometimento de interfalangianas distais) ou exibiam outros padrões clínicos (entesopatia, distrofia ungueal ou dactilite) (BRASIL, 2014).

Em 2006, foram desenvolvidos os Critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR, do inglês *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) com base em resultados de um estudo realizado em um número grande de pacientes com AP comparado à controles com outras artrites inflamatórias. O estudo apresentou alta sensibilidade (~92%) e especificidade (~99%) para a população com a doença estabelecida (ZLATKOVIC-SVENDA et al., 2013; COATES et al., 2012; TAYLOR et al., 2004; TAYLOR et al., 2006). Esse critério permite a classificação de formas mais precoces e de expressão limitada, como as entesíticas e dactilíticas, mantendo alta especificidade (GOLDENSTEIN-SCHAINBERG et al., 2012). Para a doença em fase precoce,

o CASPAR também apresenta maior sensibilidade diagnóstica do que os critérios de Moll e Wright (COATES *et al.*, 2012). Em recente estudo foi demonstrado a concordância entre os dois critérios diagnósticos (ZLATKOVIC-SVENDA *et al.*, 2013). Em virtude de sua aplicabilidade clínica e dos níveis de sensibilidade e especificidade, o CASPAR foi adotado como o critério utilizado pelo PCDT de artrite psoriásica no Brasil (BRASIL, 2018).

Segundo o CASPAR (2006), o paciente é classificado com artrite psoriásica se apresentar doença articular inflamatória estabelecida, associada a pelo menos três pontos das seguintes características: psoríase atual (atribui-se 2 pontos; todas as demais características recebem 1 ponto), histórico de psoríase (a menos que a psoríase atual estivesse presente), histórico familiar de psoríase (a menos que a psoríase atual estivesse presente ou houvesse uma histórico pessoal de psoríase), dactilite, neoformação óssea justarticular, fator reumatoide negativo e distrofia ungueal, conforme Tabela 1 (TAYLOR *et al.*, 2006).

**Tabela 1. Critérios classificatórios de artrite psoriásica (CASPAR).**

<b>Critérios</b>	<b>Pontuação</b>
<b>1 Psoríase cutânea atual</b>	2 pontos
<b>2 História de psoríase</b> (se ausência de n° 1)	1 ponto
<b>3 História familiar de psoríase</b> (se ausência de n° 1 e n° 2)	1 ponto
<b>4 Dactilite</b>	1 ponto
<b>5 Neoformação óssea justa-articular</b>	1 ponto
<b>6 Fator reumatoide negativo</b>	1 ponto
<b>7 Distrofia ungueal</b>	1 ponto

Fonte: TAYLOR *et al.*, 2006.

### 2.1.2. *Epidemiologia*

Vários estudos têm analisado a prevalência da AP na população geral. Em uma revisão sistemática de prevalência, foi observada uma prevalência de AP nos Estados Unidos de 0,06 a 0,25% da população. Na Europa, foram observados valores de 0,05% na Turquia e República Tcheca e de 0,21% na Suécia. Existem poucos relatos da prevalência da AP para a América do



Sul e Ásia. Em Buenos Aires, Argentina, a prevalência de AP foi estimada em 0,07% e na China em 0,02%. A baixa prevalência observada na China pode estar associada a um sub-diagnóstico da doença. Um fator que ajuda a explicar a variabilidade das prevalências observadas está relacionado a diferentes formas de se classificar a doença, ou seja, a utilização da classificação internacional da doença (CID) 9 ou 10, o uso de códigos médicos ou o uso de classificações clínicas (OGDIE & WEISS, 2015).

A incidência de AP na população geral foi examinada por poucos estudos. A incidência relatada em publicações recentes variou de 3,6 a 7,2 indivíduos por 100.000 pessoas ao ano. Entretanto, as publicações entre 2001 e 2003 relataram uma faixa de incidência muito maior, de 0,1 a 23,1 (OGDIE & WEISS, 2015).

No Brasil, estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com frequência de 13,7% em relação às espondiloartrites. Outros dados demonstrados foram a predominância de ocorrência no sexo masculino (59% versus 41%) e a manifestação periférica da doença (SAMPAIO-BARROS, 2011).

Embora a AP tenha uma baixa prevalência na população em geral, ela é comum entre os pacientes com psoríase. Novamente, as estimativas de prevalência variam consideravelmente, de 6 a 41%, dependendo das definições usadas (OGDIE & WEISS, 2015). Wilson *et al.* (2009) examinaram a incidência cumulativa de indivíduos que desenvolveram AP aos 5, 10 e 20 anos após o diagnóstico de psoríase e relataram 1,7%, 3,1% e 5,1%, respectivamente. Eder *et al.* (2011) relataram uma incidência anual de 1,87 % em uma coorte prospectiva de 313 pacientes com psoríase.

Ranza e colaboradores (2015) demonstraram uma prevalência de AP em indivíduos com psoríase prévia de 33% em um estudo conduzido em quatro centros no Brasil, sendo que 49% desses indivíduos com AP eram recém-diagnosticados. Dos indivíduos diagnosticados com AP, a maioria apresentava acometimento periférico (72%), cerca de 11% tinham apenas acometimento axial, 17% apresentavam acometimento periférico e axial, dactilite foi observada

em 20% dos indivíduos e entesiste em 30%. No estudo de Carneiro e colaboradores (2012), conduzido em um hospital universitário de Brasília, a prevalência de AP em indivíduos com psoríase foi de 35%, semelhante ao estudo de Ranza *et al.* (2015), sendo que 36% deles eram recém-diagnosticados com AP.

Estudos mostram que o acometimento articular aparece após a psoríase cutânea em 75% dos pacientes, 10% concomitantemente e em 15% pode preceder o aparecimento de lesões cutâneas (CONSENSO BRASILEIRO DA PSORÍASE, 2012; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

### 2.1.3. Avaliação da atividade da doença

Apesar das diferenças entre AP, artrite reumatoide (AR) e espondilite anquilosante (EA) observa-se que muitas das medidas de avaliação de atividade da doença utilizadas na AP são aquelas elaboradas e amplamente empregadas para a AR e a EA e alguns novos índices foram especificamente desenvolvidos para AP (ACOSTA FELQUER *et al.*, 2014; TILLET *et al.*, 2012).

Existem atualmente diversos índices de avaliação da atividade da doença para a AP, dentre os quais: *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI), *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), *Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA), *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS), *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index* (PsAJAI), *Disease Activity Score in 28 Joints* (DAS28), *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e *American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) direcionadas principalmente para o componente periférico. Além desses, o *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) para o componente de pele, o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e o *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) para o componente axial; e *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASSES) e o *Leeds Enthesitis Index* (LEI) para entesite, também são importantes instrumentos para a avaliação da atividade da doença (Tabela 2) (MICHELSEN

*et al.*, 2015; BRASIL, 2018; BRASIL, 2017; ACOSTA FELQUER *et al.*, 2014; SALAFFI *et al.*, 2014; MEASE PJ, 2011).

**Tabela 2. Medidas de avaliação da artrite psoriásica.**

Tipo de acometimento	Medidas
Periférico	PSARC CPDAI ACR20, ACR50 e ACR70* PASDAS DAPSA PsAJAI DAS28* SDAI* CDAI*
Axial	ASDAS** BASFI** BASDAI** BASMI**
Entesite	MASES MEI Leeds (LEI)
Dactilite	Leeds (LEI)
Psoríase	PASI NAPSI (unhas)
Qualidade de vida	DLQI PsAQoL SF-36 EQ-5D
Funcionalidade e incapacidade	HAQ-DI SF-36
Atividade da doença pelo médico	EVA
Atividade da doença pelo paciente	EVA
Dor	EVA
Fadiga	EVA, FACIT

\* Medidas derivadas da Artrite Reumatoide.

\*\* Medidas para Espondiloartrites.

Fonte: MICHELSEN *et al.*, 2015; BRASIL, 2018; BRASIL, 2017; ACOSTA FELQUER *et al.*, 2014; SALAFFI *et al.*, 2014; MEASE PJ, 2011.

A avaliação completa deve incluir a atividade da doença periférica, a atividade na pele, avaliação global do paciente, a dor, a funcionalidade física e a qualidade de vida. Além disso, os domínios adicionais que idealmente devem ser avaliados em algum momento de um

programa de acompanhamento clínico incluem entesite, dactilite, doença axial, doença das unhas, fadiga, avaliação global do médico, marcadores da fase aguda da doença, como proteína C reativa e volume de hemossedimentação, e estado estrutural por radiografia (MICHELSEN *et al.*, 2015; MEASE PJ, 2011).

Instrumentos para a avaliação da qualidade de vida incluem o *Psoriatic Arthritis Quality of Life* (PsAQoL) (específico para AP), *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), *Medical Outcomes Study Short Form 36* (SF-36) e o *EuroQol 5-dimensions* (EQ-5D) (genéricos) (MEASE PJ, 2011). Para avaliação da funcionalidade podem ser utilizados o *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) e o *Modified Health Assessment Questionnaire Disability Index* (MHAQ-DI) (MICHELSEN *et al.*, 2015; SALAFFI *et al.*, 2014). A avaliação global da doença pelo paciente, a avaliação da dor pelo paciente e a avaliação global da doença pelo médico são realizadas por meio da escala visual analógica (MICHELSEN *et al.*, 2015).

Na primeira versão do PCDT da AP, de 2014, os instrumentos de avaliação de atividade da doença utilizados para a inclusão no tratamento no tratamento com agentes anti-TNF eram o BASDAI (acometimento axial, periférico, entesite e dactilite), presença de articulações inflamadas ou dolorosas e edemaciadas (acometimento periférico, entesite e dactilite). Para a avaliação da resposta terapêutica eram utilizados o BASDAI (axial), o MASES (entesite), o número de articulações dolorosas e edemaciadas (periférico) e escala de dor (dactilite) (BRASIL, 2014). Na segunda versão, de 2017, houve a inclusão de golimumabe, sem alteração nas medidas de avaliação de atividade da doença para inclusão e monitoramento de tratamento (BRASIL, 2017). A partir do atual PCDT da AP (2018), houve uma alteração desses instrumentos, sendo recomendado para a avaliação inicial da atividade da doença, o DAPSA para acometimento periférico, ASDAS para o acometimento axial, LEI para entesite e a inclusão do PASI para acometimento de pele. A avaliação da resposta terapêutica passa a ser monitorada pela Mínima Atividade da Doença (MDA, do inglês *Minimal Disease Activity*), o qual é um instrumento específico para a AP, e considera o acometimento articular, o acometimento cutâneo, entesite, dactilite, dor, avaliação global do paciente, incluindo a sua capacidade funcional, e qualidade de vida. (BRASIL, 2018).

#### 2.1.4. Tratamento medicamentoso

No Brasil, o tratamento medicamentoso da AP inclui os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) ibuprofeno e naproxeno; os glicocorticoides prednisona e metilprednisolona; os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc) sulfassalazina (SSZ), metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina; os MMCD biológicos (MMCDb) da classe dos agentes anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe; além do inibidor de citocinas anti-IL-17 secuquinumabe. O tratamento medicamentoso deve ter como objetivo a remissão ou o controle da atividade da doença (baixa atividade), oferecendo melhor qualidade de vida e evitando perda da capacidade funcional dos pacientes. Define-se MMCD como o fármaco capaz de inibir a progressão da doença (BRASIL, 2018).

O tratamento farmacológico da AP está contemplado no Componente Básico e no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). No primeiro são oferecidos analgésicos, ibuprofeno e corticosteroides, enquanto no segundo, naproxeno, MMCDsc e MMCDb (BRASIL, 2018b).

Segundo o PCDT, o tratamento da AP é dividido em duas partes de acordo com a manifestação clínica predominante: periférica ou axial. O algoritmo de tratamento da parte periférica indica que o tratamento dos pacientes deve se iniciar com medidas não farmacológicas e uso de AINE. Caso a doença persista após o primeiro mês de tratamento, deve-se proceder com a substituição por outro AINE ou por um glicocorticoide. Se a doença persistir ativa após dois meses, deve-se iniciar o tratamento com um MMCD sintético associado a AINE. Um segundo MMCD sintético deve ser introduzido após três meses em caso de ausência de resposta satisfatória. Caso não haja controle com as medidas anteriores, após três meses de uso associado de dois MMCD sintéticos, deve-se introduzir o medicamento MMCDb anti-TNF, associado ou não ao metotrexato ou a ciclosporina. Para os casos de entesite ativa ou dactilite com falha terapêutica após uso de AINE ou à injeção local de glicocorticoide, deve ser iniciado o tratamento com MMCD-b anti-TNF. Em caso de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica com

MMCDb anti-TNF após três meses, deve-se trocar preferencialmente para outro anti-TNF ou para o secuquinumabe (BRASIL, 2018).

O tratamento das manifestações axiais se inicia com medidas não medicamentosas e uso de AINE. Caso a doença persista ativa após o primeiro mês de tratamento deve-se trocar para outro AINE. O MMCD anti-TNF deve ser iniciado caso não haja resposta com o segundo AINE após três meses do início de tratamento. Em caso de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica com MMCDb anti-TNF após três meses, deve-se trocar preferencialmente para outro anti-TNF ou para o secuquinumabe (BRASIL, 2018).

O acesso aos medicamentos do CEAF é feito por meio da abertura de um processo administrativo pelo paciente ou responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Esse Processo contém informações cadastrais do paciente, como Cadastro de Pessoa Física (CPF) e comprovante de residência, documentos que comprovem a necessidade do uso do medicamento (relatório médico e exames) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) (ANEXO A). Essa documentação é analisada por um avaliador independente e o processo pode ser indeferido, deferido ou devolvido de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Em caso de deferimento, o LME origina uma Autorização de Procedimento Ambulatoriais de Alta Complexidade/Custo (APAC), que corresponde a três faturamentos/dispensações do medicamento (BRASIL, 2010).

Em Minas Gerais, a gestão do CEAF é realizada pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG), a qual está organizada em 28 Superintendências/Gerências Regionais de Saúde. Essas regionais, por meio dos Núcleos de Assistência Farmacêutica (NAF)<sup>1</sup>, são responsáveis pela organização e abertura dos processos administrativos e por remetê-los para a Unidade Central, a Superintendência de Assistência Farmacêutica, a qual é responsável pela análise dos processos (MINAS GERAIS, 2018).

---

<sup>1</sup> Os NAFs atuam na capacitação dos municípios de sua região para a execução do CEAF, com os quais atual de forma integrada (MINAS GERAIS, 2018).

Além do tratamento farmacológico, outros procedimentos clínicos, cirúrgicos e materiais estão disponibilizados para o tratamento da doença (CID M07.0, M07.2 e M.07.3) conforme registro no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (BRASIL, 2018c).

De acordo com a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, do inglês *European League Against Rheumatism*) o principal objetivo do tratamento da AP é maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde por meio do controle de sintomas, prevenção de dano estrutural e normalização da funcionalidade (GOSSEC et al., 2016).

As recomendações da EULAR para o tratamento de AP são divididas em quatro fases. Na primeira, recomenda-se que pacientes com prognóstico favorável sejam tratados com AINE e/ou injeção intra-articular de corticosteroides; e em caso de falha, devem iniciar uma segunda fase. Nessa fase, utilizam-se medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, primeiramente, metotrexato, ou, no caso de contraindicação, leflunomida, sulfassalazina ou ciclosporina. No caso de falha, para pacientes sem prognóstico desfavorável, recomenda-se a troca de MMCD sintético ou associação desses medicamentos. Já para pacientes com prognóstico desfavorável, e no caso de envolvimento predominantemente axial ou entesite grave, deve-se iniciar a terceira fase com uso de medicamento biológico anti-TNF em monoterapia ou em combinação a um MMCD sintético. Em caso de contraindicação ao uso de anti-TNF, pode-se optar por se utilizar um MMCD sintético alvo específico (apremilaste) ou um inibidor da IL-17 (secuquinumabe) ou da IL 12/23 (ustequinumabe). Na quarta fase, pode-se trocar o medicamento anti-TNF por outro da mesma classe ou por um MMCD sintético alvo específico ou um inibidor da IL-17 ou da IL 12/23 (GOSSEC et al., 2016).

**Quadro 1. Medicamentos utilizados no tratamento da AP com registro no Brasil.**

MMCDcs Sintético convencional	MMCDts Sintético alvo específico	MMCDb anti-TNF- $\alpha$	MMCDb Anti-IL 17; Anti-IL 12/23
<b>Metotrexato</b> <b>Leflunomida</b> <b>Sulfassalazina</b> <b>Ciclosporina</b>	Apremilaste	<b>Adalimumabe</b> <b>Etanercepte</b> <b>Infliximabe</b> <b>Golimumabe</b> Certolizumabe Pegol	Ustequinumabe <b>Secuquinumabe*</b>

**Negrito: medicamentos disponíveis no SUS.**

\* Incluído em 2018.

## 2.2. Avaliação de Tecnologias em Saúde

### 2.2.1. Economia da Saúde

Nas últimas décadas, as tecnologias de saúde deram uma contribuição importante para melhorar o estado de saúde das populações. Ao mesmo tempo, durante o período de 1995-2005, os países da Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OCDE) registraram um crescimento médio anual da despesa em saúde per capita de 4% (RUDMIK & DRUMMOND, 2013; SIMOENS, 2009). O crescimento nos gastos com saúde superou o crescimento econômico de 2,2% durante o mesmo período (SIMOENS, 2009). Em termos mundiais, a taxa média anual de crescimento dos gastos com saúde (5,7%) superou a taxa média de crescimento da economia mundial (3,6%) entre 1998 e 2003 (PIOLA et al. 2013). Esses dados enfatizam a importância de avaliar criticamente o fornecimento de tecnologias em saúde atuais e futuras, a fim de garantir que a alocação de recursos seja eficiente e custo-efetiva (RUDMIK & DRUMMOND, 2013).

O crescimento das despesas com a saúde pode ser atribuído a vários fatores, incluindo o envelhecimento da população, a crescente prevalência de condições crônicas, a inflação dos preços dos serviços de saúde, os avanços tecnológicos e o aumento dos gastos com medicamentos, o que, em conjunto, podem comprometer a sustentabilidade do orçamento da saúde (SILVA et al, 2016; SIMOENS, 2009). Neste cenário, intervenções para prevenção,



diagnóstico, tratamento, reabilitação e controle de doenças e agravos competem entre si por recursos escassos (SILVA et al, 2016).

A economia é uma ciência que se baseia na premissa da escassez e da escolha, onde os recursos são limitados e as demandas ilimitadas, 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? Como definir um valor que seja aceitável para o dinheiro? (EDLIN et al. 2016, ACURCIO, 2013). Nesse sentido, 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 a resolução de determinado problema acarreta, inevitavelmente, em outros (MANKIW, 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. Assim, torna-se de grande valia o conceito de custo de oportunidade (EDLIN et al. 2016). O custo de oportunidade é um princípio econômico que representa o custo de algo em termos de uma oportunidade renunciada, ou seja, o custo, até mesmo social, causado pela renúncia do ente econômico, bem como os benefícios que poderiam ser obtidos a partir desta oportunidade renunciada. De forma simplificada, o custo de oportunidade de um item é aquilo que você abre mão para obtê-lo (EDLIN et al. 2016; MANKIW, 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).

### 2.2.2. Avaliação econômica em saúde

A avaliação econômica é definida como a análise comparativa de cursos de ação (tratamento, prevenção, etc.) alternativos em termos de custos (recursos) e consequências (benefícios). Com a compreensão fundamental de que todos os recursos de saúde são escassos, na essência, a avaliação econômica tem por objetivo avaliar “escolhas” para determinar a opção mais custo-efetiva para alocação de recursos. (RUDMIK & DRUMMOND, 2013; SIMOES, 2009). Assim, a avaliação econômica tem na teoria do utilitarismo a sua base para subsidiar o processo de decisão em saúde. Esta teoria define que o bem-estar social é obtido por meio da maximização dos benefícios ou consequências, com minimização de recursos utilizados (RIVEROS et al; 2016).

Quantitativamente, os custos e as consequências variam em função da perspectiva de análise. Assim, para se conduzir uma avaliação econômica é necessário definir qual será a perspectiva adotada. As perspectivas mais utilizadas são a da sociedade como um todo e a do terceiro pagador, que pode ser o sistema de saúde ou um plano de saúde (VANNI et al, 2009; DRUMMOND, 2005). Quando uma avaliação é conduzida para subsidiar uma incorporação ou desinvestimento no Sistema Único de Saúde no Brasil, deve-se adotar a perspectiva do terceiro pagador, o qual seria neste caso o Ministério da Saúde do Brasil (BRASIL, 2014b).

Quando a perspectiva é a da sociedade, os custos devem ser computados de maneira mais abrangente, incluindo, por exemplo, os custos relacionados aos dias não trabalhados de um paciente por ocasião de uma internação, e os custos associados ao transporte do paciente, pagos pelo mesmo para realizar consultas e exames. Entretanto, se é a perspectiva de um sistema de saúde como o SUS, esses custos não são incorporados, pois não são da competência do mesmo (SIMOENS, 2009; VANNI et al, 2009).

O horizonte analítico (ou temporal) diz respeito ao período para o qual os custos e as consequências serão contabilizados. O horizonte analítico deve ser longo o suficiente para captar benefícios e custos importantes associados a uma intervenção, e deve ser justificável e baseado na história natural da doença (BRASIL, 2014b; VANNI et al, 2009).

Os custos são calculados para estimar os recursos (*inputs*) que são usados na produção de um serviço. São normalmente medidos em uma unidade monetária (por exemplo: reais ou dólares) e usualmente classificados em três categorias:

- ✓ Custos diretos: incluem o valor de todos os recursos e serviços consumidos ao se prover uma determinada intervenção ou em tratar os efeitos adversos, bem como outras consequências monetárias presentes ou futuras ligadas a ela, como testes diagnósticos, medicamentos, cuidados médicos, entre outros. Podem ser classificados em médicos e não médicos. Os custos diretos médicos estão relacionados a direta prestação do serviço ou tratamento de saúde, como o custo com medicamentos ou consultas médicas. Os custos diretos não médicos referem-se aos recursos despendidos por pacientes ou seus familiares para um determinado tratamento, mas não possuem natureza médica, como o custo de transporte até ao consultório médico ou alimentação e hospedagem para a realização de consultas e exames médicos em outra cidade fora do domicílio.
- ✓ Custos indiretos: incluem basicamente as perdas e ganhos de produtividade relacionada a uma intervenção, por exemplo, os dias de falta ao trabalho, devido a mortalidade precoce ou doença.
- ✓ Custos intangíveis: são os que não podem ser comercializados e incluem uma grande dificuldade de mensuração, como o custo da dor, da ansiedade, da fadiga e do sofrimento associados à doença em tratamento (ACURCIO et al, 2013; VANNI, 2009).

Duas abordagens podem ser adotadas para medir o volume de uso de recursos e seus respectivos custos. Por um lado, uma abordagem de microcusteio ou *bottom-up* identifica e mede cada item relevante de uso de recursos. Essa abordagem gera estimativas de uso de recursos com um alto nível de precisão. No entanto, essa abordagem é demorada, cara e pode gerar estimativas específicas do contexto. Por outro lado, uma abordagem de custo bruto ou *top-down* mede o uso de recursos no nível agregado (por exemplo, no nível de grupos relacionados a diagnóstico) sem especificar itens individuais. Essas estimativas se beneficiam do aumento da generalização e melhoram a comparabilidade dos estudos de custo, mas são menos precisos (SIMOENS, 2009).

As avaliações econômicas em saúde são diferenciadas pela sua forma de mensuração das consequências em saúde e são classificadas em quatro tipos principais: análise de custo-minimização, análise de custo-benefício, análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade (EDLIN et al. 2016; SILVA et al, 2016).

A análise de custo-minimização (ACM) parte do pressuposto de que os resultados (consequências) das intervenções em comparação são equivalentes. Portanto, não pode ser utilizada quando as alternativas apresentam diferenças nos resultados dos desfechos em saúde. Assim, os tipos de intervenção que podem ser avaliadas por esse método são limitadas. Nesse caso, apenas as diferenças de custos das intervenções são utilizadas para escolher aquele que provê melhor valor (ACURCIO et al, 2013; RUDMIK & DRUMMOND, 2013).

A análise de custo-benefício (ACB) propõe que os resultados em saúde (consequências) sejam medidos em unidades monetárias, permitindo ao analista comparar de forma direta os diferentes custos e consequências das alternativas estudadas em unidades de medida monetárias, como o dólar americano (US\$) ou o real (R\$). Assim, a ACB procura identificar se os benefícios de uma alternativa excedem seus custos. Uma vantagem desse método é a possibilidade de comparação de diferentes programas, áreas e intervenções (resultados; consequências), uma vez que os mesmos são medidos em unidades monetárias. Como desvantagem, tem-se a dificuldade de se atribuir valores econômicos e monetários para resultados em saúde (ACURCIO et al, 2013).

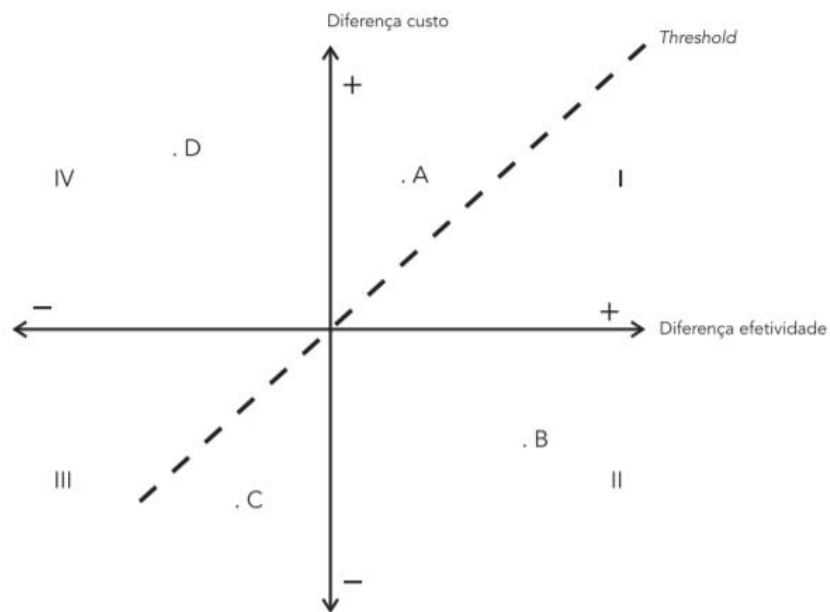
A análise de custo-efetividade (ACE) permite a mensuração das consequências das intervenções em unidades naturais, como anos de vida ganhos (AVG; ou *life years saved*, LYS), mortes evitadas, pacientes que respondem ao tratamento, entre outras. Essa é a forma mais comum de avaliação econômica em saúde pela maneira prática e acessível de medir as consequências (ACURCIO et al, 2013; RUDMIK & DRUMMOND, 2013; DRUMMOND, 2005). Os resultados da ACE devem ser expressos como custo por unidade de efeito. A medida de resultados pode ter um caráter finalístico, como anos de vida ganhos, ou representar um

resultado intermediário, como número de pacientes que atingiram resposta clínica satisfatória (ACURCIO et al, 2013; RUDMIK & DRUMMOND, 2013). A ACE permite calcular a razão incremental de custo efetividade (RICE; do inglês *ICER, incremental cost-effectiveness ratio*), que revela o custo por unidade de benefício que se obtém ao mudar de uma opção de tratamento padrão (medicamento B) para uma nova alternativa de tratamento (medicamento A), isto é, qual o custo adicional por unidade de benefício adicional obtida com a nova alternativa. A RICE é calculada pela divisão da diferença entre os custos pela diferença entre os benefícios, conforme fórmula abaixo (ACURCIO et al, 2013; RUDMIK & DRUMMOND, 2013):

$$\text{RICE} = \frac{\text{Custo do medicamento A} - \text{Custo do medicamento B}}{\text{Benefício do medicamento A} - \text{Benefício do medicamento B}}$$

Quando se compara uma nova alternativa com uma alternativa já existente em relação ao custo e a efetividade, quatro cenários são possíveis de ocorrer conforme apresentados no plano de custo efetividade (Figura 2) (EDLIN, 2016; RUDMIK & DRUMMOND, 2013).

Plano de custo-efetividade.



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

**Figura 2. Plano de custo efetividade.**

Fonte: extraído de VANNI et al. 2009.

Nesse plano, em que a origem é a intervenção existente, no eixo horizontal é representada a diferença de efetividade ( $\Delta$  Efetividade) da nova intervenção em relação à existente, e no eixo vertical é representada a diferença de custo ( $\Delta$  Custo). O plano de custo efetividade demonstra que quaisquer intervenções que caíam no quadrante II ou IV não precisam do cálculo do RICE. Uma nova intervenção situada no quadrante II (Figura 3, intervenção B, por exemplo) 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 (Figura 3, intervenção D). Intervenções que estão no quadrante II são normalmente aceitas, enquanto aquelas que estão no quadrante IV são tipicamente rejeitadas. No quadrante I, a nova intervenção é mais cara, mas também mais efetiva, sendo este o cenário mais frequentemente encontrado. Aqui, bem como no quadrante III, não há intervenção claramente dominante, sendo necessário considerarmos a RICE e o *threshold* (RUDMIK & DRUMMOND, 2013; VANNI, 2009).

O *threshold* ( $[\lambda]$ , representado no gráfico pela linha tracejada) é definido como o limiar de disposição a pagar por benefício adicional em saúde e irá variar dependendo dos objetivos e orçamentos dos serviços de saúde (RUDMIK & DRUMMOND, 2013). 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, 2009).

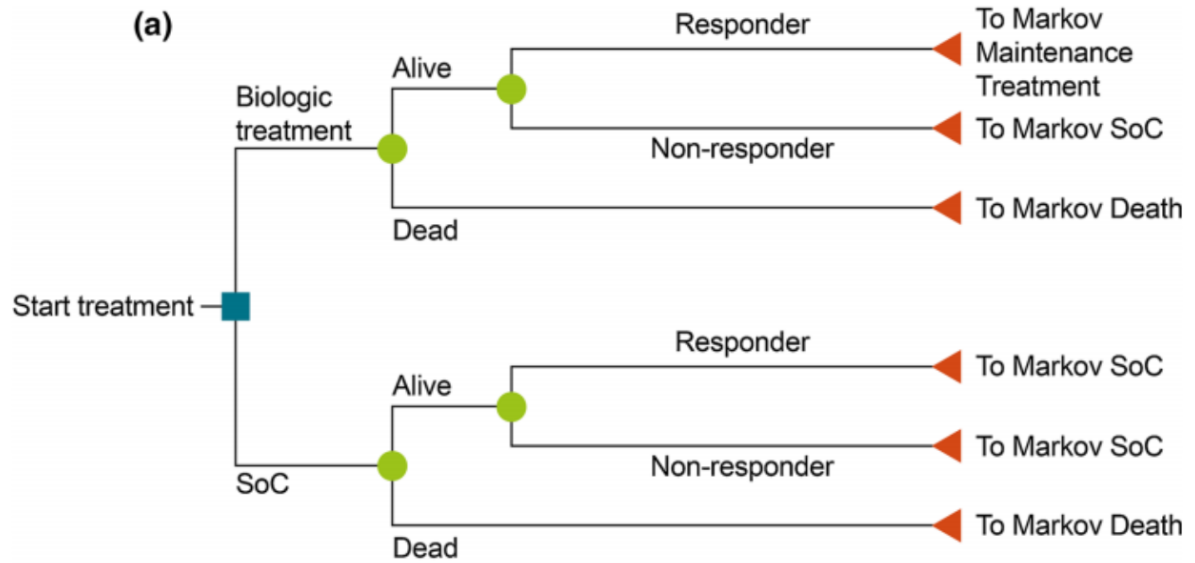
A análise de custo-utilidade (ACU) pode ser considerada como um caso especial de ACE. Comparam-se duas ou mais alternativas terapêuticas levando-se em consideração os custos em unidades monetárias e os benefícios medidos em anos de vida ganho ajustados pela qualidade de vida (AVAQ ou no inglês QALY) ou anos de vida ajustados pela incapacidade (AVAI ou no inglês DALY), e leva em consideração as preferências individuais dos indivíduos. Os resultados são expressos em custo por QALY ganho. O QALY é um sistema de ponderação que designa um valor  $z$ , que varia entre 0 (equivalente a morte) a 1 (equivalente a saúde perfeita), para representar a qualidade de vida a cada ano. Existem diversas maneiras de obter as medidas de qualidade de vida relacionadas aos estados de saúde relevantes para o estudo (*standard gamble, time trade-off, person trade-off*, dentre outros) (ACURCIO et al, 2013; VANNI, 2009).

Em geral, existem duas abordagens para a análise econômica em saúde: as aninhadas em ensaios clínicos (também chamados de "*piggyback*") e os estruturados em modelos matemáticos (RUDMIK & DRUMMOND, 2013; SIMOENS, 2009; VANNI, 2009; DRUMMOND, 2005). As avaliações aninhadas em ensaios clínicos são estudos conduzidos paralelamente a ensaios clínicos randomizados, ou seja, além da coleta de dados sobre eficácia e efeitos adversos de uma determinada intervenção, são também computados todos os custos a ela relacionados. Entre as principais vantagens desse tipo de desenho estão um maior planejamento a priori da coleta de dados e uma fonte comum para grande parte dos dados necessários para o estudo. Entre as principais desvantagens desse tipo de desenho de estudo está o fato dos ensaios clínicos normalmente não refletirem o cuidado usual com os pacientes no "mundo real", bem como do horizonte temporal ser limitado ao tempo de acompanhamento dos pacientes no estudo (VANNI, 2009).

Nesses casos, os modelos matemáticos podem ser usados de forma complementar para estimar os efeitos à longo prazo. O desenvolvimento de modelos matemáticos que utilizam dados da literatura e dos bancos de dados disponíveis é o método mais comumente utilizado para a realização de estudos econômicos, por permitirem integrar dados de diferentes fontes e comparar diferentes cenários. Os modelos matemáticos devem representar os eventos relevantes da história natural de uma doença, bem como os efeitos das intervenções (VANNI, 2009). Mesmo em estudos de avaliação econômica baseada em ensaios clínicos e seja adequada, é provável que seja necessária alguma forma de modelagem (SIMOENS, 2009).

As árvores de decisão (Figura 3) são um tipo de modelo bastante utilizado em modelagem matemática pela simplicidade de construção. Elas envolvem a identificação dos custos e efeitos esperados do acompanhamento de um paciente através de vias clínicas resultantes de uma decisão clínica. Na árvore de decisão, o “nó de decisão” pertence à caixa quadrada no início da árvore e representa a decisão sendo avaliada no modelo. O "nó de chance" pertence à variação de possíveis caminhos clínicos que podem resultar da tomada de decisão de intervenção. Cada ramificação do nó de probabilidade tem uma probabilidade atribuída com base na chance de um paciente viajar por essa rota específica. No final da árvore, cada caminho tem um efeito combinado de probabilidade, custo e efeito esperado. Esses valores são então revertidos para o início para fornecer uma razão geral de custo-efetividade para cada decisão no modelo. Por fim, modelos de árvore de decisão podem ser acoplados a modelos de Markov como uma fase preliminar (RUDMIK & DRUMMOND, 2013).





**Figura 3. Exemplo de modelo de árvore de decisão para o tratamento da AP.**

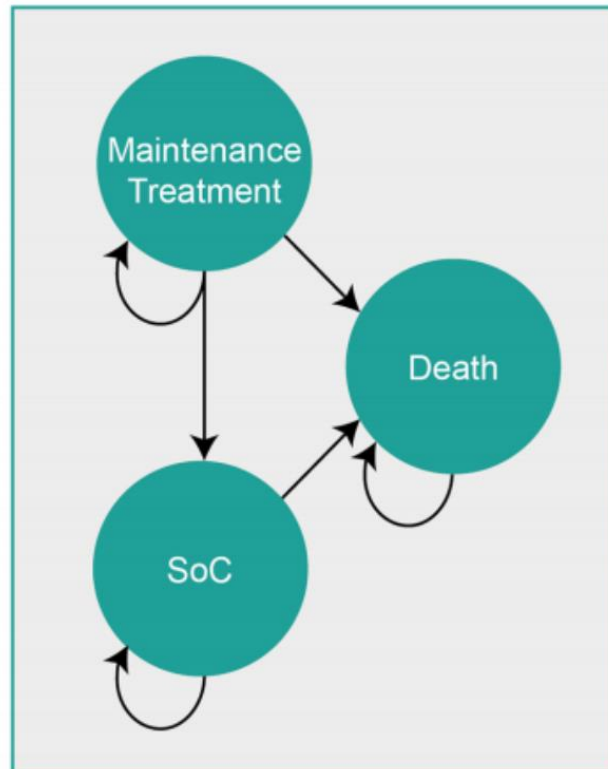
■ = nó de decisão; ● = nó de chance; ◀ = transição para um modelo de Markov.

SoC = Cuidado Padrão; alive = vivo; dead = morto; responder = respondente ao tratamento; non-responder = não respondente ao tratamento.

Extraído de Buchanan e colaboradores (2018).

Outro tipo de modelo econômico é o modelo de Markov (Figura 4), o qual se baseia em uma doença e em seu processo de tratamento por meio de estados de saúde mutuamente exclusivos e exaustivos, com pacientes passando de um estado de saúde para outro com base em probabilidades de transição. A cada estado de saúde associam-se os eventos passíveis de ocorrência uma vez a cada ciclo. O ciclo é a divisão do tempo adequado para o problema em questão, podendo ser um dia, mês ou ano, ou outro período. A cada ciclo o paciente que se encontra em um estado de saúde pode sofrer um único evento, por exemplo, estar no estado de saúde A (efetivo), B (não efetivo) ou C (morte). Assim, na conclusão de cada ciclo, há um custo e um efeito para cada estado de saúde. No final de todos os ciclos (isto é, fim do modelo), a RICE é calculada somando todos os custos e efeitos ponderados para cada ciclo individual. A modelagem de Markov, portanto, permite aos pesquisadores avaliar decisões que resultam em resultados econômicos durante um longo período, em vez de um único período discreto (RUDMIK & DRUMMOND, 2013; SIMOENS, 2009; VANNI, 2009).

(b)



**Figura 4. Exemplo de modelo de Markov para o tratamento da AP.**

Círculos = estado de saúde; setas = possibilidades de transição entre os estados de saúde.

SoC = Cuidado Padrão; maintenance treatment = continuação no tratamento novo;

Extraído de Buchanan e colaboradores (2018).

Por ser uma ferramenta que tenta representar o que acontece na realidade, modelos matemáticos apresentam limitações. É de suma importância conhecê-las para que sejam consideradas na análise de sensibilidade e ponderadas nas tomadas de decisão. Três fontes de vieses são importantes em estudos farmacoeconômicos: variabilidade (utilização de inúmeras fontes de dados), confiabilidade (qualidade dos dados utilizados) e incerteza (escolha e uso de dados adequados) (RIVEROS et al.; 2016). A análise de sensibilidade é parte fundamental de qualquer avaliação econômica em saúde. Uma vez que os parâmetros utilizados em um modelo (exemplos: taxa de incidência da doença, taxa de resposta ao tratamento, custos relacionados à doença) variam no mundo real, se faz necessário avaliar qual o impacto destas variações nos resultados encontrados. Nas análises de sensibilidade de estudos econômicos os parâmetros são variados dentro de uma gama de valores plausíveis, sendo avaliada a magnitude da alteração na razão de custo-efetividade. Caso essa não sofra grande alteração quando os parâmetros são variados, podemos dizer que o resultado do estudo é robusto, ou seja, insensível a variações dos parâmetros dentro de uma faixa plausível para estes (DRUMOND, 2015; VANNI, 2009).

A fonte de viés de incerteza divide-se em incerteza metodológica (uso correto do método analítico), incerteza estrutural (fidedignidade da modelagem com a realidade) e incerteza paramétrica (incerteza nos valores utilizados). Incertezas metodológicas são dirimidas seguindo os preceitos básicos de boas práticas de modelagem, descritos em diversas diretrizes metodológicas; a incerteza estrutural é explorada avaliando desenhos alternativos do modelo; e as incertezas paramétricas por meio de análise de sensibilidade (RIVEROS et al.; 2016).

Dois métodos de análise de sensibilidade são amplamente utilizados em estudos de ACE: análise determinística (univariada ou multivariada) e análise probabilística. Na análise univariada se avalia um parâmetro por vez do modelo matemático, alterando o seu valor dentro de um intervalo pré-especificado (geralmente intervalo de confiança 95%), enquanto na multivariada a variação de mais de um parâmetro é feita 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 e centenas ou milhares de simulações são realizadas com as possíveis combinações de valores. Enquanto as primeiras análises citadas nos mostram a sensibilidade do modelo a parâmetros específicos, a última nos mostra a robustez global do modelo (RIVEROS et al.; 2016; DRUMOND, 2015; VANNI, 2009).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Realizar uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica dos medicamentos anti-TNF- $\alpha$  para o tratamento da artrite psoriásica AP no âmbito do SUS.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- ✓ Analisar o perfil de solicitação dos processos administrativos de medicamentos para o tratamento da AP e demonstrar as etapas e o tempo decorrido no fluxo de processos.
- ✓ Avaliar a efetividade e descrever as reações adversas aos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe em pacientes com AP.
- ✓ Estimar os gastos e analisar a persistência no tratamento da AP.
- ✓ Realizar análise de custo-utilidade do tratamento da AP, comparando os medicamentos adalimumabe e etanercepte.

## **4. MÉTODOS**

### **4.1. Solicitação de medicamentos no CEAF**

#### *4.1.1. Tipo de estudo*

Trata-se de um estudo observacional prospectivo não concorrente das solicitações de medicamentos para o tratamento da AP na Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG) durante o período do dia 04 de novembro de 2014, data da publicação do primeiro PCDT da AP, e 31 de dezembro de 2016.

#### *4.1.2. Processos administrativos*

Foram selecionados todos os processos administrativos para a solicitação de medicamentos para o tratamento da AP da Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Belo Horizonte, a qual atende a uma população superior a cinco milhões de habitantes, distribuídos em 39 municípios. A coleta dos dados foi realizada a partir do Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SiGAF), onde foi obtida a lista de pacientes cadastrados e os processos administrativos digitalizados nos anos de 2014 a 2016. Para processos não disponíveis em meio digital, realizou-se consulta aos processos arquivados (físicos) na SRS de Belo Horizonte.

As variáveis analisadas na linha de base foram as informações contidas no processo administrativo, sendo: i. perfil sociodemográfico (cidade, idade, sexo), ii. perfil clínico dos pacientes (índice de massa corporal), iii. características do processo (trâmite das etapas necessárias ao deferimento da solicitação e situação atual - deferido, indeferido ou sob avaliação), iv. medicamentos solicitados, v. perfil das unidades responsáveis pela solicitação

(estabelecimento e prescritor). As informações sobre o estabelecimento foram complementadas com dados provenientes do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES).

#### 4.1.3. Tempo do trâmite administrativo

Para avaliar o tempo decorrido entre a data da prescrição do medicamento pelo médico e a sua primeira dispensação pela Farmácia da SRS de Belo Horizonte, foram coletadas as seguintes datas: T0 = data da prescrição médica (obtida no processo); T1 = data de abertura do processo administrativo (registrada no SiGAF); T8 = data do envio do processo a unidade de origem após parecer do analista (registrada no SiGAF); T9 = data da primeira dispensação (registrada no Sistema de Informação de Gestão Hospitalar - SIGH). As datas intermediárias relativas ao trâmite do processo dentro do Estado (T2 à T7) também foram apresentadas (Tabela 3).

**Tabela 3. Principais datas no fluxo de solicitação de medicamentos por via administrativa.**

<b>Tempo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Responsável</b>
T0	Data da prescrição e/ou relatório médico	Médico
T1	Data da abertura do processo administrativo na SES-MG	Regional
T2	Data do cadastro do processo administrativo na SES-MG	Regional
T3	Data do protocolo do processo no SIGED/SIPRO	Regional
T4	Data do recebimento do processo pela SAF-SES-MG	SAF
T5	Data do envio do processo ao analista pela SAF-SES-MG	SAF
T6	Data do parecer do analista	SAF
T7	Data do retorno do processo do analista para a SAF	SAF
T8	Data de envio a Unidade Regional responsável pela abertura	Regional
T9	Data da primeira dispensação pela Unidade Regional	Regional

SES-MG: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. SAF: Superintendência de Assistência Farmacêutica. SIGED: Sistema Integrado de Gestão de Documentos. SIPRO: Sistema Integrado de Protocolo.

Para o cálculo do tempo total entre a prescrição do medicamento pelo médico (T0) e a primeira dispensação do medicamento (T9), foi realizada a subtração da data T9 pela data T0. Para o tempo entre a prescrição médica (T0) e a abertura do processo (T1), foi realizada a subtração da data T1 pela data T0. Para avaliar o tempo do trâmite administrativo no Estado, o qual compreende a abertura do processo administrativo (T1) ao envio a Unidade Regional de origem (T8), foi realizada a subtração da data T8 pela data T1. Por fim, para calcular o tempo entre a

data da saída do processo do Estado (T8) e a sua dispensação pelo mesmo, foi realizada a subtração da data T9 pela data T8. O fluxo de processos foi construído utilizando o software *Bizagi Modeler* versão 3.2.6.094.

#### *4.1.4. Análise estatística*

As variáveis categóricas foram descritas por meio de distribuição de frequências e as variáveis contínuas por média e desvio padrão na linha de base. O tempo gasto na solicitação dos medicamentos foi descrito por mediana e intervalo interquartil e, adicionalmente, por média e desvio padrão.

O modelo de regressão linear foi utilizado para identificar as variáveis associadas de forma independente com o tempo gasto na solicitação dos medicamentos. Adotou-se um nível de significância de 20% para a regressão linear simples e de 5% para a regressão linear múltipla. As variáveis explicativas foram caracterizadas em dois grupos; a) proximais: variáveis contidas nos processos administrativos (por processo solicitado); b) distal: variável de persistência no tratamento em 12 meses identificada pelas dispensações do medicamento registradas no SIGH (por medicamento solicitado; um processo poderia conter a solicitação de mais de um medicamento). A descontinuação da terapia foi definida como ausência de uma dispensação do medicamento após 90 dias; período em que o LME precisa ser renovado para a continuação da dispensação do medicamento. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Stata® (Statistics / Data Analysis) versão 15.1.

## **4.2. Efetividade e segurança**

### *4.2.1. Tipo de estudo*

Foi conduzida uma coorte prospectiva aberta de pacientes com AP tratados pelo SUS na SRS de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2018. A Farmácia de Belo Horizonte é responsável pelo atendimento dos pacientes de 39 municípios de sua região administrativa, com uma população superior a 5,2 milhões de habitantes.

#### 4.2.2. *Crítérios de inclusão e características do acompanhamento*

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais, classificados como portadores de AP pelo CASPAR (TAYOR et al., 2006), com autorização de tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe pelo SRS de Belo Horizonte, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2017. O estudo foi aprovado pelo Cômite de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO B) e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento informado (ANEXO C).

O acompanhamento iniciou-se na data da primeira dispensação do agente anti-TNF- $\alpha$  pelo SUS e os pacientes foram reavaliados em aproximadamente seis e 12 meses após a primeira dispensação. As entrevistas foram conduzidas por uma equipe composta por farmacêuticos e acadêmicos de farmácia treinados em um centro especializado em reumatologia para coleta de dados por meio de um questionário padronizado (ANEXO C).

Foram registradas características sócio-demográficas como idade, sexo, município de residência, escolaridade, estado civil e raça autodeclarada. Além disso, os pacientes informaram o período desde o diagnóstico da doença pelo médico, uso atual e prévio de medicamentos para AP e comorbidades.

#### 4.2.3. *Desfechos avaliados*

A atividade da doença foi medida pelos índices *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), para avaliar o acometimento axial, e *Clinical Disease Activity Index* (CDAI)



para avaliar o acometimento periférico (EDER et al., 2010). Esses instrumentos foram escolhidos na elaboração do projeto do estudo, em 2011, antes do início da coorte e quando alguns instrumentos específicos para a AP ainda não haviam sido desenvolvidos. Além disso, esses instrumentos foram escolhidos por serem comuns para as demais doenças avaliadas na coorte, a artrite reumatoide (CDAI) e a espondilite ancilosa (BASDAI).

O BASDAI é um instrumento de autoavaliação da atividade de doença, proposto e validado para as espondiloartrites, que investiga a intensidade da dor articular (periférica e axial) e da dor nas enteses bem como a intensidade e a duração da rigidez matinal. É um teste confiável, sensível à mudança e que reflete o estado geral da doença (BRASIL, 2017). O BASDAI avalia a atividade da doença por meio de uma escala visual analógica (EVA) que varia entre 0 a 10 (0 = sem atividade da doença; 10 = máxima atividade da doença) e encontra-se no Apêndice I (Caderno de Questionário) (BRASIL, 2017; SAMPAIO-BARROS, 2007).

O CDAI é um índice composto de atividade da doença amplamente utilizado na AR. Estudos tem utilizado o CDAI na avaliação da atividade da doença em pacientes com AP como medida de avaliação do acometimento periférico da doença, principalmente em comparação com pacientes com AR (MICHELSEN *et al.*, 2015; MEASE et al. 2015; ACOSTA FELQUER *et al.*, 2014; KOROTAEVA et al. 2013). O CDAI é composto pela soma das contagens doloridas e edemaciadas de 28 articulações periféricas (56), a avaliação global da atividade da doença pelo médico (0-10) e a avaliação global da atividade da doença pelo paciente (0-10), em uma escala que varia de 0 a 76 pontos. O CDAI apresenta forte correlação com instrumentos específicos da AP desenvolvidos posteriormente, como o DAPSA (0,94) e o DAPSA28 (0,99) (MICHELSEN et al, 2018). O HAQ-DI e o EQ-5D também fazem parte do caderno de questionário da pesquisa e são utilizados no presente estudo para avaliação da funcionalidade e qualidade de vida, respectivamente (Apêndice I).

A efetividade foi definida como o alcance de ausência de atividade da doença pelo BASDAI, indicado como  $BASDAI < 4^2$ , e de remissão ou atividade leve da doença pelo CDAI, indicado

---

<sup>2</sup> Foi utilizado esta definição ao invés de uma redução  $\geq 2$  pontos ou 50% no BASDAI para permitir a classificação e parametrização dos estados de saúde por atividade da doença (doença inativa e ativa) no modelo econômico.

como  $CDAI \leq 10$ , as quais foram consideradas como boa resposta clínica. A funcionalidade foi avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) e a qualidade de vida pelo *EuroQol five dimensions* (EQ-5D) ambas versões validadas para o Brasil. Os dois componentes do EQ-5D foram descritos na linha de base: o escore de utilidade e a escala visual analógica (EVA), sendo o escore de utilidade utilizado para verificar a melhora na qualidade de vida durante o tratamento. A utilidade foi calculada baseada em estados de saúde estimados pelo método *time trade off* para a população de Minas Gerais (ANDRADE et al, 2013). Por fim, a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) foi descrita.

A efetividade, funcionalidade e utilidade foram avaliadas para pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe em seis e 12 meses de acompanhamento, medidas pelos instrumentos BASDAI, CDAI, HAQ-DI e EQ-5D. Foram consideradas as análises para os pacientes em geral e por linha de tratamento (pacientes com e sem uso prévio de agentes anti-TNF).

#### 4.2.4. Análise estatística

Foi realizada análise descritiva com distribuição de frequências, médias e desvio-padrão das características dos pacientes na data da entrada da coorte e dos desfechos medidos em seis e 12 meses para cada anti-TNF. Além disso, foi realizada uma análise de subgrupo para verificar possíveis diferenças entre o uso do primeiro agente anti-TNF (1ª linha) e o uso do segundo ou terceiro anti-TNF.

As diferenças entre as medidas clínicas observadas em seis e 12 meses em relação ao início do estudo foram avaliadas pelo Teste-T pareado por linha de tratamento. A análise de efetividade comparativa foi realizada por meio do teste de Análise de Variância (ANOVA) com ajuste pelo teste de Bonferroni para a atividade da doença pelo CDAI e BASDAI, para funcionalidade pelo HAQ-DI e para qualidade de vida pelo EQ-5D. O teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar a proporção de pacientes que atingiram a efetividade no tratamento entre os

agentes anti-TNF em cada período de acompanhamento. O nível de significância adotado foi de 5%.

As perdas de acompanhamento foram sistematizadas em fluxograma construído no software *Bizagi Modeler* versão 3.2.6.094. Para minimizar a influência dos dados perdidos, foi realizada a imputação múltipla dos dados ausentes nas medidas clínicas por meio do método de *Predictive Mean Matching* ( $m=10$ ;  $knn=3$ )<sup>3</sup>, a qual considerou o padrão monotônico observado na perda dos dados, ou seja, a perda de seguimento do paciente em seis meses implica na ausência do mesmo aos 12 meses (APÊNDICE – Figuras Suplementares 1 e 2). Os dados foram imputados com base nas variáveis preditores de perda de dados no início do acompanhamento (baseline). As análises estatísticas do estudo foram realizadas a partir da amostra com os dados imputados, a qual foi denominada análise *por intenção de tratar*.

Regressão logbinomial e risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram utilizados para identificar fatores preditores de boa resposta clínica, pelo CDAI e BASDAI, em 12 meses. Foram consideradas como variáveis independentes sexo, idade, escolaridade, estado civil, raça, medicamento anti-TNF- $\alpha$  em uso, uso de AINE, MMCDsc e corticosteroides no início do estudo, uso prévio de anti-TNF- $\alpha$ , tempo de duração da doença, HAQ-DI, EQ-5D e presença de comorbidades. As variáveis contínuas foram categorizadas pela sua média. Adotou-se um nível de significância de 20% para a análise bivariada e de 5% para a análise multivariável, e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Stata® (Statistics / Data Analysis) versão 15.1.

### **4.3. Persistência e gastos**

#### *4.3.1. Tipo de estudo*

---

<sup>3</sup> m = número de conjunto de dados imputados: 10 imputações para cada valor ausente. Knn = número de correspondentes no escore de propensão com ajuste pelos preditores de ausência de dados no baseline (*Nearest Neighbor Matching*).

Trata-se de uma coorte histórica em nível nacional dos usuários do SUS, que iniciaram o tratamento de AP no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014, com acompanhamento até dezembro de 2015.

Foi construída uma base de dados, de âmbito nacional, com a identificação dos pacientes em três bancos de dados administrativos do Departamento de Informática do SUS: o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e o Sistema de Informação Hospitalar (SIH). Os registros de um mesmo paciente foram relacionados por meio das técnicas de pareamento determinístico e probabilístico, que permitem encontrar registros diferentes de um mesmo paciente em bases de dados distintas ou em uma mesma base (GUERRA JÚNIOR et al, 2018).

Foram incluídos na coorte pacientes diagnosticados com AP com os seguintes códigos M07.0 e M07.3, conforme a Classificação Internacional da Doença 10ª versão (CID- 10), que utilizaram os medicamentos anti-TNF para o tratamento da doença.

A data de entrada na coorte foi definida como a primeira data de dispensação do anti-TNF para o tratamento da AP. Todos os pacientes foram acompanhados até a data de óbito ou a data final do acompanhamento.

#### *4.3.2. Persistência*

A descontinuação da terapia (não persistência) foi considerada como a ausência de dispensação da medicação após 90 dias da última data de dispensação, período correspondente à renovação do tratamento no SUS. O tempo de persistência da medicação foi calculado como o tempo entre a primeira e a última dispensação, acrescido de um período de carência (posse de medicação) de 30 dias para adalimumabe e etanercepte e de 30 dias para infliximabe na fase de infusão

(primeiro mês) e de 60 dias na fase de manutenção (meses seguintes). O período de carência foi definido com base no período de cobertura de tratamento a partir da dispensação do medicamento. A proporção de indivíduos persistentes foi avaliada aos seis, 12, 18 e 24 meses de acompanhamento para cada um dos agentes anti-TNF disponíveis para o tratamento da AP no SUS (adalimumabe, etanercepte e infliximabe).

As trocas de medicamentos e os óbitos foram identificados para cada agente anti-TNF em seis, 12, 18 e 24 meses. A troca foi considerada como o período de até 120 dias após a última dispensação do agente anti-TNF, no qual ocorreu a substituição por outro agente anti-TNF.

#### 4.3.3. Custos

A análise de custos foi desenvolvida sob a perspectiva do SUS. A abordagem de macro custeio (top-down) foi utilizada para estimar os custos diretos com agentes anti-TNF, procedimentos ambulatoriais e hospitalares das bases de dados do SUS, conforme utilizado por cada paciente com AP. Os custos foram estimados de acordo com o preço anual pago pelo Ministério da Saúde para a aquisição dos medicamentos no âmbito do SUS.

O custo médio anual com agentes anti-TNF e com outros procedimentos foram identificados e apresentados de maneira geral e de acordo com a persistência em seis, 12, 18 e 24 meses. Os demais procedimentos incluíram os custos com exames ambulatoriais (outras medicações, consultas médicas, consultas com outros profissionais de saúde, transporte, fisioterapia e exames laboratoriais e de imagem) e hospitalares (hospitalizações, cirurgias, exames laboratoriais e de imagem), que correspondem aos procedimentos realizados durante a assistência ao paciente.

Os valores monetários foram ajustados usando o fator de conversão “*purchasing power parity*” (PPP) do Banco Mundial. As taxas de PPP têm uma periodicidade anual e fornecem uma medida padrão com a qual os níveis de despesa podem ser comparados entre os países. Os

valores de custo de cada ano foram ajustados usando a taxa de PPP para o seu respectivo ano (WORLD BANK, 2018).

#### 4.3.4. Análise estatística

Foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências para as variáveis categóricas, e de média com desvio padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC95%) para as variáveis contínuas. Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram elaboradas para verificar o tempo até a interrupção do tratamento, ou seja, a perda da persistência na medicação em seis, 12, 18 e 24 meses. O teste de log-rank foi utilizado para verificar se havia alguma diferença entre os grupos para a persistência na medicação. A análise de sensibilidade foi realizada por meio do pareamento dos pacientes usando o *Propensity Score Matching* para verificar a influência das diferenças observadas entre os medicamentos biológicos no início do estudo e ajustar os resultados (STATA CORP, 2017). O pareamento foi executado utilizando a proporção de 1:1 entre os seguintes grupos: adalimumabe e etanercepte; adalimumabe e infliximabe; etanercepte e infliximabe. A regressão pelo modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizada para verificar os preditores de descontinuidade do tratamento. As variáveis independentes incluídas no modelo foram idade, sexo, região de residência, agente anti-TNF em uso, índice de fragilidade e índice de comorbidade de Charlson. Um nível de significância de 5% foi adotado para a análise multivariável.

O índice de comorbidade de Charlson, adaptado de Quan e colaboradores., prevê a mortalidade por meio da ponderação de comorbidades do paciente e tem sido usado para medir a carga da doença. A pontuação do índice foi calculada usando dados de serviços médicos ambulatoriais e hospitalares de três anos antes da entrada na coorte. Os dias de hospitalizações por qualquer causa foram contabilizados por dois anos antes da entrada na coorte, como um marcador de fragilidade geral do paciente (QUAN et al, 2005).

Os custos foram comparados por meio da Análise de Variância (ANOVA) com ajuste pelo método de Bonferroni. As análises foram desenvolvidas utilizando o software Stata® (Statistics / Data Analysis) versão 15.1.

#### **4.4. Custo-utilidade**

##### *4.4.1. População do estudo e comparadores*

Foram considerados na avaliação econômica indivíduos adultos com diagnóstico de AP ativa que não responderam adequadamente ao tratamento com os AINEs, em caso de acometimento predominantemente axial, ou MMCDsc, em caso de acometimento predominantemente periférico e que não realizaram uso prévio de agentes anti-TNF, constituindo a primeira linha de tratamento biológico.

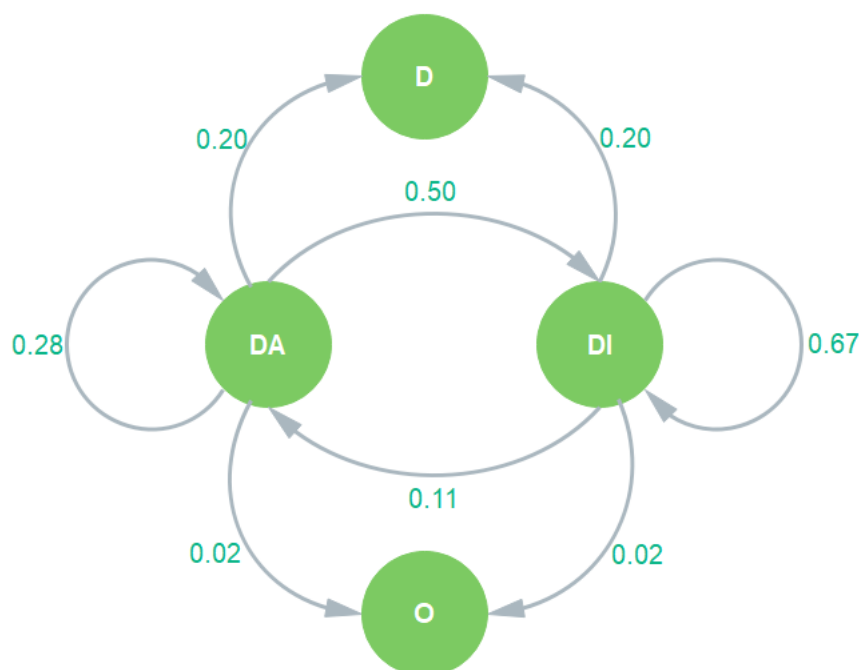
Os comparadores incluídos na avaliação econômica foram os agentes anti-TNF adalimumabe 40 mg e etanercepte 50 mg. A literatura não relata diferenças entre o uso de etanercepte 50 mg uma vez por semana ou 25 mg duas vezes por semana (STERRY et al., 2010; VAN DER HEIDJE, et al. 2006). Assim, foi padronizada a dose de 50 mg por ser a mais utilizada no Brasil (BRASIL, 2018d).

##### *4.4.2. Modelo econômico*

Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão, com o uso de cadeias de Markov, para a representação do tratamento com agentes anti-TNF por meio de uma coorte hipotética de pacientes. Foram definidos os estados de saúde e as probabilidades de transição com base no tratamento clínico da doença e nos índices clínicos de atividade da doença. Os estados de saúde foram definidos como doença inativa ( $BASDAI < 4$ ) ou atividade leve/remissão ( $CDAI \leq 10$ ), considerados como boa resposta clínica e; doença ativa ( $BASDAI \geq 4$ ) ou atividade

moderada/alta (CDAI > 10), como não efetividade ao tratamento. A análise econômica foi realizada no programa TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

No modelo de Markov, todos os pacientes iniciaram em doença ativa medido pelo BASDAI ou atividade moderada/alta medido pelo CDAI, ou seja, que não tiveram a doença controlada com o uso de medicamentos sintéticos (MMCDcs ou AINEs). Após iniciar uso de um dos agentes anti-TNF (adalimumabe ou etanercepte), o paciente poderia alcançar o estado de doença inativa (remissão ou atividade leve), permanecer em atividade da doença (doença ativa/atividade moderada ou alta), descontinuar o tratamento com o agente biológico ou ir a óbito. Foi considerado que, ao descontinuar a terapia ou ir a óbito, o paciente entra em estado absorvente e não retorna para o modelo, uma vez que o modelo foi baseado na primeira linha de tratamento (Figura 5). Os estados de saúde passíveis de ocorrência foram considerados iguais para os agentes anti-TNF, variando-se as probabilidades de transição, os custos e as utilidades dos tratamentos.



**Figura 5. Modelo econômico baseado em cadeias de Markov. Estados de saúde (círculos) e probabilidades de transição (setas).** Representação esquemática dos estados de saúde e probabilidades de transição pelo BASDAI em pacientes em uso de etanercepte. Esses parâmetros variam de acordo com o observado na Tabela 5. DA = doença ativa (atividade moderada ou alta); DI = doença inativa (atividade leve ou remissão); D = descontinuação; O = Óbito



Os pressupostos assumidos para o modelo foram:

- a) Todos os pacientes iniciaram em doença ativa (atividade moderada a alta);
- b) Os estados de saúde de descontinuação e óbito foram considerados absorventes, uma vez que a análise será baseada na primeira linha de tratamento;
- c) As probabilidades de transição e utilidades de pacientes em doença não ativa (atividade leve ou remissão) para outros estados de atividade da doença foram consideradas como a probabilidade de transição pelo BASDAI ou CDAI de seis para 12 meses, uma vez que esse estado de saúde aparece pela primeira vez em seis meses de acompanhamento (todos os pacientes iniciaram em doença ativa).
- d) A utilidade dos indivíduos que descontinuaram o tratamento foi considerada como a utilidade média geral do início do acompanhamento.

#### 4.4.3. *Parâmetros do modelo e cenários de análise*

As probabilidades de transição foram extraídas das coortes prospectiva e histórica, segundo dados apresentados na secção 5.1.2 e 5.1.3. Essas probabilidades derivam da avaliação da efetividade e persistência do tratamento com os agentes anti-TNF. As medidas de custo também foram extraídas da coorte histórica, segundo dados apresentados na secção 5.1.3. Foram contabilizados os custos médios com agentes anti-TNF e os custos totais do tratamento de um indivíduo com AP para o período de seis meses. O custo foi estratificado por indivíduos persistentes (em doença inativa ou doença ativa) e não persistentes (descontinuação do anti-TNF ou óbito). Os custos foram apresentados em reais, após conversão do dólar poder de paridade de compra (PPC), com taxa de conversão de 2,02 (por dólar PPC) para o ano de 2017. A utilidade do tratamento foi calculada por meio de uma coorte prospectiva, utilizando o escore de utilidade do EQ-5D, a qual foi utilizada como *proxy* para anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), conforme dados apresentados na secção 5.1.2.

Em resumo, foram considerados os custos com agentes anti-TNF e os custos totais no tratamento. Os estados de saúde foram estimados pelo BASDAI e, alternativamente, pelo CDAI; e a utilidade pelo EQ-5D. Estes parâmetros foram provenientes da análise por intenção de tratar da coorte prospectiva, conforme as Diretrizes Metodológica: Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b), que recomenda que parâmetros do modelo provenientes de estudos observacionais devem ser controlados pelos seus potenciais fatores de confusão. Esse conjunto de dados permitiu realizar uma análise por cenários, conforme tabela 4:

**Tabela 4. Definição de cenários para análise de custo-utilidade.**

<b>Cenário</b>	<b>Probabilidade de transição</b>	<b>Custos</b>	<b>Utilidade</b>
1	BASDAI	anti-TNF	utilidade estratificado por resposta BASDAI
2	BASDAI	Total	utilidade estratificado por resposta BASDAI
3	CDAI	anti-TNF	utilidade estratificado por resposta CDAI
4	CDAI	Total	utilidade estratificado por resposta CDAI

BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index

Os parâmetros utilizados no modelo estão descritos na tabela 5:

**Tabela 5. Probabilidades de transição, custos e utilidades utilizados no modelo econômico.**

<b>Probabilidades de Transição pelo BASDAI</b>				
<i>De</i>	<i>Para</i>	<b>ADA</b>	<b>ETA</b>	<b>Referência</b>
Doença em atividade	Doença em não atividade	0,430	0,495	Tab 11 e 17
Doença em atividade	Doença em atividade	0,370	0,279	Tab 11 e 17
Doença em atividade	Descontinuação	0,182	0,205	Tab 17
Doença em atividade	Óbito	0,018	0,021	Tab 17
Doença em não atividade	Doença em não atividade	0,754	0,663	Tab 17 e 5.2.2
Doença em não atividade	Doença em atividade	0,046	0,111	Tab 17 e 5.2.2
Doença em não atividade	Descontinuação	0,182	0,205	Tab 17
Doença em não atividade	Óbito	0,018	0,021	Tab 17
<b>Probabilidades de Transição pelo CDAI</b>				
Doença em atividade	Doença em não atividade	0,379	0,451	Tab 11 e 17
Doença em atividade	Doença em atividade	0,421	0,323	Tab 11 e 17
Doença em atividade	Descontinuação	0,182	0,205	Tab 17
Doença em atividade	Óbito	0,018	0,021	Tab 17
Doença em não atividade	Doença em não atividade	0,630	0,681	Tab 17 e 5.2.2
Doença em não atividade	Doença em atividade	0,170	0,093	Tab 17 e 5.2.2
Doença em não atividade	Descontinuação	0,182	0,205	Tab 17
Doença em não atividade	Óbito	0,018	0,021	Tab 17
<b>Utilidade estratificada pelo BASDAI</b>				
Doença em não atividade		0,832	0,836	Tab 13
Doença em atividade		0,622	0,626	Tab 13
Descontinuação		0,645	0,645	Tab Sup 1
<b>Utilidade estratificada pelo CDAI</b>				
Doença em não atividade		0,841	0,829	Tab 13
Doença em atividade		0,639	0,663	Tab 13
Descontinuação		0,645	0,645	Tab Sup 1
<b>Custos (com agentes anti-TNF) em reais</b>		<b>ADA</b>	<b>ETA</b>	
Doença em atividade / Doença em não atividade		4450,29	4364,85	Tab 20
Descontinuação / óbito		2360,46	2371,69	Tab 20
<b>Custos (totais) em reais</b>		<b>ADA</b>	<b>ETA</b>	
Doença em atividade / Doença em não atividade		4686,35	4596,51	Tab 20
Descontinuação / óbito		3058,11	2997,71	Tab 20

ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte

#### 4.4.4. Perspectiva da análise e horizonte temporal

A perspectiva adotada na análise foi a do Sistema Único de Saúde<sup>4</sup>, como financiador das ações e serviços em saúde no Brasil, conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

<sup>4</sup> Perspectiva do Ministério da Saúde, quando os custos analisados forem os com os agentes anti-TNF, uma vez que esses medicamentos são adquiridos com recursos federais. Perspectiva geral do SUS, quando os custos

O horizonte temporal considerado foi de cinco anos. Esse cenário foi proposto, pois a literatura indica que as terapias biológicas, de forma geral, perdem a efetividade ao longo do tempo (WARREN et al., 2015; CARRASCOSA et al., 2014). A taxa de desconto para custos e utilidades adotada foi de 5%, conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b), para análises com horizonte temporal superior a um ano de tratamento.

#### *4.4.5. Análise de sensibilidade*

Para reduzir as incertezas paramétricas do modelo foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Foi realizada a análise determinística univariada, por meio da variação individual dos parâmetros de custo, utilidade e taxa de desconto e os resultados foram apresentados por meio do gráfico de tornado. Esses parâmetros foram variados de acordo com os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (Tabela 6).

---

analisados forem os custos totais, pois envolvem os procedimentos ambulatoriais e hospitalares. Nesse caso, pode haver financiamento estadual e municipal. Para fins didáticos, utilizou-se a perspectiva do SUS.

**Tabela 6. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística no modelo econômico.**

<b>Probabilidades de Transição pelo BASDAI</b>		<b>ADA</b>		<b>ETA</b>	
<i>De</i>	<i>Para</i>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
Doença em atividade	Doença em não atividade	0,333	0,528	0,352	0,624
Doença em atividade	Doença em atividade	0,275	0,469	0,158	0,424
Doença em atividade	Descontinuação	0,175	0,189	0,196	0,213
Doença em atividade	Óbito	0,015	0,022	0,017	0,026
Doença em não atividade	Doença em não atividade	0,690	0,810	0,466	0,749
Doença em não atividade	Doença em atividade	0,000	0,102	0,038	0,305
Doença em não atividade	Descontinuação	0,175	0,189	0,196	0,213
Doença em não atividade	Óbito	0,015	0,022	0,017	0,026
<b>Probabilidades de Transição pelo CDAI</b>		<b>ADA</b>		<b>ETA</b>	
<i>De</i>	<i>Para</i>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
Doença em atividade	Doença em não atividade	0,284	0,479	0,310	0,587
Doença em atividade	Doença em atividade	0,323	0,519	0,194	0,467
Doença em atividade	Descontinuação	0,175	0,189	0,196	0,213
Doença em atividade	Óbito	0,015	0,022	0,017	0,026
Doença em não atividade	Doença em não atividade	0,464	0,715	0,484	0,764
Doença em não atividade	Doença em atividade	0,093	0,334	0,023	0,286
Doença em não atividade	Descontinuação	0,175	0,189	0,196	0,213
Doença em não atividade	Óbito	0,015	0,022	0,017	0,026
<b>Utilidade estratificada pelo BASDAI</b>					
Doença em não atividade		0,789	0,875	0,788	0,883
Doença em atividade		0,566	0,677	0,541	0,711
Descontinuação		0,618	0,673	0,618	0,673
<b>Utilidade estratificada pelo CDAI</b>					
Doença em não atividade		0,796	0,887	0,780	0,878
Doença em atividade		0,586	0,691	0,569	0,757
Descontinuação		0,618	0,673	0,618	0,673
<b>Custos (com agentes anti-TNF) em reais</b>					
Doença em atividade / Doença em não atividade		4402,30	4498,29	4300,41	4429,28
Descontinuação / óbito		2278,05	2452,87	2254,96	2488,43
<b>Custos (totais) em reais</b>					
Doença em atividade / Doença em não atividade		4689,72	4776,71	4588,04	4696,90
Descontinuação / óbito		3045,14	3132,23	2977,22	3078,15
<b>Taxa de desconto</b>		0,013	0,050	0,013	0,050

Taxa de desconto de 2,5% por semestre (ciclo) = 5% ao ano. Valores mínimos e máximos definidos pelo Intervalo de Confiança de 95% do parâmetro analisado.

A análise probabilística foi realizada por meio de simulação de Monte Carlo, a qual promove a variação de 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. Seu principal objetivo é explorar a incerteza dos parâmetros que compõem o modelo e o seu impacto no resultado final. Para os parâmetros de utilidade foi utilizada a

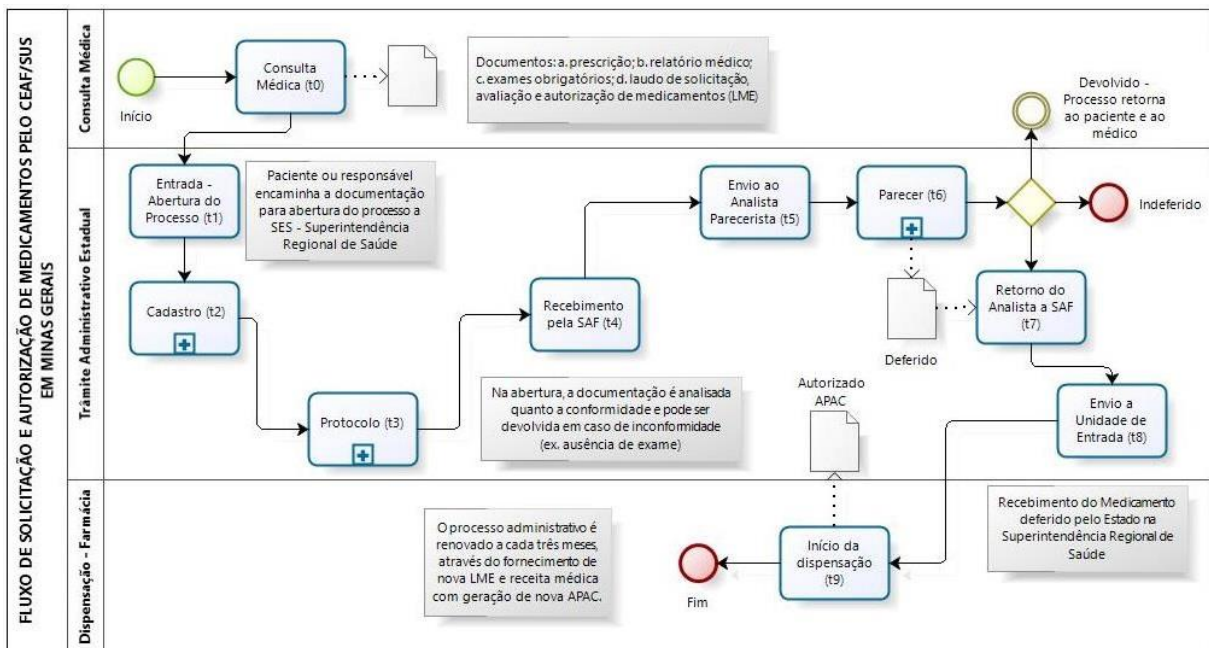
distribuição beta e para os parâmetros de custo, foi utilizada a distribuição gama (EDLIN et al, 2016; RIVEROS, 2016). A análise de sensibilidade foi realizada para cada cenário.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Solicitação de medicamentos no CEAF

#### 5.1.1. Etapas e fluxo de processos administrativos para solicitação de medicamentos para artrite psoriásica no CEAF

As etapas necessárias para a solicitação e fornecimento de medicamentos para o tratamento da AP foram identificadas e apresentadas na Figura 6.

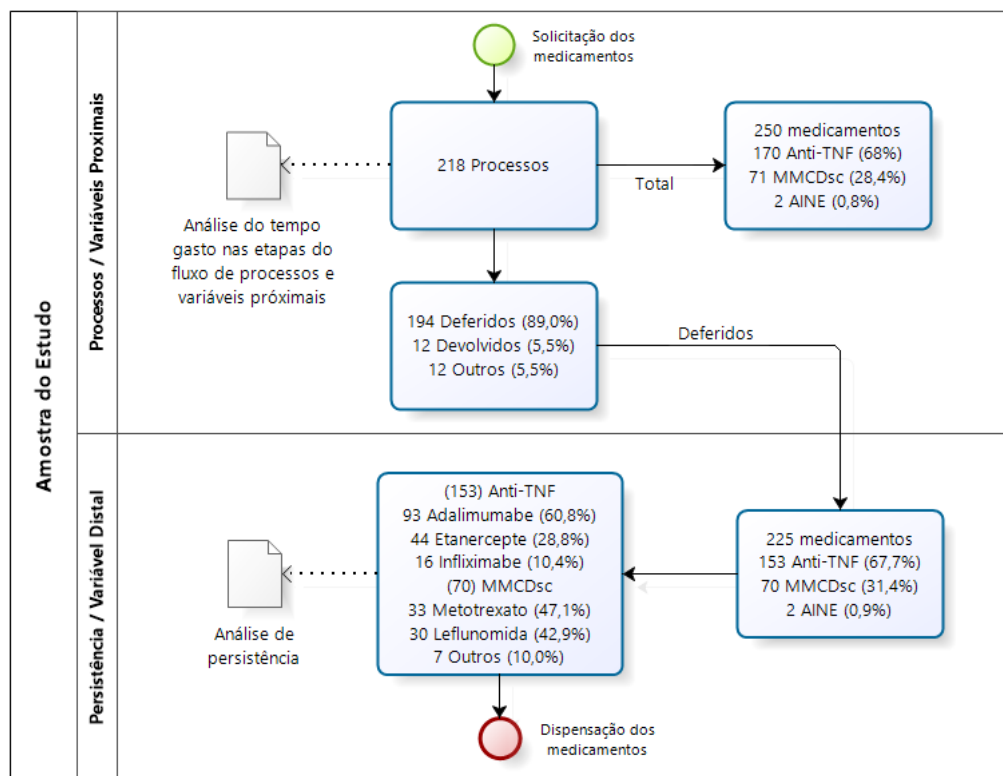


**Figura 6. Processo com etapas para a solicitação e fornecimento de medicamentos no CEAF na SRS de Belo Horizonte.**

APAC = Autorização de procedimento de alta complexidade (gerada após a autorização de tratamento);  
LME = Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos.

#### 5.1.2. Perfil de solicitação de medicamentos via processo administrativo

No total, foram analisados 218 processos administrativos que continham a solicitação de 250 medicamentos. Os medicamentos biológicos, inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), foram os mais solicitados, correspondendo a 68% das solicitações. Adalimumabe foi o anti-TNF mais solicitado, seguido por etanercepte e infliximabe. Dentre os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDsc) (28,4%), os medicamentos metotrexato e leflunomida foram os mais solicitados (Figura 7).



**Figura 7. Quantitativo de processos solicitados e deferidos na SRS de Belo Horizonte.**

Do total de processos, 89% foram deferidos e continham todos os documentos e exames necessários para a avaliação. A idade média dos pacientes foi de 52,3 anos (12,4) e com leve predomínio de solicitações para pacientes do sexo feminino (56,9%) (Tabela 7).

A maior parte das solicitações foram provenientes de médicos reumatologistas (74,2%). Quanto ao estabelecimento de saúde de origem da solicitação, 43,4% das solicitações foram provenientes de consultórios particulares e 32,6% de hospitais. A maioria dos estabelecimentos



solicitantes eram privados (62,2%) e não atendiam ao SUS (63,7%). Dentre os pacientes que iniciaram o tratamento, 54,5% permaneceram no tratamento em 12 meses (Tabela 7).

**Tabela 7. Perfil das solicitações de medicamentos para Artrite Psoriásica na SRS de Belo Horizonte por via administrativa.**

Variáveis	N	%
<b>Proximais</b>		
Sexo – Feminino	124	56,9
Raça – Branca	95	54,0
<i>Idade em anos</i>	<i>52,31 (12,37)</i>	
<i>IMC em Kg</i>	<i>27,20 (4,84)</i>	
Parecer – Deferido	194	89,0
Documentação correta/completa	194	89,0
Exames corretos/completos	194	89,0
<b>Medicamentos solicitados por Classe</b>		
Biológicos	144	68,2
Sintéticos	40	19,0
Ambos	27	12,8
<b>Especialidade Médica</b>		
Reumatologia	161	74,2
Dermatologia	42	19,4
Clínica Médica	14	5,4
<b>Tipo de Unidade da Solicitação</b>		
Consultório Particular	92	43,4
Hospital	69	32,6
Clínica/Centro de Especialidades	33	15,6
Outros	18	8,5
<b>Atende ao SUS</b>		
Sim	77	36,3
Não	135	63,7
<b>Organização</b>		
Privado	132	62,2
Público	61	28,8
Filantrópico	19	9,0
<b>Distais</b>		
Persistentes em 12 meses	110	54,5
<i>Tempo médio até a descontinuação em dias - 12 meses</i>	<i>265,25 (128,18)</i>	

Itálico: variáveis contínuas, descritas por média e desvio-padrão.

Não persistência na medicação foi definida como ausência da dispensação do medicamento em prazo superior a 90 dias.

### 5.1.3. Tempo gasto da prescrição até a primeira dispensação de medicamentos para artrite psoriásica

O tempo mediano entre a prescrição do medicamento pelo médico (T0) e a primeira dispensação do medicamento (T9) foi de 66 dias; Intervalo Interquartil [IIQ] 44 – 90 (média de 75,2 dias [desvio-padrão de 47,4]). Entre a prescrição do medicamento pelo médico (T0) e a abertura do processo (T1) o tempo mediano foi de 6 dias, IIQ 0 - 24 (média de 13 dias [24,6]). O tempo mediano do trâmite administrativo na Secretaria de Estado de Saúde, considerado da abertura do processo (T1) na unidade regional até a saída do processo, com o envio deste a unidade regional de entrada (T8) foi de 33 dias; IIQ 25 – 45 (média de 40,1 dias [26,0]). Por fim, o tempo mediano gasto entre o fim do trâmite administrativo e a primeira dispensação do medicamento foi de 19 dias; IIQ 14– 27 (média de 23,8 dias [34,6]) (Tabela 8). Não houve diferença entre o tempo mediano total (T9 – T0) para os processos de medicamentos Anti-TNF e MMCDsc.

**Tabela 8. Tempo médio e mediano entre a solicitação e o início de tratamento – em dias.**

<b>Datas principais</b>	<b>Descrição da Etapa</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>
T9 - T0	Prescrição à dispensação	75,2 (47,4)	66 (49-90)
T1 - T0	Prescrição à abertura	13,0 (24,6)	6 (0-24)
T8 - T1	Trâmite Estadual	40,1 (26,0)	33 (25-45)
T9 - T8	Deferimento à dispensação	23,8 (34,6)	19 (14-27)
<b>Trâmite Estadual</b>	<b>Descrição da Etapa</b>	<b>Média (DP)</b>	<b>Mediana (IIQ)</b>
T2 - T1	Abertura ao cadastro	4,3 (8,3)	0 (0-6)
T3 - T2	Cadastro ao protocolo	1,2 (7,3)	2 (1-3)
T4 - T3	Protocolo à SAF	12,0 (23,0)	5 (3-7)
T5 - T4	SAF ao analista	8,1 (7,1)	6 (3-13)
T6 - T5	Analista ao parecer	7,6 (6,3)	6 (5-8)
T7 - T6	Parecer à SAF	5,3 (3,2)	5 (3-7)
T8 - T7	SAF à Regional	1,6 (1,2)	1 (1-3)

DP = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil

#### 5.1.4. Fatores associados ao tempo gasto para a solicitação de medicamentos para artrite psoriásica

Os fatores associados ao tempo gasto na solicitação dos medicamentos foram: estabelecimento de origem, status do processo, especialidade médica e persistência no tratamento em 12 meses. Solicitações provenientes de clínicas e centros de especialidades médicas demoraram 22,35 dias a mais em comparação com solicitações de consultórios particulares. Processos não deferidos (devolvidos/indeferidos/inativos) demoraram 181,08 dias a mais em comparação com os processos deferidos. Solicitações advindas de médicos dermatologistas demoraram 28,29 dias a mais em comparação com solicitações de médicos reumatologistas. Por fim, solicitações de pacientes que não persistiram no tratamento em 12 meses demoraram 15,73 dias a mais em comparação aos pacientes que persistiram no tratamento (Tabela 9).

**Tabela 9. Fatores associados ao tempo gasto na solicitação de medicamentos para AP na SRS de Belo Horizonte.**

Regressão Linear	Simples		Múltipla	
Variáveis Explicativas	$\beta$ (IC 95%)	Valor-P	$\beta$ (IC 95%)	Valor-P
<b>Proximais</b>				
<b>Estabelecimento</b>		<b>0,0387</b>		-
Consultório Particular	Referência		Referência	
Hospital	10,72 (- 4,88; 26,33)	0,177	6,91 (- 6,13; 19,95)	0,297
Clínicas/Centros	32,44 (10,11; 54,78)	0,005	22,35 (3,74; 40,97)	<b>0,019</b>
Outros	12,11 (- 14,00; 38,23)	0,361	17,38 (- 4,39; 39,15)	0,117
<b>Status do Processo</b>		<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>
Deferido	Referência		Referência	
Não deferido	197,00 (150,59; 243,41)		181,08 (135,79; 226,38)	
<b>Especialidade Médica</b>		<b>&lt; 0,001</b>		-
Reumatologia	Referência		Referência	
Dermatologia	38,12 (21,01; 55,23)	< 0,001	28,29 (13,17; 43,41)	<b>&lt; 0,001</b>
Clínica Médica	16,13 (- 10,76; 43,03)	0,238	13,87 (- 9,51; 37,25)	0,243
<b>Distais</b>				
<b>Persistência em 12 meses</b>				
Persistentes	Referência		-	-
Não persistentes	15,73 (29,14; 2,33)	<b>0,022</b>	-	-

IC = intervalo de confiança

## 5.2. Efetividade e segurança

### 5.2.1. Características socioeconômicas e clínicas no início do estudo

Foram incluídos 163 pacientes com AP. Estes correspondem a 43,1% dos 378 pedidos de anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) deferidos no período do estudo na SRS de Belo Horizonte e, 30,6% considerando também os processos inativos (572) (processos deferidos, mas que não permaneceram em uso, ou devolvidos inativados). A média [desvio-padrão (DP)] de idade foi de 50,43 anos (DP: 11,46) e a média de duração da doença de 6,12 anos (7,57). A maioria dos pacientes eram brancos (54,0%), casados (57,8%) e possuíam ensino médio (41,0%) (Tabela 10).

Do total de pacientes, 94 (57,7%) utilizaram adalimumabe, 49 (30,1%) etanercepte e 20 (12,3%) infliximabe. Além disso, 79 (48,5%) indivíduos fizeram uso de algum MMCDsc concomitante, sendo que desses 60 usavam metotrexato (75,9%). Corticosteroides (30,7%) e AINEs (26,4%) também foram mencionados em menor proporção. Observou-se que 73% dos indivíduos relataram ter pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão arterial sistêmica (31,9%) a mais frequente, seguida de dislipidemia (21,5%) e depressão (19,0%). Pacientes em uso de infliximabe apresentaram maior tempo de duração da doença, maior escolaridade e maior uso prévio de agentes biológicos. Pacientes em uso de etanercepte estavam em menor uso de MMCDsc (Tabela 10). Na linha de base, 123 pacientes iniciaram em primeira linha de tratamento (75,5%), 32 em segunda linha e oito em terceira linha. Foi observado que pacientes em uso de segunda e terceira linha de tratamento estavam em maior uso de MMCDsc e apresentavam maior tempo de diagnóstico da AP (APÊNDICE A – Tabela Suplementar 1).

**Tabela 10. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com artrite psoriásica na linha de base.**

Variáveis	Adalimumabe (94)	Etanercepte (49)	Infliximabe (20)	Total (163)	valor p
<b>Sexo</b>					
Feminino	54 (57,4)	32 (65,3)	12 (60,0)	98 (60,1)	=
Masculino	40 (42,6)	17 (34,7)	8 (40,0)	65 (39,9)	
<b>Idade (anos)</b>	50,92 (11,38)	50,63 (13,06)	47,62 (6,72)	50,43 (11,46)	=
<b>Duração da doença (anos)</b>	5,98 (7,53)	4,40 (5,53)	10,95 (9,90)	6,12 (7,57)	*****
<b>Raça</b>					
Branco	52 (55,3)	27 (55,1)	9 (45,0)	88 (54,0)	=
Pardo	31 (33,0)	12 (24,5)	7 (35,0)	50 (30,7)	
Outros	11 (11,7)	10 (20,4)	4 (20,0)	25 (15,3)	
<b>Estado civil</b>					
Solteiro	21 (22,8)	12 (28,6)	6 (30,0)	41 (25,5)	=
Casado	57 (62,0)	25 (51,0)	11 (55,0)	93 (57,8)	
Outros	14 (15,2)	10 (20,4)	3 (15,0)	27 (16,8)	
<b>Escolaridade</b>					
Analfabeto	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Primário/Secundário	27 (29,4)	9 (18,4)	5 (25,0)	41 (25,5)	*
Ensino Médio	43 (46,7)	19 (38,8)	4 (20,0)	66 (41,0)	
Superior Completo	22 (23,9)	21 (42,9)	11 (55,0)	54 (33,5)	
<b>Anti-TNF prévio</b>	16 (17,0)	13 (26,5)	11 (55,0)	40 (24,5)	*****
<b>MMCDsc</b>	52 (55,3)	18 (36,7)	9 (45,0)	79 (48,5)	***
<b>AINE</b>	27 (28,7)	13 (26,5)	3 (15,0)	43 (26,4)	=
<b>Corticoide</b>	30 (31,9)	11 (22,4)	9 (45,0)	50 (30,7)	=
<b>CDAI</b>	22,02 (16,59)	24,08 (18,20)	24,06 (19,14)	22,89 (17,32)	=
<b>BASDAI</b>	4,98 (2,51)	5,76 (2,36)	5,33 (2,68)	5,26 (2,50)	=
<b>HAQ-DI</b>	1,20 (0,71)	1,24 (0,74)	1,17 (0,63)	1,21 (0,71)	=
<b>EQ-5D utilidade</b>	0,63 (0,18)	0,65 (0,18)	0,70 (0,17)	0,65 (0,18)	=
<b>EQ-5D EVA</b>	61,71 (20,63)	63,84 (19,85)	71,3 (17,92)	63,53 (20,20)	=
<b>Comorbidades</b>					
0	26 (27,7)	10 (20,4)	8 (40,0)	44 (27,0)	=
1	22 (23,4)	15 (30,6)	8 (40,0)	45 (27,6)	
≥ 2	46 (48,9)	24 (49,0)	4 (20,0)	74 (45,4)	

Variáveis contínuas: média e desvio-padrão. MMCDsc = Medicamento modificador do curso da doença sintético convencional; AINE = anti-inflamatório não esteroide; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI = Health assessment questionnaire disability index; EQ-5D = EuroQol 5 dimensions; EVA = Escava visual analógica. Testes estatísticos: T entre grupos para variáveis contínuas;  $\chi^2$  de Pearson ou exato de Fisher para variáveis categóricas.

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

\* Adalimumabe vs Infliximabe;  $p < 0,05$

\*\* Adalimumabe vs Infliximabe; Adalimumabe vs Etanercepte;  $p < 0,05$

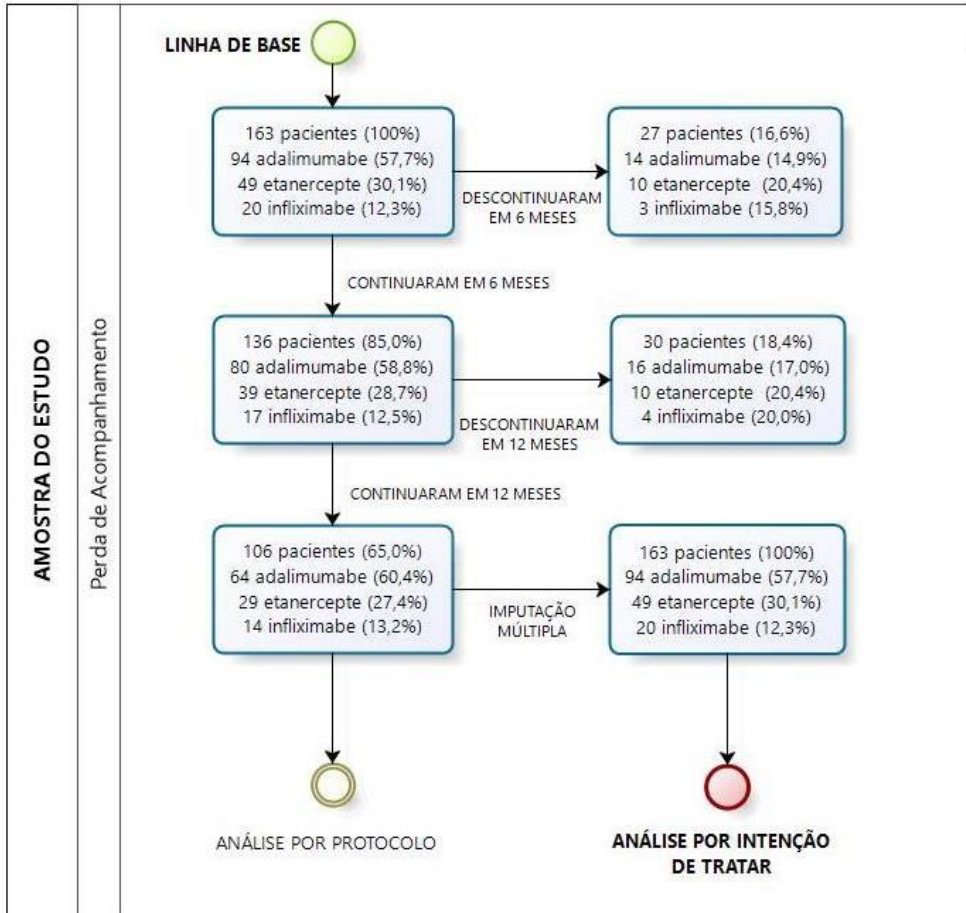
\*\*\* Adalimumabe vs Etanercepte;  $p < 0,05$

\*\*\*\* Etanercepte vs Infliximabe;  $p < 0,05$

\*\*\*\*\* Adalimumabe vs Infliximabe; Etanercepte vs Infliximabe;  $p < 0,05$

O tempo médio entre a primeira e a segunda avaliação foi de 208,17 dias (desvio-padrão: 37,47), entre a segunda avaliação e a terceira avaliação de 204,74 dias (38,57), e entre a primeira avaliação e a terceira avaliação, de 408,99 dias (51,67), sem diferenças entre os agentes anti-TNF.

Em seis meses, um total de 27 pacientes (16,6%) descontinuaram o tratamento, sendo que 14 estavam em uso de adalimumabe (14,9%), 10 em uso de etanercepte (20,4%) e três em uso de infliximabe (15,8%). Em 12 meses, mais 30 pacientes (18,4%) descontinuaram o tratamento, sendo que 16 estavam em uso de adalimumabe (17,0%), 10 em uso de etanercepte (20,4%) e quatro em uso de infliximabe (20,0%), em um total de 57 pacientes (35,0%) descontinuados ao final do acompanhamento (Figura 8). Os motivos para descontinuação foram falha terapêutica (13), reação adversa (10), retirada do consentimento (9), não retornaram à farmácia dentro do prazo; atraso (7), impossibilidade de contato (7), médico suspendeu o medicamento devido a remissão da doença (5), impossibilidade de ir à farmácia (2), impossibilidade de ir ao médico para renovar a receita médica (1), troca de médico (1), ficou sem médico (1), paciente suspendeu o medicamento por conta própria (1), mudança de região (1) e óbito (1).



**Figura 8.** Fluxograma da perda de acompanhamento de pacientes com AP em uso de agentes anti-TNF.

*5.2.2. Proporção de indivíduos que alcançaram a resposta pelo CDAI e BASDAI em seis e 12 meses de acompanhamento*

A proporção de pacientes que alcançou a resposta pelo CDAI foi de 50,0 e 51,1% para o adalimumabe, 51,0 e 47,0% para o etanercepte e 30,0 e 35,0% para o infliximabe em seis e 12 meses de acompanhamento para a população geral. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Para o BASDAI, 55,3 e 67,0% alcançaram a efetividade do tratamento para o adalimumabe, 57,1 e 61,2% para o etanercepte e 50,0 e 40,0% para o infliximabe em seis e 12 meses. Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre adalimumabe e infliximabe em 12 meses (Tabela 11).

Na primeira linha de tratamento, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os três agentes anti-TNF em uso na proporção de pacientes que atingiram boa resposta clínica pelo BASDAI e CDAI em seis e 12 meses de acompanhamento. Entretanto, na segunda linha, pacientes em uso de infliximabe apresentaram menor resposta no CDAI em seis e 12 meses e no BASDAI em 12 meses em comparação à pacientes em uso de adalimumabe, à medida que pacientes em uso de etanercepte apresentaram menor resposta no CDAI em 12 meses em comparação à pacientes em uso de adalimumabe. Observou-se que pacientes em uso de etanercepte e infliximabe apresentaram uma menor resposta em relação aos resultados de primeira linha, enquanto pacientes em uso de adalimumabe tendem a ter uma maior resposta em relação à primeira linha de tratamento (Tabela 11).

Dentre os pacientes que atingiram boa resposta clínica pelo CDAI em seis meses, 79% dos pacientes em uso de adalimumabe, 88% dos em uso de etanercepte e 100% dos em uso de infliximabe permaneceram em boa resposta clínica em 12 meses. Pelo BASDAI, 94% daqueles em uso de adalimumabe, 86% dos em uso de etanercepte e 70% dos em uso de infliximabe permaneceram em boa resposta clínica em 12 meses, considerando a primeira linha de tratamento.

**Tabela 11. Proporção de pacientes que atingiram boa resposta clínica pelo BASDAI e CDAI por anti-TNF e por linha de tratamento em seis e 12 meses.**

Variável	1º Linha				≥ 2º Linha				Total			
	ADA (n=78)	ETA (n=36)	IFX (n=9)	P	ADA (n=16)	ETA (n=13)	IFX (n=11)	P	ADA (n=94)	ETA (n=49)	IFX (n=20)	P
CDAI (6 meses)	47,4%	58,3%	44,4%	=	62,5%	30,8%	18,2%	*	50,0%	51,0%	30,0%	=
CDAI (12 meses)	46,2%	52,8%	55,6%	=	75,0%	30,8%	18,2%	**	51,1%	47,0%	35,0%	=
BASDAI (6 meses)	53,8%	63,9%	66,7%	=	62,5%	38,5%	36,4%	=	55,3%	57,1%	50,0%	=
BASDAI (12 meses)	66,7%	66,7%	55,6%	=	68,8%	46,2%	27,3%	*	67,0%	61,2%	40,0%	*

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe.

Teste estatístico:  $\chi^2$  de Pearson.

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

\* Adalimumabe vs Infliximabe;  $p < 0,05$

\*\* Adalimumabe vs Infliximabe; Adalimumabe vs Etanercepte;  $p < 0,05$

\*\*\* Adalimumabe vs Etanercepte;  $p < 0,05$

\*\*\*\* Etanercepte vs Infliximabe;  $p < 0,05$



*5.2.3. Média do CDAI, BASDAI, HAQ e EQ-5D no início e em seis e 12 meses de acompanhamento*

Na análise pareada pela linha de base para a população total do estudo, pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte apresentaram redução estatisticamente significativa nas medidas de atividade da doença (BASDAI e CDAI), e melhoraram a funcionalidade (HAQ) e a qualidade de vida (EQ-D), em seis e 12 meses. Pacientes em uso de infliximabe não apresentaram redução estatisticamente significativa para os desfechos CDAI e EQ-5D após seis e 12 meses de acompanhamento. Diferenças entre a linha de base e seis e 12 meses por linha de tratamento podem ser verificadas na Tabela 12.

Para a população geral, em termos de redução absoluta das medidas clínicas de atividade da doença e funcionalidade, e aumento na qualidade de vida, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os agentes biológicos em seis e 12 meses, exceto para o CDAI quando adalimumabe comparado com infliximabe em 12 meses. Para a primeira linha, não houve diferenças entre os anti-TNF. Para segunda linha, foi observado uma menor atividade da doença pelo CDAI com o uso de adalimumabe em comparação com infliximabe (seis meses) e etanercepte (seis e 12 meses) (Tabela 12).

**Tabela 12. Efetividade, funcionalidade e utilidade pareada pela linha de base e comparativa entre os anti-TNF no início e em 6 e 12 meses.**

Análise por Intenção de Tratar												
Linha	1ª Linha				≥ 2ª Linha				Geral			
Variável	ADA (n=78)	ETA (n=36)	IFX (n=9)	p <sup>1</sup>	ADA (n=16)	ETA (n=13)	IFX (n=11)	p <sup>1</sup>	ADA (n=94)	ETA (n=49)	IFX (n=20)	p <sup>1</sup>
CDAI (início)	23,120	21,410	24,540	=	16,640	31,500	23,660	=	22,020	24,080	24,060	=
CDAI (6 meses)	13,783	11,719	9,323	=	9,135	21,985	24,536	**	12,992	14,443	17,691	=
CDAI (12 meses)	12,252	13,874	13,458	=	7,488	18,980	26,322	***	11,441	15,229	20,533	*
p <sup>2</sup> (1 vs 2)	S	S	S		NS	NS	NS		S	S	NS	
p <sup>2</sup> (1 vs 3)	S	S	NS		S	S	NS		S	S	NS	
BASDAI (início)	5,090	6,090	4,910	=	4,390	4,860	5,680	=	4,980	5,760	5,340	=
BASDAI (6 meses)	3,772	3,466	2,735	=	3,572	4,321	4,612	=	3,738	3,693	3,767	=
BASDAI (12 meses)	3,105	3,213	3,131	=	2,843	4,056	4,829	=	3,060	3,437	4,065	=
p <sup>2</sup> (1 vs 2)	S	S	NS		NS	NS	S		S	S	S	
p <sup>2</sup> (1 vs 3)	S	S	NS		S	NS	S		S	S	S	
HAQ (início)	1,205	1,215	1,152	=	1,148	1,327	1,182	=	1,195	1,245	1,169	=
HAQ (6 meses)	0,759	0,933	0,625	=	0,835	0,952	0,928	=	0,772	0,938	0,792	=
HAQ (12 meses)	0,720	0,910	0,629	=	0,730	0,947	1,076	=	0,721	0,920	0,875	=
p <sup>2</sup> (1 vs 2)	S	S	S		S	S	S		S	S	S	
p <sup>2</sup> (1 vs 3)	S	S	S		S	S	NS		S	S	S	
Utilidade (início)	0,628	0,659	0,697	=	0,645	0,634	0,697	=	0,631	0,652	0,697	=
Utilidade (6 meses)	0,735	0,760	0,785	=	0,748	0,695	0,655	=	0,737	0,743	0,714	=
Utilidade (12 meses)	0,759	0,760	0,754	=	0,824	0,747	0,655	=	0,770	0,757	0,699	=
p <sup>2</sup> (1 vs 2)	S	S	S		S	NS	NS		S	S	NS	
p <sup>2</sup> (1 vs 3)	S	S	NS		S	S	S		S	S	NS	

Teste estatístico (p<sup>1</sup>): Análise de Variância (ANOVA) com ajuste de Bonferroni (comparação entre os anti-TNF). = sem diferenças entre os medicamentos; p > 0,05

\* Adalimumabe vs Infliximabe; p < 0,05

\*\* Adalimumabe vs Infliximabe; Adalimumabe vs Etanercepte; p < 0,05

\*\*\* Adalimumabe vs Etanercepte; p < 0,05

Teste estatístico (p<sup>2</sup>): T-pareado (comparação entre a linha de base e 6 e 12 meses); S: significância estatística = p < 0,05; NS: sem significância estatística = p > 0,05.

#### 5.2.4. Utilidade por resposta clínica alcançada pelo BASDAI e CDAI

Na análise estratificada pela proporção de boa resposta clínica pelo CDAI e BASDAI em seis e 12 meses, não foram observadas diferenças nos parâmetros de utilidade entre os agentes anti-

TNF. Pacientes que atingiram boa resposta clínica (doença inativa ou remissão/atividade leve) apresentaram maior qualidade de vida em comparação aos que não atingiram boa resposta clínica (doença ativa ou atividade moderada/alta) em seis e 12 meses, independente da linha de tratamento (Tabela 13).

**Tabela 13. Parâmetros de utilidade por agente anti-TNF e por linha de tratamento, estratificado por estado de atividade da doença em seis e 12 meses.**

Linha	1ª Linha						≥ 2ª Linha									
	Doença inativa			Doença ativa			Doença inativa			Doença ativa						
BASDAI	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P
anti-TNF	(n=42)	(n=23)	(n=6)		(36)	(n=13)	(n=3)		(n=10)	(n=5)	(n=4)		(n=6)	(n=8)	(n=7)	
Utilidade (6 meses)	0,832	0,836	0,881	=	0,622	0,626	0,592	=	0,795	0,855	0,793	=	0,67	0,595	0,577	=
Utilidade (12 meses)	0,834	0,807	0,830	=	0,61	0,667	0,659	=	0,869	0,815	0,896	=	0,724	0,689	0,565	=
CDAI	Rem./At. Leve				At. Mod / Alta				Rem./At. Leve				At. Mod / Alta			
anti-TNF	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P	ADA	ETA	IFX	P
	(n=37)	(n=21)	(n=4)		(41)	(n=15)	(n=5)		(n=10)	(n=4)	(n=2)		(n=6)	(n=9)	(n=9)	
Utilidade (6 meses)	0,841	0,829	0,913	=	0,639	0,663	0,682	=	0,796	0,909	0,876	=	0,668	0,6	0,606	=
Utilidade (12 meses)	0,859	0,831	0,854	=	0,674	0,68	0,628	=	0,858	0,861	0,915	=	0,722	0,696	0,597	=

**Rem./At. Leve = remissão ou atividade leve; At. Mod / Alta = atividade moderada a alta**

2: seis meses; 3: 12 meses. Teste estatístico: Análise de Variância (ANOVA) com ajuste de Bonferroni.

### 5.2.5. Preditores de não efetividade pelo CDAI e BASDAI em 12 meses de acompanhamento

No modelo multivariável, os preditores de não efetividade pelo CDAI em 12 meses foram pior qualidade de vida, uso de infliximabe, uso concomitante de AINEs e ter uma comorbidade. Pelo BASDAI, os preditores de não efetividade foram maior comprometimento funcional e uso de infliximabe (Tabela 14).

**Tabela 14. Preditores de não efetividade em 12 meses pelo CDAI e BASDAI.**

CDAI			BASDAI		
Características basais	Multivariável		Características basais	Multivariável	
	RR ajustado (IC95%)	Valor p		RR ajustado (IC95%)	Valor p
<b>EQ-5D</b>			<b>HAQ</b>		
>0,65	1	< 0,001	≤1,21	1	< 0,001
≤0,65	1,52 (1,31-1,77)		>1,21	1,53 (1,34-1,75)	
<b>Anti-TNF em uso</b>			<b>Anti-TNF em uso</b>		
Adalimumabe	1		Adalimumabe	1	
Etanercepte	1,06 (0,91-1,24)	0,423	Etanercepte	1,07 (0,92-1,24)	0,374
Infliximabe	1,27 (1,02-1,58)	0,035	Infliximabe	1,32 (1,07-1,63)	0,009
<b>AINE</b>			<b>AINE</b>		
Não	1	< 0,001	-	-	-
Sim	1,18 (1,01-1,37)		-	-	-
<b>Comorbidades</b>			<b>Comorbidades</b>		
Sem nenhuma	1		-	-	-
Uma	1,25 (1,04-1,51)	0,018	-	-	-
Duas ou mais	1,13 (0,94-1,35)	0,188	-	-	-

CDAI = Clinical Disease Activity Index; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; HAQ = Health assessment questionnaire; EQ-5D = EuroQol 5 dimensions; RR = risco relativo. Somente as variáveis que permaneceram no modelo multivariável foram apresentadas.

### 5.2.6. Reações adversas em seis e 12 meses de acompanhamento

As principais reações adversas relatadas pelos pacientes que utilizaram os anti-TNF- $\alpha$  foram alopecia, dor de cabeça, reação no local da aplicação, gripe, astenia e infecções. Nenhum caso de reação no local da aplicação foi relatado por pacientes em uso de infliximabe, enquanto alopecia, dor de cabeça e sinusite foram mais relatados nesses pacientes. Foram relatados três casos de herpes zoster em pacientes em uso de adalimumabe. Nenhum caso de tuberculose foi relatado (Tabela 15).

**Tabela 15. Principais reações adversas relatadas pelos pacientes com artrite psoriásica em uso de anti-TNF em seis e 12 meses.**

Reações adversas	ADA (80)		ETA (39)		IFX (17)		Total (136)		ADA (64)		ETA (29)		IFX (14)		Total (106)	
	6 meses								12 meses							
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%	n	%	N	%
Alopecia	8	10,0%	5	12,8%	4	23,5%	17	12,5%	11	17,2%	2	6,9%	4	28,6%	17	16,0%
Dor de cabeça	9	11,3%	5	12,8%	6	35,3%	20	14,7%	8	12,5%	2	6,9%	3	21,4%	13	12,3%
Reação no local da aplicação	14	17,5%	4	10,3%	0	0,0%	18	13,2%	11	17,2%	4	13,8%	0	0,0%	15	14,2%
Gripe	8	10,0%	6	15,4%	2	11,8%	16	11,8%	8	12,5%	6	20,7%	1	7,1%	15	14,2%
Sinusite	10	12,5%	1	2,6%	4	23,5%	15	11,0%	5	7,8%	2	6,9%	2	14,3%	9	8,5%
Astenia (fadiga)	9	11,3%	5	12,8%	3	17,6%	17	12,5%	4	6,3%	0	0,0%	2	14,3%	6	5,7%
Nausea	9	11,3%	1	2,6%	1	5,9%	11	8,1%	5	7,8%	1	3,4%	2	14,3%	8	7,5%
Infecção Urinária	4	5,0%	4	10,3%	2	11,8%	10	7,4%	5	7,8%	2	6,9%	1	7,1%	8	7,5%
Dislipidemia	3	3,8%	3	7,7%	0	0,0%	6	4,4%	2	3,1%	3	10,3%	0	0,0%	5	4,7%
Rinite	5	6,3%	1	2,6%	1	5,9%	7	5,1%	1	1,6%	1	3,4%	1	7,1%	3	2,8%
Prurido	3	3,8%	1	2,6%	2	11,8%	6	4,4%	3	4,7%	1	3,4%	0	0,0%	4	3,8%
Diarreia	3	3,8%	2	5,1%	1	5,9%	6	4,4%	2	3,1%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,9%
Infecção Fúngica	4	5,0%	1	2,6%	0	0,0%	5	3,7%	3	4,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	2,8%
Hipertensão	5	6,3%	1	2,6%	0	0,0%	6	4,4%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%
Urticaria	4	5,0%	1	2,6%	0	0,0%	5	3,7%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%
Rash cutâneo	2	2,5%	2	5,1%	0	0,0%	4	2,9%	0	0,0%	1	3,4%	1	7,1%	2	1,9%
Febre	1	1,3%	0	0,0%	1	5,9%	2	1,5%	2	3,1%	1	3,4%	0	0,0%	3	2,8%
Osteoporose	2	2,5%	1	2,6%	0	0,0%	3	2,2%	0	0,0%	1	3,4%	0	0,0%	1	0,9%
Coriza	2	2,5%	1	2,6%	0	0,0%	3	2,2%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%
Pneumonia	2	2,5%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,5%	1	1,6%	0	0,0%	1	7,1%	2	1,9%
Edema	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	4,7%	0	0,0%	1	7,1%	4	3,8%
Dor abdominal	2	2,5%	1	2,6%	0	0,0%	3	2,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Herpes Zoster	2	2,5%	0	0,0%	0	0,0%	2	1,5%	1	1,6%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,9%
Outros	28	35,0%	8	20,5%	8	47,1%	44	32,4%	11	17,2%	6	20,7%	6	42,9%	23	21,7%

### 5.3. Persistência e gastos

#### 5.3.1. Características sociodemográficas e clínicas no início do estudo

Foram incluídos 11.008 indivíduos com AP que iniciaram o uso de algum anti-TNF pelo SUS e completaram um ano de acompanhamento. A maioria residia na região Sudeste, no estado de São Paulo. Houve distribuição semelhante entre os sexos, com leve predomínio de homens. A idade média foi de 47,74 anos [desvio padrão – DP (13,07)]. Cerca de 10% dos indivíduos

passaram por alguma internação nos três anos anteriores a entrada na coorte e 24% tinham alguma comorbidade tratada pelo SUS nos dois anos anteriores a entrada na coorte.

Adalimumabe (51,9%) foi o medicamento mais solicitado, seguido por etanercepte (34,3%) e infliximabe (13,8%). Foram observadas diferenças entre os indivíduos em uso dos três anti-TNF na linha de base. Em geral, os indivíduos em uso de infliximabe apresentaram maior índice de fragilidade, maior índice de comorbidade de Charlson e maior concentração de residentes na região nordeste do país. Indivíduos em uso de etanercepte apresentaram maior média de idade (Tabela 16).

**Tabela 16. Perfil dos pacientes com AP que iniciaram o tratamento com agentes anti-TNF no SUS.**

<b>Características</b>	<b>Total (n=11.008)</b>	<b>Adalimumabe (n=5.713)</b>	<b>Etanercepte (n=3.771)</b>	<b>Infliximabe (n=1.524)</b>	<b>Valor- p</b>
<b>Feminino n (%)</b>	5.329 (48,4)	2.717 (47,6)	1.887 (50,0)	725 (47,6)	*
<b>Idade média (DP)</b>	47,74 (13,07)	47,47 (12,93)	48,51 (13,53)	46,87 (12,32)	**
<b>Faixa etária n (%)</b>					**
18 - 25 anos	474 (4,3)	248 (4,3)	171 (4,5)	55 (3,6)	
26 - 35 anos	1.693 (15,4)	884 (15,5)	554 (14,7)	255 (16,7)	
36 - 45 anos	2.500 (22,7)	1.324 (23,2)	794 (21,1)	382 (25,1)	
46 - 55 anos	3.238 (29,4)	1.694 (29,6)	1.104 (29,3)	440 (28,9)	
56 - 65 anos	2.160 (19,6)	1.113 (19,5)	751 (19,9)	296 (19,4)	
> 65 anos	943 (8,6)	450 (7,9)	397 (10,5)	96 (6,3)	
<b>Região de residência n (%)</b>					***
Sudeste	6.402 (58,2)	3.489 (61,1)	2.107 (55,9)	806 (52,9)	
Sul	1.777 (16,1)	882 (15,4)	721 (19,1)	174 (11,4)	
Nordeste	1.459 (13,2)	659 (11,5)	451 (12,0)	349 (22,9)	
Centro Oeste	929 (8,4)	431 (7,5)	341 (9,0)	157 (10,3)	
Norte	441 (4,0)	252 (4,4)	151 (4,0)	38 (2,5)	
<b>Estado de residência n (%)</b>					***
São Paulo	3.950 (35,9)	2.155 (37,7)	1.248 (33,1)	547 (35,9)	
Rio de Janeiro	1.464 (13,3)	816 (14,3)	543 (14,4)	105 (6,9)	
Minas Gerais	912 (8,3)	479 (8,4)	306 (8,1)	127 (8,3)	
Paraná	638 (5,8)	261 (4,6)	306 (8,1)	71 (4,7)	
Rio Grande do Sul	608 (5,5)	322 (5,6)	250 (6,6)	36 (2,4)	
Santa Catarina	531 (4,8)	299 (5,2)	165 (4,4)	67 (4,4)	
Outros	3.905 (26,4)	1.381 (24,2)	953 (25,3)	571 (37,5)	
<b>Internação prévia</b>	1.127 (10,2)	526 (9,2)	367 (9,3)	234 (15,4)	****
<b>Índice de Fragilidade</b>	1,32 (11,16)	0,98 (8,54)	1,34 (12,25)	2,61 (15,91)	****
<b>Outras comorbidades</b>	2.635 (23,9)	1.200 (21,0)	862 (22,9)	573 (37,6)	****
<b>Índice de Charlson</b>	0,29 (0,68)	0,26 (0,63)	0,28 (0,65)	0,49 (0,90)	****

\* Adalimumabe vs Etanercepte: < 0,05

\*\* Etanercepte vs Adalimumabe; Etanercepte vs Infliximabe: < 0,05

\*\*\* Adalimumabe vs Etanercepte vs Infliximabe (todos os grupos): < 0,05

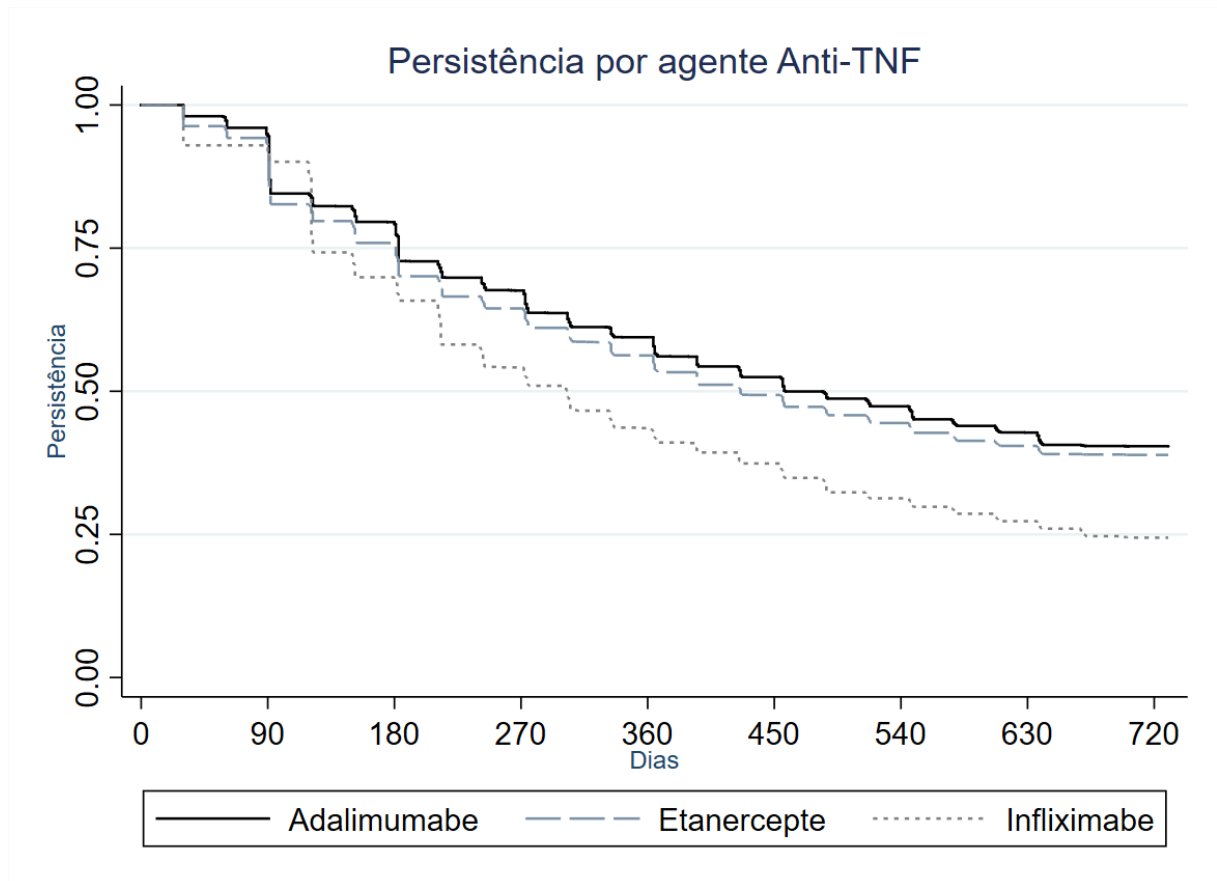
\*\*\*\* Infliximabe vs Adalimumabe; Infliximabe vs Etanercepte: < 0,05

Variáveis contínuas: média e desvio-padrão. Variáveis categóricas: número de indivíduos (n) e proporção.

### 5.3.2. Persistência na medicação anti-TNF para o tratamento da artrite psoriásica

A persistência geral no tratamento com anti-TNF foi de 78,1% em seis meses, 56,5% em 12 meses, 44,3% em 18 meses e 37,6% em 24 meses (Tabela 17). A persistência no uso de adalimumabe foi maior do que no uso de etanercepte e infliximabe em todos os períodos (Log-

Rank =  $p < 0,001$ ). A persistência no uso do etanercepte foi maior do que no uso do infliximabe em todos os períodos (Log-Rank =  $p < 0,05$ ) (Figura 9).



**Figura 9.** Persistência dos indivíduos com AP em uso dos agentes anti-TNF em 24 meses de acompanhamento.

Em geral, foram observados o percentual de trocas e de óbitos em seis meses (6,38% e 2,36%), em 12 meses (9,25% e 2,76%), em 18 meses (10,34% e 2,84%), e em 24 meses (10,58% e 2,93%). A troca de adalimumabe foi menor que a do infliximabe em seis, 18 e 24 meses, e menor que a do etanercepte em seis e 12 meses ( $p < 0,05$ ). Diferenças na proporção de trocas com etanercepte e infliximabe, e na proporção de óbitos entre os três grupos ( $p > 0,05$ ) não foram observadas (Tabela 17). Entre todos os pacientes que começaram com adalimumabe e mudaram de medicação biológica, 75% mudaram para etanercepte e 25% para infliximabe. Entre aqueles que começaram com etanercepte, 91% mudaram para adalimumabe e 9% para infliximabe. Entre aqueles que começaram com infliximabe, 65% mudaram para adalimumabe e 35% mudaram para etanercepte.



**Tabela 17. Persistência na medicação, trocas e óbitos por agente anti-TNF em seis, 12, 18 e 24 meses.**

Medicamento	Indivíduos persistentes n (%)	Persistência média em dias (IC 95%)	% Troca	% Óbito
<b>Persistência em 6 meses (n = 11,008)</b>				
Adalimumabe	4571 (80,0)	164,75 (163,56 - 165,94)	4,99	2,28
Etanercepte	2920 (77,4)	161,19 (159,60 - 162,77)	7,64	2,47
Infliximabe	1105 (72,5)	158,36 (155,81 - 160,91)	7,64	2,39
<b>Total</b>	<b>8596 (78,1)</b>	<b>162,60 (161,70 - 163,49)</b>	<b>6,38</b>	<b>2,36</b>
<b>Persistência em 12 meses (n = 11,008)</b>				
Adalimumabe	3387 (59,3)	284,31 (280,89 - 287,73)	8,25	2,36
Etanercepte	2142 (56,8)	275,46 (271,12 - 279,79)	10,13	2,95
Infliximabe	690 (45,3)	255,00 (248,26 - 261,75)	10,31	3,48
<b>Total</b>	<b>6219 (56,5)</b>	<b>277,04 (274,54 - 279,55)</b>	<b>9,25</b>	<b>2,76</b>
<b>Persistência em 18 meses (n = 9,349)</b>				
Adalimumabe	2261 (47,1)	374,71 (369,05 - 380,38)	9,59	2,49
Etanercepte	1446 (44,8)	360,74 (353,70 - 367,78)	10,52	3,09
Infliximabe	438 (33,0)	318,36 (307,69 - 329,02)	12,12	3,37
<b>Total</b>	<b>4145 (44,3)</b>	<b>361,79 (357,69 - 365,89)</b>	<b>10,34</b>	<b>2,84</b>
<b>Persistência em 24 meses (n = 8,043)</b>				
Adalimumabe	1655 (40,4)	454,20 (446,17 - 462,22)	9,63	2,58
Etanercepte	1088 (38,9)	436,22 (426,32 - 446,11)	10,94	3,10
Infliximabe	281 (24,4)	369,11 (354,59 - 383,64)	12,54	3,57
<b>Total</b>	<b>3024 (37,6)</b>	<b>435,78 (430,01 - 441,54)</b>	<b>10,58</b>	<b>2,93</b>

IC: intervalo de confiança

Na análise de sensibilidade, a persistência no uso de adalimumabe manteve-se superior à do etanercepte em todos os períodos. Adalimumabe e etanercepte mantiveram sua superioridade sobre o infliximabe em 12, 18 e 24 meses (Tabela 18).

**Tabela 18. Diferenças no tempo médio de persistência na medicação por agente anti-TNF em seis, 12 e 24 meses com análise de sensibilidade pelo propensity score matching.**

Período	Propensity Score Matching					
	ADA vs ETA		ADA vs IFX		ETA vs IFX	
<b>6 meses</b>	-3,49 (-5,20; -1,77)	<b>&lt;0,001</b>	-2,33 (-4,85; 0,19)	0,070	0,49 (-2,12; 3,09)	0,714
<b>12 meses</b>	-7,82 (-12,67; -2,97)	<b>0,002</b>	-15,20 (-22,25; -8,15)	<b>&lt;0,001</b>	-7,64 (-15,10; -0,17)	<b>0,045</b>
<b>18 meses</b>	-13,36 (-22,00; -4,72)	<b>0,002</b>	-35,63 (-48,73; -22,52)	<b>&lt;0,001</b>	-25,17 (-38,46; -11,88)	<b>&lt;0,001</b>
<b>24 meses</b>	-23,80 (-37,15; -10,46)	<b>&lt;0,001</b>	-66,94 (-86,40; -47,48)	<b>&lt;0,001</b>	-45,58 (-65,58; -25,58)	<b>&lt;0,001</b>

ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; IFX = infliximabe.

Em seis meses, os pacientes em uso de ETA tiveram em média -3,49 dias de persistência na medicação em comparação com ADA (segundo biológico versus primeiro biológico).

### 5.3.3. Preditores de não persistência na medicação anti-TNF

Os preditores de não persistência na medicação em todos os períodos foram residir nas regiões Nordeste, Norte e Sudeste do país, maior índice de comorbidade de Charlson, menor idade e uso de etanercepte e infliximabe. O sexo feminino foi um preditor de não persistência na medicação em 12, 18 e 24 meses, e viver na região Centro-Oeste e ter um índice de fragilidade menor foram preditores de não persistência de medicação em 12 e 18 meses (Tabela 19).

**Tabela 19. Preditores de não persistência na medicação em 6, 12, 18 e 24 meses – análise multivariável.**

Variáveis	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)	HR (IC 95%)
<b>Idade</b>	<b>0,997 (0,994 - 0,999)</b>	<b>0,997 (0,995 - 0,999)</b>	<b>0,997 (0,994 - 0,999)</b>	<b>0,996 (0,994 - 0,998)</b>
<b>Sexo</b>				
Masculino	1,000	1,000	1,000	1,000
Feminino	1,077 (0,994 - 1,167)	<b>1,085 (1,025 - 1,148)</b>	<b>1,073 (1,016 - 1,133)</b>	<b>1,080 (1,022 - 1,142)</b>
<b>Região de residência</b>				
Sul	1,000	1,000	1,000	1,000
Sudeste	<b>1,204 (1,062 - 1,366)</b>	<b>1,176 (1,078 - 1,283)</b>	<b>1,110 (1,023 - 1,204)</b>	<b>1,100 (1,012 - 1,195)</b>
Centro Oeste	1,103 (0,915 - 1,329)	<b>1,167 (1,028 - 1,326)</b>	<b>1,127 (1,002 - 1,204)</b>	1,107 (0,984 - 1,247)
Nordeste	<b>2,179 (1,887 - 2,517)</b>	<b>2,058 (1,857 - 2,281)</b>	<b>1,968 (1,785 - 2,169)</b>	<b>1,904 (1,724 - 2,102)</b>
Norte	<b>1,923 (1,569 - 2,358)</b>	<b>1,920 (1,658 - 2,223)</b>	<b>2,091 (1,825 - 2,396)</b>	<b>2,095 (1,814 - 2,420)</b>
<b>Medicamento</b>				
Adalimumabe	1,000	1,000	1,000	1,000
Etanercepte	<b>1,149 (1,051 - 1,256)</b>	<b>1,081 (1,015 - 1,152)</b>	<b>1,071 (1,007 - 1,138)</b>	<b>1,064 (1,001 - 1,132)</b>
Infliximabe	<b>1,264 (1,128 - 1,417)</b>	<b>1,523 (1,408 - 1,647)</b>	<b>1,357 (1,255 - 1,467)</b>	<b>1,395 (1,289 - 1,510)</b>
<b>Índice de Charlson</b>	<b>1,145 (1,099 - 1,193)</b>	<b>1,115 (1,080 - 1,152)</b>	<b>1,119 (1,080 - 1,158)</b>	<b>1,087 (1,051 - 1,123)</b>
<b>Índice de Fragilidade</b>	0,997 (0,993 - 1,001)	<b>0,997 (0,994 - 0,999)</b>	<b>0,997 (0,994 - 0,999)</b>	0,997 (0,994 - 1,000)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; 1,000 = categoria de referência.

### 5.3.4. Custos médios com agentes anti-TNF e custos totais

Em geral, os custos médios anuais com agentes anti-TNF foram os principais componentes de custos do tratamento da AP, correspondendo a aproximadamente 90% do total. Os custos médios com agentes anti-TNF foram semelhantes entre adalimumabe, etanercepte e infliximabe para a maioria dos cenários, exceto pelos menores custos com etanercepte versus infliximabe em 12 meses (em indivíduos persistentes) e os menores custos com infliximabe versus adalimumabe e etanercepte em 24 meses (em indivíduos não persistentes). Os custos médios com outros procedimentos ambulatoriais e hospitalares (denominados como *outros custos*) foram maiores em indivíduos em uso de infliximabe em comparação à adalimumabe e etanercepte na maioria dos cenários. Observa-se que pacientes não persistentes apresentam um maior percentual de custos com procedimentos ambulatoriais e hospitalares, enquanto pacientes persistentes apresentam maior percentual de custos com agentes anti-TNF. Os custos com agentes anti-TNF aumentam com o tempo de persistência na medicação, com uma redução percentual dos custos ambulatoriais e hospitalares (Tabela 20).

**Tabela 20. Custos médios com agentes anti-TNF e outros custos ambulatoriais e hospitalares em seis, 12, 18 e 24 meses. Cenários por pacientes persistentes e não persistentes e por anti-TNF em uso no início do acompanhamento.**

Cenários		Medicamento	Custos com Anti-TNF (A)			Outros custos (B)			Proporção A/(A+B)
			Média	DP	p	Média	DP	p	
6 meses	Persistente	ADA	4450,29	1505,25		236,06	741,14		95,0%
		ETA	4364,84	1775,66	=	231,66	838,42	*	95,0%
		IFX	4418,60	2055,09		350,22	893,12		92,7%
	Não persistente	ADA	2360,46	1505,49		697,65	1390,66		77,2%
		ETA	2371,69	1734,97	=	626,02	1322,68	*	79,1%
		IFX	2474,92	1763,81		890,70	1464,04		73,5%
12 meses	Persistente	ADA	9702,94	2903,52		297,41	1055,56		97,0%
		ETA	9549,29	3253,01	**	305,52	1500,35	*	96,9%
		IFX	9994,94	3634,45		455,64	1279,18		95,6%
	Não persistente	ADA	5685,05	3312,27		1179,78	2522,99		82,8%
		ETA	5569,21	3523,17	=	1082,86	2375,54	*	83,7%
		IFX	5926,34	2964,32		1446,06	2675,64		80,4%
18 meses	Persistente	ADA	15761,81	3699,32		326,38	1170,94		98,0%
		ETA	15546,56	4625,55	=	312,57	1272,07	=	98,0%
		IFX	15882,59	4751,33		447,24	1367,70		97,3%
	Não persistente	ADA	9551,07	5525,36		1750,25	3735,44		84,5%
		ETA	9262,80	5505,30	=	1608,18	3558,16	*	85,2%
		IFX	9197,54	5999,21		2204,36	4021,46		80,7%
24 meses	Persistente	ADA	22140,92	4767,86		350,92	1342,96		98,4%
		ETA	21934,48	6201,18	=	367,38	1441,74	=	98,4%
		IFX	22306,68	6281,92		480,96	1472,22		97,9%
	Não persistente	ADA	13705,02	7632,72		2311,44	4968,82		85,6%
		ETA	13100,28	7576,78	*	2149,02	4821,68	*	85,9%
		IFX	12651,22	8038,22		2901,26	5391,28		81,3%

\* Adalimumabe vs Infliximabe / Etanercepte vs Infliximabe < 0,05

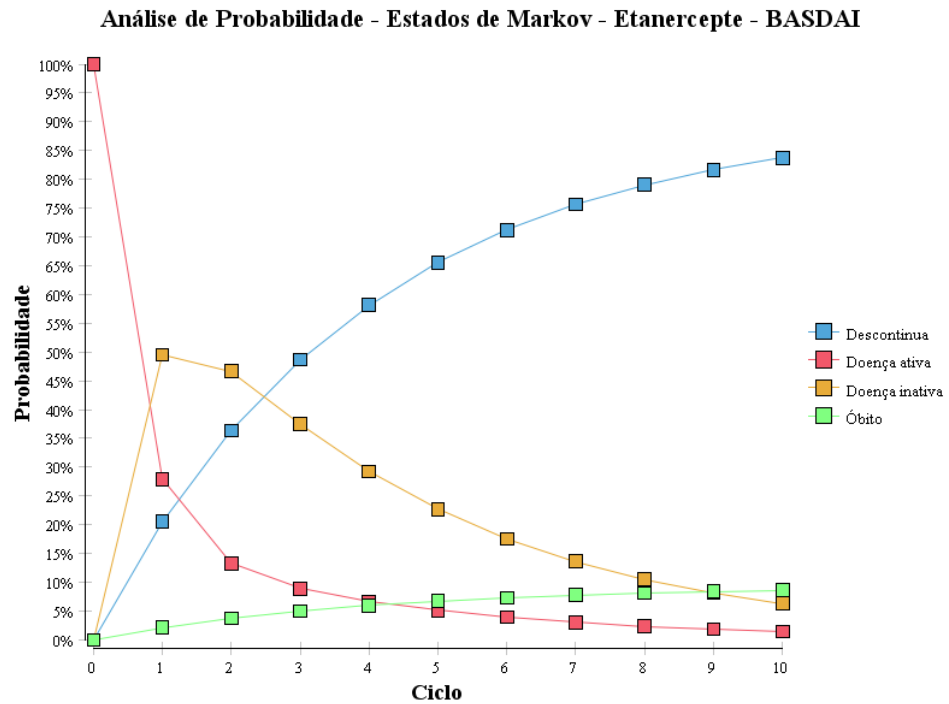
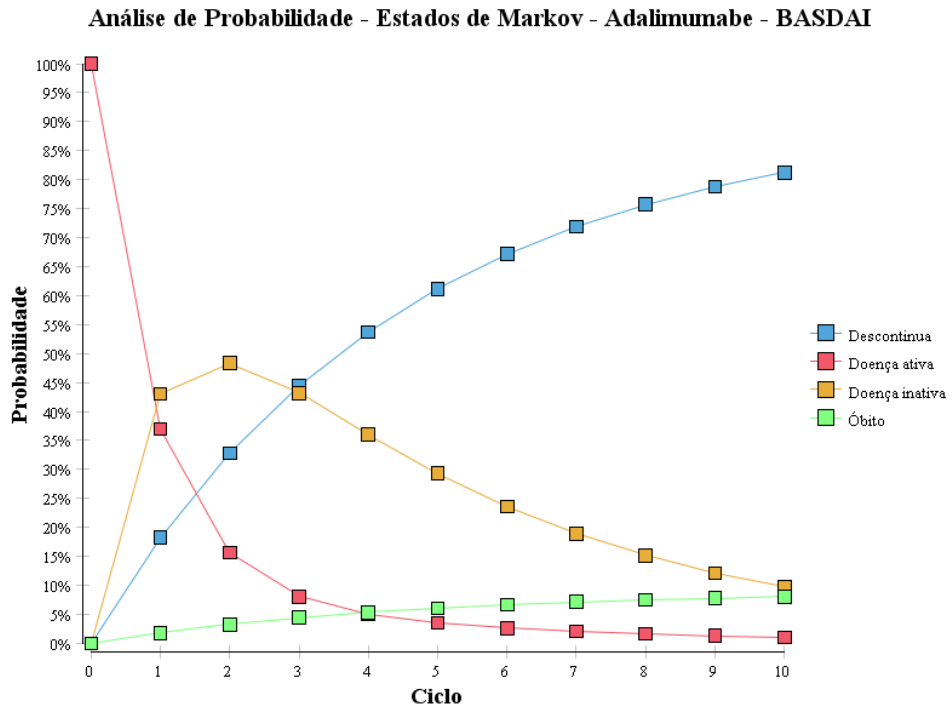
\*\* Etanercepte vs Infliximabe < 0,05

#### 5.4. Custo-utilidade para adalimumabe versus etanercepte

##### 5.4.1. Evolução da coorte hipotética construída pelo modelo de Markov

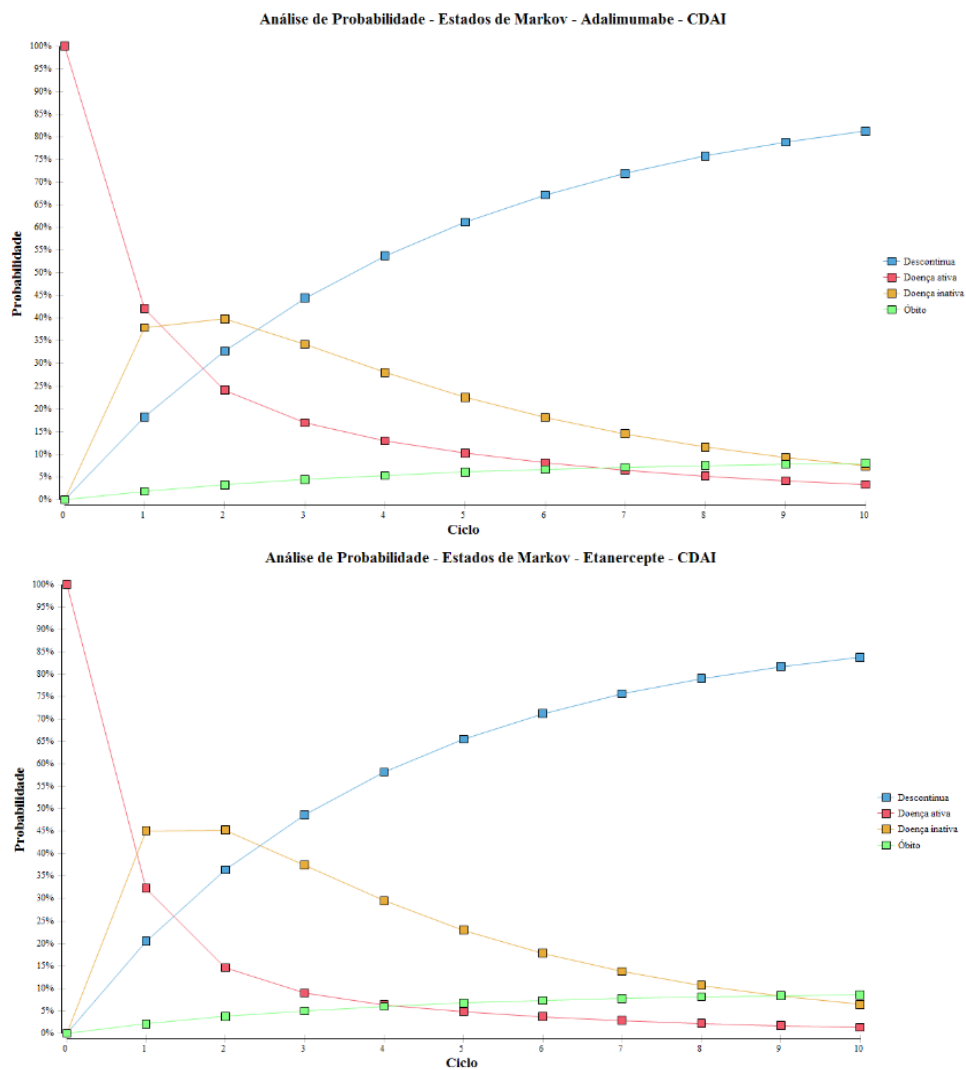
Nos cenários em que o BASDAI foi utilizado para definir os estados de saúde, todos os pacientes iniciaram o acompanhamento no estado de saúde de “doença ativa”. Após cinco anos

de acompanhamento (10 ciclos semestrais), observou-se que 81,2% dos pacientes em uso de adalimumabe e 83,7% em uso de etanercepte descontinuaram a terapia. A porcentagem cumulativa de óbitos foi de 8,0% em adalimumabe e de 8,6% em etanercepte ao final dos cinco anos (Figura 10).



**Figura 10. Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo BASDAI.**  
Acima: adalimumabe. Abaixo: etanercepte.

Esse padrão também foi observado para os cenários em que os estados de saúde foram definidos pelo CDAI, em que a porcentagem cumulativa de descontinuação e óbitos foram iguais as observadas nos cenários definidos pelo BASDAI, com pequena variação nos estados de atividade leve ou remissão (doença inativa) e atividade moderada a alta (doença ativa) (Figura 11).



**Figura 11. Proporção de pacientes em estados de Markov por ciclo de acordo com as probabilidades de transição definidas pelo CDAI.**

Acima: adalimumabe. Abaixo: etanercepte.

#### 5.4.2. Análise de custo-utilidade

O etanercepte apresentou menor custo de tratamento e uma melhor relação de custo utilidade (RCU) em todos os cenários avaliados. Entretanto, a diferença na RCU é pequena para um horizonte temporal de cinco anos, variando entre cerca de \$100,00 e \$ 200,00 (cenários 1 e 4). Nos cenários definidos pelo CDAI, etanercepte domina adalimumabe, pois apresenta também melhor utilidade (diferença próxima de zero) (Tabela 23; APÊNDICE B - Figura suplementar 3). Nos cenários definidos pelo BASDAI, adalimumabe apresenta uma razão de custo utilidade incremental (RCUI) de \$ 13.035,51 considerando os custos com anti-TNF, e de \$ 16.426,39, considerando os custos totais com o tratamento, ao final dos cinco anos de acompanhamento (Tabela 21).

**Tabela 21. Resultados da análise de custo-utilidade por cenários.**

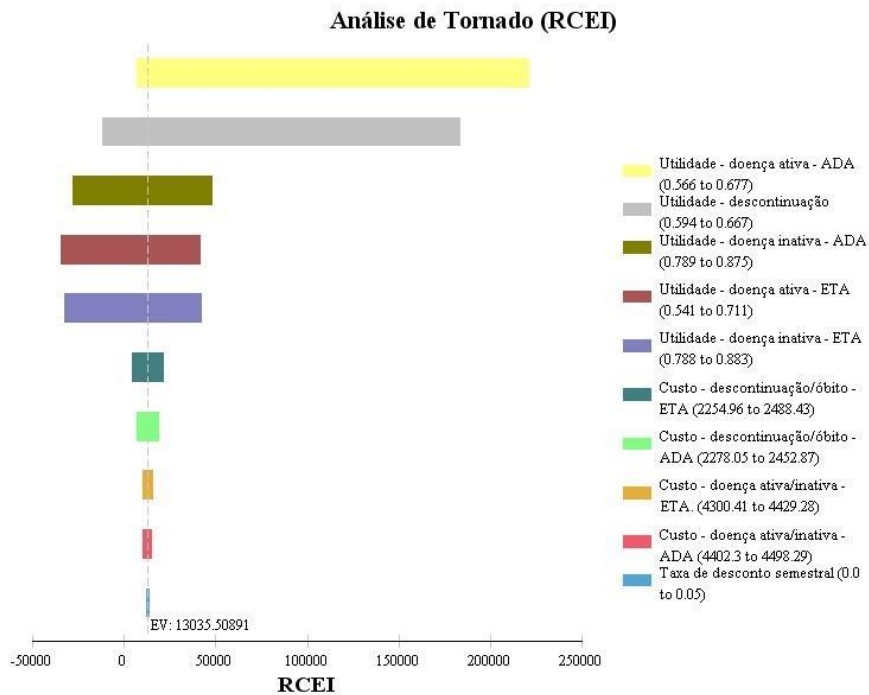
<b>Cenário 1: BASDAI - Custos com agentes anti-TNF</b>						
<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Utilidade</b>	<b>Utilidade incremental</b>	<b>RCU</b>	<b>RCUI</b>
<b>Etanercepte</b>	27.728,90		5,78		4.796,83	
<b>Adalimumabe</b>	28.681,63	952,73	5,85	0,07	4.899,70	13.035,51
<b>Cenário 2: BASDAI - Custos Totais</b>						
<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Utilidade</b>	<b>Utilidade incremental</b>	<b>RCU</b>	<b>RCUI</b>
<b>Etanercepte</b>	31.948,29		5,78		5.526,75	
<b>Adalimumabe</b>	33.148,85	1.200,56	5,85	0,07	5.662,83	16.426,39
<b>Cenário 3: CDAI - Custos com agentes anti-TNF</b>						
<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Utilidade</b>	<b>Utilidade incremental</b>	<b>RCU</b>	<b>RCUI</b>
<b>Etanercepte</b>	27.728,90		5,80		4.779,34	
<b>Adalimumabe</b>	28.681,63	952,73	5,80	-0,001	4.947,00	Dominado
<b>Cenário 4: CDAI - Custos Totais</b>						
<b>Medicamento</b>	<b>Custo</b>	<b>Custo incremental</b>	<b>Utilidade</b>	<b>Utilidade incremental</b>	<b>RCU</b>	<b>RCUI</b>
<b>Etanercepte</b>	31.948,29		5,80		5.506,59	
<b>Adalimumabe</b>	33.148,85	1.200,56	5,80	-0,001	5.717,50	Dominado

Custos em dólar por poder de paridade de compra (\$).

Considerando uma disponibilidade a pagar de um produto interno bruto (PIB) por habitante (per capita) do Brasil em 2017, de \$ 15.464,00, temos que adalimumabe somente se torna uma alternativa custo efetiva no cenário 1. Nos três demais cenários, etanercepte é o medicamento mais custo efetivo.

### 5.4.3. Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade univariada nos cenários definidos pelo BASDAI (cenários 1 e 2), observa-se que as variações dos parâmetros de utilidade são os que mais impactaram a RCUI entre os medicamentos sem, entretanto, alterar a alternativa mais custo-efetiva. Considerando uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita* (\$ 15.646,00), somente as variáveis de “custo com adalimumabe em pacientes que descontinuaram” e “custos com etanercepte (descontinuação ou em doença ativa/inativa)” alteram a opção mais custo-efetiva no cenário 1 (Figura 12). No cenário 2, as variáveis de “custo com etanercepte (descontinuação ou em doença ativa/inativa)”, de “custos com adalimumabe (descontinuação ou em doença ativa/inativa)” e “taxa de desconto” alteraram a opção mais custo efetiva para adalimumabe (APÊNDICE B - Figura Suplementar 4)

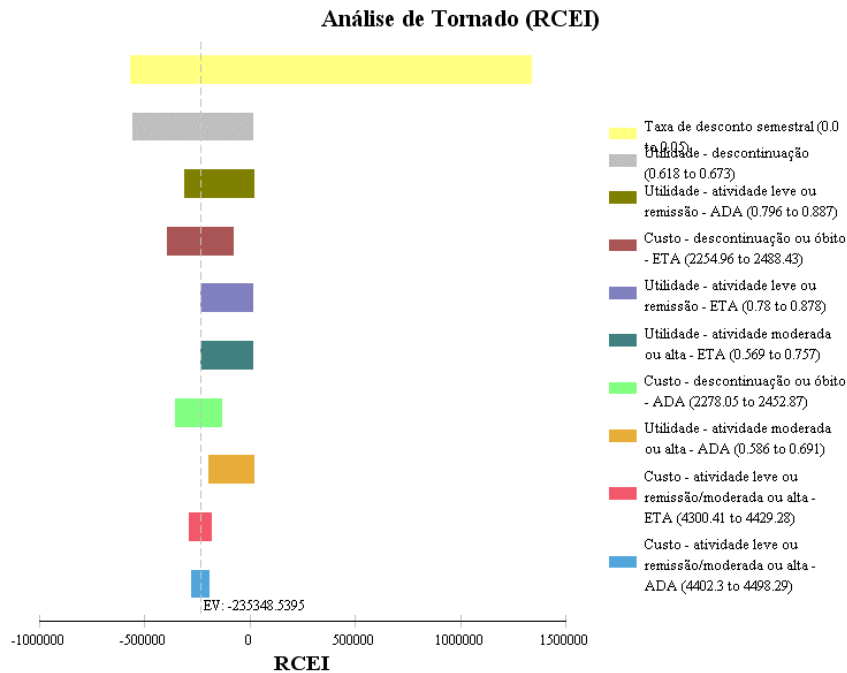


**Figura 12. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – Cenário 1 (BASDAI – custo com anti-TNF).**

Na análise de sensibilidade univariada nos cenários definidos pelo CDAI (cenários 3 e 4), observou-se que a variação do parâmetro de taxa de desconto é o que mais impacta na RCUI

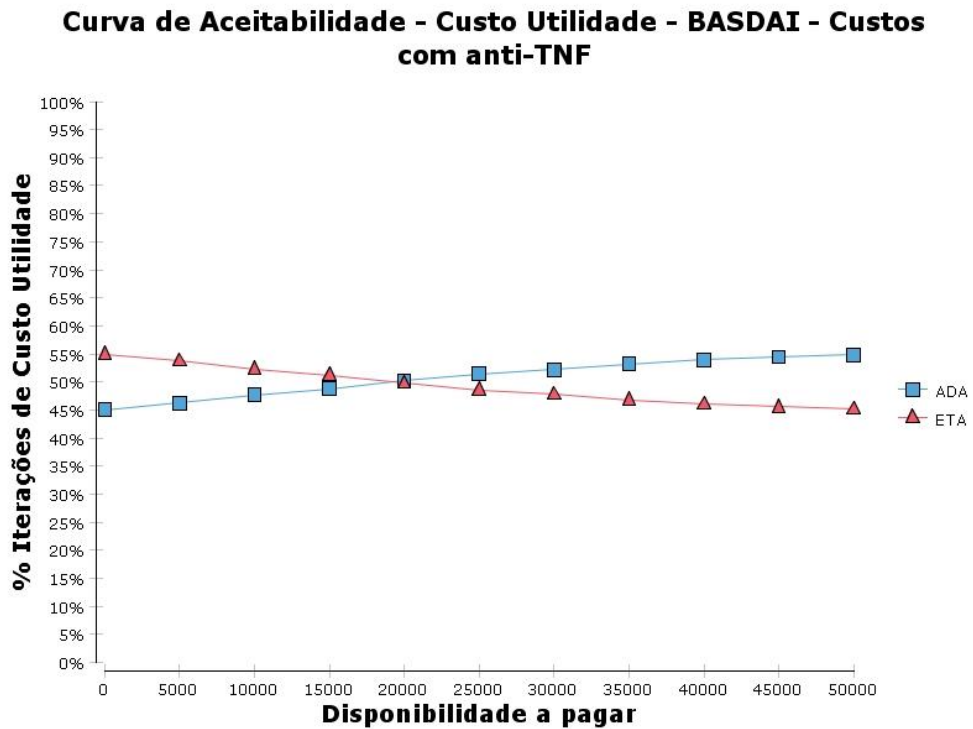


entre os medicamentos. Considerando uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita* (\$ 15.464,00), em todos os cenários adalimumabe permanece dominado por etanercepte (Figura 13; APÊNDICE B - Figura suplementar 4).



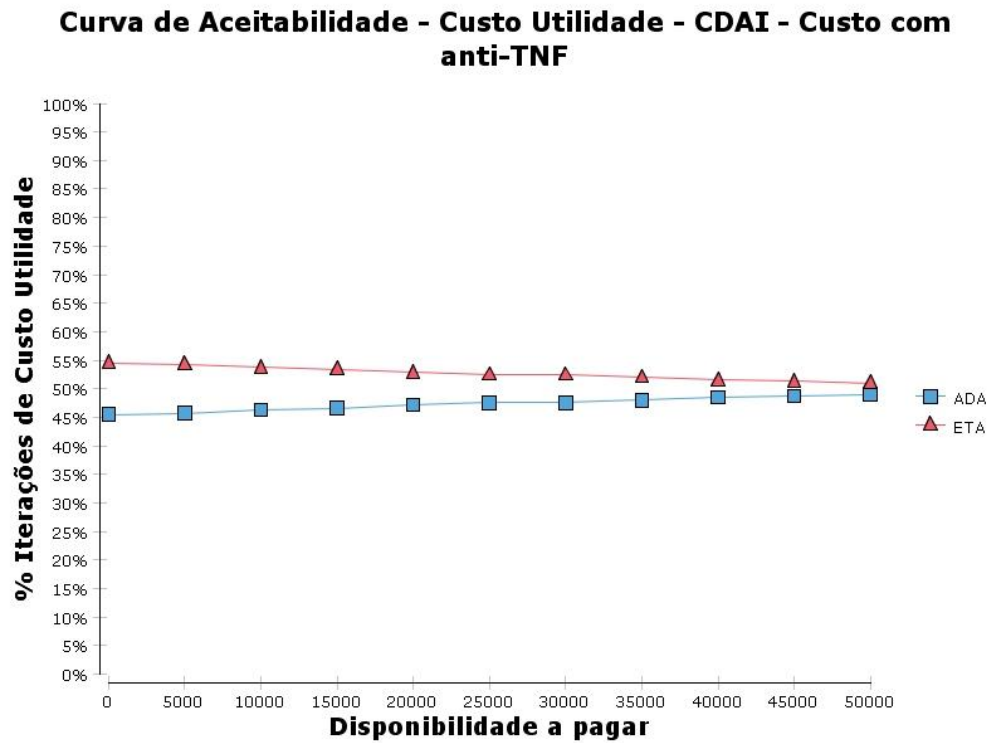
**Figura 13. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – Cenário 3 (CDAI – custos com anti-TNF).**

Na análise de sensibilidade probabilística, etanercepte inicia como a alternativa mais custo efetiva e, a partir de uma disponibilidade a pagar de \$ 20.000,00, adalimumabe passa a ser a alternativa mais custo efetiva nos cenários 1 e 2, os quais foram muito similares (Figura 14 e APÊNDICE B - Figura Suplementar 5).



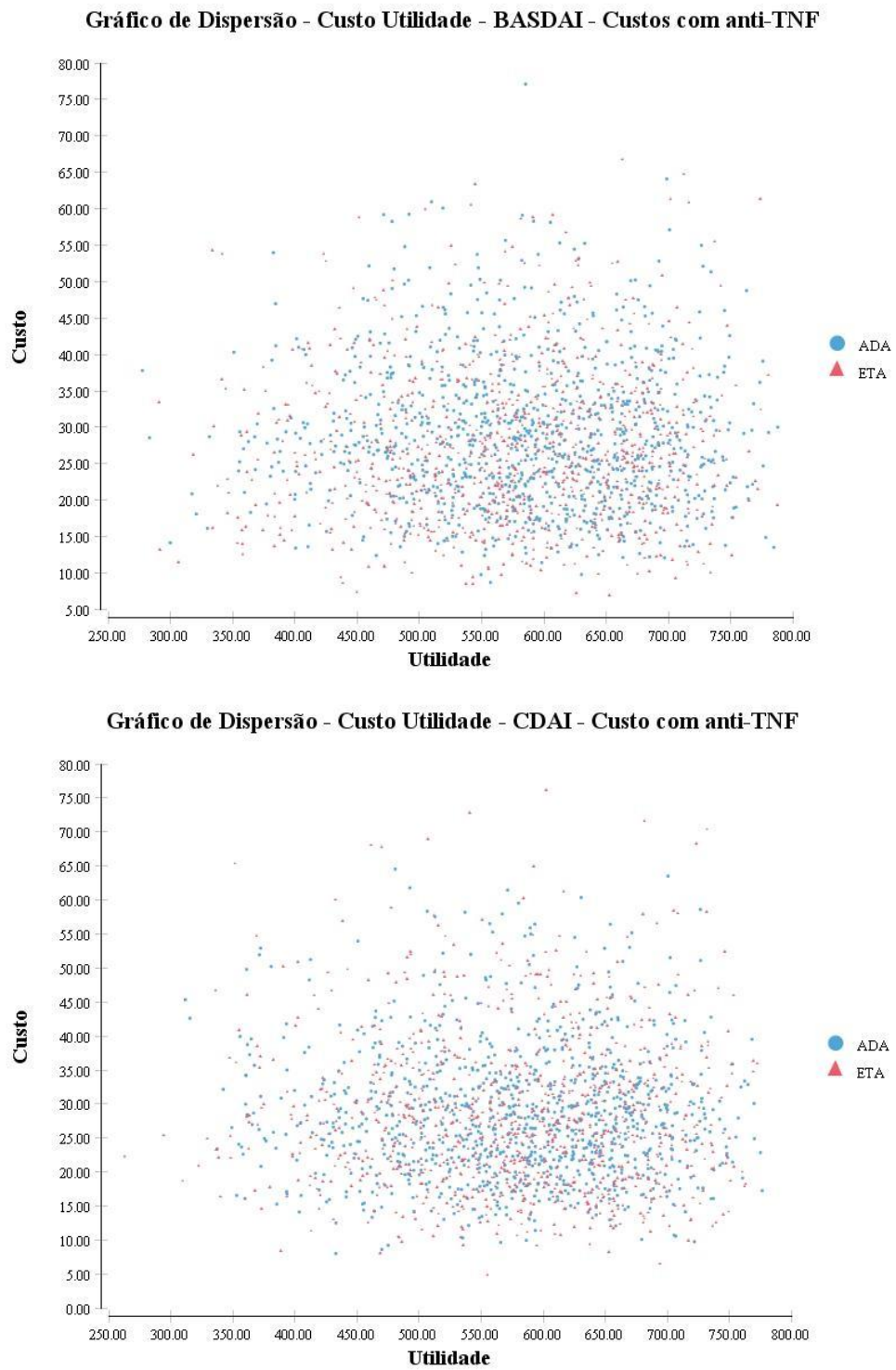
**Figura 14. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – Cenário 1**

Nos cenários definidos pelo CDAI, observa-se que etanercepte permanece como a alternativa mais custo efetiva mesmo em uma disponibilidade a pagar superior a três PIB *per capita*. Assim, é possível observar que os resultados na análise probabilística reforçam os resultados da análise determinística, em que nos cenários definidos pelo BASDAI, a disponibilidade a pagar pode alterar a alternativa mais custo efetiva, enquanto nos cenários definidos pelo CDAI, etanercepte permanece como a alternativa mais custo efetiva (Figura 15 e APÊNDICE B - Figura Suplementar 5).



**Figura 15. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – Cenário 3**

Entretanto, ao se observar o gráfico de dispersão de custo utilidade, verifica-se que as alternativas se equivalem na maioria dos resultados. Nesse sentido, ambas as alternativas podem ser consideradas custo efetivas, a depender da resposta do paciente, a qual inclui variações individuais, e da variação nos custos do tratamento. Assim, observa-se que, mesmo em cenários em que o etanercepte domina o adalimumabe, as diferenças entre as alternativas ao longo de cinco anos de acompanhamento não são substanciais (Figura 16; APÊNDICE B - Figura complementar 6).



**Figura 16. Gráficos de dispersão por custos e utilidades na análise de sensibilidade probabilística. Acima: cenário 1; abaixo: cenário 3.**

## 6. DISCUSSAO

O presente trabalho respondeu à quatro objetivos específicos propostos: 1) uma avaliação de serviços, que demonstrou o tempo médio gasto entre a prescrição médica e a dispensação de medicamentos; 2) uma avaliação comparativa, que demonstrou a efetividade e a segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe; 3) uma segunda avaliação comparativa, onde foi verificada a persistência no tratamento e descrito os custos associados ao tratamento com estes medicamentos e, por fim; 4) uma avaliação da razão de custo-utilidade entre os medicamentos adalimumabe e etanercepte para o tratamento da AP no SUS.

Os resultados da avaliação de serviços apresentaram uma visão geral dos processos administrativos para solicitação de medicamentos para o tratamento da AP no CEAF junto à SRS de Belo Horizonte no período entre novembro de 2014 e dezembro de 2016. Também demonstraram o tempo médio e mediano da solicitação ao fornecimento desses medicamentos.

Foram analisados 218 processos administrativos que continham a solicitação de 250 medicamentos. Adalimumabe foi o anti-TNF mais solicitado, seguido por etanercepte. Esse perfil de utilização de anti-TNF é consistente com a literatura, em que adalimumabe tem sido o medicamento mais comumente utilizado no tratamento da AP e de outras doenças reumáticas no Brasil (DA SILVA et al, 2018; ACURCIO et al, 2016; DOS SANTOS et al, 2016).

A maior frequência de solicitações foi proveniente de médicos reumatologistas, e está em consonância com o PCDT da AP. Este PCDT recomenda que os indivíduos com AP sejam atendidos por equipe em serviço especializado, que conte com reumatologista, para seu adequado diagnóstico, inclusão no tratamento e acompanhamento (BRASIL, 2017). De acordo com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR), os reumatologistas são os especialistas que devem prioritariamente tratar as manifestações musculoesqueléticas de pacientes com AP, e na presença de envolvimento cutâneo clinicamente significativo, um reumatologista e um dermatologista devem colaborar no diagnóstico e gestão do tratamento (GOSSEC et al, 2016).

Entretanto, observa-se que existem dificuldades no encaminhamento precoce do paciente aos médicos especialistas pelos médicos da atenção primária, principalmente para pacientes de cidades pequenas do interior, bem como na manutenção do acompanhamento e gestão do tratamento dos pacientes após o encaminhamento. Esta dificuldade pode impactar no tempo até o correto diagnóstico da doença, associado ao tempo gasto para o fornecimento dos medicamentos pelo SUS (SILVA et al, 2017).

Recomendações e diretrizes clínicas assinalam que o atraso no diagnóstico é um grande desafio que precisa ser abordado, pois impacta negativamente o resultado do tratamento, sendo que estratégias que promovem o encaminhamento precoce e reduzem os atrasos no diagnóstico e no tratamento da artrite inflamatória têm sido propostas (SØRENSEN & HETLAND, 2015). Este é um problema que tem sido enfrentado no Brasil e um dos desafios encontrados está na concentração dos médicos reumatologias nas grandes cidades e na baixa disponibilidade de médicos reumatologistas no SUS (ALBUQUERQUE & SANTOS-NETO, 2017).

Apesar do grande aumento da formação de reumatologistas nas residências médicas nos últimos anos, o provimento desses especialistas no SUS é inferior ao da iniciativa privada e muito aquém do recomendado em outros países. Internacionalmente, apontam-se proporções ideais entre 52.000 e 85.000 habitantes por reumatologista. Em 2013, o Brasil tinha razão aproximada de 118.000 habitantes por reumatologista, sendo que, no SUS, essa proporção superava os 400.000 usuários por reumatologista. Portanto, o SUS tem-se demonstrado pouco eficiente em reter um número suficiente desses especialistas, que posteriormente à residência médica migram para o mercado privado (ALBUQUERQUE & SANTOS-NETO, 2017).

Neste estudo, o tempo mediano entre a prescrição médica e a primeira dispensação do medicamento foi de aproximadamente dois meses (66 dias). Este intervalo de tempo pode ser essencial no tratamento das doenças reumáticas, principalmente quando o paciente está sem tratamento atual ou iniciará o seu primeiro tratamento medicamentoso para a doença. Uma revisão sistemática demonstrou que a duração prolongada dos sintomas das doenças reumáticas sem o uso de MMCD está associada à progressão radiográfica e menor chance de remissão

sustentada (VAN NIES et al, 2014). Assim, observa-se que o tratamento precoce em doenças reumáticas pode estar associado à melhores resultados clínicos (RAZA et al, 2015; VAN NIES et al, 2014). Isso foi coerente com a observação, neste estudo, de que pacientes que tiveram um maior tempo entre a solicitação do medicamento e o seu fornecimento apresentaram menor persistência no tratamento em 12 meses.

Foi identificado que a maior parte das solicitações foi oriunda de consultórios particulares, seguido por hospitais. A maioria dos estabelecimentos solicitantes eram privados e não atendiam ao SUS. Esses dados refletem o perfil das prescrições dos medicamentos de alto custo oferecidos pelo SUS. Ressalta-se que a SRS de Belo Horizonte é a maior do Estado e está localizada em uma área central e metropolitana. Nesse sentido, a grande quantidade de solicitações provenientes de consultórios e clínicas particulares, centros especializados e hospitais pode ser esperada, e demonstra a necessidade de um acompanhamento médico especializado do paciente. Além disso, a grande maioria dos profissionais especialistas estão localizados nas grandes cidades, como Contagem e, principalmente, Belo Horizonte.

Um recente estudo conduzido em pacientes com AP em uso de medicamentos biológicos atendidos na SRS de Belo Horizonte, demonstrou que a maior parte dos pacientes em uso desses medicamentos possuíam, ao menos, o ensino médio completo (77,5%). Nenhum paciente analfabeto foi avaliado (0%) e, cerca de 11% tinham ensino fundamental incompleto. Isso aponta para uma possível dificuldade de acesso de pacientes com menor escolaridade, o que corrobora a grande frequência de prescrições provenientes de estabelecimentos privados, principalmente consultórios médicos, uma vez que pacientes com maior escolaridade costumam usar mais os serviços privados de saúde (DA SILVA et al, 2018). Portanto, observa-se que desde a atenção básica são identificados lacunas e entraves que dificultam o acesso ao paciente a um adequado acompanhamento em saúde, indo desde o acolhimento na Unidade Básica em Saúde até o fluxo de atendimento de referência e contra referência para a atenção especializada, o que pode dificultar o acesso de pacientes dependentes exclusivamente do SUS (VIEGAS et al, 2015). Assim, os dados do presente estudo apontam para uma possível barreira de acesso aos medicamentos do CEAF para o tratamento da artrite psoriásica, uma vez que a maior parte dos pacientes atendidos pelo CEAF buscaram assistência médica privada, os quais não realizavam atendimentos por meio do SUS e possuíam maior tempo de escolaridade formal.

A maioria dos processos tiveram parecer de deferimento, o que corresponde a processos que apresentavam toda a documentação necessária com os exames obrigatórios para a avaliação e deferimento dos processos. Nesse sentido, ressalta-se a importância do correto preenchimento e do cumprimento dos requisitos legais para que o processo seja deferido. A proporção de deferimento dos processos para a AP foi maior do que a observada para a doença de Alzheimer e semelhante a observada para a transplante renal (ALMEIDA-BRASIL et al, 2016; ALMEIDA et al, 2008).

A conscientização do médico com relação ao cumprimento dos PCDT e o correto preenchimento dos documentos necessários para a abertura do processo aproximam o profissional médico, responsável pela gestão do tratamento, e o Estado, responsável pelo fornecimento dos medicamentos. Uma alternativa que permite esta integração seria a utilização da ferramenta de detalhamento acadêmico, a qual propõe a disseminação e comunicação aos prescritores das normas e diretrizes de funcionamento dos sistemas de saúde. Além disso, é possível ouvir as necessidades, dúvidas e questionamentos do médico, que está no cuidado direto ao paciente em relação as dificuldades encontradas para a solicitação de medicamentos, integrando a clínica e a gestão (COSTA et al, 2016).

Propostas de indicadores para avaliar a capacidade de gestão do CEAF têm sido elaboradas para melhorar os resultados em saúde (ROVER et al, 2017). Nesse sentido, medidas podem ser tomadas para melhorar a eficiência do processo de solicitação de medicamentos no CEAF, com consequente redução do tempo até a dispensação do medicamento. Como sugestão, indicamos na primeira etapa do processo, entre a prescrição médica e a abertura do processo (t0 a t1), a informatização do LME, dos exames e receita médica, com integração ao SiGAF por parte da SES-MG. Assim, o médico poderá encaminhar a solicitação diretamente a Unidade Regional de Saúde responsável pela abertura do processo.

Na etapa do trâmite administrativo (t1 a t8), a mesma sugestão é feita. Se o processo iniciar de forma digital e informatizada, a sequência dos processos pode seguir da mesma forma, sem a



necessidade do uso do processo em papel. Assim, este fluxo resultaria em maior eficiência para o serviço, para o médico e para o paciente. Uma alternativa temporária a esta proposta seria a digitalização dos processos físicos nas Superintendências Regionais de Saúde até à implementação da proposta inicial de informatização.

Por fim, como sugestão na etapa entre o deferimento / autorização de tratamento e a primeira dispensação do medicamento, pode ser útil uma maior integração entre a SES-MG, o paciente e o médico. Nesse sentido, um primeiro passo já foi dado, com o lançamento do aplicativo “MG App” em 2018, disponível para Android e iOS, que tem por objetivo facilitar o acesso a informações e serviços, além de facilitar a resolução de problemas por meio de celulares e outros dispositivos móveis. Nele é possível: a) consultar se o medicamento é disponibilizado pelo SUS em nível estadual; b) permite acompanhar a situação da solicitação de medicamento(s) do CEAF e consultar a disponibilidade do(s) medicamento(s) para dispensação pela Farmácia; c) fazer agendamento de atendimento nas Farmácias das SRS (disponível atualmente para a SRS de Belo Horizonte) (MINAS GERAIS, 2018). Assim, o tempo na última etapa do processo pode ser reduzido e melhorar o acesso à informação aos pacientes.

Como outro desafio, observa-se que o acesso das populações a medicamentos é organizado principalmente por meio de abordagens fragmentadas, geralmente verticais e focadas na oferta de produtos, não relacionadas à questão mais ampla do acesso a serviços e intervenções de saúde (BIGDELI et al, 2013). Neste caso, são necessárias alternativas para melhorar a articulação em rede no serviço de saúde. Uma proposta é a aproximação do farmacêutico ao paciente e ao médico com a finalidade qualificar as informações sobre o acesso aos medicamentos, com impacto na qualidade e eficiência dos serviços de saúde, além de auxiliar na farmacoterapia, a qual possibilita uma melhora nos resultados de adesão, efetividade e segurança para o paciente (MORROW, 2015).

Nesse contexto, a Farmácia Clínica tem se expandido e o farmacêutico clínico tem se tornado um profissional apto a preencher essa lacuna entre o médico e o paciente. Essa integração do farmacêutico clínico a equipe de saúde tem o potencial de melhorar os desfechos em saúde para o paciente e reduzir os custos na assistência a saúde, devido a ocupar um espaço de fundamental

importância na orientação e seguimento farmacoterapêutico dos pacientes, garantindo maior eficiência na gestão do tratamento (FRANCIS & ABRAHAM, 2014). No Brasil, observa-se que, apesar das barreiras iniciais para a inserção do profissional farmacêutico na equipe multidisciplinar de saúde, a atuação clínica do farmacêutico tem apresentado papel relevante na redução de problemas relacionados a medicamentos e na melhoria da qualidade das prescrições médicas. A atuação do farmacêutico reduz significativamente a falta de medicamentos, melhora da qualidade da prescrição (com aumento do número de prescrições atendidas) e reduz o número de medicamentos prescritos entre os pacientes em seguimento farmacoterapêutico. Portanto, o farmacêutico clínico contribui efetivamente para o acesso e a promoção do uso racional de medicamentos (MELO & CASTRO, 2017).

Essas ações são particularmente importantes diante dos resultados de efetividade e de persistência alcançados com o uso de agentes anti-TNF na população brasileira. Na coorte prospectiva, boa resposta clínica foi alcançada por 61,8% dos pacientes em seis meses e 63,7% em 12 meses pelo BASDAI, e 50,0% em seis meses e 51,5% em 12 meses pelo CDAI, considerando a primeira linha de tratamento. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os medicamentos para os desfechos de efetividade pelo BASDAI e CDAI em seis e 12 meses de acompanhamento.

Esses achados confirmam os resultados de estudos observacionais prévios, os quais não observaram diferenças na efetividade de adalimumabe, etanercepte e infliximabe para os desfechos de artrite periférica (AALTONEN et al., 2017; FÉNIX-CABALLERO et al., 2013). A Sociedade Brasileira de Reumatologia também declara que infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe apresentam eficácia semelhante com base em resultados de estudos publicados (CARNEIRO et al., 2013).

Apesar dos avanços alcançados com a incorporação dos agentes anti-TNF, observa-se que persiste uma lacuna na efetividade do tratamento que ainda não foi suprida pelo uso desses medicamentos. Novas abordagens terapêuticas podem ser implementadas, incluindo medidas de suporte, como o acompanhamento por equipe multidisciplinar, já observado para outras doenças reumáticas como gota e osteoartrite (GOLDFIEN et al., 2014; MARRA et al., 2014).

Outra abordagem importante é uma avaliação mais rigorosa do tratamento, possibilitando melhores resultados de efetividade e um controle otimizado da AP (O'DWYER et al., 2017; GOSSEC et al., 2016). Além disso, novos medicamentos biológicos com mecanismos de ação diferentes têm sido estudados e empregados na prática clínica (HER & KAVANAUGH, 2015), incluindo a incorporação de secuquinumabe, um inibidor da interleucina-17, o qual deverá ser disponibilizado pelo SUS a partir de 2019 (BRASIL, 2019).

Infliximabe foi identificado como um preditor de não efetividade pelo CDAI e BASDAI. Pacientes em uso de infliximabe nesta coorte tiveram maior uso prévio de anti-TNF, de forma significativa, em comparação com pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte. Nesse sentido, foi observado que esses pacientes, quando em segunda linha de tratamento, apresentam menor efetividade em comparação com a primeira linha de tratamento. Aaltonen et al. (2017) demonstraram que pacientes em uso do primeiro anti-TNF apresentam uma melhor resposta (68%) ao tratamento em seis meses, comparado com pacientes que estão em uso do segundo ou terceiro anti-TNF (37%). Essa informação fortalece a hipótese de menor efetividade observada para infliximabe decorrente de sua menor utilização como o medicamento de primeira escolha entre os anti-TNF- $\alpha$  no Brasil.

Pior qualidade de vida dos pacientes na linha de base foi um preditor de não efetividade pelo CDAI. A AP é uma doença associada a um decréscimo da qualidade de vida e que ocasiona morbidade psicossocial, devido a problemas emocionais como estresse, ansiedade ou depressão, estigma, além de desconforto físico (CARNEIRO et al., 2017). O controle destes problemas pode ocasionar um maior controle da doença e facilitar o alcance da efetividade do tratamento, conforme observado em pacientes com AR (AZEVEDO et al., 2015; MATCHAM et al., 2014). Além disso, etanercepte tem demonstrado ser capaz de diminuir os níveis de ansiedade e de depressão em modelos animais, o que pode contribuir para melhor qualidade de vida e controle da doença (BAYRAMGÜRLER et al., 2013; KRÜGEL et al., 2013).

Foi identificado que, em geral, os estudos não avaliam o uso de AINEs e a presença de comorbidades como preditores de boa resposta clínica no tratamento com agentes biológicos na AP. O uso de AINEs está indicado no controle de sinais e sintomas da AP, não tendo

resultados efetivos na progressão da doença (OLIVIERI et al., 2012). Nesse sentido, o uso concomitante de AINEs em pacientes em uso de MMCD sintéticos ou biológicos podem indicar que o tratamento com os MMCDs pode não estar sendo efetivo no controle dos sinais e sintomas da AP. A presença de comorbidades foi identificada como um preditor de não persistência no tratamento com agentes biológicos, o que sugere, indiretamente, que esse preditor está associado a piores resultados de efetividade no tratamento (SAAD et al., 2009).

As infecções foram os eventos adversos frequentemente observados, incluindo infecções graves como herpes. Entretanto, nenhum caso de tuberculose foi identificado. Minozzi et al. (2016) demonstraram em uma revisão sistemática que o uso dos medicamentos anti-TNF- $\alpha$  aumenta o risco de infecções em 20% e de infecções graves em 40%. Dor de cabeça, reação no local da aplicação, astenia, gripe e alopecia também foram reações adversas comuns. A reação no local da aplicação estava relacionada principalmente a etanercepte e infliximabe. No geral, os medicamentos anti-TNF foram bem tolerados. Segundo Lemos e colaboradores (2014), o seu uso pode ser considerado seguro e os eventos adversos são gerenciáveis (LEMOS et al., 2014).

Em geral, a persistência ao tratamento com os agentes anti-TNF observada neste estudo foi inferior àquela em outros países no mundo. Na Finlândia, foi descrita uma persistência na medicação de 90% nos primeiros seis meses, 80% em um ano e 72% em 24 meses (AALTONEN et al, 2017). Nos Estados Unidos, a persistência no uso de agentes anti-TNF foi de 61% no primeiro ano (ANGHEL et al, 2018). No Reino Unido, essa proporção atingiu 79% em um ano e 73% em 24 meses (STOBER et al, 2018). A persistência em um ano na Dinamarca (57%) foi a mais próxima da encontrada no Brasil, mas ainda superior (GLINTBORG et al., 2011).

Outros estudos, com maior tempo de acompanhamento, foram realizados na Europa. Na Hungria foi descrita uma persistência de 73,3% no primeiro ano, de 60,2% no segundo ano e de 50,8% no terceiro ano em pacientes com AP (POGÁCSÁS et al., 2017). Na Espanha, foi observada uma persistência ao tratamento de 58,6% em dois anos, 35,2% em quatro anos, 19,2% em seis anos, 13,6% em oito anos e 6,7% em 10 anos (FLOURI et al., 2018). No Reino

Unido, a persistência foi de 61% em três anos, 47% em cinco anos e de 33% em oito anos (FAGERLI et al., 2018).

Observa-se uma grande diferença na persistência da medicação comparando o Brasil a outros países da Europa. Isso pode ser explicado por diferenças metodológicas entre os estudos, além de diferenças com relação à organização e acesso aos serviços de saúde, decorrentes de inequidades regionais.

Isso é corroborado pela menor persistência na medicação observada nas regiões Norte e Nordeste, com piores indicadores econômicos e sociais, em contraste com a maior persistência na região Sul e Sudeste, com melhores indicadores econômicos e sociais. No Brasil, o acesso aos serviços de saúde é fortemente influenciado pela condição social das pessoas, pela oferta de serviços suplementares de saúde e pelo local onde reside (MACINKO & LIMA-COSTA, 2012; TRAVASSOS et al, 2006). Apesar disso, melhorias no acesso nas regiões Norte e Nordeste já são observadas nos últimos anos (ALBUQUERQUE et al., 2017; MACINKO & LIMA-COSTA, 2012).

Outra possível explicação para menor persistência poderia ser a resposta ao tratamento com os agentes anti-TNF observada na população brasileira, pois cerca de 50% dos pacientes em uso desses medicamentos atingiram uma boa resposta clínica em seis meses pelo BASDAI e CDAI. Portanto, metade dos pacientes não apresentaram resposta satisfatória ao tratamento com os agentes anti-TNF no Brasil (DA SILVA et al., 2018). Estudos observacionais tem relatado que a perda ou falta de efetividade e a segurança têm sido as principais causas da troca ou descontinuação dos agentes anti-TNF (AALTONEN et al, 2017; WARREN et al., 2015; CARRASCOSA et al., 2014).

Pacientes em uso de infliximabe apresentaram menor persistência na medicação em comparação com adalimumabe e etanercepte. Saad e colaboradores demonstraram em um estudo no Reino Unido que pacientes recebendo infliximabe obtiveram menor remissão da doença avaliada pelo escore de atividade da doença 28 (DAS28) em seis, 12 e 18 meses (19,7%,

28,9% e 26,9%), comparado com etanercepte (30,9%, 37,3% e 36,5%) e adalimumabe (30,1%, 45,1% e 41,5%), sem ter sido verificada diferença entre eles na resposta aos critérios EULAR (European League Against Rheumatism) (SAAD et al., 2010).

Outros fatores que podem influenciar a resposta ao tratamento são a imunogenicidade e a preferências dos pacientes no tratamento em relação à adesão, as quais estão associadas à redução da resposta clínica (THOMAS et al., 2015; MALAVIYA et al., 2012). Com relação à adesão, observa-se que os pacientes preferem a forma de administração subcutânea em detrimento da intravenosa e a administração domiciliar ao invés da hospitalar. Além disso, os pacientes preferem medicamentos auto-injetáveis (MALAVIYA et al., 2012). Esses fatores podem contribuir para uma menor persistência com o uso de infliximabe, o qual tem sido descrito na literatura como um preditor de não persistência (FAGERLI et al., 2018; AALTONEN et al, 2017 GLINTBORG et al., 2011).

Neste estudo, o custo com agentes anti-TNF correspondeu a aproximadamente 90% do custo total do tratamento. Observou-se que pacientes não persistentes na terapia biológica tendem a utilizar mais outros procedimentos ambulatoriais e hospitalares, como internações e cirurgias. Uma recente revisão sistemática demonstrou que a AP está associada a uma carga econômica significativa e que as terapias biológicas contribuem significativamente para esses custos, sendo seu principal componente (D'ANGIOLELLA et al., 2018).

Observou-se que os custos com agentes anti-TNF foram muito similares entre os medicamentos estudados. Além disso, menor custo foi observado com o uso de etanercepte em pacientes persistentes em 12 meses e em pacientes não persistentes em 24 meses, comparado a infliximabe. Adalimumabe também apresentou menor custo em comparação com infliximabe para pacientes persistentes em 12 meses. Para outros custos que não com agentes anti-TNF, observou-se que pacientes em uso de infliximabe tiveram maior custo em comparação com adalimumabe e etanercepte na maioria dos cenários. Entretanto, esses pacientes apresentaram maior índice de internações prévias e comorbidades na linha de base, o que ajuda a explicar este resultado.

Outros estudos com diferentes populações utilizando agentes anti-TNF demonstraram um padrão de custos anuais médios mais altos com o infliximabe, seguido de etanercepte e adalimumabe, os quais se revezam como alternativa menos onerosa a depender do país analisado e do ano do estudo (BUCHANAN et al., 2018; YANG et al., 2016; GU et al., 2016; CAWSON et al., 2014; BONAFEDE et al., 2012; RODGERS et al., 2011; BRAVO VERGEL et al., 2007). Considerando estudos realizados no mesmo período, identificou-se que os custos anuais com agentes anti-TNF no Brasil foram similares ao descritos no Reino Unido e maiores em comparação aos Estados Unidos (GU et al., 2016; CAWSON et al., 2014).

Em geral, verifica-se que os custos com o tratamento da AP são variáveis e dependem da perspectiva adotada, do ano do estudo e do país analisado (CORTESE et al., 2012; SCHABERT et al., 2012). Nesse sentido, reforça-se a importância da geração e análise de dados que representem a realidade do Brasil.

Etanercepte foi o medicamento com melhor relação de custo utilidade na população brasileira. Quando se adotou uma disponibilidade a pagar de um PIB *per capita* brasileiro, dos quatro cenários analisados, etanercepte permaneceu como a alternativa mais custo efetiva em três cenários. Observou-se que existem poucas diferenças entre as utilidades obtidas com o uso dos agentes anti-TNF, sendo a diferença no custo o que mais influenciou as razões de custo utilidade incremental. Nesse sentido, estratégias de renegociação de preços na compra pública de medicamentos podem influenciar em futuras perspectivas de análise.

As análises de sensibilidade reforçaram o etanercepte como a alternativa mais custo efetiva. Na análise determinística, os parâmetros de custo foram os que alteraram a alternativa mais custo efetiva nos cenários definidos pelo BASDAI. Nos cenários definidos pelo CDAI, nenhum dos parâmetros alterou a alternativa mais custo efetiva.

Em relação a outros países, observou-se que etanercepte foi a alternativa mais custo efetiva, comparado a adalimumabe e golimumabe, na população tailandesa. O custo por resposta

PsARC foi de US\$27.047,00 para etanercepte, US\$39.339,00 para adalimumabe e de US\$27.085,00 para golimumabe. Quando considerado o custo por resposta ACR20, etanercepte teve um custo de US\$27.588,00, adalimumabe de US\$39.339,00 e golimumabe de US\$33.534,00 (YANG et al., 2016).

No Reino Unido, algumas análises de custo efetividade já foram realizadas. Cawson e colaboradores (2014) demonstraram que os agentes anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe são alternativas custo-efetivas em relação ao cuidado padrão. Dentre esses agentes, etanercepte foi o que apresentou a melhor relação de custo efetividade. Em um estudo de revisão, Rodgers e colaboradores (2011) descreveram que, em um cenário base com pacientes com AP e doença de pele leve a moderada, a RCUI de etanercepte versus cuidados padrão foi de cerca de £18.000,00 por AVAQ, e a RCUI de infliximabe versus etanercepte foi de aproximadamente £44.000,00 por AVAQ. O adalimumabe foi amplamente dominado. A probabilidade de o etanercepte ser custo-efetivo foi de 0,436, com um limiar de £20.000,00 por AVAQ e 0,475 a um limiar de £30.000,00 por AVAQ. Em outro cenário, em pacientes com AP sem envolvimento ou com mínimo acometimento da pele, a RCUI de etanercepte versus cuidados paliativos foi de cerca de £18.000,00 por AVAQ, e o RCUI do infliximabe versus etanercepte foi de cerca de £65.000,00 por AVAQ. O adalimumabe também foi amplamente dominado neste grupo. Nesses cenários, etanercepte foi o medicamento biológico com maior probabilidade de ser custo efetivo.

Estudos recentes que avaliaram novas alternativas terapêuticas para o tratamento da AP também apresentam alguns resultados de custo efetividade para os agentes anti-TNF. Em um estudo do *National Health System* (NHS) da Inglaterra, foi realizada uma avaliação de tecnologia para incorporação de secuquinumabe e certolizumabe no sistema de saúde. Naquele estudo, foram conduzidas tanto uma revisão de avaliações econômicas, quanto uma avaliação econômica independente. Na revisão, foram identificados nove estudos os quais avaliaram algum dos comparadores biológicos, sendo sete estudos realizados no Reino Unido. Os resultados confirmaram os achados encontrados na revisão de Rodgers e colaboradores e acrescentaram novas evidências. De forma geral, em todos os estudos revisados, etanercepte demonstrou ser a alternativa mais custo efetiva em comparação aos cuidados paliativos, com um ICER que variou de £16.426,00 a £17.809,00. Adalimumabe foi dominado em quatro comparações e nas



três demais apresentou um ICER maior do que o observado com etanercepte quando comparado aos cuidados paliativos (CORBETT et al., 2017).

Para a avaliação econômica independente, com dados atualizados no contexto inglês, incluindo negociações de preços dos medicamentos, observou-se que etanercepte apresentou maior custo (£144.585,00 versus £138.109,00) e maior utilidade (7.719 versus 7.411), com um RCUI de £21.025,97 em pacientes com AP virgens de tratamento biológico com psoríase ativa em algum grau associada. Dentro da disponibilidade a pagar do NHS, de £20.000,00 a £30.000,00 por AVAQ, etanercepte permanece como uma alternativa custo-efetiva. Adalimumabe, golimumabe e etanercepte foram os medicamentos com melhor custo-efetividade em comparação aos cuidados paliativos, enquanto secuquinumabe, certolizumabe e infliximabe apresentaram piores razões de custo-efetividade (CORBETT et al., 2017).

Na Finlândia, em um estudo que avaliou o custo utilidade de secuquinumabe versus outras alternativas biológicas, verificou-se que pacientes em uso de etanercepte apresentaram maior custo e maior utilidade em comparação com pacientes em uso de adalimumabe. A RCUI entre esses dois tratamentos para pacientes virgens de tratamento biológico foi de €3.045,00 para pacientes com psoríase ativa moderada a severa e de €4.035,00 sem psoríase moderada a severa. O estudo demonstrou que secuquinumabe teve a maior probabilidade de ser custo efetivo em comparação aos demais biológicos, considerando uma disponibilidade a pagar de €30.000,00 (PURMONEN et al.; 2018).

No Brasil, não foram encontrados estudos que avaliaram previamente o uso dos agentes anti-TNF para o tratamento da AP. Entretanto, foram encontrados estudos que avaliaram o uso desses medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide, da psoríase e da espondilite anquilosante.

Na AR, foi identificado que adalimumabe foi mais custo-efetivo, dominando o etanercepte no cenário base. Os parâmetros de custo inseridos no modelo indicam que o custo com etanercepte foi mais do que o dobro do observado com adalimumabe nos seis primeiros meses de

acompanhamento, o que tem grande influência nesse resultado. Isso foi confirmado pela análise de sensibilidade determinística, a qual indicou que a variação nos custos com etanercepte seriam capazes de torná-lo a opção mais custo efetiva (DA SILVA, 2016c).

Machado e colaboradores (2015) identificaram que golimumabe foi o medicamento com melhor relação de custo utilidade no tratamento da espondilite anquilosante na perspectiva do SUS comparado a etanercepte, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$311.341,41 e R\$157.185,80 por AVAQ em 5 e 25 anos, respectivamente. Em análise aos parâmetros inseridos no modelo, identificou-se que os custos com etanercepte foram 60% superiores aos observados com golimumabe, o que tem grande influência nesse resultado. Os custos avaliados foram extraídos do Banco de Preços em Saúde, com variação na análise de sensibilidade pelo custo CMED (Câmara de Medicamentos da ANVISA).

Riveros e colaboradores (2014) demonstraram que adalimumabe foi a terapia biológica mais custo-efetiva (R\$ 120.981,45 por resposta PASI75) para psoríase moderada a grave, seguida de ustequinumabe (R\$ 126.336,67 / PASI75), etanercepte (R\$ 225.074,71 / PASI75) e infliximabe (R\$ 377.656,28 / PASI75). Etanercepte e infliximabe foram dominados por adalimumabe, enquanto ustequinumabe apresentou um RCEI de R\$ 169.283,28. A análise de sensibilidade univariada determinou que o custo de aquisição de produtos biológicos foi o parâmetro mais sensível do modelo. Os custos foram extraídos do Sistema Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (SISMED), considerados os custos com ações judiciais, uma vez que esses medicamentos não estavam incorporados à época para psoríase no Brasil.

Segundo dados de compras públicas de medicamentos anti-TNF solicitados ao Governo Federal por meio do Portal de Acesso a Informação, foi identificado o real custo unitário pago pelo Ministério da Saúde e calculado o custo médio anual com esses medicamentos para o período do estudo. Em 2011, infliximabe foi o medicamento de menor custo anual (R\$ 29.280,00), seguido por etanercepte (R\$ 33.600,00) e por adalimumabe (R\$ 42.891,00). Em 2012, os custos ficam mais próximos, com R\$ 27.280,80 para infliximabe, R\$ 29.211,12 para adalimumabe e R\$ 29.568,00 para etanercepte. Em 2013, temos o etanercepte com menor custo (R\$ 23.654,00), seguido por adalimumabe (R\$ 24.829,44), golimumabe (R\$ 25.290,00) e infliximabe (R\$

27.280,80). Em 2014 e 2015, golimumabe passa a ser o medicamento com menor custo (R\$ 16.824,00 e R\$ 15.982,80, respectivamente), seguido por etanercepte (R\$ 20.342,40 e R\$ 18.288,00), adalimumabe (R\$ 21.105,12 e R\$ 18.626,16) e, por fim, infliximabe (R\$ 22.539,36 e R\$ 22.088,64) (BRASIL, 2018e).

Observa-se, portanto, uma considerável redução de preços dos agentes anti-TNF ao longo dos anos, em que inicialmente infliximabe era o medicamento de menor custo e adalimumabe o de maior e, no final do período, golimumabe passa a ter o menor custo e infliximabe, o maior. Isso reforça o papel dos custos como o principal fator a ser avaliado quanto a relação de custo efetividade ou utilidade desses medicamentos e aponta para os benefícios da renegociação de preços para a eficiência alocativa na gestão pública. Assim, um questionamento pertinente para futuras avaliações e incorporações seria: esses medicamentos deveriam ter sido incorporados no SUS ao preço pago inicialmente, sem uma análise prévia de custo efetividade no contexto brasileiro, tendo em vista uma redução de até 55% do valor de tratamento anual em um horizonte de cinco anos? Cabe a reflexão e a adoção de medidas mais ágeis e eficientes na avaliação inicial e de desempenho de tecnologias em saúde, com resultados e indicadores acordados previamente, para garantir a sustentabilidade do sistema de saúde.

Este estudo apresenta potencialidades e limitações. Como potencialidades, verifica-se que este é o primeiro estudo realizado em um contexto de vida real brasileiro, a avaliar múltiplos desfechos para a AP. Foram gerados dados de avaliação de serviços em saúde, efetividade, segurança, persistência ao tratamento, custo e custo-efetividade relacionados ao uso de agentes anti-TNF no tratamento da AP, no âmbito do SUS. Esses resultados foram comparados a outras populações e identificou-se que medidas adicionais podem ser utilizadas para melhorar os desfechos em saúde com o uso dessas alternativas. Isso é particularmente importante devido as diferenças observadas nos resultados de custo e em saúde, a depender do país avaliado. Outro ponto de particular potencialidade é o uso de bases de dados administrativas para a realização de estudos de farmacoeconomia e farmacoepidemiologia. Essa é uma abordagem recente no contexto brasileiro e que precisa ser melhor fomentada e incentivada, para a geração de informações úteis na avaliação de desempenho em saúde no SUS.

As limitações estão relacionadas ao tipo e condução do estudo. No estudo transversal, indica-se a ocorrência de informações ignoradas nos processos, principalmente clínicas, as quais poderiam ser úteis para a análise. Outra limitação é que o estudo foi realizado apenas na SRS de Belo Horizonte, responsável por metade dos processos no Estado de Minas Gerais. Portanto, o tempo médio até a dispensação pode variar de acordo com a região de saúde analisada. Na coorte histórica, verifica-se que a utilização de bases de dados administrativas apresenta alguns desafios, como lacunas de informação clínica, dificuldades na codificação de procedimentos e a natureza do faturamento. Nesse sentido, não foi possível investigar os motivos clínicos da não persistência ao tratamento ou os motivos para a troca do agente anti-TNF (falha terapêutica primária, falha terapêutica secundária, eventos adversos, entre outros). Questões como desvio clínico de protocolo, problemas administrativos ou logísticos também não foram avaliados. Outra limitação é a impossibilidade de afirmar se o uso de agentes anti-TNF foi associado ou não aos MMCDsc, por serem medicamentos de menor custo e mais facilmente adquiridos por desembolso direto do paciente.

Na coorte prospectiva, as lesões cutâneas relacionadas à AP não foram avaliadas. No entanto, o PCDT da AP no Brasil passou a considerar o acometimento de pele na avaliação dos desfechos clínicos em saúde somente a partir da última atualização em 2018. Outra limitação está relacionada ao tamanho da amostra e ao método aplicado para selecionar os pacientes, uma vez que apenas os indivíduos que compareceram na farmácia SRS de Belo Horizonte eram passíveis de participarem da coorte. Considerando que a dispensação do medicamento pode ser realizada para um membro familiar, em situações que os pacientes estejam impossibilitados de dirigirem-se ao serviço, casos mais graves de AP podem não ter sido incluídos e perdidos durante o acompanhamento, bem como reações adversas graves podem não ter sido relatadas. Tentou-se minimizar essa limitação por meio de visitas domiciliares aos pacientes com impossibilidade de ir à farmácia por motivos de saúde ou de trabalho. Entretanto, essa estratégia trouxe poucos resultados devido a não aceitação dos pacientes e dificuldades de operacionalização. Outra limitação deste estudo é que o CDAI não é uma medida de atividade da doença validada para a AP. Entretanto, pode ser considerada como uma substituta razoável a outras medidas específicas (MEASE et al., 2015), com as quais apresenta forte correlação positiva, como o DAPSA (MICHELSEN et al., 2018).

Na análise econômica, a principal limitação foi referente a não utilização dos desfechos de psoríase cutânea na análise. O modelo atualmente mais utilizado para avaliação econômica no tratamento da AP considera o acometimento periférico predominante, por meio da resposta PsARC, e o acometimento de pele, medido pelo PASI (BOJKE et al., 2011). Além disso, não foi possível incluir o medicamento infliximabe, devido ao pequeno número de pacientes que entraram na coorte prospectiva em primeira linha de tratamento.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No arcabouço jurídico brasileiro e, em acordo com as normativas internacionais na área de avaliação de tecnologias em saúde, a disponibilização de medicamentos no Sistema Único de Saúde deve ser respaldada por evidências científicas de qualidade e que atestem a sua efetividade, segurança, qualidade e custo-efetividade. Muitos medicamentos, como os agentes biológicos para o tratamento da AP, foram incorporados ao SUS antes dessa exigência legal ser implementada no Brasil. Nesse sentido, a avaliação farmacoepidemiológica e farmacoeconômica foi realizada como uma análise de desempenho dessas tecnologias em saúde.

Os resultados demonstraram que o tempo mediano entre a prescrição médica e a primeira dispensação dos medicamentos pelo SUS foi superior a dois meses e que o trâmite administrativo estadual foi a etapa do fluxo de processos que mais contribuiu para o tempo total decorrido. Este intervalo de tempo pode ser essencial no tratamento das doenças reumáticas, já que a duração prolongada dos sintomas das doenças reumáticas sem o uso de MMCD está associada à progressão radiográfica e menor chance de remissão sustentada. Isso apresenta coerência com a observação, neste estudo, de que pacientes que tiveram um maior tempo entre a solicitação do medicamento e o seu fornecimento apresentaram menor persistência no tratamento em 12 meses. A redução do tempo total gasto na obtenção de medicamentos pode trazer benefícios ao tratamento e ao estado de saúde dos pacientes. Nesse sentido, a correta informação e orientação ao paciente, maior interação entre os prescritores e o Estado, a informatização de documentos e do processo de análise podem ser ferramentas importantes para melhorar a eficiência da gestão pública no acesso a medicamentos no SUS.

Além disso, a efetividade no tratamento com os agentes anti-TNF foi demonstrada e verificou-se que os resultados em saúde são similares entre os medicamentos, quando considerada a primeira linha de tratamento. Os medicamentos foram capazes de reduzir a atividade da doença periférica e axial, melhorar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes brasileiros com AP. Entretanto, uma parcela significativa dos pacientes não alcançou a resposta esperada, o que aponta para a necessidade de novas abordagens terapêuticas para o adequado cuidado desses

pacientes. Os medicamentos foram bem tolerados e mostraram reações adversas estabelecidas, como infecções, cefaleia, gripe e reação no local de aplicação.

Em termos de persistência na medicação, adalimumabe foi o medicamento que apresentou maior persistência, seguido do etanercepte e, com menor persistência, o infliximabe. Observou-se que a persistência geral no tratamento com anti-TNF foi de 78,1% em seis meses, 56,5% em 12 meses, 44,3% em 18 meses e 37,6% em 24 meses. Os custos médios anuais com agentes anti-TNF foram os principais componentes de custos do tratamento da AP, correspondendo a aproximadamente 90% do total. Em geral, os custos foram semelhantes entre os agentes anti-TNF.

Os agentes anti-TNF são importantes no manejo e controle da AP e sua incorporação no SUS proporcionou alternativas terapêuticas ao tratamento com MMCDsc e AINEs. Entretanto, estratégias para maximizar os resultados em saúde são necessárias, como melhorar o acesso aos reumatologistas, melhorar a integração entre os serviços de atenção básica e especializada e a presença de uma equipe multidisciplinar no tratamento da AP. O acesso aos medicamentos é um componente essencial na terapêutica em saúde, mas deve estar associado a garantia do seu uso adequado e de um acompanhamento dos resultados alcançados por meio da gestão do tratamento, os quais são fundamentais para o alcance de resultados mais efetivos e eficientes em saúde.

Etanercepte foi identificado como o medicamento com maior probabilidade de ser custo-efetivo em todos os cenários analisados. Além disso, foi o medicamento que apresentou a melhor relação de custo utilidade. Ressalta-se, porém, que muitos pacientes podem se beneficiar do uso de adalimumabe, a depender da resposta clínica, a qual inclui variações individuais. Além disso, as diferenças entre os medicamentos em termos de utilidade foram mínimas e o principal fator que impactou nesses resultados foram os custos dos medicamentos, os quais também foram similares. Assim, reanálises futuras podem ser propostas com base no custo minimização entre esses agentes anti-TNF.

Observou-se uma considerável redução de preços dos agentes anti-TNF ao longo dos anos, em que inicialmente infliximabe era o medicamento de menor custo e adalimumabe o de maior e, no final do período, golimumabe passa a ter o menor custo e infliximabe, o maior. Isso reforça o papel dos custos como o principal fator a ser avaliado quanto a relação de custo efetividade ou utilidade desses medicamentos e aponta para os benefícios da renegociação de preços para a eficiência alocativa na gestão pública.



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: A prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Jun; 46(6):732-739. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.09.005.

Acosta Felquer ML, Ferreyra Garrott L, Marin J, et al. Remission criteria and activity indices in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014 Sep;33(9):1323-30. doi:10.1007/s10067-014-2626-y.

Acurcio, FA. Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoconomia. Belo Horizonte: COOPMED, 2013. 319 p. ISBN 9788578250553.

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):1489-96. doi: 10.1002/acr.22840.

Albuquerque, CP; Santos-Neto, LL dos. Development of rheumatology training in Brazil: the option for a medical residency program. *Rev. Bras. Reumatol., São Paulo*, v. 57, n. 6, p. 507-513, dez. 2017. Doi: 10.1016/j.rbre.2016.04.001.

Albuquerque MV, Viana ALD, Lima LD, et al. Regional health inequalities: changes observed in Brazil from 2000-2016. *Cien Saude Colet*. 2017 Apr;22(4):1055-1064. doi: 10.1590/1413-81232017224.26862016. 2017b.

Almeida, DES, Ceccato, MGB, Guerra Júnior, AA, & Acurcio, FA. Avaliação normativa do processo de prescrição e dispensação de imunossupressores para pacientes transplantados renais no estado de Minas Gerais, Brasil, 2008. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 22(4), 651-660. (2013). Doi: 10.5123/S1679-49742013000400011.

Almeida-Brasil CC, Costa Jde O, Aguiar VC, et al. Access to medicines for Alzheimer's disease provided by the Brazilian Unified National Health System in Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2016 Aug 1;32(7):e00060615. doi:10.1590/0102-311X00060615.

American College of Rheumatology (ACR) and National Psoriasis Foundation (NPF). Psoriatic Arthritis Guideline. Project Plan – November 2016. Disponível em: <<http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-NPF%20Psoriatic%20Arthritis%20Guideline%20Project%20Plan.pdf>>. Acesso em: 07 mar 2017.

Andrade MV, Noronha K, Kind P, et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues*. 2013 Dec;2(3):405-412. doi: 10.1016/j.vhri.2013.01.009. Epub 2013 Mar 13. Erratum in: *Value Health Reg Issues*. 2016 Dec;11:85-87.

Anghel LA, Farcaş AM, Oprean RN. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018 Jul;12:1151-1166. doi: 10.2147/PPA.S165101.

Azevedo AF, Petribú KC, Lima Mde N, Silva AS, Rocha Filho J de A, Mariano MH, Rushansky E. Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2015 Mar-Apr;61(2):126-31. doi:10.1590/1806-9282.61.02.126.

Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Nov;41(4):643-63. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.

Bayramgürler D, Karson A, Ozer C, Utkan T. Effects of long-term etanercept treatment on anxiety- and depression-like neurobehaviors in rats. *Physiol Behav*. 2013 Jul 2;119:145-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.06.010.

Bigdeli M, Jacobs B, Tomson G, et al. Access to medicines from a health system perspective. *Health Policy Plan*. 2013 Oct;28(7):692-704. doi: 10.1093/heapol/czs108.

Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, Thaçi D, Krueger GG, et al. Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):772-86. doi: 10.1111/bjd.12748.

Bojke L, Epstein D, Craig D, et al. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50 Suppl 4:iv39-iv47. doi: 10.1093/rheumatology/ker245.

Bonafede MM, Gandra SR, Watson C, Princic N, Fox KM. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. *Adv Ther*. 2012 Mar;29(3):234-48. doi: 10.1007/s12325-012-0007-y.

Brasil. Presidência da República. Casa Cível. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Promulgada em 5 de outubro de 1988. Disponível em <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm)>. Acesso em: 03 mar 2017.

Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei n 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. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L8080.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm)>. Acesso em: 07 mar. 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Disponível em: <[bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338\\_06\\_05\\_2004.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html)>. Acesso em: 07 mar 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 262 p. : il. – (Série B. Textos Básicos de Saúde) ISBN 978-85-334-1745-8.

Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Lei n 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. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm)>. Acesso em: 07 mar 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 1204, de 4 de Novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. Diário Oficial da União nº 214, de 05 de novembro de 2014, Seção 1, página 36. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/05/Publica---o-nov2014-Artrite-Psor--aca.pdf>>. Acesso em: 29 jan 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014b. 132 p. : il. ISBN 978-85-334-2182-0. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf)>. Acesso em: 31 jan 2019.

Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Emenda Constitucional n 95, de 15 de dezembro de 2016. Altera o Ato das Disposições Constitucionais Transitórias, para instituir o Novo Regime Fiscal, e dá outras providências. Disponível em: <[www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/emendas/emc/emc95.htm)>. Acesso em: 07 mar. 2017.

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. Ministério da Saúde, 2016b. 23p. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf\\_investimento\\_reinvestimento.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf)>. Acesso em: 29 jan 2019.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 6/2017 - Publicada em 19/07/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório\\_PCDT\\_Artrite\\_Psoríaca\\_Secretário\\_nº277.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PCDT_Artrite_Psoríaca_Secretário_nº277.pdf)> Acesso em: 26 jul 2017.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 26/2018 - Publicada em 24/10/2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/novembro/09/PCDT-Artrite-Psoriaca-22-10-2018.pdf>> Acesso em: 19 nov 2018.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2018 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência

Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2018. 218 p. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-redirect>>. Acesso em: 29 jan 2019. 2018b.

Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 13 fev. 2018c.

Brasil. Departamento de Informática do SUS. Tabnet. Assistência à Saúde. Produção Ambulatorial (SIA). 2018. Disponível em: <[tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sia/cnv/qauf.def)>. Acesso em: 26 set 2018. 2018d.

Brasil. Governo Federal. Acesso a Informação. 2018. Número do Protocolo 25820.006118/2018-56. Disponível em: <<http://www.acaoainformacao.gov.br/>>. Acesso em: 28 set 2018. 2018e.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS - CONITEC. Recomendações da CONITEC: Relatório 336 - Secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF. 2019. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Secuquinumabe\\_Artrite\\_Psoriasica.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Secuquinumabe_Artrite_Psoriasica.pdf)>. Acesso em: 31 jan 2019.

Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, et al. The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1729-35.

Buchanan V, Sullivan W, Graham C, et al. Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jul;36(7):867-878. doi: 10.1007/s40273-018-0674-x.

Carneiro JN, Paula AP, Martins GA. Psoriatic arthritis in patients with psoriasis: evaluation of clinical and epidemiological features in 133 patients followed at the University Hospital of Brasília. *An Bras Dermatol*. 2012 Jul-Aug;87(4):539-44.

Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Gonçalves CR, et al. Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2013 May-Jun;53(3):227-41.

Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, et al. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Nov;28(11):1424-30. doi: 10.1111/jdv.12549.

Carneiro C, Chaves M, Verardino G, Frade AP, Coscarelli PG, Bianchi WA, Ramos-E-Silva M, Carneiro S. Evaluation of fatigue and its correlation with quality of life index, anxiety

symptoms, depression and activity of disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 May 8;10:155-163. doi: 10.2147/CCID.S124886.

Cawson MR, Mitchell SA, Knight C, et al. Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 20;15:26. doi: 10.1186/1471-2474-15-26.

Coates LC, Conaghan PG, Emery P, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3150-5. doi:10.1002/art.34536.

Corbett M, Chehadah F, Biswas M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Oct;21(56):1-326. doi: 10.3310/hta21560.

Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de avaliação e tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia. – 2 ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2009. 172 p.; 1 ed.; 24 cm ISBN 978-85-89240-04-8. Disponível em: <[http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388\\_345331.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf)>. Acesso em: 29 jan 2019.

Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, et al. Systematic literature review on economic implications and pharmacoeconomic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jul-Aug;30(4 Suppl 73):S126-31.

Costa, J. d., Almeida-Brasil, C. C., Godman, B., et al. Implementation of clinical guidelines in Brazil: should academic detailing be used?. *J Pharm Health Serv Res*. 2016, 7: 105-115. doi:10.1111/jphs.12133.

Da Silva, GD. Avaliação de Custo-utilidade do Tratamento da Artrite Reumatóide Oferecido no SUS-MG. 29/07/2016 207 f. Doutorado em Saúde Pública. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2016. Disponível em: <[https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id\\_trabalho=4297386](https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=4297386)>. Acesso em: 11 fev 2019.

Da Silva MRR, dos Santos JBR, Almeida AM, et al. Effectiveness and safety of anti-TNF in psoriatic arthritis patients in Brazil: a post-incorporation analysis. *J Comp Eff Res*. 2018 Oct;7(10):989-1000. doi: 10.2217/ce-2018-0017.

Dos Santos JB, Almeida AM, Acurcio FA, et al. Comparative effectiveness of adalimumab and e tanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. *J Comp Eff Res*. 2016 Nov;5(6):539-549. Doi: 10.2217/ce-2016-0027.

Drummond, M. F. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford; New York: Oxford University Press, 2005. xv, 379 p. (Oxford medical publications) ISBN 9780198529446 (Hbk)

D'Angiolella LS, Cortesi PA, Lafranconi A, et al. Cost and Cost Effectiveness of Treatments for Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*. 2018 May;36(5):567-589. doi: 10.1007/s40273-018-0618-5.

Eder L, Chandran V, Shen H, et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Apr;63(4):619-22. doi: 10.1002/acr.20401.

Edlin R. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment: A Practical Course*. Adis. 2015. ISBN 978-3-319-15744-3.

Fagerli KM, Kearsley-Fleet L, Watson KD, et al. Long-term persistence of TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis. Data from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *RMD Open*. 2018 Jan 7;4(1):e000596. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000596.

Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, et al. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013 Aug;38(4):286-93. doi:10.1111/jcpt.12045.

Flouri ID, Markatseli TE, Boki KA, et al. Comparative Analysis and Predictors of 10-year Tumor Necrosis Factor Inhibitors Drug Survival in Patients with Spondyloarthritis: First-year Response Predicts Longterm Drug Persistence. *J Rheumatol*. 2018 Jun;45(6):785-794. doi: 10.3899/jrheum.170477.

Francis J, Abraham S. Clinical pharmacists: Bridging the gap between patients and physicians. *Saudi Pharm J*. 2014 Dec;22(6):600-2. doi: 10.1016/j.jsps.2014.02.011.

Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, Rifbjerg-Madsen S, Lorenzen T, Hetland ML. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011 Feb;63(2):382-90. doi: 10.1002/art.30117.

Goldenstein-Schainberg C, Favarato MH, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Jan-Feb;52(1):98-106.

Goldfien RD, Ng MS, Yip G, et al. Effectiveness of a pharmacist-based gout care management programme in a large integrated health plan: results from a pilot study. *BMJ Open*. 2014 Jan10;4(1):e003627. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003627.

Gossec L, Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, Van Der Heijde D, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):490-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208466.

Gossec L, De Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1012–19.

Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):851-64. doi: 10.1016/j.jaad.2008.02.040.

Gu T, Shah N, Deshpande G, Tang DH, Eisenberg DF. Comparing Biologic Cost Per Treated Patient Across Indications Among Adult US Managed Care Patients: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2016 Dec;3(4):369-381.

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. *International Journal of Population Data Science* (2018) 3:3:20. doi: 10.23889/ijpds.v3i1.446.

Her M, Kavanaugh A. Advances in use of immunomodulatory agents--a rheumatology perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jun;12(6):363-8. doi:10.1038/nrgastro.2015.65.

Husted JA, Tom BD, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. A longitudinal study of the effect of disease activity and clinical damage on physical function over the course of psoriatic arthritis: Does the effect change over time? *Arthritis Rheum.* 2007 Mar;56(3):840-9.

Korotaeva TV, Loginova EY, Luchikhina EJ, *et al.* The diagnostic value of clinical examination and ultrasound study of entheses for early detection of psoriatic and rheumatoid arthritis: REMARC STUDY. *Naučno-Praktičeskaâ Revmatologîâ.* 2013;51(5):495-499. Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1539.

Krügel U, Fischer J, Radicke S, Sack U, Himmerich H. Antidepressant effects of TNF- $\alpha$  blockade in an animal model of depression. *J Psychiatr Res.* 2013 May;47(5):611-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.007.

Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM, *et al.* Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF- $\alpha$  agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol Int.* 2014 Oct;34(10):1345-60. doi: 10.1007/s00296-014-3006-2.

Machado, MAA. Universidade Federal de Minas Gerais. Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). 2015. 172 f., enc. Tese(doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/1843/BUBD-A4YFR9>>. Acesso em: 11 fev. 2018.

Macinko J, Lima-Costa MF. Horizontal equity in health care utilization in Brazil, 1998-2008. *Int J Equity Health.* 2012 Jun 21;11:33. doi: 10.1186/1475-9276-11-33. Erratum in: *Int J Equity Health.* 2014;13:101.

Malaviya AP, Ostör AJ. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:589-96. doi: 10.2147/PPA.S23786.

Mankiw NG. *Introdução à Economia*. São Paulo: Cengage Learning, 2016. ISBN 978-85-221-1186-2. 824p.

Marra CA, Grubisic M, Cibere J, Grindrod KA, Woolcott JC, Gastonguay L, Esdaile JM. Cost-utility analysis of a multidisciplinary strategy to manage osteoarthritis of the knee: economic evaluation of a cluster randomized controlled trial study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66(6):810-6. doi:10.1002/acr.22232.

Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL, Steer S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014. Oct;44(2):123-30. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001.

Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011. Nov;63 Suppl 11:S64-85. doi: 10.1002/acr.20577.

Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, et al. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open*. 2015;1(1):e000181. doi:10.1136/rmdopen-2015-000181.

Melo DO, Castro LL. Pharmacist's contribution to the promotion of access and rational use of essential medicines in SUS. *Cien Saude Colet*. 2017 Jan;22(1):235-244. doi: 10.1590/1413-81232017221.16202015.

Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582.

Michelsen B, Sexton J, Smolen JS, et al. Can disease activity in patients with psoriatic arthritis be adequately assessed by a modified Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) based on 28 joints? *Ann Rheum Dis*. 2018 Dec;77(12):1736-1741. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213463.

Minas Gerais, Governo do Estado de. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Políticas e Ações de Saúde. Superintendência de Assistência Farmacêutica. Diretoria de Medicamentos de Alto Custo. *Guia Prático de Execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf)*. 2018, Versão 1.2, pag 66.



Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Dec;15(sup1):11-34. doi:10.1080/14740338.2016.1240783.

Morrow NC. Pharmaceutical policy Part 1 The challenge to pharmacists to engage in policy development. *J Pharm Policy Pract.* 2015 Feb 10;8(1):4. doi: 10.1186/s40545-015-0027-5.

O'Dwyer JL, Meads DM, Hulme CT, et al. The cost-effectiveness of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis: Economic analysis of the TICOPA trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 May 23. doi: 10.1002/acr.23293.

Ogdie A, Weiss P. The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Nov;41(4):545-68. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.

Olivieri I, D'angelo S, Palazzi C, et al. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2012. Jul;89:103-5. doi: 10.3899/jrheum.120258.

O'rielly DD, Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015 Nov;41(4):623-42. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.002.

Piola, SF., et al. Estruturas de financiamento e gasto do sistema público de saúde. Fundação Oswaldo Cruz. A saúde no Brasil em 2030 - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: estrutura do financiamento e do gasto setorial [online]. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Vol. 4. pp. 19-70. ISBN 978-85-8110-018-0. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. Accessed in: 25 set 2018.

Pogácsás L, Borsi A, Takács P, et al. Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary. *J Dermatolog Treat.* 2017 Nov;28(7):635-641. doi: 10.1080/09546634.2017.1329504.

Purmonen T, Puolakka K, Bhattacharyya D, Jain M, Martikainen J. Cost-effectiveness analysis of secukinumab versus other biologics and apremilast in the treatment of active Psoriatic arthritis: a Finnish perspective. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018 Nov 16;16:56. doi: 10.1186/s12962-018-0162-3.

Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005 Nov;43(11):1130-9.

Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 2015 May;42(5):829-34. doi: 10.3899/jrheum.140474.

Raza K, Filer A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis: does it ever close? *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):793-4. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206993.

Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis - beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Apr 10;8(5):296-304. doi: 10.1038/nrrheum.2012.41.

Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues*. 2014 Dec;5:65-72. doi: 10.1016/j.vhri.2014.09.002.

Riveros BS, Rosim M, Pedro GO, Lucchetta RC, Nita ME. Cost-Effectiveness Analysis and Sensitivity Analysis, a guide for a probabilistic approach: Introduction to Probabilistic Sensitivity Analysis (Part I). *J Assist Farmac Farmacoecon*, v. 1, n.2, p. 33-36, set. 2016. doi: 10.22563/2525-7323.2016.v1.n2.p.33-38.

Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329. doi: 10.3310/hta15100.

Rover MRM, Peláez CMV, Faraco EB, Farias MR, Leite SN. An evaluation of governance capacity of the specialized component of pharmaceutical services in Brazil. *Cien Saude Colet*. 2017 Aug; 22(8):2487-2499. doi: 10.1590/1413-81232017228.01602017.

Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: important principles and methodology. *Laryngoscope*. 2013 Jun;123(6):1341-7. doi: 10.1002/lary.23943.

Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al. Efficacy and safety of anti-TNF- $\alpha$  therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 49(4), 697–705 (2010).

Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M, Gasparini S, Gutierrez M. Disease activity in psoriatic arthritis: comparison of the discriminative capacity and construct validity of six composite indices in a real world. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528105. doi: 10.1155/2014/528105.

Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):287-8. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31820f8caf.

Sampaio-Barros, PD, Azevedo, VF, Bonfiglioli, RC et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento - primeira revisão. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 47(4), 233-242. 2007. <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042007000400001>

Schabert VF, Watson C, Gandra SR, et al. Annual costs of tumor necrosis factor inhibitors using real-world data in a commercially insured population in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(2):264-75. doi: 10.3111/13696998.2011.644645.

Silva EN, Silva MT, Pereira MG. [Health economic evaluation studies: definition and applicability to health systems and services]. *Epidemiol Serv Saude*. 2016 Jan-Mar;25(1):205-207. doi: 10.5123/S1679-49742016000100023.

Silva CR, Carvalho BG, Cordoni L Júnior, Nunes EFPA. Difficulties in accessing services that are of medium complexity in small municipalities: a case study. *Cien Saude Colet*. 2017 Apr;22(4):1109-1120. doi: 10.1590/1413-81232017224.27002016.

Simoens S. Health economic assessment: a methodological primer. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Dec;6(12):2950-66. doi: 10.3390/ijerph6122950.

Smolen JS, Braun J, Dougados M, Emery P, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419.

Sokoll KB, Helliwell PS. Comparison of disability and quality of life in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1842-6.

Sørensen J, Hetland ML; all departments of rheumatology in Denmark. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204867.

StataCorp. Stata Treatment-Effects Reference Manual: Potential Outcomes/Counterfactual Outcomes Release 15. Stata: Release 15. Statistical Software. College Station, TX: StataCorp LLC. 2017. ISBN-10: 1-59718-253-2. ISBN-13: 978-1-59718-253-9. Disponível em: <<https://www.stata.com/manuals/te.pdf>>. Acesso em: 30 jan 2019.

Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ*. 2010 Feb 2;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.

Stober C, Ye W, Guruparan T, Htut E, Clunie G, Jadon D. Prevalence and predictors of tumour necrosis factor inhibitor persistence in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Jan 1;57(1):158-163. doi: 10.1093/rheumatology/kex387.

Taylor WJ, Marchesoni A, Arreghini M, Sokoll K, Helliwell PS. A comparison of the performance characteristics of classification criteria for the diagnosis of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):575-84.

Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.

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):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.

Tillett W, Mchugh N. Treatment algorithms for early psoriatic arthritis: do they depend on disease phenotype? *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Aug;14(4):334-42. doi:10.1007/s11926-012-0265-3. Review. PubMed PMID: 22644331.

Travassos, C, Oliveira, EXG, Viacava, F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*, 11(4), 975-986. 2006. Doi: <https://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232006000400019>.

Van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al; Etanercept Study 314 Investigators. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Dec;65(12):1572-7.

Van Nies JA, Krabben A, Schoones JW, et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):861-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203130.

Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HM, Polanczyk CA. [Economic evaluation in health: applications in infectious diseases]. *Cad Saude Publica*. 2009 Dec;25(12):2543-52. doi: 10.1590/S0102-311X2009001200002

Viegas, APB; carmo, RF; Luz, ZMP. Fatores que influenciam o acesso aos serviços de saúde na visão de profissionais e usuários de uma unidade básica de referência. *Saude soc.*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 100-112, Mar. 2015. Doi: 10.1590/S0104-12902015000100008.

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. doi: 10.1038/jid.2015.208.

Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb 15;61(2):233-9. doi:10.1002/art.24172. Erratum in: *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):574.

World Bank, International Comparison Program database. 2018. Available in: <<https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2015&locations=BR&start=2010>>. Accessed 20 sep 2018.

Yang TS, Chi CC, Wang SH, Lin JC, Lin KM. Cost-efficacy of biologic therapies for psoriatic arthritis from the perspective of the Taiwanese healthcare system. *Int J Rheum Dis*. 2016 Oct;19(10):1002-1009. doi: 10.1111/1756-185X.12744.

Zlatkovic-Svenda M, Kerimovic-Morina D, Stojanovic RM. Psoriatic arthritis classification criteria: Moll and Wright, ESSG and CASPAR -- a comparative study. *Acta Reumatol Port*. 2013 Jul-Sep;38(3):172-8.

## **9. APÊNDICES**

## 9.1. Apêndice A – Figuras e tabelas suplementares da análise de efetividade

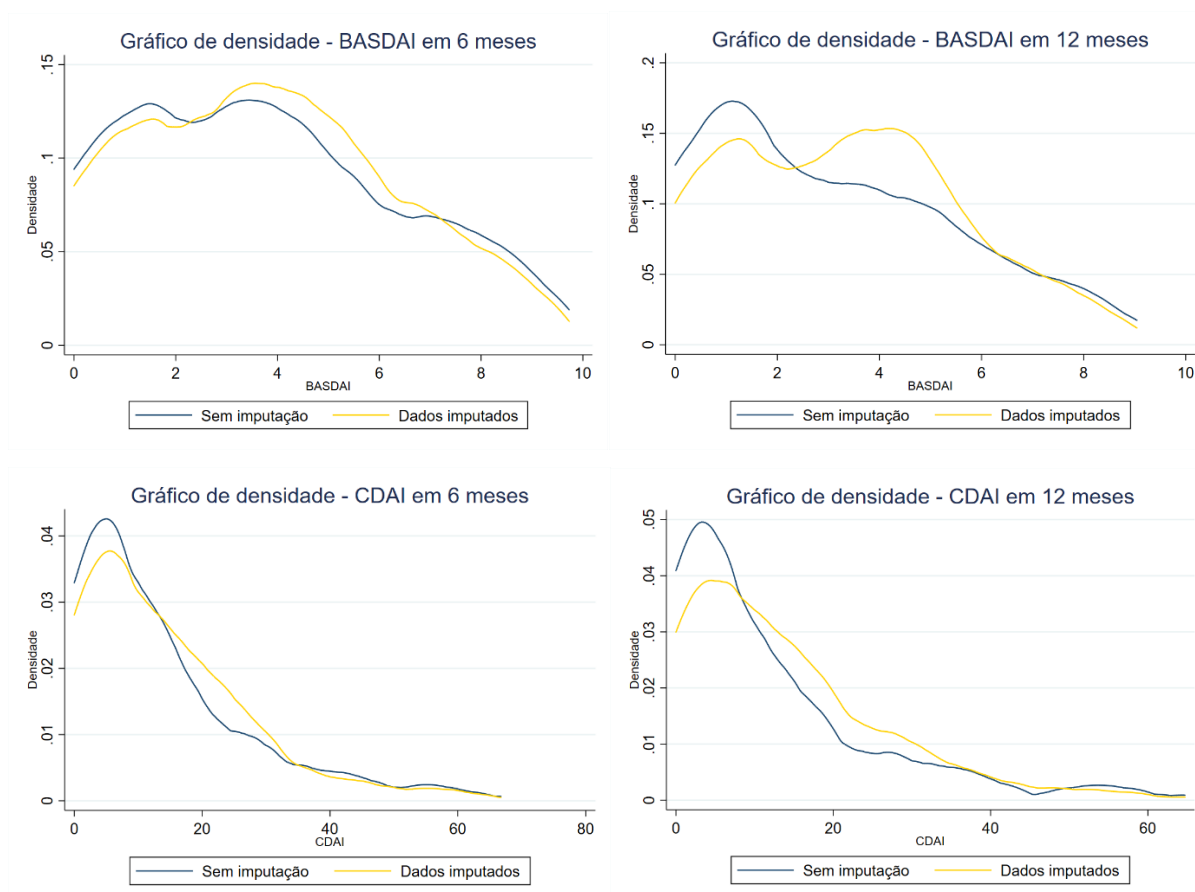
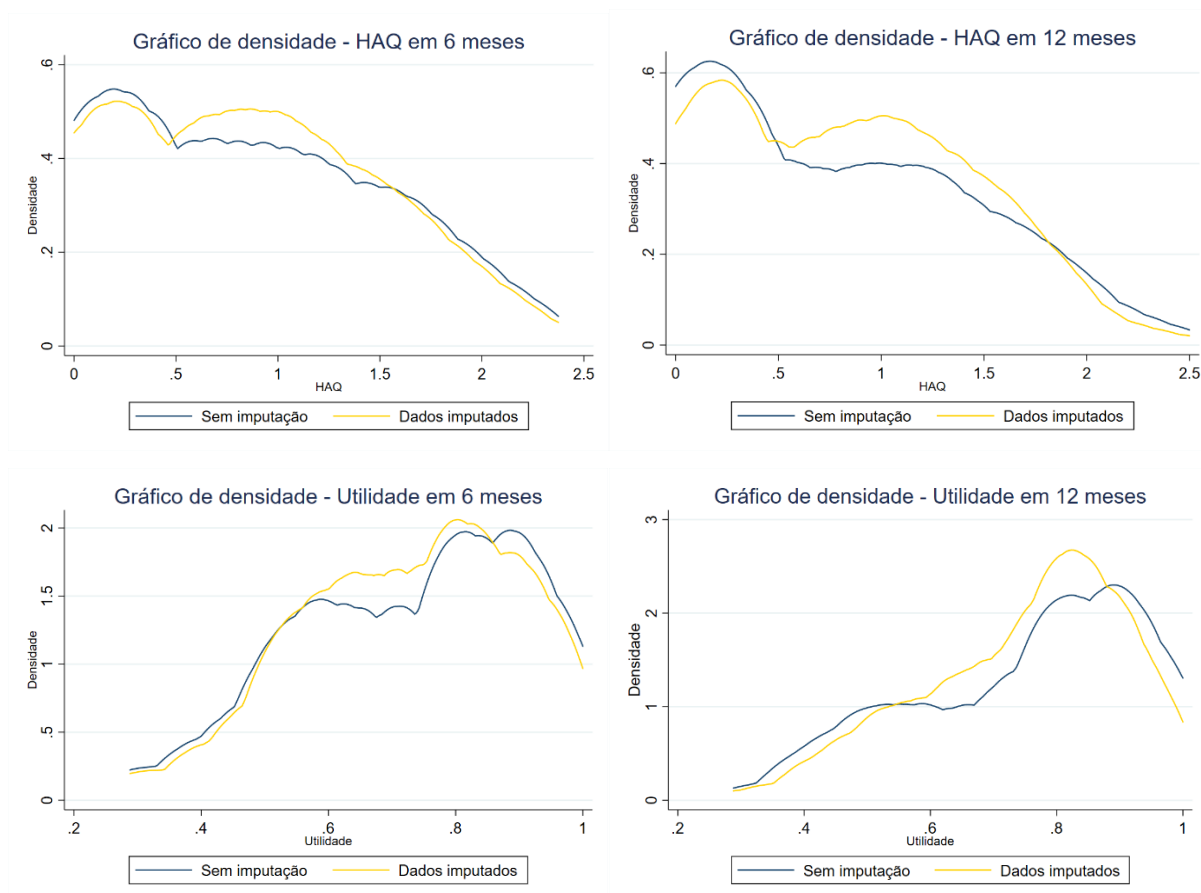


Figura suplementar 1. Gráficos de densidade pelo BASDAI e CDAI com e sem dados imputados.



**Figura suplementar 2. Gráficos de densidade pelo HAQ e EQ-5D com e sem dados imputados.**

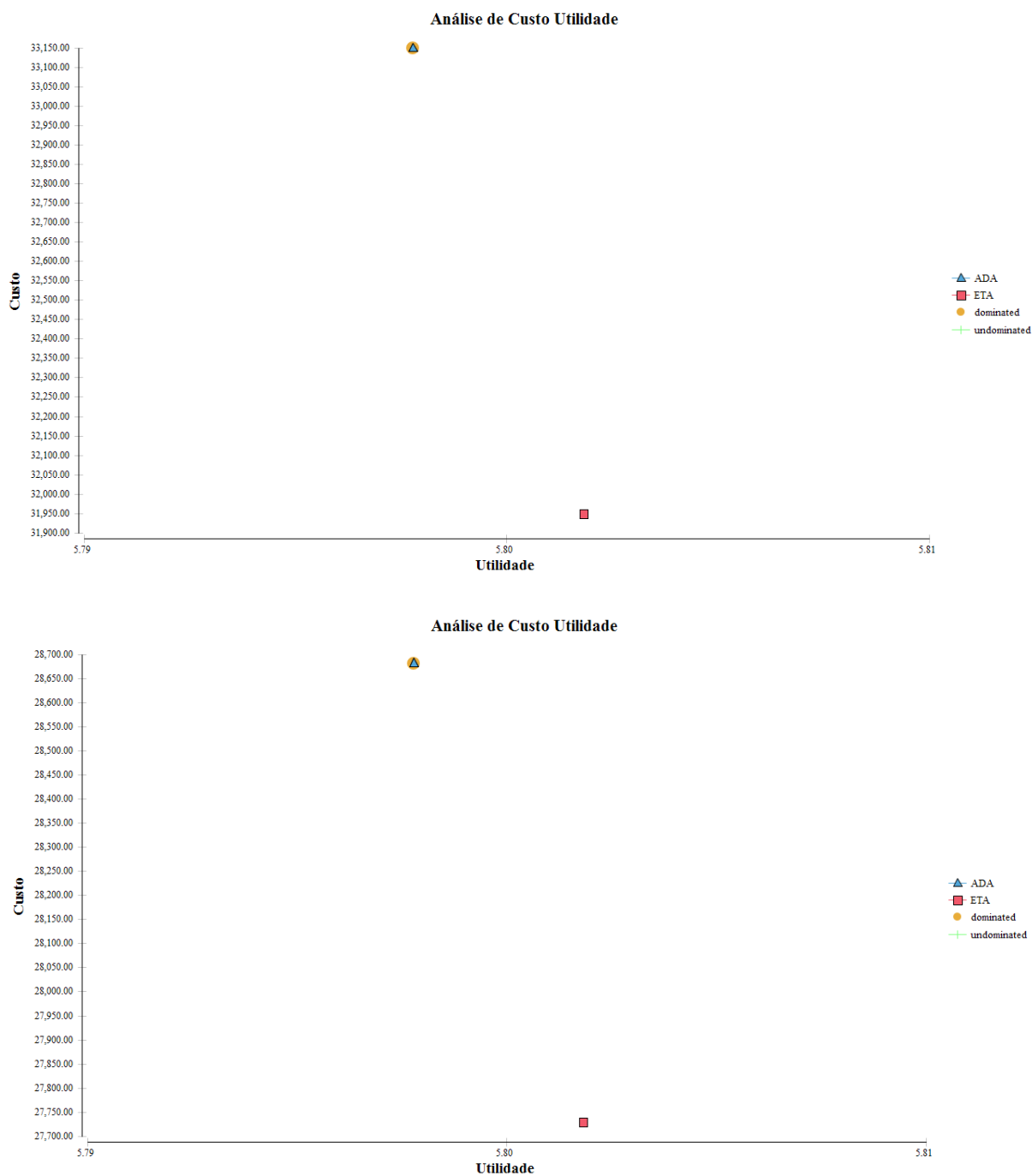
**Tabela suplementar 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com artrite psoriásica na linha de base, por linha de tratamento.**

Variáveis	1° linha (123)	≥ 2° linha (40)	Total (163)	valor p
<b>Sexo</b>				
Feminino	75 (61,0)	23 (57,5)	98 (60,1)	0,697
Masculino	48 (39,0)	17 (42,5)	65 (39,9)	
<b>Idade (anos)</b>	<i>50,91 (12,36)</i>	<i>48,96 (8,04)</i>	<i>50,43 (11,46)</i>	0,353
<b>Duração da doença (anos)</b>	<i>5,16 (6,89)</i>	<i>9,06 (8,82)</i>	<i>6,12 (7,57)</i>	<b>0,004</b>
<b>Raça</b>				
Branco	67 (54,5)	21 (52,5)	88 (54,0)	0,959
Pardo	37 (30,1)	13 (32,5)	50 (30,7)	
Outros	19 (15,5)	6 (15,0)	25 (15,3)	
<b>Estado civil</b>				
Solteiro	31 (25,6)	10 (25,0)	41 (25,5)	0,989
Casado	70 (57,9)	23 (57,5)	92 (57,8)	
Outros	20 (16,5)	7 (17,5)	27 (16,8)	
<b>Escolaridade</b>				
Analfabeto	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Primário/Secundário	33 (27,3)	8 (20,0)	41 (25,5)	0,637
Ensino Médio	49 (40,5)	17 (42,5)	66 (41,0)	
Superior Completo	39 (32,2)	15 (37,5)	54 (33,5)	
<b>Anti-TNF</b>				
Adalimumabe	78 (63,4)	16 (40,0)	94 (57,7)	<b>0,002</b>
Etanercepte	36 (29,3)	13 (32,5)	49 (30,1)	
Infliximabe	9 (7,3)	11 (27,5)	20 (12,3)	
<b>MMCDsc</b>	54 (43,9)	24 (62,5)	79 (48,5)	<b>0,041</b>
<b>AINE</b>	32 (26,0)	11 (27,5)	43 (26,4)	0,853
<b>Corticoide</b>	36 (29,3)	14 (35,0)	50 (30,7)	0,495
<b>CDAI</b>	<i>22,72 (16,88)</i>	<i>23,40 (18,85)</i>	<i>22,89 (17,32)</i>	<i>0,831</i>
Remissão/Atividade leve	31 (25,2)	11 (27,5)	42 (25,8)	
Atividade moderada	40 (32,5)	13 (32,5)	53 (32,5)	0,952
Atividade alta	52 (42,3)	16 (40,0)	68 (41,7)	
<b>BASDAI</b>	<i>5,37 (2,49)</i>	<i>4,90 (2,51)</i>	<i>5,26 (2,50)</i>	<i>0,298</i>
Doença inativa	35 (28,5)	15 (37,5)	50 (30,7)	0,281
Doença ativa	88 (71,5)	25 (62,5)	113 (69,3)	
<b>HAQ-DI</b>	<i>1,20 (0,73)</i>	<i>1,22 (0,64)</i>	<i>1,21 (0,71)</i>	0,930
<b>EQ-5D utilidade</b>	<i>0,64 (0,17)</i>	<i>0,66 (0,19)</i>	<i>0,65 (0,18)</i>	0,681
<b>EQ-5D EVA</b>	<i>63,02 (19,75)</i>	<i>65,08 (21,74)</i>	<i>63,53 (20,20)</i>	0,579
<b>Comorbidades</b>				
0	33 (26,8)	11 (27,5)	44 (27,0)	0,669
1	32 (26,0)	13 (32,5)	45 (27,6)	
≥ 2	58 (47,2)	16 (40,0)	74 (45,4)	

Variáveis contínuas: média e desvio-padrão. MMCDsc = Medicamento modificador do curso da doença sintético convencional; AINE = anti-inflamatório não esteroide; BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI = Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI = Health assessment questionnaire disability index; EQ-5D = EuroQol 5 dimensions; EVA = Escava visual analógica. Testes estatísticos: T entre grupos para variáveis contínuas;  $\chi^2$  de Pearson para variáveis categóricas. Valor-p = 0,05.

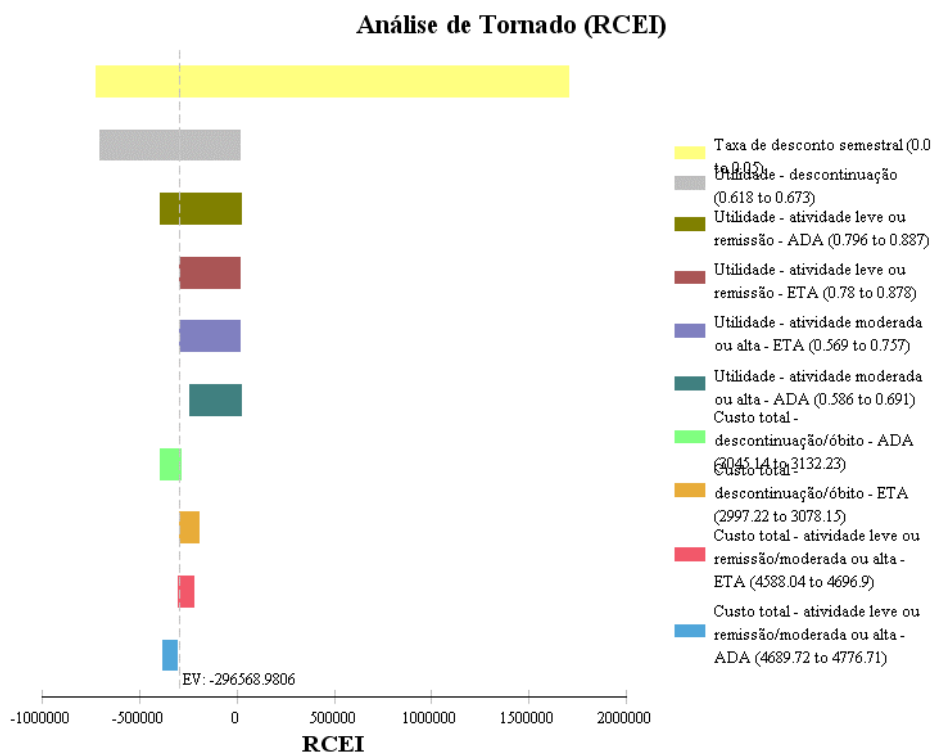
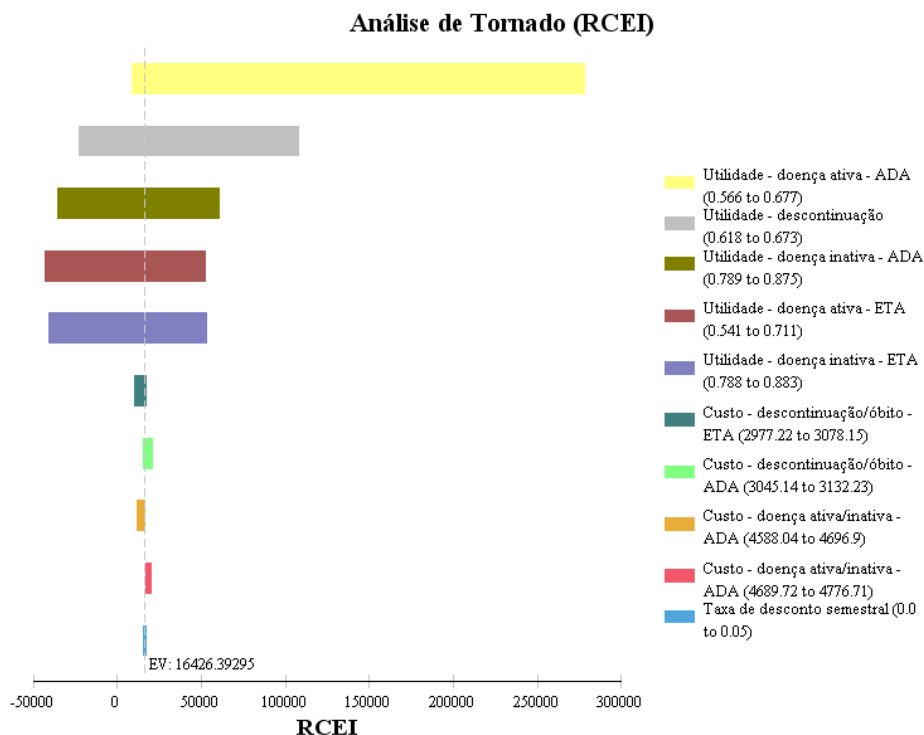


## 9.2. Apêndice B – Figuras e tabelas suplementares da análise de custo utilidade



**Figura suplementar 3. Custos e utilidades pelos cenários CDAI.**

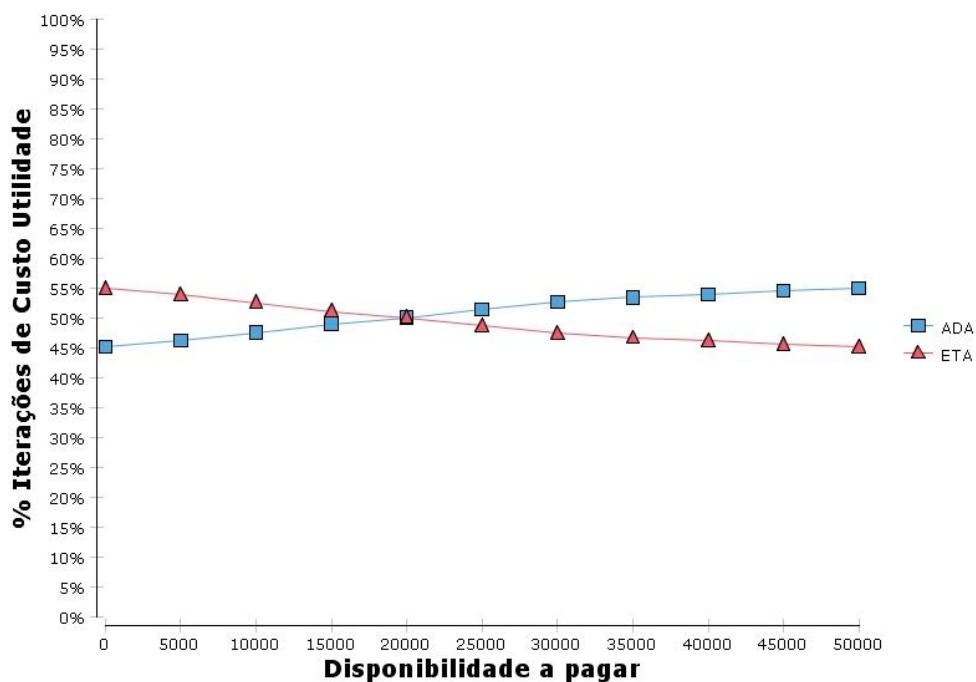
Acima: cenário 4: custos totais; Em baixo: cenário 3: custos com anti-TNF. Adalimumabe dominado.



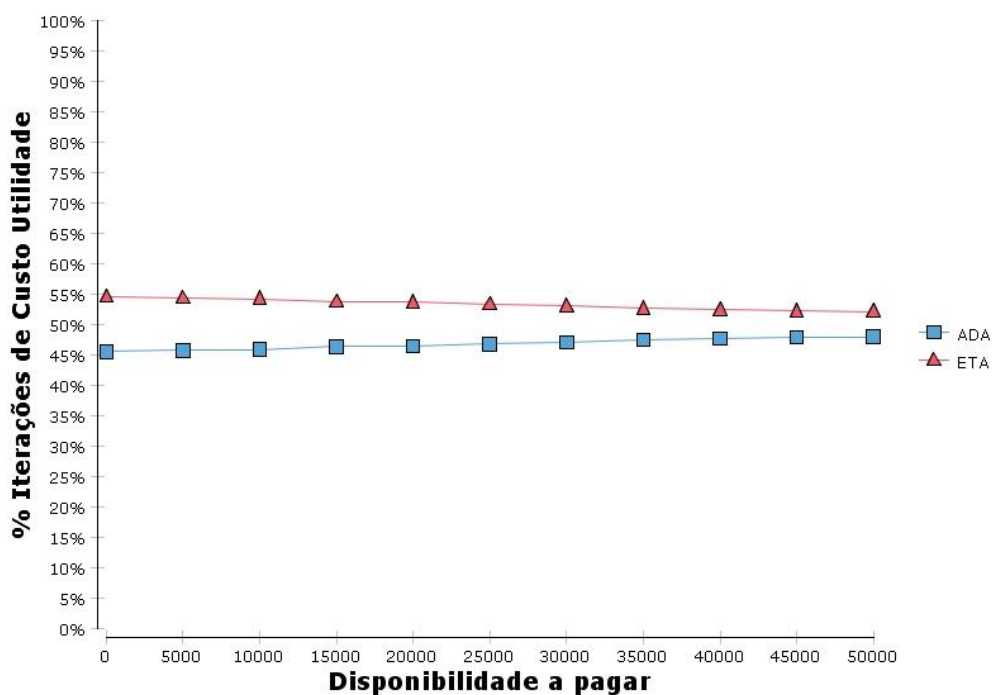
**Figura suplementar 4. Diagrama de tornado com análise de sensibilidade determinística univariada – cenários por custos totais.**

Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI).

### Curva de Aceitabilidade - Custo Utilidade - BASDAI - Custo Total

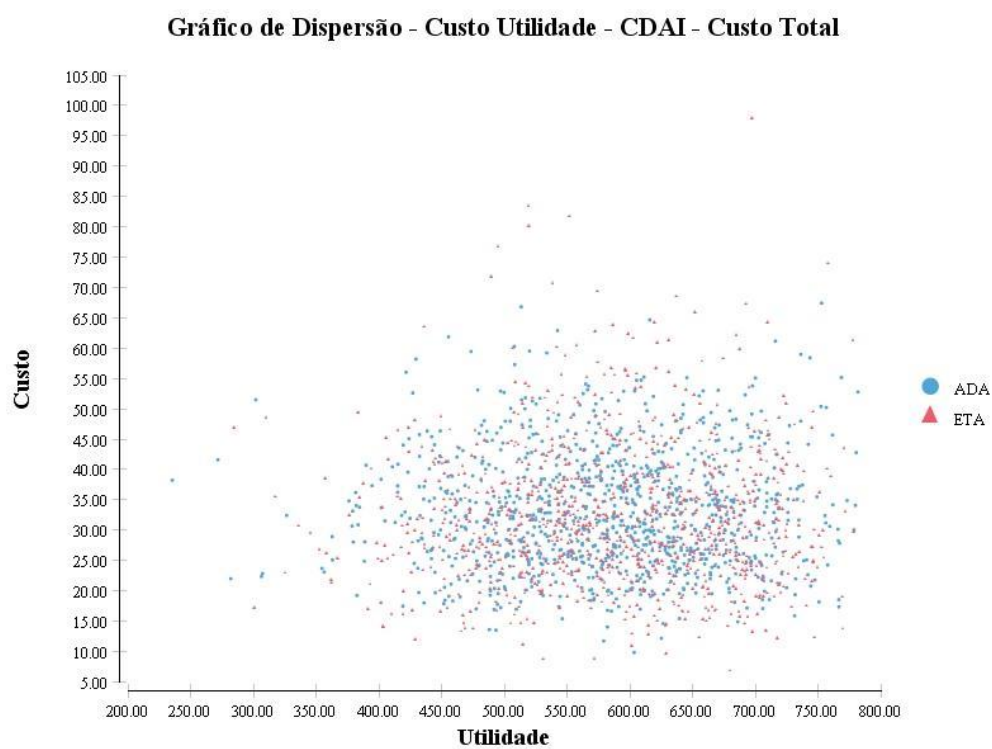
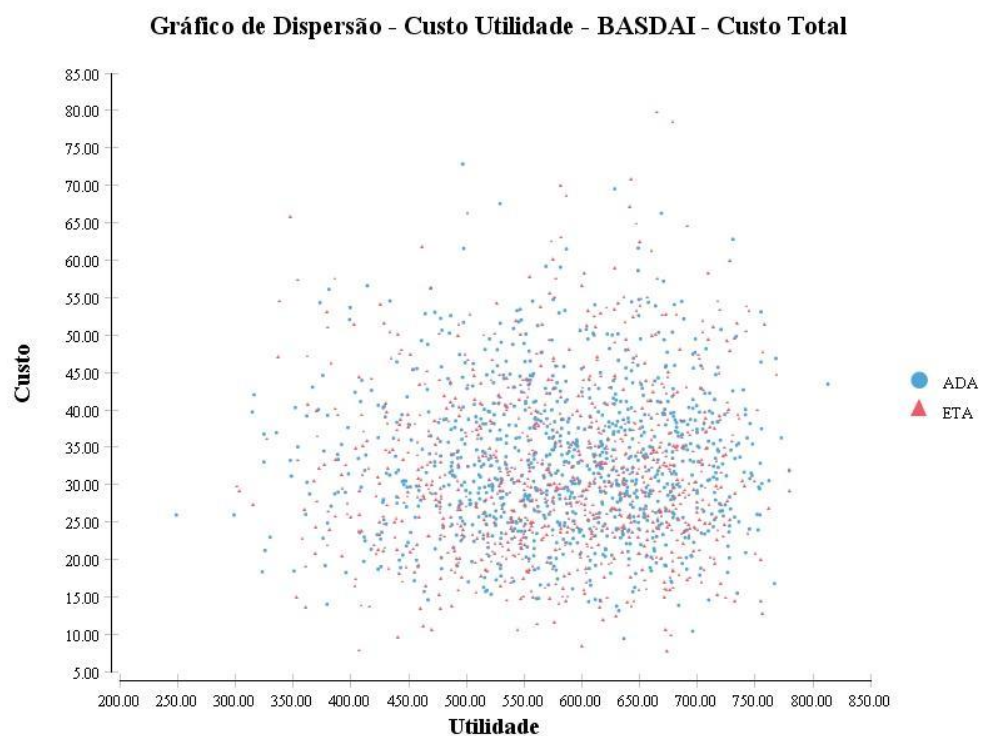


### Curva de Aceitabilidade - Custo Utilidade - CDAI - Custo Total



**Figura suplementar 5. Curva de aceitabilidade – probabilidade de custo utilidade por disposição a pagar – cenários por custo total.**

Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI).




**Figura suplementar 6. Gráficos de dispersão por custos e utilidades na análise de sensibilidade probabilística – cenários por custos totais.**

Acima: cenário 2 (BASDAI); Em baixo: cenário 4 (CDAI).

## **10. ANEXOS**

### **10.1. Anexo A - Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (LME)**

	<b>Sistema Único de Saúde</b> <b>Ministério da Saúde</b> Secretaria de Estado da Saúde																												
<b>COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA</b>																													
<b>LAUDO DE SOLICITAÇÃO, AVALIAÇÃO E AUTORIZAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)</b>																													
<b>SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)</b>																													
<b>CAMPOS DE PREENCHIMENTO EXCLUSIVO PELO MÉDICO SOLICITANTE</b>																													
1- Número do CNES* <input style="width: 100px;" type="text"/>	2- Nome do estabelecimento de saúde solicitante <input style="width: 300px;" type="text"/>																												
3- Nome completo do Paciente* <input style="width: 300px;" type="text"/>	5- Peso do paciente* <input style="width: 40px;" type="text"/> kg																												
4- Nome da Mãe do Paciente* <input style="width: 300px;" type="text"/>	6- Altura do paciente* <input style="width: 40px;" type="text"/> cm																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 5%;">1</th> <th rowspan="2" style="width: 65%;">7. Medicamento(s)*</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">8. Quantidade solicitada*</th> </tr> <tr> <th style="width: 15%;">1º mês</th> <th style="width: 15%;">2º mês</th> <th style="width: 15%;">3º mês</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td style="text-align: center;">2</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">3</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">4</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td style="text-align: center;">5</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		1	7. Medicamento(s)*	8. Quantidade solicitada*			1º mês	2º mês	3º mês	2					3					4					5				
1	7. Medicamento(s)*			8. Quantidade solicitada*																									
		1º mês	2º mês	3º mês																									
2																													
3																													
4																													
5																													
9- CID-10* <input style="width: 40px;" type="text"/>	10- Diagnóstico <input style="width: 300px;" type="text"/>																												
11- Anamnese* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																													
12- Paciente realizou tratamento prévio ou está em tratamento da doença?* <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
<input type="checkbox"/> SIM. Relatar: <input type="checkbox"/> NÃO																													
<p style="text-align: center;"><b>13- Atestado de capacidade*</b></p> <p style="text-align: center;">A solicitação do medicamento deverá ser realizada pelo paciente. Entretanto, fica dispensada a obrigatoriedade da presença física do paciente considerado incapaz de acordo com os artigos 3º e 4º do Código Civil. O paciente é considerado incapaz?</p> <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM. Indicar o nome do responsável pelo paciente, o qual poderá realizar a solicitação do medicamento <input style="width: 150px;" type="text"/>																													
14- Nome do médico solicitante* <input style="width: 300px;" type="text"/>																													
17- Assinatura e carimbo do médico* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																													
15- Número do Cartão Nacional de Saúde (CNS) do médico solicitante* <input style="width: 100px;" type="text"/>	16- Data da solicitação* <input style="width: 60px;" type="text"/> / <input style="width: 30px;" type="text"/> / <input style="width: 30px;" type="text"/>																												
18- CAMPOS ABAIXO PREENCHIDOS POR*: <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Mãe do paciente <input type="checkbox"/> Responsável (descrito no item 13) <input type="checkbox"/> Médico solicitante <input type="checkbox"/> Outro, informar nome: <input style="width: 150px;" type="text"/> e CPF <input style="width: 60px;" type="text"/>																													
19- Raça/Cor/Etnia informado pelo paciente ou responsável* <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Amarela <input type="checkbox"/> Preta <input type="checkbox"/> Indígena. Informar Etnia: <input style="width: 100px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Sem informação																													
20- Telefone(s) para contato do paciente <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>																													
21- Número do documento do paciente <input type="checkbox"/> CPF ou <input type="checkbox"/> CNS <input style="width: 100px;" type="text"/>																													
22- Correio eletrônico do paciente <input style="width: 100%;" type="text"/>																													
23- Assinatura do responsável pelo preenchimento* <input style="width: 100%; height: 40px;" type="text"/>																													

\* CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO

## 10.2. Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio  
Departamento de Farmácia Social  
Faculdade de Farmácia - UFMG

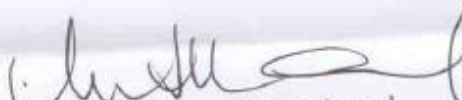
### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais":

- O acréscimo dos anos 2011, 2012 e 2013 referentes às bases APAC/SAI, SIH/SUS e SIM/SUS de Minas Gerais para possibilitar análises com dados mais atuais sobre os pacientes;
- A inclusão do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no mesmo período, 2008 a 2013 de Minas Gerais;
- A inclusão dos dados da base APAC/SIA de Minas Gerais referentes aos pacientes com psoríase.

A extensão é válida por um ano (de 03 de agosto de 2013 a 02 de agosto de 2014).

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG

### **10.3. Anexo C – Caderno de questionário da pesquisa**





**Avaliação da efetividade e segurança dos agentes biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**

## DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

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

<b>Nome do Paciente*</b>									
<b>Endereço</b>									
<b>Número/Complemento</b>									
<b>Bairro</b>									
<b>Cidade</b>									
<b>CEP</b>									
<b>Estado</b>									
<b>Telefone 1</b>									
<b>Telefone 2</b>									
<b>CPF</b>									
<b>Nome Mãe</b>									
<b>1-Sexo*</b>	<input type="radio"/> 1-feminino <input type="radio"/> 2-masculino <input type="radio"/> 9-IGN								
<b>2-Data Nascimento</b>	<table border="1" style="display: inline-table;"> <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								
<b>3-Raça</b>	<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								
<b>4-GRS</b>	<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								
<b>5-Doença Reumática</b>	<input type="radio"/> 1-Artrite reumatóide <input type="radio"/> 2-Artrite psoriática <input type="radio"/> 3-Espondilite Anquilosante								
<b>6-Estado civil</b>	<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								
<b>7-Escolaridade</b>	<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								
<b>8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?</b>	<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.								
<b>9-Por que o entrevistado não quis participar?</b>	<input type="radio"/> 8-NA Especificar:								

**VISITA**





### Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

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

## 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

## 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 Máxima

### 25D-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem 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

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

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

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

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

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

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

26G-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem \_\_\_\_\_ Atividade  
atividade \_\_\_\_\_ Máxima



## 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)

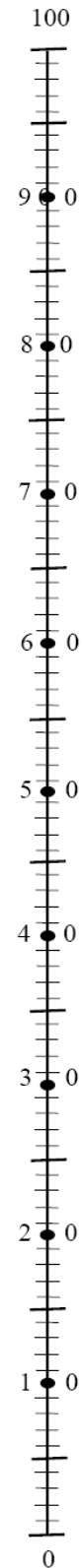
28F-

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



**VISITA**

**2**



### 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-Dispneia	<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 agentes biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**

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



### 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 Máxima

#### 35D-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem Atividade Máxima

#### 35E-Escala de dor

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem dor Pior dor possível

### 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

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

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

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

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

36F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

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

36G-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem \_\_\_\_\_ Atividade  
atividade \_\_\_\_\_ Máxima

### 37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

#### Você é capaz de

	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)

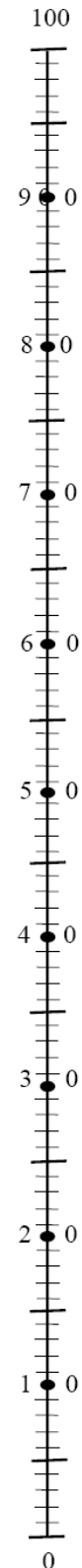
38F-

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



**VISITA**

**3**

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- Golimumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42F-Certolizumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42G-Tocilizumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42H-Abatacepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42I-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42J-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42K-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42L-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42M-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42N-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42O-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42P-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42Q-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42R-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42S-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42T-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42U-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42V-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42X-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

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



## 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 agentes biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**

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

## 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 \_\_\_\_\_  
Sem  
atividade

10 \_\_\_\_\_  
Atividade  
Máxima

**Aval (0-10)**

### 45D-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_  
Sem  
atividade

10 \_\_\_\_\_  
Atividade  
Máxima

**Aval (0-10)**

### 45E-Escala de dor

0 \_\_\_\_\_  
Sem dor

10 \_\_\_\_\_  
Pior dor  
possível

**Aval (0-10)**

## 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  
atividade Máxima

## 47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

### Você é capaz de

	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

## 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)

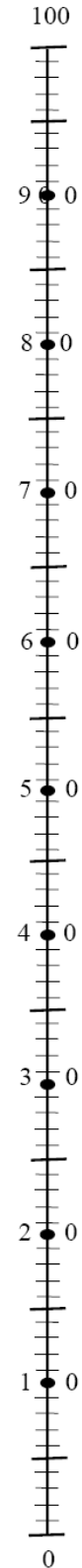
48F-

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





# ANEXO



## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES BIOLÓGICOS 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, rituximabe, golimumabe, certolizumabe, tocilizumabe e abatacepte em pacientes com artrite reumatoide, 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

## 10.4. Anexo D – Artigo publicado

### Research Article

For reprint orders, please contact: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com)



Journal of **Comparative  
Effectiveness Research**

## Effectiveness and safety of anti-TNF in psoriatic arthritis patients in Brazil: a post-incorporation analysis

Michael Ruberson Ribeiro da Silva<sup>1</sup>, Jéssica Barreto Ribeiro dos Santos<sup>\*1</sup>, Alessandra Maciel Almeida<sup>2</sup>, Adriana Maria Kakehasi<sup>3</sup>, Haliton Alves de Oliveira Junior<sup>1</sup>, Juliana Álvares-Teodoro<sup>2</sup> & Francisco de Assis Acurcio<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medicines & Pharmaceutical Assistance, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, President Antônio Carlos Avenue, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

<sup>2</sup>College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, President Antônio Carlos Avenue, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

<sup>3</sup>Medicine School, Federal University of Minas Gerais, Professor Alfredo Balena Avenue, 190, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

\*Author for correspondence: Tel.: +55 31 3409 6861; Fax: +55 31 3409 6852; [jessica.oterrab@hotmail.com](mailto:jessica.oterrab@hotmail.com)

**Aim:** Psoriatic arthritis is a chronic disease that can result in disability and decreased quality of life. **Materials & methods:** A prospective cohort was conducted in Brazil. Disease activity was measured by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI), functionality by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the quality of life by the EuroQol 5D (EQ-5D). **Results:** In total, 122 patients were included. After 6 months, a median reduction of 2.03 in the BASDAI, 7.80 in the CDAI, 0.63 in the HAQ-DI and increase of 0.12 in the EQ-5D was observed. A good clinical response was observed in 45.5% of the patients by BASDAI and 54.5% by CDAI. Higher education and better quality of life were identified as predictors of effectiveness. The most common side effects were the infections. **Conclusion:** Anti-TNF- $\alpha$  drugs were effective and safe. The incorporation of them into the Brazilian Public Health System has provided therapeutic alternatives to the treatment of psoriatic arthritis.

First draft submitted: 16 February 2018; Accepted for publication: 5 July 2018; Published online: 02 October 2018

**Keywords:** anti-TNF- $\alpha$  • Brazil • cohort study • effectiveness • psoriatic arthritis • safety

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic, inflammatory and low-prevalence disease that can result in significant disability and decreased quality of life [1–3].

PsA treatment comprises of nonpharmacological and pharmacological interventions. Historically, pharmacological treatment options for PsA were limited to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARD), such as methotrexate, sulfasalazine and leflunomide [4,5]. NSAIDs are useful for relieving symptoms but do not prevent joint damage [3]. The csDMARD, originally developed to treat rheumatoid arthritis (RA), have shown some benefits in the treatment of inflammation and heterogeneous symptoms of PsA [4,5]. However, there is no evidence that they prevent or significantly retard the progression of structural damage in the joint.

The availability of new medicines over the last decade, known as biological DMARD, which include inhibitors of TNF- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ), have revolutionized the treatment, demonstrating efficacy in disease control for patients with loss of effectiveness or toxicity to the use of NSAIDs and csDMARD [4,6,7]. These drugs decrease the signs and symptoms of inflammation, increase functional capacity and quality of life, alongside inhibiting the structural joint damage [1,3]. On the other hand, anti-TNF- $\alpha$  are costly and not easily accessible to all patients, even dependent on the public health system or private health insurance [3].

Despite the high cost of these drugs, a limited number of observational studies have evaluated the effectiveness and safety of anti-TNF- $\alpha$  drugs in the PsA treatment in a real-life scenario [8], mainly in Latin American countries.

Future  
Medicine

Studies have shown that there are factors that may influence the effectiveness of these drugs, known as predictors, and may be related to socio-demographic and clinical aspects, such as patient's gender, inflammatory markers levels and functional status [9,10]. Another point of interest is the discontinuation of these drugs and its impact or relation to effectiveness. Studies have shown that 20–30% of patients with PsA discontinue the treatment with the anti-TNF- $\alpha$  drug in the first year of treatment, due to therapeutic failure, adverse reactions, nonadherence, among others [8,10].

In Brazil, adalimumab, etanercept and infliximab were the first biological DMARD included for the treatment of PsA in the Public Health System (In Portuguese: *Sistema Único de Saúde* – SUS) in 2009 [11]. However, these drugs have not been evaluated in terms of effectiveness and safety in the Brazilian population.

In this context, this study aims to evaluate the effectiveness, safety and the predictors of effectiveness in both patients diagnosed with PsA and those who were treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs by SUS at the Reference Pharmaceutical Center in Belo Horizonte, Brazil.

### Materials & methods

We conducted a prospective open cohort of patients with PsA treated by SUS in Belo Horizonte, Brazil, from January 2012 to December 2017. This Reference Center is responsible for the care of patients from 39 municipalities of its administrative region, with a population higher than 5.2 million inhabitants.

Patients at the age of 18 years and over were classified with PsA by the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [12] and had administrative processes approved by the SUS regarding the use of adalimumab, etanercept or infliximab for the treatment were included. All patients signed an informed consent form to participate in the study.

Follow-up began on the date of the first dispensation of the anti-TNF- $\alpha$  drug. The patients were reassessed approximately 6 months after the first dispensation. Interviews were conducted by a team of pharmacists and pharmacy students trained at a Specialized Rheumatology Center for data collection through a standardized questionnaire.

Through the interviews conducted directly with the patients, sociodemographic characteristics, such as age, gender, municipality of residence, education, marital status and self-declared race, were registered. In addition, patients reported the period of time since the doctor's diagnosis of the disease, current and previous use of PsA drugs and comorbidities. The disease activity was measured by the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) to assess the axial involvement, and the Clinical Disease Activity Index (CDAI) was used to assess peripheral involvement [13]. Effectiveness was defined as the improvement of 50% or the reduction of two units of the BASDAI scale and when patients achieved remission or low disease activity by CDAI. These are considered as a good clinical response. We also evaluated the proportion of patients that reached the status of absence of disease activity, defined as BASDAI < 4.

The functionality was evaluated by the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the quality of life by EuroQol 5D (EQ-5D), both versions validated for Brazil. The two EQ-5D components were described as: the utility score and the visual analog scale from 0 to 100, representing the health status of the patient. The utility was calculated based on health conditions estimated by the time trade-off method for the Minas Gerais population [14]. Moreover, the occurrence of side effects to drugs was reported, and other outcome measures included the overall evaluation of the patient's disease activity, enthesitis, fatigue, patient's degree of pain and number of tender and swollen joints.

The continuous variables of interest were evaluated by the Shapiro–Wilk test [15] to verify the normality of the data and define the measures of central tendency and dispersion.

A descriptive analysis was performed with frequency distributions, medians and interquartile ranges (IQR) of the characteristics of the patients at the date of cohort entry and the outcomes measured at 6 months. To verify possible differences, the baseline characteristics of patients who completed follow-up were compared with the baseline characteristics of patients who did not complete the follow-up by the Wilcoxon-1 sample test for continuous variables and by the Pearson's chi-square test for categorical variables at a significance level of 5%.

The differences between the clinical outcomes observed in 6 months in comparison those at the beginning of the study were assessed by the paired Wilcoxon test. To assess the influence of the lost data on follow-up, an intention-to-treat analysis was performed with the multiple imputation of the missing data in clinical measures by Predictive Mean Matching method [16].

Log-binomial regression and relative risk (RR) with a 95% CI were used to identify predictors of good clinical response, by CDAI and BASDAI, in 6 months. Gender, age, education, marital status, race, anti-TNF- $\alpha$  drug in use, use of NSAIDs, csDMARD and corticosteroids at baseline, previous use of anti-TNF- $\alpha$  and csDMARD, duration of the disease, HAQ-DI, EQ-5D (utility), pain and comorbidities were considered as independent variables. Continuous variables were categorized by their median. A significance level of 20% for bivariate analysis and 5% for multivariable analysis was adopted, and statistical analysis was performed using software R, version 3.4.2 [17].

The study was approved by the Ethics Committee Research of the Federal University of Minas Gerais (UFMG), under N<sup>o</sup> 0069.0.203.000-1. All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the committee responsible for human experimentation and with the Helsinki Declaration in 1964, revised in 2013 [18].

## Results

In total, 122 PsA patients were included. The median (IQR) of the age was 51.5 years (42.6–58.2) and median disease duration of 3.0 years (IQR: 1.0–10.0). Most of the patients were white (55.7%), married (57.5%) and had high school education (41.7%; Table 1).

Of the 122 patients, 69 (56.6%) used adalimumab, 36 (29.5%) etanercept and 17 (13.9%) infliximab. In addition, 61 (50.0%) individuals used concomitant csDMARD, being the most used before methotrexate (21 patients, 17.2%). Corticosteroids (29.5%) and NSAIDs (23.0%) were also mentioned to a lesser extent. The most frequent comorbidity was systemic arterial hypertension, followed by depression and dyslipidemia. No differences were observed between patients who completed and those who did not complete the 6-month follow-up (Table 1).

In 6 months, 12 patients on adalimumab (17.4%), six on etanercept (16.7%) and three on infliximab (17.6%) discontinued the treatment – in total, 21 patients (17.2%). The reasons for discontinuation were therapeutic failure (four), side effects (three), inability to contact the patient (three), physician suspended the medication due to remission of the disease (two), withdrawal of consent (two), therapeutic failure and side effects (two), unable to go to the pharmacy (two), unable to go to the doctor to renew the prescription (one) and others (two).

All clinical measures of disease activity, functionality and quality of life presented a statistically significant reduction in 6 months when compared with the beginning of the follow-up. The median reduction was 2.03 on the BASDAI, 7.80 on the CDAI, 0.63 on the HAQ-DI and increase of 0.12 on the utility of the EQ-5D in the per-protocol analysis. In the intention-to-treat analysis, the results were similar to the per-protocol analysis results (Table 2).

Considering the response to anti-TNF- $\alpha$  treatment, 55 (54.5%) and 45 (45.5%) patients achieved the expected response to treatment in 6 months by CDAI and BASDAI, respectively. A good clinical response was observed in the subgroup of patients who were in active disease by BASDAI or in moderate-to-high activity disease by CDAI at baseline, which was 47.7% by BASDAI and 45.7% by CDAI. The results were similar in the per-protocol and in the intention-to-treat analyses (Figure 1). In relation to the absence of active disease, 61.6% of the patients achieved BASDAI  $\leq$  4 after 6 months of follow-up.

In the multivariable model, the predictor of effectiveness assessed by CDAI was better quality of life, evaluated by EQ-5D (RR: 1.91; 95% CI: 1.28–2.84;  $p = 0.001$ ). The predictor of effectiveness assessed by BASDAI was higher education (RR: 1.75; 95% CI: 1.14–2.68;  $p = 0.001$ ) (Table 3).

The main side effects reported by patients using anti-TNF- $\alpha$  were headache (18.4%), site reaction (15.3%), asthenia (13.3%), influenza (13.3%) and alopecia (13.3%). There were also 28 reported infections: nine urinary infections, nine upper respiratory infections (sinusitis), four fungal infections, three lower respiratory infections (pneumonia), and one herpes zoster infection, as well as dental infection and postsurgical infection. No tuberculosis case was reported (Table 4).

## Discussion

This is a new study conducted in Brazil to evaluate PsA patients treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs provided by SUS in a real-life clinical setting. The patients followed by the study were living in the metropolitan area of Belo Horizonte and they were attended at the Reference Pharmaceutical Center in Belo Horizonte, Brazil.

From the total number of patients evaluated, 82.8% were followed up for 6 months. The median duration of the disease was 3.0 years. There was a slight predominance of female patients. Most of the patients were white, married and had a high school education, similar to the study by Mease *et al.* [19]. The median age observed was similar to other studies [8,19], as well as the higher prevalence of the disease in the white population [19], which confirms the

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with psoriatic arthritis at baseline.				
Variables	Completed 6 months (101)	Loss of follow-up (21)	Total (122)	p-value
<b>Gender:</b>				0.079
- Female	56 (55.4)	16 (76.2)	72 (59.1)	
- Male	45 (44.6)	5 (23.8)	50 (40.9)	
Age (years)	51.0 (42.6–58.0)	51.8 (42.9–59.2)	51.5 (42.6–58.2)	0.946
Duration of disease (years)	3.00 (1.00–10.00)	4.00 (0.50–8.00)	3.00 (1.00–10.00)	0.530
<b>Race:</b>				0.425
- White	55 (54.5)	13 (61.9)	68 (55.7)	
- Brown	33 (32.7)	4 (19.0)	37 (30.3)	
- Others	13 (12.9)	4 (19.0)	17 (13.9)	
<b>Marital status:</b>				0.328
- Single	25 (25.3)	5 (23.8)	30 (25.0)	
- Married	59 (59.6)	10 (47.6)	59 (57.5)	
- Others	15 (15.2)	6 (28.6)	21 (17.5)	
<b>Education</b>				0.735
- Illiterate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
- Primary	12 (12.1)	1 (4.8)	13 (10.8)	
- Secondary	11 (11.1)	3 (14.3)	14 (11.7)	
- High school	40 (40.4)	10 (47.6)	50 (41.7)	
- University	36 (36.4)	7 (33.3)	43 (35.8)	
<b>Anti-TNF in use</b>				0.994
- Adalimumab	57 (56.4)	12 (57.1)	69 (56.6)	
- Etanercept	30 (29.7)	6 (28.6)	36 (29.5)	
- Infliximab	14 (13.9)	3 (14.3)	17 (13.9)	
csDMARD in use	51 (50.5)	10 (47.6)	61 (50.0)	0.810
NSAIDs in use	25 (24.8)	3 (14.3)	28 (23.0)	0.299
Corticoids in use	28 (27.7)	8 (38.1)	36 (29.5)	0.343
<b>Previous drugs</b>				
- csDMARD	81 (80.2)	15 (78.9)	96 (80.0)	0.900
- Anti-TNF	23 (23.2)	6 (28.6)	29 (24.2)	0.604
<b>CDAI:</b>				0.756
- Inactive disease	31 (30.7)	5 (23.8)	36 (29.5)	
- Moderate activity	30 (29.7)	6 (28.6)	36 (29.5)	
- Active disease	40 (39.6)	10 (47.6)	50 (41.0)	
<b>BASDAI</b>				0.335
- Inactive disease	35 (34.7)	5 (23.8)	40 (32.8)	
- Active disease	66 (65.3)	16 (76.2)	82 (67.2)	
HAQ-DI	1.25 (0.50–1.75)	1.38 (0.75–1.75)	1.25 (0.50–1.75)	0.815
EQ-5D utility	0.672 (0.542–0.817)	0.542 (0.472–0.817)	0.655 (0.522–0.817)	0.309
EQ-5D VAS	70.0 (50.0–80.0)	52.0 (50.0–70.0)	70.0 (50.0–80.0)	0.111
<b>Comorbidities:</b>				
- Hypertension	28 (27.7)	7 (33.3)	35 (28.7)	0.605
- Depression	20 (19.8)	8 (38.1)	28 (23.0)	0.070
- Dyslipidemia	20 (19.8)	5 (23.8)	25 (20.5)	0.679

Continuous variables: median and interquartile range. Tests: Wilcoxon one sample for continuous variables and chi-squared for categorical variables.  
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; csDMARD: Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; EQ-5D: EuroQol 5D; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; VAS: Visual analogic scale.  
 p-value: 0.05.



**Table 2. Disease activity, functionality and quality of life of patients with psoriatic arthritis at the baseline (beginning) and 6 months after the use of anti-TNF- $\alpha$ .**

Variables	Beginning (n = 122)	6 months – per-protocol (n = 101)	p-value	6 months – intention to treat (n = 122)	p-value
<b>CDAI:</b>	16.70 (8.78–32.80)	8.90 (2.30–17.60)	<0.001	8.80 (2.70–16.32)	<0.001
– Counting tender joints	4.00 (1.00–11.00)	1.00 (0.00–6.00)	<0.001	1.50 (0.00–6.00)	<0.001
– Counting swollen joints	1.00 (0.00–6.00)	0.00 (0.00–2.25)	0.002	0.00 (0.00–2.00)	<0.001
– Disease activity by the physician	4.30 (1.60–6.20)	2.00 (0.50–4.80)	<0.001	1.95 (0.70–4.60)	<0.001
– Disease activity by the patient	5.95 (3.00–7.50)	2.60 (0.60–5.90)	<0.001	2.20 (0.52–5.90)	<0.001
Pain	5.15 (2.38–7.68)	2.90 (0.30–6.00)	<0.001	2.60 (0.20–5.90)	<0.001
<b>BASDAI:</b>	5.24 (3.05–6.85)	3.21 (1.03–4.96)	<0.001	3.23 (1.63–4.68)	<0.001
– Fatigue	5.70 (2.62–8.18)	3.70 (0.85–6.65)	<0.001	3.80 (1.35–6.70)	<0.001
– Axial pain	4.85 (1.72–7.98)	1.80 (0.40–6.25)	<0.001	1.75 (0.50–6.32)	<0.001
– Peripheral edema and pain	5.15 (1.60–7.48)	2.70 (0.70–5.60)	<0.001	2.40 (0.70–5.58)	<0.001
– Enthesitis	4.75 (2.02–7.55)	2.20 (0.25–6.60)	<0.001	2.20 (0.60–6.70)	<0.001
– Morning Stiffness <sup>†</sup>	5.62 (2.52–7.30)	2.65 (0.62–5.72)	<0.001	2.85 (1.10–5.36)	<0.001
HAQ	1.25 (0.50–1.75)	0.62 (0.00–1.38)	<0.001	0.75 (0.12–1.38)	<0.001
EQ-5D:	0.66 (0.52–0.82)	0.78 (0.59–0.88)	<0.001	0.78 (0.59–0.88)	<0.001
– EQ-5D VAS	70.00 (50.00–80.00)	80.00 (60.00–90.00)	<0.001	80.00 (60.00–90.00)	<0.001

Median and interquartile range. Statistic test = Wilcoxon paired.  
<sup>†</sup>Defined as the mean of the morning stiffness time and the morning stiffness intensity.  
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; EQ-5D: EuroQol 5D; VAS: Visual analogic scale.

findings of the present study. The pain scale values, diagnostic period of the disease and patients in concomitant use of corticosteroids were similar to those observed in the cohort of Aaltonen *et al.* [8].

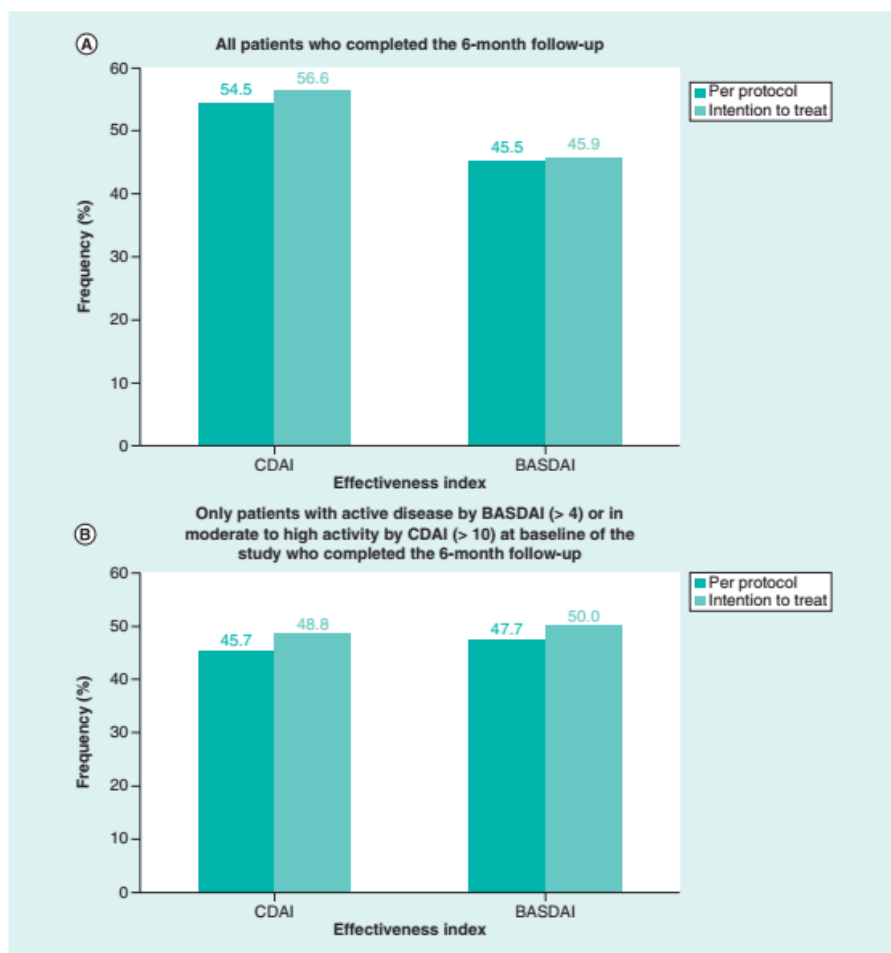
The patients' profiles at the baseline indicate that two-thirds of the patients were with the active disease, as measured by BASDAI. In addition, the patients had previously used or were using csDMARD and NSAIDs when requesting anti-TNF- $\alpha$ . This is in accordance with both the Clinical Protocol and Therapeutic Guideline of the PsA in Brazil and the recommendations of the European League Against Rheumatism that indicate the use of anti-TNF- $\alpha$  after failure with those drugs [7,20].

The discontinuation of treatment was observed in 17.2% of the participants, mainly related to therapeutic failure and side effects, without differences between anti-TNF drugs. Aaltonen *et al.* demonstrated a 20% discontinuation rate in the first year of follow-up of patients who used anti-TNF- $\alpha$  drugs for PsA treatment [8]. Glintborg *et al.*, in a retrospective data analysis, observed a discontinuation rate of 30% in the first year of follow-up, associated to the use of infliximab, to the female gender, to the absence of concomitant use of synthetic DMARD and to the greater number of tender joints [10].

After 6 months of follow-up, a significant improvement in clinical measures of effectiveness, functionality, and quality of life was observed. A good clinical response was observed in 45.5% of the patients by BASDAI and 54.5% by CDAI. When the patients with moderate-to-high disease activity by the CDAI at the baseline were evaluated, the effectiveness was lower, 45.7%, which demonstrates the importance of evaluating this subgroup of patients. The treatment effectiveness measured by BASDAI was the half found by Soubrier *et al.* [21] in 3 months of follow-up for anti-TNF- $\alpha$  drugs and lower than the effectiveness found after 12 months of follow-up by Lubrano *et al.*, 77%, in patients taking etanercept [22]. Soubrier *et al.* demonstrated an absolute reduction in the activity of the axial and peripheral disease in 3 months measured by BASDAI and tender and swollen joints count, which was also observed in this study [21].

A systematic review that evaluated functionality reported that anti-TNF- $\alpha$  drugs, such as adalimumab, etanercept and infliximab were better than placebo for the HAQ outcome in PsA patients [23]. Observational studies demonstrated a reduction in HAQ after 6 months compared with the baseline for the anti-TNF- $\alpha$  adalimumab [24], etanercept [24,25] and infliximab [24].

Observational studies also reported, in PsA patients in use of anti-TNF- $\alpha$ , reduction in tender and swollen joints counts, besides the improvement in the assessment of the disease activity by the patient [21,24,25], reduction of pain



**Figure 1.** Patients who achieved good clinical response at 6 months of follow-up. (A) Proportion of psoriatic arthritis patients who achieved treatment response in 6 months by BASDAI and CDAI. (B) Proportion of psoriatic arthritis patients in disease activity (BASDAI > 4) or in moderate to high disease activity (CDAI > 10) at baseline who achieved good response to treatment at 6 months follow-up. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index.

by the visual analog scale with the use of adalimumab [26] and the improvement in the assessment of the disease activity by the physician for the etanercept [25]. These results were also verified by this study.

Another systematic review demonstrated the benefit of anti-TNF- $\alpha$  drugs in the outcomes of fatigue, functionality, enthesitis, effectiveness measured by PsARC (response criteria for PsA), PASI (index of severity and area of psoriasis), ACR20, ACR50 and ACR70 (at least 20, 50 or 70% improvement in the American College of Rheumatology response criteria) [27].

Saad *et al.* demonstrated in a retrospective observational study that patients receiving infliximab achieved a lower remission of the disease evaluated by DAS28 in 6, 12 and 18 months (19.7, 28.9 and 26.9%), compared with etanercept (30.9, 37.3 and 36.5%) and adalimumab (30.1, 45.1 and 41.5%) [28]. However, no differences



Table 3. Predictors of 6-month effectiveness by Clinical Disease Activity Index and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

CDAI Basal characteristics	Bivariate		Multivariable		BASDAI Basal characteristics	Bivariate		Multivariable	
	Crude RR (CI 95%)	p-value	Adjusted RR (CI 95%)	p-value		Crude RR (CI 95%)	p-value	Adjusted RR (CI 95%)	p-value
<b>Gender:</b>					<b>Education:</b>				
- Male	1.00	0.028	-	-	- Until high school	1.00	0.030	1.00	0.001
- Female	0.67 (0.47-0.96)	-	-	-	- Undergraduate	1.61 (1.05-2.48)	-	1.75 (1.14-2.68)	-
<b>Depression:</b>					<b>Previous biological DMARD:</b>				
- No	1.00	0.199	-	-	- No	1.00	0.164	-	-
- Yes	0.69 (0.39-1.22)	-	-	-	- Yes	0.63 (0.32-1.21)	-	-	-
<b>Corticoid:</b>					<b>EQ-5D:</b>				
- No	1.00	0.043	-	-	- ≤ 0.65	1.00	0.131	-	-
- Yes	0.58 (0.34-0.98)	-	-	-	- >0.65	1.41 (0.90-2.21)	-	-	-
<b>HAQ:</b>					<b>Corticoid:</b>				
- ≤ 1.25	1.00	0.003	-	-	- No	1.00	0.172	-	-
- >1.25	0.54 (0.35-0.81)	-	-	-	- Yes	0.67 (0.38-1.19)	-	-	-
<b>EQ-5D:</b>					<b>Biological DMARD in use:</b>				
- ≤ 0.65	1.00	0.001	1.00	0.001	- Adalimumab	1.00	-	-	-
- >0.65	1.94 (1.29-2.91)	-	1.91 (1.28-2.84)	-	- Etanercept	0.95 (0.65-1.39)	0.791	-	-
-	-	-	-	-	- Infliximab	0.48 (0.20-1.13)	0.092	-	-
<b>PAIN:</b>					<b>Marital status:</b>				
- ≤ 5.15	1.00	0.025	-	-	- Married	1.00	0.178	-	-
- >5.15	0.65 (0.45-0.95)	-	-	-	- Not married	0.76 (0.51-1.14)	-	-	-

n = 101.  
Reference comparator: 1,00  
Only the variables with p < 0.20 values in the bivariate analysis were presented. Pain, EQ-5D, HAQ and diagnostic time were stratified by the median. Education was stratified into high school complete (including incomplete upper) and complete upper (undergraduate).  
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; EQ-5D: EuroQol 5D; HAQ-Di: Health Assessment Questionnaire Disability Index; VAS: Visual analog scale; RR: Relative risk.

were observed in the effectiveness of infliximab compared with adalimumab and etanercept for the outcomes of peripheral arthritis (8,29) in the other observational studies. The Brazilian Society of Rheumatology also indicates that infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab have similar efficacy based on data from published studies (30).

To the best of our knowledge, there are no published studies in Brazil that have evaluated the effectiveness of anti-TNF- $\alpha$  for PsA treatment. In light of studies of patients with other rheumatic diseases in Brazil, our results suggest that PsA patients treated with anti-TNF- $\alpha$  presented higher effectiveness measured by CDAI than patients with RA (31). However, the effectiveness is lower when compared with that observed in patients with ankylosing spondylitis by BASDAI (32).

A better quality of life of the patients at the baseline was a predictor of effectiveness by CDAI. A recent study has shown that patients with better quality of life at baseline reached a significantly higher minimal disease activity in the PsA treatment with adalimumab. However, the authors did not investigate the causality of that result (33). One possible explanation would be the fact that PsA patients with a better quality of life generally have less pain, structural damage and better work productivity, which may indicate less progression of the disease and better control of disease at baseline (34,35), and contribute towards achieving or maintaining a good clinical response by CDAI. In addition, PsA is a disease associated with decreased quality of life and causes psychosocial morbidity,

Adverse reactions	n (%)
Headache	18 (18.4)
On-site reaction	15 (15.3)
Asthenia (fatigue)	13 (13.3)
Flu	13 (13.3)
Alopecia	13 (13.3)
Urinary infection	9 (9.2)
Sinusitis	9 (9.2)
Nausea	9 (9.2)
Itching	6 (6.1)
Diarrhea	6 (6.1)
Fungal infection	4 (4.1)
Pneumonia	3 (3.1)
Skin rash	3 (3.1)
Hypertension	3 (3.1)
Urticaria	3 (3.1)
Rhinitis	3 (3.1)
Abdominal pain	3 (3.1)
Osteoporosis	2 (2.0)
Fever	2 (2.0)
Coryza	2 (2.0)
Backache	2 (2.0)
Herpes zoster	1 (1.0)
Other infections	2 (2.0)

due to emotional problems, such as stress, anxiety or depression, stigma and physical discomfort [36]. The control of these problems can lead to a greater control of the disease and facilitate the achievement of the effectiveness of treatment, as observed in patients with RA [23,37].

Higher education was a predictor of effectiveness by BASDAI. None of the studies in PsA patients had observed an association between effectiveness and education. For other outcomes, such as inability to work and unemployment, higher education was associated with better results in PsA patients [38]. A study in patients with RA showed that higher education was a predictor of effectiveness in anti-TNF- $\alpha$  drugs use [31].

In total, 28 infections were reported, the most common being related to the respiratory and urinary tract. Minozzi *et al.* demonstrated in a systematic review that the use of anti-TNF- $\alpha$  drugs increases the risk of infections by 20%, severe infections by 40% and *Mycobacterium tuberculosis* infections by 250% [39]. In our study, infections were the most frequently observed adverse events, including severe infections such as herpes zoster. However, no tuberculosis case was identified. Headache, reaction at the site of application, asthenia, flu and alopecia were also common adverse reactions. The reaction at the site of application was mainly related to etanercept and infliximab. In general, anti-TNF- $\alpha$  drugs were well tolerated. According to Lemos *et al.*, their use can be considered safe and side effects are manageable [27].

These results are very useful because the real-world utility profile of these new drugs cannot be adequately assessed in clinical trials, as trials are restricted by their inclusion criteria, being used for primary efficacy outcomes, resulting in a low external validity for the real world [40]. According to Warren *et al.*, the clinical factors that influence the effectiveness and safety of these new agents are largely unknown [41]. In our study, we observed that better quality of life and higher education were predictors of effectiveness. Furthermore, other relevant information was obtained, such as the discontinuation of treatment due to inability to go to the pharmacy to get the drugs or to go to the doctor to renew the prescription. In addition, some patients had difficulty in finding a place for the administration of injections, difficulty in self-administration of the drugs or fear of the administration of drugs. Therefore, social characteristics of the patients and difficulty to access health services can also influence the results of the treatment.

Despite all the already achieved advances, the outcomes of the treatment with anti-TNF- $\alpha$  drugs can be improved with complementary actions. New therapeutic approaches are needed, including supportive measures, such as

multidisciplinary team monitoring, already seen for other rheumatic diseases, such as gout and osteoarthritis [42,43]. Another important approach is a more rigorous evaluation of the treatment, enabling a better effectiveness results and an optimized control of the PsA [4,44]. The follow-up for a multidisciplinary team, including social assistance to some patients, is very important for improving the quality of information and care provided to patients.

The study has some limitations. PsA-related skin lesions were not evaluated. However, the PsA's Clinical Protocol and Therapeutic Guideline of Brazil only considers measures of disease activity and treatment effectiveness for peripheral and axial arthritis, which supports only the evaluation of these measures in this study [20]. The patients were not divided into clinical subgroups according to axial or peripheral joint involvement due to the lack of this information for some patients followed-up. Radiographical changes, such as bone erosions, were not considered in the follow-up process. Another limitation is the sample size and the method applied to select the patients, since only the individuals who attended the Reference Pharmaceutical Center in Belo Horizonte were eligible to participate in the cohort, whereas the dispensing of the drug can be performed for a family member in situations where patients are unable to go to the service, and therefore more severe cases of PsA may not have been included and or may have been lost during follow-up as well as the fact that serious side effects may not have been reported. We tried to minimize this limitation through home visits to patients who were unable to go to the pharmacy for health reasons or work. However, this strategy brought few results, due to patient noncompliance and operational difficulties. Finally, some data were from the patients' self-report, which may be conditioned by memory bias and/or the individual's perception.

### Conclusion

This study demonstrates the effectiveness of anti-TNF- $\alpha$  drugs for peripheral and axial disease activity, pain, functionality and quality of life in Brazilians patients with PsA. The drugs were well tolerated and showed already established side effects, such as infections, headache and reaction at the application site. These results are useful because they were obtained in a real-life scenario in patients from Latin America with sociocultural particularities. Anti-TNF- $\alpha$  drugs are important in the management and control of PsA and their incorporation in SUS has been an important step, providing therapeutic alternatives to treatment with csDMARD and NSAIDs.

### Future perspective

Anti-TNF- $\alpha$  drugs have not been previously evaluated for their efficacy, safety and cost-effectiveness for PsA in Brazil. Due to this, it becomes necessary to continuously evaluate the drugs incorporated into SUS, especially in a scenario where there is a wide availability of health technologies, as well as successive increases in health costs in recent years. It contrasts with the current economic situation of Brazil, that faces severe limitations in public spending, including health system. Therefore, it is of utmost importance to perform epidemiological and economic analyses of the drugs available for the treatment of PsA and other diseases. These are fundamental to support the rational use of drugs and the efficient use of public funds, with the purpose to contribute to the pharmaceutical assistance and, consequently, to SUS.

#### Executive Summary

- A total of 122 psoriatic arthritis patients began the treatment with anti-TNF drugs, of whom 102 completed 6 months of follow-up.
- An intention-to-treat analysis was performed as a sensitivity analysis to evaluate the influence of loss of follow-up in the results.
- A significant improvement in clinical measures of effectiveness, functionality and quality of life was observed.
- The percentage of patients achieving good clinical response was 45.5% by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and 54.5% by Clinical Disease Activity Index.
- No differences were observed in per-protocol and intention-to-treat analyses.
- Better quality of life was a predictor of effectiveness assessed by Clinical Disease Activity Index and higher education by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
- Anti-TNF- $\alpha$  drugs were well tolerated, and the most common side effects were infections and headache.
- Anti-TNF- $\alpha$  drugs are important in the management and control of psoriatic arthritis and their incorporation in *Sistema Único de Saúde* has been an important step, providing therapeutic alternatives to treatment with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

### Acknowledgements

The authors are grateful for the institutional support of the Research Group on Pharmacoepidemiology of UFMG and the State Department of Health of Minas Gerais.

### Authors' contributions

MRR da Silva and JBR dos Santos collected and analyzed the data and wrote the manuscript; HA Oliveira Junior collected data, contributed with the discussion and reviewed the manuscript; J Alvares contributed with the discussion and reviewed the manuscript; AM Almeida, AM Kakehasi and FA Acurcio designed the study, contributed with the discussion and reviewed the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript.

### Financial & competing interests disclosure

This work was supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), Brazil (Grant Number 471819/2013-1) and FAPEMIG, the Minas Gerais State Research Foundation, Brazil (Grant Numbers PPM-0015-15 and 03799-16). 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.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

### Ethical conduct of research

The authors state that they have obtained appropriate institutional review board approval or have followed the principles outlined in the Declaration of Helsinki for all human or animal experimental investigations. In addition, for investigations involving human subjects, informed consent has been obtained from the participants involved.

### References

Papers of special note have been highlighted as: • of interest; •• of considerable interest

- Mantravadi S, Ogdie A, Kraft WK. Tumor necrosis factor inhibitors in psoriatic arthritis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 10(8), 899–910 (2017).
- Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 41(4), 545–568 (2015).
- Olivieri I, D'Angelo S, Palazzi C et al. Pharmacoeconomic issues in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 89, 103–105 (2012).
- Gossec L, McGonagle D, Korotkova T et al. Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: a review of the literature. *J. Rheumatol.* pii:jrheum.170449 (2017) (Epub ahead of print).
- Ramiro L, Smolen JS, Landewé R et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 490–498 (2016).
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 68, 1060–1071 (2016).
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 75(3), 499–510 (2016).
- Describes The European League Against Rheumatism recommendations for pharmacological treatment of psoriatic arthritis (PsA), including anti-TNF drugs use.
- Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin. Arthritis Rheum.* 46(6), 732–739 (2017).
- Evaluates the effectiveness and drug survival of Anti-TNF- $\alpha$  use in PsA patients in the Finland perspective.
- Perrotta FM, Marchesoni A, Lubrano E. Minimal disease activity and remission in psoriatic arthritis patients treated with anti-TNF- $\alpha$  drugs. *J. Rheumatol.* 43(2), 350–355 (2016).
- Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 63(2), 382–390 (2011).
- Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. 2009. Anexo IV. [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981\\_26\\_11\\_2009\\_rep.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2981_26_11_2009_rep.html)
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 54(8), 2665–2673 (2006).
- Eder L, Chandran V, Shen H, Cook RJ, Gladman DD. Is ASDAS better than BASDAI as a measure of disease activity in axial psoriatic arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 69(12), 2160–2164 (2010).
- Viegas Andrade M, Noronha K, Kind P et al. Societal preferences for EQ-5D health states from a Brazilian population survey. *Value Health Reg. Iss.* 2(3), 405–412 (2013).

15. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 10(2), 486–489 (2012).
16. Van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J. Stat. Software* 45(3), DOI:10.18637/jss.v045.i03 (2011). (Epub ahead of print).
- **An important and very helpful paper about multiple imputation of missing data.**
17. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. The R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria. [www.R-project.org/](http://www.R-project.org/)
18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310(20), 2191–2194 (2013).
19. Mease PJ, Collier DH, Saunders KC, Li G, Kremer JM, Greenberg JD. Comparative effectiveness of biologic monotherapy versus combination therapy for patients with psoriatic arthritis: results from the Corrona registry. *RMD Open* 1(1), e000181 (2015).
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Portaria Conjunta nº 6/2017 – Publicada em 19/07/2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriática. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório\\_PC.DT\\_Artrite\\_Psorica\\_Secretário\\_nº277.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatório_PC.DT_Artrite_Psorica_Secretário_nº277.pdf)
- **A clinical protocol and therapeutic guideline of the PsA in Brazil.**
21. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B *et al.* Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year 'real life' experience. *Joint Bone Spine* 82(1), 31–37 (2015).
22. Lubrano E, Spadaro A, Marchesoni A *et al.* The effectiveness of a biologic agent on axial manifestations of psoriatic arthritis. A twelve months observational study in a group of patients treated with etanercept. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29(1), 80–84 (2011).
23. Cawson MR, Mitchell SA, Knight C *et al.* Systematic review, network meta-analysis and economic evaluation of biological therapy for the management of active psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 15, 26 (2014).
24. Scarpa R, Attenu M, Lubrano E *et al.* The effectiveness and safety of TNF-alpha blockers in the treatment of early psoriatic arthritis: an Italian multicentre longitudinal observational pilot study. *Clin. Rheumatol.* 30(8), 1063–1067 (2011).
25. Gladman DD, Bombardier C, Thorne C *et al.* Effectiveness and safety of etanercept in patients with psoriatic arthritis in a Canadian clinical practice setting: the REPARÉ trial. *J. Rheumatol.* 38(7), 1355–1362 (2011).
26. Teoli M, Zangrilli A, Chimenti MS *et al.* Evaluation of clinical and ultrasonographic parameters in psoriatic arthritis patients treated with adalimumab: a retrospective study. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 823854 (2012).
27. Lemos LL, de Oliveira Costa J, Almeida AM *et al.* Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF- $\alpha$  agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. *Rheumatol. Int.* 34(10), 1345–1360 (2014).
- **Good systematic review of randomized controlled trials and observational studies on the efficacy, effectiveness and safety of biological disease-modifying antirheumatic drugs for PsA.**
28. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD *et al.* Efficacy and safety of anti-TNF- $\alpha$  therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 49(4), 697–705 (2010).
29. Fénix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R *et al.* Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J. Clin. Pharm. Ther.* 38(4), 286–293 (2013).
30. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R *et al.* Comissão de Espondiloartrites da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 53(3), 227–241 (2013).
31. Dos Santos JB, Almeida AM, Acurcio FA *et al.* Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. *J. Comp. Eff. Res.* 5(6), 539–549 (2016).
32. Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Acurcio FA. Real life experience of first course of anti-TNF- $\alpha$  treatment in ankylosing spondylitis patients in Brazil. *Rheumatol. Ther.* 3(1), 143–154 (2016).
33. Mease PJ, Kavanaugh A, Coates LC *et al.* Prediction and benefits of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis and active skin disease in the ADEPT trial. *RMD Open* 3(1), e000415 (2017).
34. Smolen JS, Schöls M, Braun J *et al.* Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* 77(1), 3–17 (2018).
- **Shows the importance of treat-to-target adopted as a reference for minimal disease activity and remission applied the PsA. A systematic review and recommendations.**
35. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 74(4), 423–441 (2014).
36. Carneiro C, Chaves M, Verardino G *et al.* Evaluation of fatigue and its correlation with quality of life index, anxiety symptoms, depression and activity of disease in patients with psoriatic arthritis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 10, 155–163 (2017).
37. Matcham F, Scott IC, Rayner L *et al.* The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: a systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* 44(2), 123–130 (2014).



38. Tillett W, de-Vries C, McHugh NJ. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 51(2), 275–283 (2012).
39. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin. Drug Saf.* 15(Suppl. 1), 11–34 (2016).
40. Garcia-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch. Dermatol.* 148(4), 463–470 (2012).
41. 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.* 135(11), 2632–2640 (2015).
42. Goldfien RD, Ng MS, Yip G et al. Effectiveness of a pharmacist-based gout care management programme in a large integrated health plan: results from a pilot study. *BMJ Open* 4(1), e003627 (2014).
43. Marra CA, Grubisic M, Cibere J et al. Cost-utility analysis of a multidisciplinary strategy to manage osteoarthritis of the knee: economic evaluation of a cluster randomized controlled trial study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 66(6), 810–816 (2014).
44. O'Dwyer JL, Meads DM, Hulme CT et al. The cost-effectiveness of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis: economic analysis of the TICOPA trial. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 70(3), 462–468 (2018).