

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-graduação em Medicamentos e assistência Farmacêutica

Pedro Ricardo Kömel Pimenta

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES ANTIFATOR DE NECROSE
TUMORAL NO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte

2020

Pedro Ricardo Kömel Pimenta

**EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES ANTIFATOR DE NECROSE
TUMORAL NO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Juliana Alvares-Teodoro

Belo Horizonte
2020

Pimenta, Pedro Ricardo Kömel.
Efetividade e segurança dos agentes antifator de necrose tumoral
no tratamento da espondilite anquilosante no Sistema Único de
Saúde / Pedro Ricardo Kömel Pimenta. – 2020.
146 f. : il.

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.

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

1. Espondilite anquilosante – Teses. 2. Efetividade – Teses. 3.
Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 4. Medicamentos –
Utilização – Teses. I. Teodoro, Juliana Alvares. II. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD 615.14

Elaborado Por Aline Guimarães Amorim – CRB-6/2292



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ATIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES ANTIFATOR DE NECROSE TUMORAL NO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.

PEDRO RICARDO KÖMEL PIMENTA

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

Aprovada em 29 de outubro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG)
Profa. Alessandra Maciel Almeida (FCMMG)
Profa. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento (UFOP).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 29/10/2020, às 14:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento, Usuário Externo**, em 29/10/2020, às 15:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alessandra Maciel Almeida, Usuário Externo**, em 29/10/2020, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0314372** e o código CRC **BEF9417F**.

À minha avó Lígia, que era portadora de AR e grande professora e pesquisadora; aos meus avós Aluísio e Esmeralda, também professores; aos meus pais Ricardo e Grace; ao meu irmão Gustavo e, por último, mas não menos importante, à minha noiva Nárcia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus.

À memória dos meus falecidos e inspiradores avós, professores Lígia Pimenta, Aluísio Pimenta e Esmeralda Venites Kömel.

A minha avó Lígia, que conviveu durante muitos anos com acometimentos da Artrite Reumatoide.

Aos meus pais, por tudo que me ensinaram e pela paciência.

Aos professores Francisco Acurcio (Chico), Augusto Guerra, Juliana Alvares (Ju), Alessandra Maciel (Alê), Renata e Michael Ruberson e à doutora Jéssica Barreto, pelos ensinamentos e por ter possibilitado essa pesquisa.

As professoras Renata e Alessandra Maciel por ter aceitado participar da banca de qualificação e banca de defesa e contribuir muito com esses aprendizados.

Aos professores Adriana Kakehasi, Alessandra e Francisco Acurcio, por terem delineado essa pesquisa.

À equipe que trabalhou na pesquisa antes da minha entrada e aos que trabalharam comigo, principalmente os doutores Jéssica, Michael e Haliton, os bacharéis Felipe, Amanda, Mariana e Ana Figueiró.

A Verlanda Bontempo e Patrícia, por cederem o local da pesquisa e a equipe do serviço de apoio.

A CAPES agradeço a concessão da bolsa que permitiu minha dedicação integral aos estudos e à pesquisa

À professora Mariana Gonzaga, por motivar-me na incursão inicial ao “mundo da pesquisa”, e às professoras Yone Almeida, Mariana Gonzaga, Yara Drummond e Simone Medina, por me despertarem para a área clínica.

Aos meus tios, que são inspiração, e à minha querida noiva Nárcia Elizabeth Diogo de Sena, pela paciência e por ter ajudado em algumas formatações.

RESUMO

Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (DMARDb) revolucionaram o tratamento da espondilite anquilosante (EA) nos últimos anos. Estudos demonstram uma efetividade de 30% a 50% e uma boa tolerância, sendo os principais eventos adversos sintomas infecciosos e irritação no local de aplicação (medicamentos parenterais endovenosos e subcutâneo). O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade e a segurança dos anti-TNF em pacientes com EA. **Métodos:** Trata-se de uma coorte prospectiva realizada na farmácia da Superintendência Regional de Saúde (SRS) do Sistema Único de Saúde (SUS) em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Os desfechos avaliados foram a efetividade dos anti-TNF pelo *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), a funcionalidade pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI), a qualidade de vida pelo *European Quality of Life Five dimensions* (EuroQol-5D 3L) e a segurança do uso dos anti-TNF em seis e 12 meses. Regressão linear foi utilizada para verificar os fatores associados a melhor resposta pelo BASDAI. **Resultados:** Um total de 160 pacientes de EA iniciaram o tratamento com anti-TNF. Houve melhora estatisticamente significativa da atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida, com redução da média do BASDAI e HAQ, além do aumento da média do EQ-5D aos 6 e 12 meses ($p < 0,05$). Os medicamentos foram bem tolerados. Os anti-TNF foram mais efetivos em pacientes que não utilizaram corticoide, não tiveram comorbidades e tiveram melhor qualidade de vida pelo EQ-5D no início do acompanhamento. **Conclusão:** Este estudo de mundo real demonstrou que os medicamentos anti-TNF são efetivos e bem tolerados por pacientes portadores de EA que buscam o medicamento no SUS de Belo Horizonte.

Palavras-chave: Efetividade. Segurança. Espondilite anquilosante.

ABSTRACT

Biological disease-modifying drugs (DMARDb) have revolutionized the treatment of ankylosing spondylitis (AS) in recent years. Studies demonstrate 30% to 50% effectiveness and good tolerance, the main adverse events being infectious symptoms and irritation at the application site (intravenous and subcutaneous parenteral medications). The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of anti-TNF in patients with AS **Methods:** This is a prospective cohort conducted at the pharmacy of the Regional Health Superintendence (SRS) of the Unified Health System (SUS) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The outcomes evaluated were the effectiveness of TNF by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), functionality by the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), quality of life by the European Quality of Life Five dimensions (EuroQol-5D 3L) and the safe use of anti-TNF at six and 12 months, linear regression was used to verify the factors associated with a better response by BASDAI **Results:** A total of 160 AS patients started treatment with anti-TNF. statistically significant improvement in disease activity, functionality and quality of life, with a reduction in the average of BASDAI and HAQ, in addition to an increase in the average of EQ-5D at 6 and 12 months ($p < 0.05$). The drugs were well tolerated. Anti-TNF drugs were more effective in patients who did not use corticosteroids, had no comorbidities and had a better quality of life through the EQ-5D at the beginning of the follow-up. **Conclusion:** This real-world study demonstrated that anti-TNF drugs are effective and well tolerated by patients with AS who seek the drug at SUS in Belo Horizonte.

Keywords: Effectiveness. Safety. Ankylosing spondylitis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adalimumabe
AEn	Artrite Enteropática
AF	Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde
AINE(s)	Anti-inflamatório(s) Não Esteroide(s)
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
ARe	Artrite Reativa
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i>
ASDAS	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath AS Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath AS Metrology Index</i>
CBAC	Componente Básico da Atenção Farmacêutica
CEAF	Componente Especializado da Atenção Farmacêutica
CF	Constituição Federal
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DMARD	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> (MMCD em inglês)
DMARDb	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> biologic.
DMARDs	<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> synthetic
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EpA	Espondiloartrite(s)
EQ-5D	EuroQuol 5 dimensões
ETA	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais
FDA	Food and Drug Administration- Departamento Federal de Saúde dos Estados Unidos para regular setores de alimentos e medicamentos
FNS	Fundo Nacional de Saúde
GPES	Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia

HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HLA-B27	Antígeno Leucocitário Humano
IFX	Infliximabe
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Humano
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MMCDb	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos
MMCDs	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína-C Reativa
QV	Qualidade de vida
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RM	Ressonância Magnética
RX	Raio X/Radiografia
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SRS	Superintendência Regional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral- α
UAA	Uveíte Angular Aguda
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Volume de Sedimentação de Eritrócitos (Hemácias)
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Quadro 1: Manifestações extra-articulares das EpA.....	19
Quadro 2: Critérios de Nova York modificados de 1984.....	24
Quadro 3: Critério ASAS.....	25
Quadro 4: Grupos relacionados ao nível de atenção ou à área de atuação.....	29
Quadro 5: Grupos do CEAF.....	29
Quadro 6: Medicamentos disponíveis no SUS para EA.....	35
Quadro 7: <i>HAQ-DI</i>	37
Figura 1: Histórico PCDT EA.....	32
Figura 2: Fluxo tratamento EA axial.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tabela descritiva dos dados demográficos basais dos pacientes com EA em tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe.	47
Tabela 2: Tabela descritiva dos dados clínicos basais dos pacientes com EA em tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe.	48
Tabela 3: Dados clínicos aos 6 e 12 meses dos pacientes com EA em tratamento com Anti-TNF	50
Tabela 4: Teste t pareado do BASDAI no Baseline e aos 6 e 12 meses	50
Tabela 5: Preditores de efetividade aos 6 meses.....	51
Tabela 6: Preditores de efetividade aos 12 meses.....	52
Tabela 7: EAM autorrelatado aos 6 meses	52
Tabela 8: EAM autorrelatado aos 12 meses	53

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Espondilite Anquilosante	18
2.2 Epidemiologia	21
2.3 Diagnóstico	23
2.4 Tratamento	25
2.5 Tratamento no SUS	27
2.6 Instrumentos de avaliação de Efetividade, qualidade de vida e funcionalidade	36
2.7 Segurança do Paciente	39
3 OBJETIVOS	41
3.1 Objetivo Geral	41
3.2 Objetivos específicos	41
4 MÉTODOS	42
4.1 Desenho do estudo	42
4.2 População em estudo	42
4.2.1 Critérios de inclusão.....	42
4.2.2 Critérios de exclusão.....	42
4.3 Coleta de dados	42
4.3.1 Instrumento de coleta.....	43
4.3.2 Instrumentos de medida e forma de avaliação da efetividade, funcionalidade, qualidade de vida/utilidade e segurança	43
4.4 Análise estatística	44
4.5 Aspectos éticos	45
5 RESULTADOS	47
5.1 Linha de Base (Baseline)	47
5.2 Acompanhamento 2 e 3 (aos 6 e 12 meses)	49
5.2.1 Efetividade	49
5.2.2 Segurança.....	52
6 DISCUSSÃO	54
7 CONCLUSÃO	58
REFERÊNCIAS	59
ANEXOS	64
ANEXO A - Manual de Campo	64

ANEXO B - Formulário de pesquisa-Caderno de questionários	99
ANEXO C - Aprovação do Comitê de Ética	131
ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	132
ANEXO E – Artigo: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTI-TNF THERAPY FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS: A REAL-WORLD STUDY.....	133

1 INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) (“espôndilo” = vertebras, “artro” = articulação (ões) e “ite” =inflamação) são um grupo heterogêneo de desordens reumáticas inflamatórias crônicas que compartilham características clínicas, predisposição genética e característica laboratorial (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016).

O quadro clínico inclui imunomediação (AJMANI *et al.*, 2019), dor inflamatória axial (coluna), oligoartrite periférica assimétrica (principalmente de membros inferiores), entesite, dactilite e tenossinovite; e envolvimento de órgãos específicos, como psoríase e doença inflamatória intestinal crônica. Raramente ocorrem alterações em outros órgãos, sendo a principal delas a uveíte angular aguda (UAA). Podem advir, ainda, desordens no sistema cardíaco e cardiovascular (arritmias) e/ou no sistema auditivo (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016). O fator reumatoide negativo e a presença positiva do Antígeno Leucocitário Humano do tipo 27 (HLA-B27) são as características laboratorial e genética observadas (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

As EpA agrupam cinco subtipos ou doenças: espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP), artrite reativa (síndrome de Reiter) (ARe), artrite enteropática (espondiloartrite associada com doença inflamatória intestinal crônica) (AEn) e espondiloartrite indiferenciada. A EA é a principal, por ser a mais característica do grupo e a mais prevalente (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; MOLL *et al.*, 1974). Na EA a principal característica é o acometimento axial (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016).

Há uma correlação positiva entre a incidência e prevalência de EA e a presença de HLA-B27 (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; MACHADO *et al.*, 2016). EA é uma doença de maior prevalência em homens (na proporção de 2 para 1), com início geralmente entre a segunda e terceira décadas de vida, predominantemente por

volta dos 26 anos de idade. Nota-se que 80% dos casos sentem os primeiros sintomas antes dos 30 anos e apenas 5%, após os 45 anos (BRAUN; SIEPER, 2007).

A incidência da EA varia entre 0,5 e 14 por 100.000 habitantes por ano em estudos de diferentes países. Essa variação ocorre devido às diferenças na população-alvo, nos critérios diagnósticos e na prevalência da distribuição do HLA-B27 e seus subtipos em diferentes etnias (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016). Já a prevalência teve uma variação de 0,44/100.000 pessoas na Islândia a 7,3/100.000 nos EUA e norte da Noruega como demonstrado por uma revisão sistemática conduzida por Stolwijk e colaboradores (2016).

No cenário brasileiro, um estudo conduzido por Machado *et al.* (2016), em São Paulo, encontrou na população com EA uma proporção de 71% sexo masculino; 66% presença de HLA-B27; 48% etnia caucasiana; 23% histórico familiar de EA; 49,5% de envolvimento de artrite periférica e 64,5% de entesite passada ou atual; 21% de envolvimento axial isolado e 37% UAA passada ou atual.

Inexistem critérios fixos para o diagnóstico, mas os critérios classificatórios - Critérios modificados de Nova York e *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) - são os mais comumente empregados. O ASAS é mais utilizado, principalmente nos estágios iniciais, em que o acometimento axial é menor e não visível nos exames de imagem (BRAUN; SIEPER, 2007; BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018; RUDWALEIT *et al.*, 2009; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

Alguns índices podem ser utilizados para acompanhar o tratamento e medir a efetividade dos medicamentos. O mais empregado para acompanhar o tratamento é o *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), por se tratar de um índice de fácil aplicação na prática clínica, uma vez que não é dependente de exames laboratoriais (SAMPALIO-BARROS, *et al.*, 2007; SHINJO *et al.*, 2007).

As metas do tratamento da EA são a redução de sintomas (diminuição de dor e inflamação) e a manutenção da flexibilidade espinhal e da postura normal, reduzindo

assim a limitação funcional, mantendo a capacidade de trabalho e diminuindo complicações (DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016).

O tratamento consiste principalmente na associação de tratamento farmacológico e não farmacológico, com ênfase na importância do não farmacológico, como exercícios orientados e fisioterapia (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016).

Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) são considerados terapia de primeira linha para a EA sintomática e são eficazes no alívio da dor e rigidez (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016). Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), como sulfasalazina (SSZ), metotrexato (MTX) e leflunomida (LFN) podem ser benéficos para artrite periférica, principalmente a sulfasalazina, mas não são tão eficazes no tratamento da doença axial ou entesite (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016).

Algumas outras medidas auxiliam no tratamento, dentre elas a injeção intra-articular de glicocorticoide na sacroilíaca pode ser benéfica a curto e médio prazo, constituindo-se em opção para pacientes não responsivos aos AINE(s) e com dor isolada nas sacroilíacas (BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018). Além disso, cessação do tabagismo e tratamento e monitoramento da osteoporose têm demonstrado bons resultados (DUBA; MATHEW, 2018).

Terapias biológicas, incluindo terapia antifator de necrose tumoral (anti-TNF), são eficazes na redução do componente inflamatório da EA, melhoram a mobilidade e a função da coluna vertebral, reduzem a inflamação articular periférica, entesite e dactilite, e podem controlar os sintomas da uveíte (BRAUN; SIEPER, 2007; MACHADO *et al.*, 2016). Isso ocorre porque ambas as respostas imunes, inatas e adaptativas, estão relacionadas com EA e o fator de necrose tumoral- α (TNF) ser superexpresso nas articulações sacroilíacas (BRAUN; SIEPER, 2007; MACHADO *et al.*, 2016).

O tratamento com anti-TNFs para EA teve a primeira aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 2003, mas a maioria dos estudos de efetividade e segurança ainda foram conduzidos com pacientes com artrite reumatoide (AR) (WRONSKI; FIEDOR; GLUSZKO, 2019), evidenciando uma lacuna no conhecimento acerca do uso desses medicamentos em pacientes com EA. Esta lacuna é ainda mais evidente quando se observa o cenário brasileiro.

Os MMCD biológicos utilizados no tratamento da EA são disponibilizados pelo SUS por meio do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), e seu uso é regulamentado em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O primeiro PCDT da EA foi publicado em 2014 e recomendava o uso dos MMCD biológicos, anti-TNF, Adalimumabe (ADA), Etanercepte (ETA) e Infliximabe (INF) (BRASIL, 2014). Sua atualização foi publicada na Portaria conjunta da SAS com a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do MS em 2017, aprimorando as definições de diagnóstico e incluindo o MMCD biológico anti-TNF Golimumabe (GOL). Na última atualização, de 2018, houve a incorporação dos MMCD biológicos anti-TNF Certolizumabe pegol e da terapia alvo-específico (anti – IL17) Secuquinumabe (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Espondilite Anquilosante

O conceito de espondiloartrites soronegativas foi estabelecido em 1970 pelos pesquisadores ingleses *Moll e Wright*, que propuseram agrupar algumas doenças com características semelhantes e que até então eram consideradas enfermidades sem relação. O grupo foi denominado espondiloartrites (MOLL *et al.*, 1974; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

Espondiloartrites (EpA) (“espôndilo” = vertebras, “artro” = articulação (ões) e “ite” = inflamação) são um conjunto de doenças que compartilham várias características imunológicas, genéticas e laboratorial (fator reumatoide negativo). Esse grupo tem em comum o seguinte quadro clínico: dor inflamatória axial, oligoartrite periférica assimétrica (principalmente de membros inferiores), entesites, dactilite e tenossinovite, além de manifestações extra-articulares, que podem ser em órgão específico e característico de uma dessas doenças, como psoríase e inflamação intestinal crônica, ou atributo do grupo, como Uveíte Angular Aguda (UAA), alterações da condução aórtica e alterações do sistema auditivo (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2015). A peculiaridade genética é expressa, principalmente, pelo antígeno HLA-B27 do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe I (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016).

EpA agrupam cinco subtipos ou doenças: EA, AP, ARe, AEn e espondiloartrite indiferenciada (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; MOLL *et al.*, 1974). A prevalência global de EpA varia de 0,2%, no Sudeste Asiático, a 1,6%, nas comunidades do norte do Ártico. Nos Estados Unidos, a prevalência global de EpA é de 1%. EA é o subtipo mais prevalente, seguido por AP (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016).

Algumas manifestações extra-articulares das EpA são descritas no Quadro 1.

Quadro 1 - Manifestações extra-articulares das EpA

Mucocutâneas	-Psoríase (Artrite Psoriásica (AP)); -Mudanças nas unhas: sulco (pitting), sulco (ridging), hiperqueratose e onicólise (AP); -Úlceras orais (Artrite Reativa (ARe), Artrite Enteropática (AEn)); -Ceratoderma blenorrágica; -Balanite circinada (ARe, predominantemente com clamídia); -Eritema nodoso; -Pioderma gangrenoso (AEn).
Oculares	- Uveíte Angular Aguda (UAA); -Ceratite; -Conjuntivite.
Gastrointestinais	-Colite ulcerativa; -Doença de Crohn (AEn); -Ileíte / colite infecciosa ou estéril (ARe); -Colite microscópica (Espondilite anquilosante (EA)).
Geniturinárias	-Prostatite; -Uretrite infecciosa / estéril; -Cervicite; -Cistite; -Salpingite; -Vulvovaginite.
Pulmonares	-Fibrose pulmonar (campos pulmonares apicais) (EA).
Cardiovasculares	-Aortite; -Dilatação da raiz da aorta; -Regurgitação aórtica; -Anormalidade de condução; -Disfunção miocárdica; -Pericardite.
Neurológicas	-Subluxação atlantoaxial; -Síndrome da cauda equina; -Ossificação do ligamento longitudinal posterior com estenose espinhal.
Óssea	-Osteoporose
Renais	-Nefropatia por IgA Amiloidose secundária; -Cálculos de oxalato de cálcio (doença de Crohn)

Fonte: Duba e Mathew (2018).

A EA era considerada, por vários pesquisadores, uma variação da AR com componente axial e HLA-B27 positivo, e fator reumatoide negativo (DUBA; MATHEW, 2018; MOLL *et al.*, 1974; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007). A EA distingue-se, nesta família, pela inflamação sacroilíaca ou fusão espinhal, além de mais prevalente anquilose espinhal (também chamada de “coluna em bambu”) (AJMANI *et al.*, 2019; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016). EA possui anormalidade na condução aórtica como complicação rara (BRAUN; SIEPER, 2007).

A artrite periférica, característica da EA, é geralmente assimétrica e pode afetar grandes e pequenas articulações. A entesite, a dactilite e a tenossinovite são manifestações cardinais da EA. A entesite é caracterizada por inflamação em tendões,

ligamentos ou cápsula articular que se ligam ao osso. As áreas comumente envolvidas incluem os trocânteres maiores, patela, calcâneo, articulações sacrílicas e ligamentos ao redor dos discos intervertebrais. A dactilite é caracterizada por sinovite das articulações unidigitais, juntamente com tenossinovite do tendão flexor, e pode resultar em inchaço de um dígito inteiro ou “dígito de salsicha”. A tenossinovite é caracterizada por inflamação e inchaço em torno de um tendão (DUBA; MATHEW, 2018).

O sintoma inicial mais comum é lombalgia noturna, que inicialmente aparenta menor gravidade (insidiosa), melhorando com exercício físico e piorando ao repouso (AJMANI *et al.*, 2019; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007; TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016). A artrite periférica é geralmente monoarticular ou oligoarticular e afeta principalmente, mas não exclusivamente, os membros inferiores. As articulações do quadril e do ombro são acometidas em cerca de 20% dos pacientes com a doença. O envolvimento do quadril é considerado um sinal de mau prognóstico, mas não há concordância quanto à definição de doença grave. A inflamação dos locais da êntese ocorre não apenas em pontos clássicos, como o “tendão de Aquiles” e a fáscia plantar, mas em muitos outros, incluindo a coluna vertebral. A inflamação do olho é restrita à úvea e geralmente ocorre unilateralmente, mas pode mudar de um lado para o outro (BRAUN; SIEPER, 2007).

A causa da EA é desconhecida. As características que merecem destaque são inflamação e osteoproliferação, especialmente na coluna vertebral. Embora se pressuponha que a inflamação desencadeie uma osteoproliferação, não existe correlação próxima entre ambas (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; MACHADO *et al.*, 2016).

A primeira lesão ocorre quando a fibrose do ânulo (camada externa do disco vertebral) se insere no corpo vertebral e os “cantos brilhantes” se desenvolvem, acarretando a quadratura das vértebras. Com o passar do tempo, essas camadas externas se tornam ossificadas e os sindesmófitos se formam. Eventualmente ocorre a fusão completa, resultando na chamada “coluna em bambu” (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

A idade precoce no início dos sintomas está associada a piores resultados funcionais. Pacientes do sexo masculino têm mais alterações estruturais, incluindo a “coluna de bambu” (sindesmófitos e anquilose da coluna), em comparação a pacientes do sexo feminino (BRAUN; SIEPER, 2007). Restrições funcionais em pacientes com EA são maiores naqueles com histórico de trabalho fisicamente exigente, maior número de comorbidades e em fumantes (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018).

2.2 Epidemiologia

Stolwijk *et al.* (2016) demonstraram, em uma revisão sistemática com meta-análise, que a prevalência é maior no sexo masculino, na faixa etária de 40 a 50 anos e em pessoas vivendo na área rural. As prevalências pelo mundo são: Europa 0,25(0,18-0,33)%, América do Norte 0,20(0,10 - 0,34)%, América do Sul 0,14(0,02 - 0,34)%, África Subsaariana 0,02(0,00 - 0,21)%, Oriente Médio 0,11(0,02 - 0,27)%, Leste Asiático 0,16(0,10 - 0,25)%, Sudeste Asiático 0,07(0,00 - 0,32)%, Sul Asiático 0,06(0,00 - 0,37)%. Na Europa Central, a prevalência da EA varia entre 0,3% a 0,5% (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016). Estima-se que a prevalência da EA seja em torno de 0,1-1% no norte da Índia (AJMANI *et al.*, 2019). Populações e etnias diversas possuem prevalências diferentes de EA e de alelos distintos do HLA-B27 (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; LODHI *et al.*, 2019; TAUROG; CHHABRA; COLBERT, 2016).

O alelo HLA-B27 confere a associação de risco genético mais forte com EA. Diferentes alelos HLA-B27 podem estar associados a distintos grupos étnicos, manifestações clínicas, idade de início e prognóstico. Os alelos suscetíveis para EA são diferentes conforme a localização geográfica do país. Estudos com gêmeos de pacientes com EA mostram taxas de concordância de 60% a 75% para gêmeos monozigóticos e 12% para gêmeos dizigóticos. Além disso, há um aumento de 10% a 30% no risco de doença em parentes de primeiro grau daqueles que sofrem de EA. O subconjunto de pacientes positivos para HLA-B27 com EA tem um risco maior de envolvimento do esqueleto axial e tende a sofrer a enfermidade mais precocemente. Entre 80% e 95% dos pacientes brancos e de 50% a 80% dos não-brancos são HLA-B27 positivos (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018).

Braun e Sieper (2007) encontraram uma prevalência de 2 para 1 em relação ao sexo feminino, enquanto um estudo descritivo conduzido no Paquistão por Lodhi *et al.* (2019) encontrou proporção de 91,8% de homens. Já Duba e Mathew (2018) encontraram uma proporção geral e global (no mundo) predominantemente em homens de 3:1.

A incidência da EA varia entre 0,5 e 14 por 100.000 habitantes por ano em estudos de diferentes países. Essa variação ocorre devido às diferenças na população-alvo, nos critérios diagnósticos e na prevalência da distribuição do HLA-B27 e seus subtipos em diferentes etnias (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016).

Um estudo conduzido no Brasil por Machado *et al.* (2016), em São Paulo, encontrou na população com EA uma proporção de 71% sexo masculino; 66% presença de HLA-B27; 48% etnia caucasiana; 23% histórico familiar de EA; 49,5% de envolvimento de artrite periférica e 64,5% de entesite passada ou atual; 21% de envolvimento axial isolado e 37% UAA passada ou atual.

Uma revisão sistemática que abordou a incidência de EA mostrou variação de 0,44/100.000 pessoas na Islândia a 7,3/100.000 nos EUA e norte da Noruega. Usando dados do projeto epidemiológico de base populacional de Rochester, coletados entre 1935 e 1989, a taxa geral de incidência ajustada por idade e sexo em Minnesota foi de 7,3/100.000 pessoas-ano. Essa taxa tendeu a diminuir entre 1935 e 1989, mas houve pouca mudança na idade de início dos sintomas e no diagnóstico durante o período de 55 anos de investigação. Estudo finlandês, utilizando o esquema nacional de seguro de doença, estimou a incidência de EA que exige medicamentos antirreumáticos em 6,9/100.000, sem alteração ao longo do tempo. Estudos da Noruega e da Checoslováquia mostraram incidências comparáveis de EA de 7,3/100.000 e 6,4/100.000, respectivamente. A incidência em um estudo da Grécia foi menor (1,5/100.000). No Japão, foi estimada em 0,48/100.000 (STOLWIJK *et al.*, 2012).

2.3 Diagnóstico

Os critérios de classificação facilitam a identificação das características mais importantes para o diagnóstico (BRASIL, 2018). Os mais utilizados são o *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) e os Critérios Modificados de Nova York (BRASIL, 2018).

O exame físico auxilia o diagnóstico da EA. O exame físico-esquelético (axial e periférico) permite avaliar sinovite (inchaço, vermelhidão, sensibilidade, limitação na amplitude do movimento), entesite (sensibilidade nos locais de inserção de tendões grandes, como Aquiles, joelhos e cotovelos) e mobilidade espinal. A EA é caracterizada por dor lombar inflamatória com rigidez espinal progressiva. Várias manobras especiais são utilizadas na avaliação da dor lombar inflamatória (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016).

A sacroileíte é uma característica marcante da EA, especialmente nos estágios iniciais da doença. Tornou-se um dos principais meios para o desenvolvimento de formas de classificação, dada a sua alta prevalência em pacientes com EA. O primeiro conjunto para classificação, desenvolvido em 1961, em Roma, Itália, não precisou de radiografias das articulações sacrílicas para determinar a doença, mas, nos critérios de 1966 de Nova York (EUA), foram incluídas evidências radiográficas de alterações da articulação sacrílica. A última modificação dos critérios de Nova York introduziu o parâmetro dor lombar inflamatória, e mudou o preceito restritivo de expansão torácica por idade e sexo ajustado dos valores normais. As mudanças sacroilíacas mais avançadas formam o núcleo dos critérios modificados de Nova York para a classificação da EA. Esses critérios de 1984 são usados não apenas para classificação, mas também para diagnóstico de pacientes com EA (BRAUN; SIEPER, 2007).

Quadro 2 - Critérios de Nova York modificados de 1984

Critérios Clínicos	Critério Radiológicos
1) Dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso; 2) Limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital; 3) Expansibilidade torácica diminuída (corrigida para idade e sexo).	1) Sacroileíte bilateral, grau 2, 3 ou 4; ou 2) Sacroileíte unilateral, grau 3 ou 4.
A EA definida está presente se o critério radiológico estiver associado a pelo menos um critério clínico	

Fonte: Braun e Sieper (2007).

Pacientes em estágios iniciais da EA apresentam sintomas clínicos da doença, porém, geralmente não demonstram alterações estruturais em radiografias (RX). Em tais pacientes, sinais inflamatórios articulares, como sacroileíte, podem ser detectáveis em exame de ressonância magnética (RM). Consequentemente, foi proposto que a doença inicial e sem alteração no RX seja referida como espondiloartrite axial não radiográfica (BRASIL, 2018).

Quase todos os pacientes queixam-se de dor lombar inflamatória, geralmente afetando as articulações sacrílicas e a coluna vertebral (AJMANI *et al.*, 2019; BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016). Outros locais comuns de envolvimento incluem os quadris, os ombros, as articulações costovertebrais, costomanubrial e esternoclavicular. Cerca de 40% dos pacientes têm dor torácica musculoesquelética associada (DUBA; MATHEW, 2018). A sacroileíte radiográfica é considerada a definição clássica, mas isso pode levar de 5 a 10 anos, ou até mais, para se desenvolver (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018). Outras manifestações comuns incluem entesite (até 70% dos pacientes), envolvimento articular periférico (até 50% dos pacientes; ombros, quadris e joelhos são os mais frequentemente afetados) e dactilite (até 8% dos pacientes).

Em 2009, a ASAS estabeleceu critérios para o diagnóstico de EA. Este novo critério foi desenvolvido para facilitar a detecção precoce, pois os critérios de Nova York não tiveram bom desempenho na identificação de doença pré-radiográfica (DUBA; MATHEW, 2018; RUDWALEIT *et al.*, 2009; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007).

Quadro 3 - Critério ASAS

Critérios obrigatórios	Critérios Possíveis
-Lombalgia inflamatória por mais de três (03) meses e início da doença antes dos 45 anos.	-Sacroileíte em exame de imagem*, pelo menos uma (1) característica de EpA** ou -HLAB-27+ e duas (2) ou mais características de EpA**
Radiografia simples (com sacroileíte bilateral grau 2-4 ou unilateral grau 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacrílicas (com edema de medula óssea). Graus de sacroileíte à radiografia simples de articulações sacrílicas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroileíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.	
Características de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27+, proteína C reativa elevada.	

Fonte: Rudwaleit *et al.* (2009).

Segundo Duba e Mathew (2018), após o diagnóstico devem ser realizados os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, painel metabólico completo, volume de sedimentação de eritrócitos/ hemácias (VHS) ou proteína C-reativa (PCR). Se a PCR estiver elevada (50%-70%), pode-se considerar o rastreio com Fator Reumatóide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados (ACPA), que são geralmente negativos em pacientes com EA e positivos na AR.

Radiografias da coluna vertebral e articulações sacrílicas ajudam a diagnosticar e a prever o prognóstico e o curso da doença (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018). As alterações na articulação sacrílica são vistas principalmente em seus dois terços inferiores (porção revestida sinovial). As erosões são vistas mais rapidamente no lado ilíaco, fazendo com que a articulação pareça anormalmente larga (*pseudowidening*) em razão da progressão das erosões, seguidas por esclerose óssea em ambos os lados da articulação. Eventualmente ocorre fusão ou anquilose da articulação (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018).

2.4 Tratamento

As metas para tratamento da EA são: redução de sintomas (diminuição de dor e inflamação), manutenção da flexibilidade espinhal e da postura normal, reduzindo assim a limitação funcional, mantendo a capacidade de trabalho, diminuindo

complicações e preservando a qualidade de vida (BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016; WRONSKI; FIEDOR; GLUSZKO, 2019).

O tratamento consiste principalmente na associação de tratamento farmacológico e não farmacológico. O tratamento não farmacológico, que abrange exercícios orientados e fisioterapia, são o tratamento de primeira linha para todos os pacientes e tem o objetivo de manter o nível da coluna em relação a movimentos e força (BRAUN; SIEPER, 2007; BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016; WRONSKI; FIEDOR; GLUSZKO, 2019). Medidas terapêuticas adicionais podem auxiliar no controle da EA, como tratamento e monitoramento da osteoporose e cessação tabágica (DUBA; MATHEW, 2018). O uso de glicocorticoide mostrou-se controverso na literatura, sendo consenso que a via sistêmica (oral) é contraindicada, uma vez que o risco supera possíveis benefícios. Já a injeção local (intra-articular) é recomendada em casos em que o paciente possua contraindicação ou não responda adequadamente aos AINES (BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018).

O tratamento medicamentoso inclui AINE(s), glicocorticoides, MMCD sintético (MMCDs) (sulfassalazina e metotrexato) e MMCD biológico (MMCDb) (anti-TNF: ADA, ETA, IFX, GOL, certolizumabe pegol ou terapia alvo-específico (anticitocina IL-17: secuquinumabe)) (BRASIL, 2018).

Os AINEs são considerados terapia de primeira linha para a EA sintomática e são eficazes no alívio da dor e da rigidez em 80% dos pacientes. Segundo Wronski; Fiedor e Gluszkó (2019), 57% dos pacientes alcançam um resultado satisfatório com uso de AINEs. Recomenda-se experimentar pelo menos dois AINEs, por 1 a 2 semanas, antes de declarar falha na resposta. A escolha de qual antiinflamatório não esteroide será utilizado depende da preferência do médico e do paciente (BRAUN; SIEPER, 2007; BRASIL, 2018; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016).

O TNF- α é uma citocina multifuncional no curso da doença, e estudos encontraram níveis abundantes de TNF- α na articulação sacroilíaca de pacientes com EA.

Inibidores do TNF- α , ADA, ETA, certolizumabe, GOL e IFX provaram ser opções eficazes de tratamento para pacientes com EA, por possuírem eficácia e efetividade semelhantes. A escolha entre os agentes depende de manifestações e comorbidades (exemplo: infliximabe é preferível em manifestações intestinais, como Doença de Crohn) (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007; WARD *et al.*, 2016; ZEREN *et al.*, 2017).

Estudo polonês, realizado entre setembro de 2016 e março de 2018, conduzido por Wronski; Fiedor e Gluszko (2019), comparou dois grupos de pacientes. Em um deles, utilizou-se anti-TNF acrescido de outras terapias (DMARD e AINE), enquanto no segundo, apenas essas terapias. Os resultados revelaram que o grupo sem anti-TNF utilizou AINE por um tempo maior, em doses mais elevadas e com mais variedades destes medicamentos.

2.5 Tratamento no SUS

No Brasil, a Assistência Farmacêutica do SUS (AF) é um conjunto de ações desenvolvidas pelo Ministério da Saúde (MS), voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde por meio da promoção do acesso aos medicamentos e de seu uso racional. Os medicamentos da AF estão contemplados em uma lista denominada Relação Nacional de medicamentos Essenciais (Rename) e estão divididos em três componentes, sendo, Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF), e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), além de determinados medicamentos de uso hospitalar (BRASIL, 2019a).

As linhas de cuidados são definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. Geralmente a terapêutica inicia com

medicamentos do CBAF e os Medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o Componente, por aqueles indicados para doenças mais complexas, para os casos de refratariedade ou intolerância à primeira e/ou à segunda linha de tratamento, e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde são do CEAF (BRASIL, 2020).

Antes de abordar um pouco sobre cada componente, será abordado o financiamento da AF. A Constituição Federal (CF/88), em seu artigo 198, define que as ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada e constituem um sistema único organizado de forma descentralizada e com direção única em cada esfera de governo, com atendimento integral, prioridade das atividades preventivas e participação da comunidade. Define, ainda, que o financiamento será provido por recursos da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. A Lei Orgânica da Saúde, número 8080/90, e a CF/88 definem diversas fontes de financiamento do SUS, como o orçamento da Seguridade Social e outras fontes (BRASIL, 1988; BRASIL, 1990). Conforme a CF/88, a Lei Orgânica da Saúde e a Lei Complementar 141/2012, o financiamento das ações e serviços públicos de saúde é responsabilidade das três esferas de gestão do SUS (BRASIL, 2017).

O financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e serviços de saúde são feitos em blocos, com o respectivo monitoramento e controle. Os recursos do Fundo Nacional de Saúde (FNS), são repassados na modalidade fundo a fundo para os Estados, Municípios e Distrito Federal divididos em dois grandes blocos: Bloco I, de Custeio das Ações e Serviços Públicos de Saúde, e Bloco II, de Investimento na Rede de Serviços Públicos de Saúde. Os recursos que atendem a ambos os blocos são transferidos de forma regular e automática, em conta corrente única e específica para cada um deles, mantidas em instituições financeiras oficiais federais e movimentadas conforme disposto no Decreto nº 7.507, de 27 de junho de 2011 (BRASIL, 2017).

O montante que compõe cada bloco deve ser aplicado exclusivamente em serviços e ações de saúde do próprio bloco, observando-se a vinculação dos fundos, ao final do exercício financeiro, ao Programa de Trabalho do Orçamento Geral da União que deu

origem ao repasse, o estabelecido no Plano de Saúde e na Programação Anual do Estado, do Distrito Federal e do Município e o cumprimento do objeto e dos compromissos pactuados em atos normativos específicos. Para fins de transparência, registro de série histórica e monitoramento, exigidos em diversos dispositivos legais, a Diretoria-executiva do FNS divulga em seu sítio eletrônico as informações sobre as transferências de forma organizada e identificada por grupos relacionados ao nível de atenção ou à área de atuação, conforme Quadro 4.

Quadro 4 - Formas de transferência de recursos/financiamento no SUS

Bloco de custeio das ações e serviços públicos de saúde:	Bloco de investimento na rede de serviços públicos de saúde:
<ul style="list-style-type: none"> a) Atenção Básica; b) Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar; c) Assistência Farmacêutica; d) Vigilância em Saúde; e e) Gestão do SUS. 	<ul style="list-style-type: none"> a) Atenção Básica b) Atenção Especializada c) Vigilância em Saúde; d) Gestão e desenvolvimento de tecnologias em Saúde no SUS; e e) Gestão do SUS.

Fonte: Adaptado de (BRASIL, 2017).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado ao atendimento especializado dão à Atenção Básica um papel essencial para melhorar o resultado terapêutico e o prognóstico dos casos (BRASIL, 2018).

Os medicamentos que estão disponíveis no CBAF são destinados à Atenção Básica à Saúde. A responsabilidade pelo ciclo da assistência farmacêutica (aquisição, seleção, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, além da distribuição e dispensação) destes medicamentos é dos estados, do Distrito Federal e dos municípios. Os recursos federais são repassados mensalmente, do Fundo Nacional de Saúde para os fundos estaduais e/ou municipais de saúde com base na população Índice Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Para ter acesso a dispensação dos medicamentos da Atenção Básica, o cidadão deve procurar atendimento médico nas unidades de saúde de seu município para, se necessário, ter acesso aos medicamentos padronizados pelo município para seu tratamento (BRASIL, 2019a).

O CEAF foi regulamentado pela Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Sua principal característica é a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso para todas as doenças contempladas no CEAF. Assim, os medicamentos e outras tecnologias em saúde necessários para garantir a integralidade são definidos nos PCDT, por meio das diferentes linhas de cuidado (BRASIL, 2019b).

Os medicamentos deste componente são divididos em três grupos, sendo que os anti-TNF são do grupo 1A (Quadro 5).

Quadro 5 - Grupos do CEAF

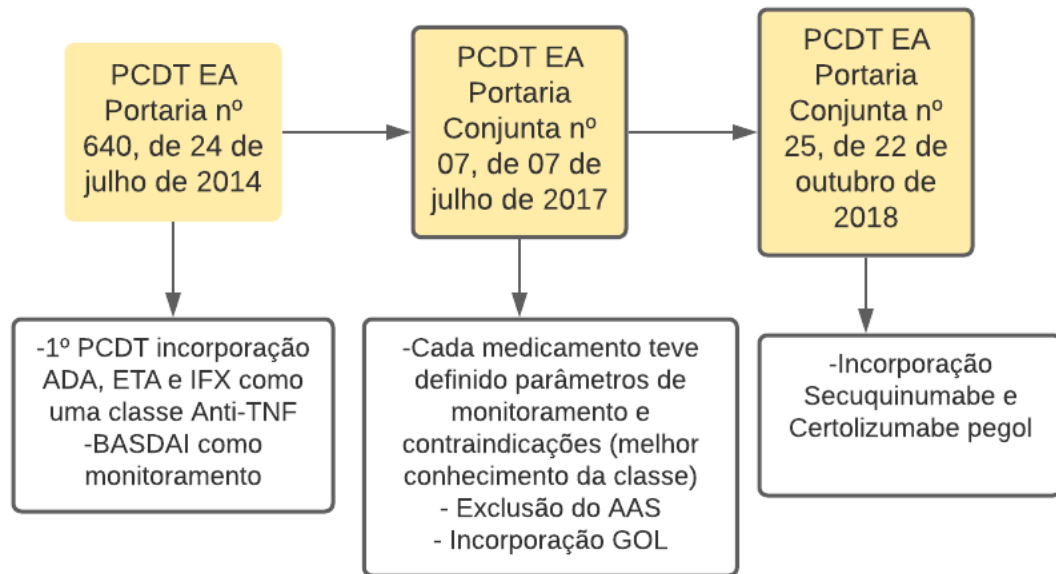
GRUPO	CARACTERÍSTICAS		
	AQUISIÇÃO	DISPENSAÇÃO	FINANCIAMENTO
<p>- Independentemente do Grupo; o fornecimento de medicamentos padronizados no CEAF deve obedecer aos critérios de diagnóstico, indicação de tratamento, inclusão e exclusão de pacientes, esquemas terapêuticos, monitoramento, acompanhamento e demais parâmetros contidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), estabelecidos pelo Ministério da Saúde, de abrangência nacional.</p> <p>-Devem ser dispensados somente para as doenças (CID-10) contempladas no Componente.</p> <p>-CEAF em 2017 era composto por 172 medicamentos em 321 apresentações farmacêuticas, indicados para o tratamento das diferentes fases evolutivas das doenças contempladas. O Grupo 1 era composto por 115 fármacos em 201 apresentações farmacêuticas, sendo que destes, 87 fármacos em 150 apresentações eram adquiridos pelo Ministério da Saúde (Grupo 1A). Já o Grupo 2, cujos medicamentos devem ser adquiridos, financiados e dispensados pelas Secretarias Estaduais de Saúde, era composto por 57 fármacos em 120 apresentações farmacêuticas. Esses medicamentos atendiam 101 condições clínicas preconizadas em 93 Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.</p> <p>*Os Anti-TNF são medicamentos do grupo 1A.</p> <p>** Grupo 1: Medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o Componente, por aqueles indicados para doenças mais complexas, para os casos de refratariedade ou intolerância à primeira e/ou à segunda linha de tratamento, e por aqueles que se incluem em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.</p>			
1	Depende do grupo (vide 1A e 1B).	Responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação dos medicamentos do Grupo 1 (1A e 1B) é das Secretarias Estaduais de Saúde.	Financiamento está sob a responsabilidade exclusiva da União.
1 A	Aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde	Responsabilidade pelo armazenamento, distribuição e dispensação das Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal	
1 B	Medicamentos adquiridos pelos Estados com transferência de recursos financeiros pelo Ministério		

	da Saúde a título de ressarcimento, na modalidade Fundo a Fundo	
2	Medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação	
3	Medicamentos cuja responsabilidade pelo financiamento é tripartite, sob regulamentação da Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013, que aprova a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica.	Aquisição e a dispensação de responsabilidade dos municípios, sob regulamentação da Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013, que aprova a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica.

Fonte: Adaptado de (BRASIL, 2019b).

O primeiro PCDT de EA foi do ano de 2014, a farmacoterapia indicada era Ácido Acetilsalicílico (AAS), Metilprednisolona, Naproxeno, MTX, SSZ e a classe anti-TNF como um item conjunto contendo ADA, ETA e IFX. O BASDAI era empregado como medida de efetividade (BRASIL, 2014). Sua atualização foi publicada em Portaria conjunta da Secretaria de atenção à Saúde (SAS) e da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do MS, em 2017, aprimorando as definições de diagnóstico (apesar de manter ASAS e o Nova York) e os critérios de acompanhamento. Leva em consideração outros critérios além do BASDAI, como os ASAS 20, ASAS 40 e ASDAS. Na farmacoterapia, foram feitas algumas alterações, como a abordagem em separado dos anti-TNF, cada um com seu esquema de administração e monitoramento, e a incorporação do GOL. O AAS foi retirado e Naproxeno, Metilprednisolona e Ibuprofeno, mantidos. Na última atualização do PCDT, Certolizumabe pegol e Secuquinumabe foram incorporados (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017; BRASIL, 2018) (Figura 2).

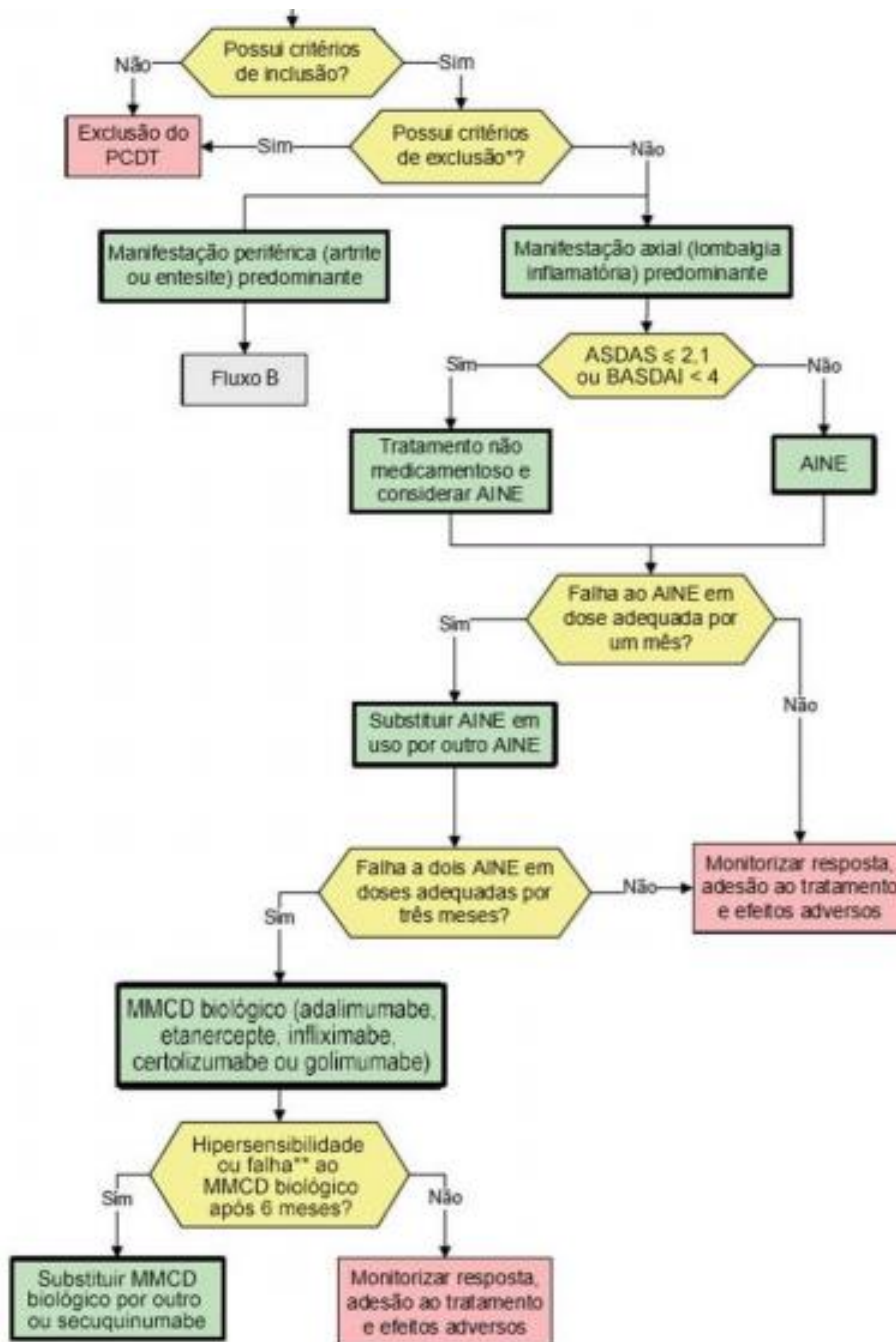
Figura 1 - Histórico PCDT EA



Fonte: PCDT (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017; BRASIL, 2018).

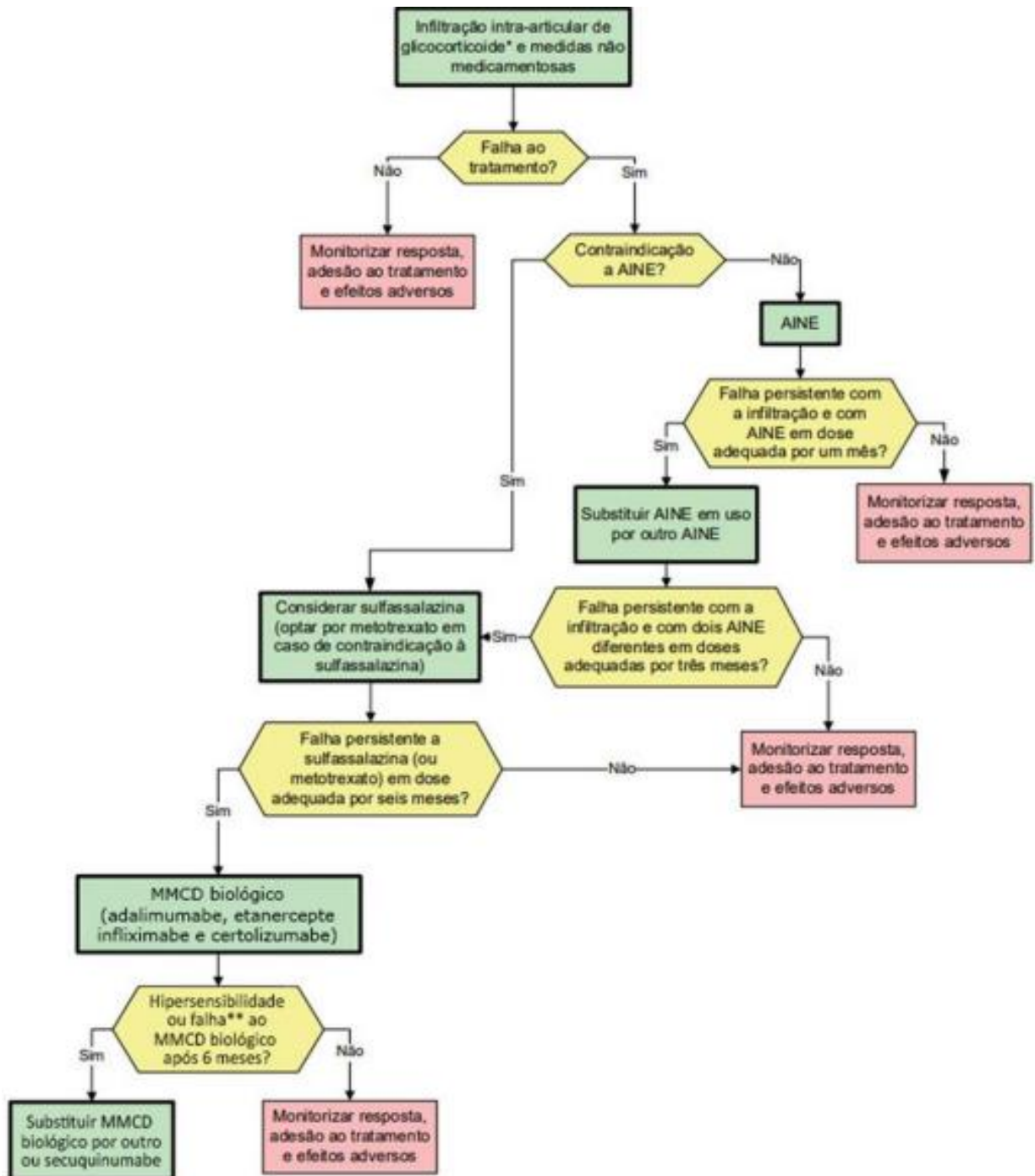
Segundo o MS (BRASIL, 2018), o tratamento da EA deve seguir os seguintes protocolos, sendo um para tratamento axial e outro para periférico (figura 2 e 3):

Figura 2 - Fluxo tratamento EA axial



Fonte: Adaptado do PCDT (BRASIL, 2018).

Figura 3 - Fluxo Tratamento EA periférico



Fonte: Adaptado do PCDT (BRASIL, 2018).

Os medicamentos disponíveis no SUS e os esquemas de administração são demonstrados no Quadros 6.

Quadro 6 - Medicamentos disponíveis no SUS para EA:

Componente da Assistência Farmacêutica	Medicamento	Classe farmacológica	Apresentação	Esquema
Componente Básica da Assistência Farmacêutica (CBAF)	Ibuprofeno	Anti-inflamatório Não Esteroide (AINE)	-Ibuprofeno: comprimidos; revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/mL.	600 mg/dia a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em 3 administrações (8/8 horas).
	Naproxeno		-Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg;	500 mg/dia a 1.500 mg/dia, por via oral, divididos em até 3 administrações (8/8 horas).
Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)	Metilprednisolona	Corticoide	-Metilprednisolona: frasco de 40 mg/2 mL.	40 mg a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses.
	Sulfassalazina	Medicamento Modificador do Curso da Doença sintético (MMCDs)	-Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.	500 mg/dia a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em 2 administrações (12/12 horas).
	Metotrexato		-Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco-ampola com 50 mg/2 mL.	7,5 mg a 25 mg, por via oral, subcutânea ou intramuscular, a cada semana.
	Adalimumabe	Medicamento Modificador do Curso da Doença biológico (MMCDb)	-Adalimumabe: frasco-ampola com 40 mg.	40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.
	Etanercepte		-Etanercepte: frasco-ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg.	50 mg, por via subcutânea, quatro vezes/mês.
	Infliximabe		-Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 mL.	5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 2 meses.
	Golimumabe		-Golimumabe: frasco-ampola com 50 mg. Aprovado apenas para pacientes adultos.	50mg, por via subcutânea, uma vez/ mês. Aprovado apenas para pacientes adultos.
	Certolizumabe pegol		-Certolizumabe pegol: solução injetável com 200mg/mL com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.	Dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.

	Secuquinumabe		-Secuquinumabe: solução injetável com 150mg/ml com caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos.	A dose de indução é 150 mg por injeção subcutânea com administração inicial nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguida por administração de manutenção uma vez a cada 4 semanas. Aprovado apenas para pacientes adultos.
--	---------------	--	---	---

Fonte: Adaptado do PCDT (BRASIL, 2018).

2.6 Instrumentos de avaliação de Efetividade, qualidade de vida e funcionalidade

Existem índices que servem de ferramentas para a avaliação do paciente e da farmacoterapia. Dentre eles, os mais utilizados são: índice de atividade de doença, o BASDAI, índices funcionais, como o BASFI, e o índice funcional de Dougados; um índice metrológico, o BASMI; índices radiológicos, como o BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) e o mSASSS (*modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System*), além de indicadores de qualidade de vida, como o ASQoL e o HAQ-S (*Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies*) (SAMPAIO-BARROS-2007; FITZGERALD *et al.*, 2019). Para a avaliação da efetividade, o mais utilizado é o BASDAI, por sua fácil aplicação na prática clínica, uma vez que não é dependente de exames laboratoriais (SAMPAIO-BARROS, *et al.*, 2007; SHINJO *et al.*, 2007).

O HAQ-DI (quadro 7), indicador de funcionalidade, inclui itens que avaliam movimentos finos da extremidade superior, atividades locomotoras da extremidade inferior e atividades que envolvem as extremidades superior e inferior. A pontuação padrão leva em consideração o uso de dispositivos de auxílio (como exemplo, escova ou outro objeto para lavar as costas, objeto para auxiliar a alcançar objetos) ou a assistência de outra pessoa. Como existem mais de um item por categoria, é considerado a pontuação mais alta como pontuação da categoria. Deve haver respostas em pelo menos 6 das 8 categorias ou então um HAQ-DI não pode ser calculado. As pontuações da categoria são então calculadas para uma média geral de

HAQ-DI de zero a três. A escala HAQ-DI tem 25 valores possíveis (ANEXO B) (BRUCE; FIES, 2005).

Quadro 7 - HAQ-DI

Número de Categorias	Categorias avaliadas	Número de itens	Pontuação	Escore e significado clínico
<p>-Indicador de funcionalidade, inclui itens que avaliam movimentos finos da extremidade superior, atividades locomotoras da extremidade inferior e atividades que envolvem as extremidades superior e inferior.</p> <p>- Cada item avalia a capacidade funcional do paciente usando seu equipamento habitual durante a semana anterior.</p> <p>-Como cada categoria possui mais de um item, é considerado a pontuação mais alta para pontuar a categoria. São possíveis 25 valores de 0 a 3.</p> <p>- A pontuação padrão leva em consideração o uso de dispositivos de auxílio (como exemplo, escova ou outro objeto para lavar as costas, objeto para auxiliar a alcançar objetos) ou a assistência de outra pessoa</p> <p>- O uso de auxílios, dispositivos ou assistência física aumenta a pontuação (de zero para um; ou de um para dois), para representar com mais precisão a incapacidade subjacente; pontuações em 3 não são modificadas</p> <p>- Os apoios e aparelhos auxiliares podem ser barras de apoio no chuveiro, banco no chuveiro, vaso com assento mais alto, gancho para auxiliar no alcance, escova com cabo longo para auxiliar na higiene, abridor de potes. O auxílio físico de outras pessoas pode ser para higiene, pegar e abrir objetos, alcançá-los, andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas</p> <p>- Deve haver respostas em pelo menos 6 das 8 categorias ou então um HAQ-DI não pode ser calculado</p>				
8	vestir-se e arrumar-se	20	0 = Sem dificuldade	0 a 1 representam dificuldade leve a moderada
	Comer		1 = com alguma dificuldade	
	Andar			2 = com muita dificuldade
	higiene pessoal			
	Alcançar objetos			
	Aderência (“Agarrar objetos”)		3 = incapaz de fazer	2 a 3 indicam incapacidade grave a muito grave.
	atividades habituais			

Fonte: Bruce e Fies (2005).

O grupo *Qaly* Brasil desenvolveu pesquisa para validar, no Brasil, a ferramenta *EuroQol*, denominado *Euroqol* Brasil (NATS-INC, 2019).

No EQ-5D o estado de saúde é avaliado considerando 5 dimensões: mobilidade, atividades habituais, cuidados pessoais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma dessas dimensões apresenta três níveis de gravidade, resultando em 243 estados de saúde (sendo esses níveis “Nenhuma

dificuldade em realizar a tarefa”, “Alguma dificuldade” ou “Não consegue realizar a tarefa sozinho” – por exemplo: “Não tenho dificuldades para andar”, “Tenho alguma dificuldade para andar” ou “Estou de cama”; “Não tenho dificuldades com meus cuidados pessoais, por exemplo me lavar e me vestir”, “Tenho alguns problemas com meus cuidados pessoais”, “Sou incapaz de realizar meus cuidados pessoais sozinho”). Esse instrumento serve para comparar o estado de saúde do indivíduo com a média nacional (ANEXO B) (NATS-INC, 2019).

O BASDAI é um índice que avalia domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares, dor devido ao acometimento das enteses e rigidez matinal (SHINJO *et al.*, 2006; SAMPAIO-BARROS, *et al.*, 2007). O medicamento é considerado efetivo quando obtêm resultado de BASDAI <4 e ou redução mínima de 50% ou de 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI a partir de 12 semanas (BRASIL, 2018; SHINJO *et al.*, 2007; SAMPAIO-BARROS, *et al.*, 2007).

Os protocolos internacionais (*guidelines*) e o PCDT trazem o BASDAI dicotomizado, porém alguns autores (LORD *et al.*, 2010) trazem a possível relação entre uma variação contínua da variável e a migração de categoria na variável dicotomizada e provam essa relação através de regressões lineares e logísticas e com isso, possibilitando mais uma forma de avaliar esse parâmetro.

Outras medidas de resposta ao tratamento têm sido utilizadas em estudos clínicos, como o ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 e ASDAS. Todas estas medidas são feitas em um intervalo de 12 semanas. O critério ASAS20 é composto por ao menos 20% de melhora após o tratamento, com melhora absoluta de ao menos uma unidade em ao menos três dos seguintes domínios, sem deterioração da condição inicial: avaliação global do paciente, dor em coluna, função (BASFI) e rigidez matinal (questões 5 e 6 do BASDAI). Da mesma forma, o ASAS40 requer 40% de melhora em ao menos três domínios, sem piora do domínio restante (BRASIL, 2018). ASAS5/6 inclui os 4 domínios do ASAS20, além de mobilidade da coluna vertebral (BASMI) e reagentes de fase aguda (PCR). Uma resposta ASAS 5 / 6 é definida como uma melhora de pelo menos 20% e progresso em pelo menos uma unidade de cinco entre os seis domínios, sem agravamento do domínio restante (BRASIL, 2018).

Novos critérios, como o ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), têm sido validados, contemplando diversas manifestações de atividade da doença, além do resultado das provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa). Possui a vantagem de categorizar a atividade da doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. Os três pontos de corte selecionados para diferenciar esses estados foram: 1,3, 2,1 e 3,5. Como desvantagem, necessita de calculadoras específicas para obter o resultado. Uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa uma melhora clínica relevante, enquanto uma redução maior ou igual a 2 pontos representa uma melhora significativa (BRASIL, 2018).

2.7 Segurança do Paciente

Segurança do Paciente é redução do risco de dano desnecessário a um mínimo aceitável associado ao cuidado de saúde (BRASIL, 2013). Sendo dano entendido como comprometimento físico, social ou psicológico da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção (BRASIL, 2013).

Evento adverso (EAM) é qualquer dano causado por iatrogenia relacionado ao medicamento (uso ou falta do mesmo). Evento é qualquer incidente que resulta em dano ao paciente, sendo que incidente é circunstância que poderia ter resultado, ou resultou, em dano desnecessário ao paciente (ISMP_BRASIL, 2019; BRASIL, 2013). Enquanto reação adversa ao medicamento (RAM) é qualquer resposta nociva ou indesejada ao medicamento, que ocorre na dose normalmente usada para profilaxia, diagnóstico ou tratamento da doença, ou para modificação de função fisiológica, mas não devido a um erro de medicação (ISMP_BRASIL, 2019).

O tratamento com anti-TNF para EA teve a primeira aprovação pelo FDA em 2003, mas a maioria dos estudos de segurança disponíveis foram realizados em pacientes com AR (WRONSKI; FIEDOR; GLUSZKO, 2019). Um estudo conduzido por Wronski; Fiedor e Gluszko (2019), na Polônia, entre setembro 2016 e março de 2018, não encontrou diferença estatisticamente significante entre o grupo tratado com anti-TNF

e o grupo-controle nos EAM pesquisados, sendo que as maiores diferenças foram infecções pulmonares e herpes simples.

Zaren *et al.* (2017) realizaram uma revisão sistemática de estudos sobre segurança em pacientes com EA em uso de anti-TNFs (ADA, ETA, IFX, GOL e Certolizumabe) e encontraram maior incidência de EAM gerais em relação ao placebo e reação no local de aplicação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre anti-TNF e placebo para EAM grave, infecção, infecção grave e descontinuação do tratamento.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a efetividade e a segurança do tratamento com agentes biológicos (MMCDb) da classe anti-TNF em pacientes adultos, portadores de EA, atendidos pelo SUS na Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Belo Horizonte - MG, de 2011 a 2019.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos participantes.
- Avaliar a efetividade clínica em pacientes em uso dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe para tratamento da EA na SRS de Belo Horizonte - MG.
- Descrever os eventos adversos relatados pelos pacientes.

4 MÉTODOS

Este trabalho faz parte do projeto de pesquisa intitulado “Avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante” realizado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) e Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva e aberta, no período de agosto de 2011 a junho de 2019, envolvendo entrevistas estruturadas com pacientes portadores de EA atendidos pelo SUS na Farmácia da Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Belo Horizonte - MG.

4.2 População em estudo

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis pacientes adultos, com idade igual ou maior que 18 anos, com diagnóstico de EA, com processo administrativo deferido e que iniciaram a terapia com medicamentos biológicos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) fornecidos pelo CEAF na SRS de Belo Horizonte. Os pacientes foram acompanhados a cada 6 meses. Foram considerados pacientes com primeira entrevista de agosto 2011 a junho de 2018.

4.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico de outra condição reumática e pacientes com idade inferior a 18 anos não foram elegíveis para o estudo.

4.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados na farmácia da SRS de Belo Horizonte. As entrevistas foram realizadas, conforme manual da pesquisa de campo (ANEXO A), por alunos de graduação e pós-graduação do curso de Farmácia, previamente treinados por reumatologistas em todos os aspectos pertinentes ao manejo dos pacientes com EA.

4.3.1 Instrumento de coleta

O questionário (ANEXO B) foi elaborado e padronizado pelo GPFE a fim de se obter informações sobre características sociodemográficas, comorbidades, medicamentos prévios e em uso para as doenças reumáticas, medidas de avaliações de efetividade, funcionalidade, qualidade de vida/utilidade e medidas de avaliação da segurança. O projeto teve, como instrumentos para avaliar a efetividade, os índices BASDAI e CDAI, sendo que, para AR e AP, o CDAI; para EA e AP, o BASDAI; para funcionalidade, o HAQ-DI; e para qualidade de vida/utilidade, o EQ-5D. Esta pesquisa utilizou BADAI, EQ-5D, HAQ-DI e questionário de relato de EAM.

4.3.2 Instrumentos de medida e forma de avaliação da efetividade, funcionalidade, qualidade de vida/utilidade e segurança

Foi utilizada a escala BASDAI como medida de efetividade, por se tratar de um índice de fácil aplicação na prática clínica, pois não é dependente de exames laboratoriais. O BASDAI consiste em seis questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor na coluna, dor e sintomas articulares, dor devido ao acometimento das enteses e duas questões relacionadas à qualidade e quantidade de rigidez matinal. O escore é medido em escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim). Para calcular, somam-se as questões 1,2,3,4 e a média das questões 5 e 6 obtendo um valor entre 0 e 50 que é dividido por 5 ($BASDAI = [Q1+Q2+Q3+Q4+ (Q5+Q6/2)] / 5$) A pontuação do instrumento pode variar de 0 a 10, sendo classificado da seguinte maneira: Um escore igual ou superior a 4 indica doença ativa (SHINJO *et al.*, 2007; SAMPAIO, *et al.*, 2007) (ANEXO B). A resposta ao tratamento de EA axial consiste na redução mínima de 50% ou de 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI a partir de 12 semanas (BRASIL, 2018).

Para avaliar qualidade de vida foi utilizado o instrumento EQ-5D (ANEXO B) e, para funcionalidade, o HAQ-DI (ANEXO B).

Como medida de segurança, avaliou-se o autorrelato dos pacientes quanto aos eventos adversos. Para identificação do (s) evento (s) adverso (s), foi perguntado ao paciente, a cada entrevista, se ele apresentou algum sinal ou sintoma diferente após a terapia com o anti-TNF nos últimos 6 meses. Para auxiliar a avaliação da segurança, os pesquisadores utilizaram um questionário semiestruturado com as principais reações comuns desses medicamentos e um campo “outros” para utilizar, se necessário (ANEXO B).

4.4 Análise estatística

Realizou-se uma análise descritiva de todas as variáveis utilizadas neste estudo. Para as variáveis categóricas [escolaridade, raça/cor (autodeclarado), estado civil, DMARD sintético prévio, DMARD biológico prévio, corticoide em uso, AINE em uso, DMARD sintético em uso, comorbidades], foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis contínuas (idade, duração da doença em anos, BASDAI, fadiga, dor axial, dor periférica, entesite, rigidez matinal, atividade da doença e utilidade) foram realizadas medidas de tendência central e de variabilidade. Na linha de base, as variáveis foram separadas em sociodemográficas e clínicas.

Foi utilizado o teste t de *Student* pareado para verificar diferenças entre as médias da medida de atividade da doença (BASDAI) entre a segunda entrevista e a terceira entrevista e a linha de base. Foi realizado teste de comparação de médias (teste ANOVA/Tukey) com os três subgrupos no baseline e aos 6 meses e aos 12 meses.

Realizou-se o teste de Shapiro-Wilker e Kolmogorov-Sminorv (KS) para verificar se a distribuição da amostra era normal. Nestes testes, valor-p < 0,05 significa que, para um nível de significância (α) de 0,05 (5%), não se deve estatisticamente descartar a normalidade e assumir que a amostra vem de uma população que segue a distribuição normal.

Optou-se por uma análise de grupo (Anti-TNF (que englobava pacientes em uso de adalimumabe, em uso de etanercepte e em uso de infliximabe)) devido ao tamanho amostral, principalmente dos subgrupos de pacientes em uso de ETA e de IFX no segundo e no terceiro acompanhamentos.

Na análise univariada simples, foi utilizado a análise de regressão linear com a mudança absoluta do BASDAI como variável dependente e como preditores as variáveis sociodemográficas (sexo, escolaridade, estado civil e raça) e clínicas (tipo de medicamento, EQ-5D, HAQ), seguindo LORD e colaboradores (2010).

Na análise múltipla, foi utilizada a regressão linear (devido à característica da variável dependente BASDAI ser contínua) para as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ na análise univariada (LORD e colaboradores (2010)).

Foi utilizado o software R[®] 3.6.1 (2019) (Vienna, Áustria) com os pacotes “Car”, “Dplyr”, “Tidyverse” e “Basic”.

Foi elaborada tabela de distribuição de frequência com os EAM autodeclarados.

4.5 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE – 0069.0.203.000-11 e possui financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) (ANEXO C). A entrevista com cada participante somente foi realizada após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO D), no qual constam o objetivo da pesquisa e a garantia do anonimato para os entrevistados, de acordo com a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisa que envolve seres humanos.

Os dados coletados a partir dos formulários estão arquivados em armários disponibilizados pela Secretaria de Saúde de Minas Gerais sob a responsabilidade

dos entrevistadores e em uma sala de arquivo na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

5 RESULTADOS

5.1 Linha de Base (Baseline)

Neste estudo, 160 pacientes iniciaram o tratamento com anti-TNF, sendo 117 (73,1%) do subgrupo em uso de ADA, 31 (19,4%) do subgrupo em uso de ETA e 12 (7,5%) do subgrupo IFX (tabela 1). Desse total 128 (80,0%) e 113 (70,6%) completaram 6 e 12 meses de acompanhamento, respectivamente. As razões para perda de acompanhamento nos 6 primeiros meses foram: 6 pacientes por falha terapêutica, 5 por impossibilidade do próprio paciente comparecer ao serviço, 10 por impossibilidade de contato para agendamento da entrevista, 6 por RAM, 2 por suspensão do medicamento pelo médico devido a remissão da doença, 2 retiraram o consentimento e 1 não iniciou o tratamento. E entre os 6 e 12 meses: 5 pacientes por falha terapêutica, 3 por impossibilidade do paciente em comparecer ao serviço, 2 por impossibilidade de contato para agendamento da entrevista, 1 por desabastecimento do medicamento, 3 retiraram consentimento e 1 por RAM.

A média de idade dos pacientes foi de 41,5 anos (desvio padrão - DP: 11,9) e a duração média da doença foi 7,6 anos (DP: 9,4). Além disso, 59,4% dos pacientes eram do sexo masculino, 43,8% brancos, 55,6% casados, 87,5% tinham 9 ou mais anos de escolaridade, 87,5% eram virgens de tratamento com bDMARD e 61,3% utilizaram sDMARD previamente (tabela 1 e 2).

Tabela 1 -Tabela descritiva dos dados demográficos basais dos pacientes com EA em tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe

Características	Todos (160)	Adalimumabe (117)	Etanercepte (31)	Infliximabe (12)
Idade, média (D.P)	41,5 (11,9)	40,8 (11,1)	43,4 (13,4)	43,8 (15,3)
Masculino n (%)	95 (59,4)	68 (58,1)	19 (61,3)	8 (66,7)
Cor de pele n (%)				
Branca	70 (43,8)	53 (46,1)	15 (48,4)	2 (16,7)
Não Branca	13 (56,2)	62 (53,9)	16 (51,6)	10 (83,3)
Escolaridade n (%)				
Até 08 anos	20 (12,5)	13 (11,1)	4 (12,9)	3 (25,0)
Entre 09 e 11 anos	65 (40,6)	43 (36,8)	14 (45,2)	8 (66,7)
Acima de 12 anos	75 (46,9)	61 (52,1)	13 (41,9)	1 (8,3)
Estado Civil n (%)				
Solteiro	54 (33,8)	43 (36,8)	7 (22,6)	4 (33,3)
Casado	89 (55,6)	62 (53,0)	21 (67,7)	6 (50,0)

* valor-p <0,05

** Os testes de normalidade Shapiro-Wilker e Kolmogorov-Sminorv e os histogramas demonstraram normalidade para idade

a: Teste Exato de Fisher; b=Foi realizado o teste anova por se tratar de três amostras; D. P= +- desvio-padrão.

Fonte: O autor (2020)

O subgrupo de IFX foi de 16,7% brancos, 66,7% sexo masculino, escolaridade: 25,0% até 8 anos e 66,7% entre 9 e 11 anos (versus 40,6% geral) e 75,0% já haviam utilizado DMARD sintético (tabela 1 e 2). Destaca-se que 71,9% estavam com doença ativa (BASDAI \geq 4,00) (tabela 2). Houve diferença estatisticamente significativa (valor-p 0,035) no tempo de doença (14,3 anos no grupo IFX contra 7,6 na média geral) (tabela 2).

O teste de ANOVA com correção por TUKEY (Comparação de 3 ou mais médias) dos dados clínicos demonstraram uma diferença estatisticamente significativa no Tempo de doença em anos entre os subgrupos IFX e ADA (valor-p 0,0053) e os subgrupos IFX e ETA (valor-p 0,0017) e não demonstrou entre os subgrupos ADA e ETA (valor-p 0,4794).

Tabela 2 - Tabela descritiva dos dados clínicos basais dos pacientes com EA em tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe

Características	Todos (160)	Adalimumabe (117)	Etanercepte (31)	Infliximabe (12)
Dados clínicos				
BASDAI média (D.P)	5,44 (2,4)	5,57 (2,3)	5,26 (2,8)	4,62 (2,2)
EQ média (D.P)	0,60(0,19)	0,60 (0,2)	0,62 (0,3)	0,63 (0,2)
EVA média (D.P)	60,7 (20,4)	60,6 (20,0)	60,7 (23,0)	62,2 (18,7)
HAQ média (D.P)	1,15 (0,66)	1,18 (0,7)	1,12 (0,7)	0,90 (0,5)
Tempo de doença ^c média (D.P)	7,62 (9,36)	7,09 (8,3)	7,00 (11,8)	14,31 (10,2)
Fadiga média (D.P)	5,23 (2,9)	5,52 (2,9)	4,80 (3,0)	3,45 (2,3)
Dor axial média (D.P)	6,54 (2,9)	6,86 (2,8)	5,47 (3,2)	6,09 (2,8)
Dor periférica média (D.P)	4,27 (3,2)	4,29 (3,2)	4,42 (3,3)	3,68 (3,2)
Entesite média (D.P)	5,81 (3,2)	5,82 (3,2)	6,15 (3,2)	6,08 (3,4)
Rigidez média (D.P) ^d	5,37 (2,92)	5,36 (2,92)	5,33 (2,86)	5,56 (3,35)
BASDAI (atividade da doença) n (%)				
Doença ativa (\geq 4)	115 (71,9)	88 (75,2)	20 (64,5)	7 (58,3)
Doença inativa (< 4)	45 (28,1)	29 (24,8)	11 (35,5)	5 (41,7)
Relacionados ao tratamento (medicamentos prévios e em uso)				
AINE em uso n (%)	92 (57,5)	68 (58,1)	16 (51,6)	8,00 (66,7)
Corticoide em uso n (%)	54 (33,8)	40 (34,2)	8 (25,8)	6 (50,0)
DMARD em uso n (%)	50 (31,3)	34 (21,3)	10 (32,3)	6 (50,0)
DMARD prévio n (%)	98 (62,4)	69 (59,0)	20 (64,5)	9 (75,0)
Biológico prévio n (%)	20 (12,6)	14 (12,1)	5 (16,1)	1 (8,3)
Comorbidades				
Comorbidades n (%)				

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	35 (21,9)	22 (18,8)	9 (29,0)	4 (33,3)
Hipercolesterolemia	18 (11,3)	13 (11,1)	4 (12,9)	1 (8,3)
Depressão	10 (6,3)	9 (7,7)	1 (3,2)	0
Osteoporose	10 (6,3)	10 (8,6)	0	0
Outros	15 (9,4)	13 (11,1)	0	1 (8,3)

* valor-p <0,05

** Os testes de normalidade Shapiro-Wilker e Kolmogorov-Sminorv e os histogramas demonstraram normalidade para todas as variáveis contínuas

a: Foi realizado Teste Exato de Fisher devido ao possível erro na aproximação pelo X^2 (uma das caselas <ou =5); AINE: Anti-inflamatório Não Esteroide; b: ANOVA (teste para 3 amostras);BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Biológico: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológico; c: Tempo de doença em anos. d: Rigidez matinal: média aritmética de rigidez matinal e duração da rigidez matinal D.P= +- desvio-padrão; DMARD: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos; EQ: European Quality of Life-5 Dimensions; HAQ: HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) DISABILITY INDEX(DI); EVA: Escala Visual Analógica.

Fonte: O autor (2020)

5.2 Acompanhamento 2 e 3 (aos 6 e 12 meses)

5.2.1 Efetividade

Dos 160 pacientes que iniciaram a Coorte, 128 (80,0%) continuaram após seis (6) meses sem parar ou alterar o tratamento (tabela 3): 97 (82,9%) do subgrupo ADA (pacientes em uso de Adalimumabe); 23 (74,2 %) do subgrupo ETA, 8 (66,7%) e do subgrupo IFX, mantiveram o tratamento da linha base após os seis meses (tabela 4). 113 (70,6%) alcançaram o 3º acompanhamento, chegando aos 12 meses com o mesmo biológico da linha de base (tabela 3): 85 (72,7%) do subgrupo ADA, 21 (67,7 %) do subgrupo ETA, e 7 (58,3%) do subgrupo IFX, mantiveram o tratamento da linha base após os doze meses (tabela 4).

Houve melhora estatisticamente significativa em todos os parâmetros clínicos (funcionalidade, utilidade e efetividade, inclusive em todos os domínios do BASDAI) em comparação da linha de base com os 6 e os 12 meses (tabela 3). A tabela 3 mostra também que 57,8% e 55,8% dos pacientes atingiram a efetividade clínica (BRASIL, 2018, LORD *et al.*, 2010) aos 6 e aos 12 meses respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa (tabela 3).

Tabela 3 - Dados clínicos aos 6 e 12 meses dos pacientes com EA em tratamento com Anti-TNF

Características Média (DP)	Linha de Base	6 meses (n = 128)	Valor-p**	12 meses (n = 113)	Valor-p***
BASDAI	5,43 (2,38)	3,18 (2,48)	<0.0001*	3,20 (2,55)	<0.0001*
HAQ	1,15 (0,66)	0,69 (0,61)	<0.0001*	0,68 (0,60)	<0.0001*
EQ-5D	0,60 (0,19)	0,73 (0,21)	<0.0001*	0,74 (0,19)	<0.0001*
EVA	60,73 (20,40)	73,87 (18,87)	<0.0001*	75,52 (18,28)	<0.0001*
Fadiga	5,23 (2,90)	3,69 (2,92)	<0,001*	3,37 (2,9)	<0.0001*
Dor axial	6,538 (2,89)	3,771 (3,25)	<0,001*	4,01 (3,1)	<0.0001*
Dor periférica	4,267 (3,2)	3,117 (3,048)	<0,001*	2,72 (2,9)	<0.0001*
Entesite	5,81 (3,2)	3,32 (3,048)	<0,001*	3,26 (3,2)	<0.0001*
Rigidez^b	4,267 (3,2)	3,117 (3,048)	<0,001*	2,8 (2,7)	<0.0001*
BASDAI (atividade da doença) n (%)					
Doença ativa (>= 4)	115 (71,9)	42 (32,8)	<0,001*	56 (45,2)	<0,001*
Doença inativa (< 4)	45 (28,1)	86 (67,2)		57 (54,8)	
BASDAI (Efetividade) n (%)					
Efetividade		74 (57,8)	0,3723 ^c	63 (55,8)	0,6747 ^c
Inefetivo		54 (42,2)		50 (44,3)	

* valor-p <0,05

** Comparação entre a linha de base e os 6 e os 12 meses por Test t pareado para as variáveis contínuas e Teste de McNemar para a variável categórica

**** Pacientes em uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe

b: Rigidez: Média aritmética rigidez matinal e duração da rigidez matinal; BASDAI efetividade: BASDAI aos 6 meses – BASDAI linha de base = 50% ou 2 pontos; c: X² comparando os grupos de Biológicos; D.P= +- desvio-padrão; EQ: European Quality of Life-5 Dimensions; EVA: Escala Visual Analógica; HAQ: HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) DISABILITY INDEX(DI); IC: Intervalo de Confiança.

Fonte: O autor (2020)

Em todos os medicamentos houve diminuição estatisticamente significativa no BASDAI entre os 6 e os 12 meses e a linha de base (tabela 4).

Tabela 4 - Teste t pareado do BASDAI no Baseline e aos 6 e 12 meses

Características aos 6 meses	Estimativa de média Baseline	Estimativa de média aos 6 meses	Valor-p	Características aos 12 meses	Estimativa de média aos 12 meses	Valor-p
Todos (128)	5,44	3,21	<0,0001*	Todos (113)	3,18	<0,0001*
Adalimumabe (97)	5,56	3,36	<0,0001*	Adalimumabe (85)	3,42	0,0002*
Etanercepte (23)	5,26	3,01	0,002*	Etanercepte (21)	2,74	<0,0001*
Infliximabe (8)	4,62	1,97	0,03*	Infliximabe (7)	1,95	<0,0001*

*Valor-p < 0,05

Fonte: O autor (2020)

Os fatores associados a melhor resposta pelo BASDAI aos 6 meses foram menor tempo de duração da doença, não ter comorbidades e melhor qualidade de vida pelo EQ-5D no início do acompanhamento (tabela 5).

Tabela 5 - Preditores de efetividade aos 6 meses

Características	SIMPLES			MULTIPLA		
	β Coeficiente	IC (95%)	Valor-p	β Coeficiente	IC (95%)	Valor-p
Sexo Feminino	1,11	(0,24; 1,98)	0,128			
Escolaridade						
Entre 9 e 11 anos	-0,84	(-2,19; 0,52)	0,223			
> 12 anos	-1,47	(-2,80; -0,13)	0,032			
Estado Civil						
Casal	0,78	(-0,16; 1,72)	0,102			
Outros	0,22	(-1,37; 1,81)	0,788			
Tempo de doença em anos	-0,05	(-0,09;<0,001)	0,050	-0,04	(-0,08; -0,003)	0,033*
Uso Corticoide	1,17	(0,28;2,06)	0,010			
AINE em uso	0,62	(0,25;1,50)	0,16			
sDMARD em uso	0,75	(0,18;1,68)	0,112			
Comorbidades	1,73	(0,91;2,55)	<0,001	0,8	(0,02;1,57)	0,04*
HAQ	1,83	(1,25;2,41)	<0,001			
EQ	-7,63	(-9,65; -5,62)	<0,001	-4,65	(-7,47; -1,83)	0,001*

*Valor-p < 0,05

AINE: Anti-inflamatório Não Esteroide; EQ: European Quality of Life-5 Dimensions; HAQ: HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) DISABILITY INDEX(DI); IC: Intervalo de Confiança; sDMARD: syntetic Disease - Modifying Drugs.

Fonte: O autor (2020)

Os fatores associados a melhor resposta pelo BASDAI aos 12 meses foram não utilizar corticoide concomitante, não ter comorbidades e melhor qualidade de vida pelo EQ-5D no início do acompanhamento (Tabela 6).

Tabela 6 - Preditores de efetividade aos 12 meses

Características da linha de Base	SIMPLES			MULTIPLA		
	β Coeficiente	IC 95%	Valor-p	β Coeficiente	IC 95%	Valor-p
Sexo Feminino	1,02	(0,062;1,971)				
Uso de Corticosteroide	1,22	(0,238;2,202)		1,012	(0,16;1,87)	
Uso de AINE	0,96	(0,016;1,910)				
Comorbidade	1,83	(0,935;2,714)		1,242	(0,40;2,09)	0,004
Tempo de duração em anos	-0,043	(-0,092;0,006)	0,085			
HAQ	1,69	(1,006;2,372)	<0,0001			
EQ	-6,71	(-9,066; -4,345)	<0,0001	-5,279	(-7,67; -2,89)	<0,001

Fonte: O autor (2020)

5.2.2 Segurança

Os EAM mais relatados aos 6 meses foram: cefaleia 25 (19,5%), sendo, 19 (19,6%) ADA, 5 (21,7%) e 1 (12,5%) IFX, reação no local de aplicação 19 (15,1%): 14 (14,6%) ADA, 5 (21,7%) ETA, alopecia 15 (11,7%): 13 (13,4%) ADA, 2 (8,7%) ETA e sintomas gripais 15 (11,7%): 14 (14,4%) e 1 (4,4%) ETA (tabela 7). Não houve relato de eventos mais graves, exceto relato de 1 (um) caso de dispneia e 1 (um) de plaquetopenia aos 6 meses.

Tabela 7 - EAM autorrelatado aos 6 meses

Características	Todos (128)	Adalimumabe (97)	Etanercepte (23)	Infliximabe (8)
Cefaleia n (%)	25 (19,5)	19 (19,6)	5 (21,7)	1 (12,5)
Reação no local de aplicação n (%)	19 (15,1)	14 (14,6)	5 (21,7)	0
Alopecia n (%)	15 (11,7)	13 (13,4)	2 (8,7)	0
Astenia n (%)	15 (11,7)	15 (15,5)	0	0
Gripe n (%)	15 (11,7)	14 (14,4)	1 (4,4)	0
Infecção do trato respiratório superior/sinusite n (%)	11 (8,7)	10 (10,4)	1 (4,4)	0
Náusea n (%)	8 (6,4)	6 (6,3)	1 (4,4)	1 (12,5)
Infecção urinária n (%)	5 (4,0)	4 (4,1)	1 (4,4)	0
Prurido n (%)	5 (4,0)	3 (3,1)	2 (8,7)	0
Diarreia n (%)	4 (3,1)	3 (3,1)	1 (4,4)	0
Outros n (%)	29 (22,7)	20 (20,6)	4 (17,4)	5 (62,5)

Fonte: O autor (2020)

Não houve diferença nos principais EAM nos 6 e 12 meses, sendo em ordem os mesmos cefaleias, reação no local de aplicação, alopecia e sintomas gripais. Aos 12 meses foram: cefaleia 25 (22,1%), sendo, 19 (22,5%) ADA, 5 (23,8%) e 1 (14,3%) IFX,

reação no local de aplicação 19 (15,1%): 17 (20,0%) ADA, 2 (6,5%) ETA, alopecia 13 (11,5%): 11 (12,9%) ADA, 2 (9,5%) ETA e sintomas gripais 12 (0,1%): 12 (0,1%) (tabela 8).

Tabela 8 - EAM autorrelatado aos 12 meses

Características	Todos (113)	Adalimumabe (85)	Etanercepte (21)	Infliximabe (7)
Cefaleia n (%)	25 (22,1)	19 (22,5)	5 (23,8)	1 (14,3)
Reação no local de aplicação n (%)	19 (16,8)	17 (20,0)	2 (6,5)	0
Alopecia n (%)	13 (11,5)	11 (12,9)	2 (9,5)	0
Gripe n (%)	12 (0,1)	10 (0,1)	1 (0,05)	1,00 (14,3)
Infecção do trato respiratório superior/sinusite n (%)	12 (0,1)	12 (0,1)	0	0
Astenia n (%)	9 (8,0)	9 (10,6)	0	0
Náusea n (%)	9 (8,0)	7 (8,2)	2 (6,5)	0
Infecção urinária n (%)	8 (7,1)	7 (8,2)	1 (3,2)	0
Prurido n (%)	7 (6,2)	7 (8,2)	0	0
Infecção fúngica n (%)	7 (6,2)	4 (4,7)	2 (9,5)	1 (14,3)
Outros n (%)	35 (31,0)	29 (34,1)	5 (23,8)	1 (14,3)

Fonte: O autor (2020)

6 DISCUSSÃO

Este estudo traçou o perfil dos pacientes com espondilite anquilose e avaliou a atividade da doença, funcionalidade, qualidade de vida e segurança do uso dos anti-TNF aos 6 e 12 meses de acompanhamento.

Cerca de 60% dos pacientes alcançaram a meta terapêutica pelo BASDAI, resultado melhor do que o encontrado na literatura que variou de 30 a 50% (BAETEN *et al.*, 2015; FICCO *et al.*, 2016). Lord *et al.* (2010) encontraram resultados de efetividade sem diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos semelhantes ao presente estudo. Em vista do alto custo dos bDMARD para o SUS (versus sDMARD) e, conseqüentemente, para a sociedade, monitoramento farmacoterapêutico contínuo pode ser realizado por uma equipe multidisciplinar para aqueles pacientes que não alcançaram a resposta esperada ao tratamento. Liang *et al.* (2019) observaram que a atuação da equipe multidisciplinar melhora os resultados clínicos dos pacientes com EA. Uma equipe multidisciplinar, com atuação do farmacêutico, poderia auxiliar na troca do bDMARD após seis meses sem efetividade igual descrito pelo PCDT. Além disso, profissionais de saúde podem atuar com educação em saúde orientando sobre manejo das principais EAM, como exemplo técnicas de aplicação de injetáveis subcutâneos ou armazenamento deles.

Estudos observacionais também verificaram melhora significativa dos pacientes com EA em uso dos anti-TNF, com redução da atividade da doença e melhora da funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes (AJMANI, 2019; LORD *et al.*, 2010; SAMPAIO-BARROS, 2007; WARD *et al.*, 2016). Logo, observa-se a importância do uso dos anti-TNF para o tratamento da EA.

A média de idade dos pacientes foi de 41,5 anos e a maioria era do sexo masculino, este resultado também foi encontrado em estudos na literatura (ACURCIO *et al.*, 2020; LORD *et al.*, 2010; MACHADO, M. *et al.*, 2016; MACHADO, M. *et al.*, 2013; ACURCIO *et al.*, 2020; e MACHADO, N. *et al.*, 2016). Porém a proporção de pacientes do sexo masculino (59,4% neste trabalho versus 66,7% literatura) foi menor do que a dos outros estudos (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; LORD *et al.*, 2010; WARD *et al.*, 2016). Uma hipótese para este achado pode ser a característica de

seleção dos pacientes realizada pelo estudo, já que a amostragem foi por conveniência. Logo, o paciente precisava aceitar participar e comparecer ao serviço de saúde para ser incluído no estudo. Segundo Pesquisa Nacional de Amostragem por Domicílio (PNAD 2015) a maioria dos grupos “economicamente ativo” e “ocupados” na região sudeste do Brasil eram do sexo masculino (BRASIL, 2015).

Além disso, a duração média da doença foi de 7,6 anos, resultado similar a outro estudo conduzido no Brasil que encontrou duração média da doença desde o diagnóstico de 7,3 anos (MACHADO, N. *et al.*, 2016). Entretanto, revisão sistemática relata uma duração de doença bastante variável, sendo de 1,4 a 16,4 anos (CALLHOFF *et al.*, 2014). O presente estudo encontrou um tempo de duração da doença maior para o subgrupo IFX, enquanto Lord *et al.* (2010) que também avaliaram estes medicamentos encontraram tempos semelhantes.

Uma provável hipótese pode estar associado a maior proporção de pacientes até 8 anos de escolaridade desse grupo em relação à amostra geral, os resultados de Vieira e Gazzinelli (2014) que citam que uma consulta com especialista pelo SUS em cidades afastada de municípios maiores ou capitais pode demorar mais de 200 dias, enquanto para receber esses medicamentos são necessários alguns exames e essa documentação deve ser renovada a cada 90 dias (MINAS GERAIS, 2019). Azevedo *et al.* (2016) avaliaram características sociodemográficas dos pacientes portadores de EA, tratados com anti-TNF pelo SUS e encontraram uma relação entre escolaridade e renda (30,1% da amostra possuíam até 9 anos de estudo enquanto 31,8% possuíam renda de até 1 salário-mínimo. Já os pacientes com 9 anos ou mais representavam 69,8% da amostra e 67,6% recebiam acima de 1 salário-mínimo). Colaborando com esses dados Salvato, Ferreira e Duarte (2010) encontraram uma relação linear positiva entre renda e escolaridade na população brasileira.

Observa-se também que a maioria dos pacientes eram brancos, casados, tinham 8 ou mais anos de escolaridade, como pode ser verificado por outros estudos que avaliaram pacientes com EA (MACHADO, N. *et al.*, 2016; LU *et al.*, 2019; MACFARLANE *et al.*, 2020). Ao contrário desses autores e da característica geral da população do sudeste brasileiro (BRASIL, 2013) a amostra é composta por mais de 80% com ensino médio completo ou incompleto (>8 anos). Uma possível hipótese

pode ser formulada a partir da análise de alguns autores como (VIEIRA; GAZZINELLI, 2014) que citam que uma consulta com especialista pelo SUS em cidades afastada de municípios maiores ou capitais pode demorar mais de 200 dias, enquanto para receber esses medicamentos são necessários alguns exames e essa documentação deve ser renovada a cada 90 dias (MINAS GERAIS, 2019).

Vilaplana *et al.* (2015) também verificaram que a maioria dos pacientes eram virgens de tratamento com bDMARD e utilizaram sDMARD previamente.

Os fatores associados a melhor resposta pelo BASDAI aos 12 meses foram não utilizar corticoide, não ter comorbidades e melhor qualidade de vida pelo EQ-5D no início do acompanhamento. Pacientes em uso de corticoides no início do acompanhamento geralmente apresentam pior prognóstico e maior dificuldade de controle da doença (MACFARLANE *et al.*, 2020; WAILOO *et al.*, 2015), o que pode ser uma justificativa para pior resposta pelo BASDAI. Wailoo *et al.* (2015) encontraram uma relação linear entre EQ-5D e BASDAI, demonstrando que à medida que o BASDAI diminui aumenta a probabilidade de melhor utilidade (qualidade de vida), corroborando com os achados deste artigo.

Os principais EAM foram dor de cabeça, sintomas de infecção (sintomas gripais e sinusite) e reação no local da aplicação que se assemelha com achados da literatura (WRONSKI; FIEDOR; GRUSZKO, 2019; ZEREN *et al.*, 2017).

Limitações do estudo

Este estudo foi realizado durante a dispensação diária de medicamentos dentro do SUS e alguns vieses não podiam ser controlados. Era um estudo observacional do tipo coorte (condição de vida real), sem randomização, sem grupo controle e o tratamento foi administrado de acordo com as prescrições dos reumatologistas. No entanto, isso reflete a realidade de estudos da vida real com pacientes do SUS no Brasil. Os autores também estão cientes do número relativamente pequeno de pacientes inscritos neste estudo do mundo real. Contudo acreditam que este estudo é importante para complementar os resultados dos ensaios clínicos, pois demonstra a efetividade dos bDMARDs na prática clínica de rotina em uma população brasileira.

A rotina do uso de uma medida BASDAI é prático e objetivo, pois não requer dados laboratoriais para seu cálculo.

7 CONCLUSÃO

Os anti-TNF foram efetivos para os pacientes com EA, com conseqüente redução da atividade da doença, além de melhora da funcionalidade e qualidade de vida. Além disso, eles foram bem tolerados pelos pacientes do estudo. Logo, observou-se a importância do uso destes medicamentos para o tratamento da EA.

Aos pacientes que não alcançaram a resposta esperada ao tratamento pelo BASDAI uma equipe multidisciplinar poderia atuar juntamente com os reumatologistas para identificação das principais razões de não efetividade do tratamento e conseqüente melhora dos resultados clínicos.

REFERÊNCIAS

- ACURCIO, F.A. *et al.* Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 36, n. 4, p. 677-686, 2020.
- AJMANI, S. *et al.* Hearing loss in ankylosing spondylitis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 22, n. 7, p. 1–7, 2019.
- BAETEN, D. *et al.* Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. **The New England Journal of medicine**, v. 373, n. 26, p. 2534-48, 2015.
- BRAUN, J.; SIEPER, J. Ankylosing spondylitis. **Lancet**, v. 369, n. 9570, p. 1379–90, 2007.
- BRUCE, B.; FRIES, J.F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 23, n. Suppl. 39, p. S14-S18, 2005.
- BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**. Brasília, DF: Presidência da República, [1988]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acesso em: 25 mar. 2020.
- BRASIL. **Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 - Lei Orgânica da Saúde**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República. Casa civil. Subchefia para assuntos jurídicos, [2019]. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm acesso em: 03 de abril de 2020.
- BRASIL. **Portaria 529, de 1º de abril de 2013**. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2013]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0529_01_04_2013.html acesso em: 18 de setembro de 2019.
- BRASIL. **Portaria SAS nº640, de 24 de julho de 2014**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da EA, [2014]. Disponível em: https://www.poderesaude.com.br/novosite/images/publicacoes_25.07.2014-I.pdf Acesso em: 16 de setembro de 2019.

BRASIL. **Portaria 3992, de 28 de dezembro de 2017.** Altera a Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para dispor sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços públicos de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [2017]. Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prt3992_28_12_2017.html
Acesso em 20 de março de 2020.

BRASIL. **Portaria conjunta nº07 de 17 de julho de 2017.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Secretária de Atenção à Saúde, [2018]. Disponível em:

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/03/Portaria-Conjunta-7-ESPONDILITE-ANCILOSANTE-17-07-2017.pdf> Acesso em: 16 de setembro de 2019.

BRASIL. **Portaria conjunta nº25/2018.** Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos e Secretária de Atenção à Saúde, [2018]. Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/29/Portaria-Conjunta-n-25---PCDT-espondilite-ancilosante.29.04.2019.pdf>. Acesso em: 08 de novembro de 2018.

BRASIL. **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).**

Brasília, DF: Ministério da Saúde. Assistência Farmacêutica. Disponível em:

<http://www.saude.gov.br/assistencia-farmacautica/medicamentos-rename/componente-especializado-da-assistencia-farmacautica-ceaf> Acesso em: 16 de setembro de 2019.

BRASIL. **Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.** Brasília, DF: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>
Acesso em 12/11/2020.

BRASIL. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio-PNAD.** Brasília, DF:

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em

<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacao-com-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamental-completo> Acesso em 06 janeiro de 2020.

BRASIL. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio-PNAD.** Brasília, DF:

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em

<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?=&t=o-que-e> Acesso em 06 janeiro de 2020.

CALLHOFF, J. *et al.* Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 74, n., p. 1241-8, 2014.

DUBA, A.S; MATHEW, S.D. The seronegative Spondyloarthropaties. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 2, p. 271–287, 2018.

FICCO, H.M.; ALAMINO, R. P.; COCCO, J. A. M. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. **Clinical Rheumatology International League of Associations for Rheumatology (ILAR)**, v. 35, n. 9, p. 2151-61, 2016.

FITZGERALD, G.; GALLAGHER, P.; O'SHEA, F. Multimorbidity is Common in Axial Spondyloarthropathy and is Associated with Worse Disease Outcomes: Results from the ASRI cohort. **The Journal of Rheumatology**, p. 1-29, 2019.

BRASIL INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO DE MEDICAMENTOS. Eventos Adversos. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/faq/> acesso em: 12 de setembro de 2019.

LIANG, L. *et al.* Effects of Multidisciplinary Team-Based Nurse-led Transitional Care on Clinical Outcomes and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis. **Asian Nursing Research**, v. 13, n. 2, p. 107-114, 2019.

LODHI, N.A. *et al.* Distribution of HLA-B*27 Subtypes in Patients with Ankylosing Spondylitis in Local Population. **Journal of the College of Physicians and Surgeons**, v.29, n. 5, p. 418-421, 2019.

LORD, P.A.C. *et al.* Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology**, v., 49, n. 49, p. 563–570, 2010.

LU, M.C. *et al.* Factors associated with disease-specific quality of life in Taiwanese patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. **BMJ OPEN**, v. 9, n. 9, p. 1-11, 2019.

MACFARLANE, G.J; PATHAN, E.; JONES, G.T.; DEAN, L.E. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. **Rheumatology (OXFORD)**, v. 59, n. 9, p. 2481-2490, 2020.

MACHADO, M.A.A. *et al.* Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing Spondylitis. **Revista de saúde Pública**, v. 50, n. 50, p. 1-9, 2016.

MACHADO, M.A. A *et al.* Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. **Rheumatology International**, v. 33, p. 2199-2213, 2013.

MACHADO, N. P. *et al.* Clinical characteristics and frequency of TLR4 polymorphisms in Brazilian patients with ankylosing Spondylitis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56 n. 5, p. 432–440, 2016.

MCINNES, I. B. *et al.* Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. **Lancet**, v. 386, p. 1137–46, 2015.

MINAS GERAIS. **Componente especializado da atenção farmacêutica**. Belo Horizonte: Secretaria Estadual de Saúde - SES/MG. Assistência Farmacêutica. Disponível em: <http://saude.mg.gov.br/obtermedicamentosceaf>. Acesso em: 16 set. 2019.

MLCOCH, T. *et al.* Mapping the relationship between clinical and quality-of-life outcomes in patients with ankylosing Spondylitis. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 17, n. 2, p. 203-211, 2016.

MOTA, L. M. H. DA *et al.* Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 281–309, 2015.

DE MORAES, J.C.B. *et al.* Complicações imediatas de 3.555 aplicações de agentes anti-TNF α . **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 2, 2010.

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO E TECNOLOGIA EM SAÚDE-NATS INC. Qaly Brasil. **Instituto Nacional de Cardiologia**. Disponível em: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767 acesso em: 06 de junho de 2019.

PURMONEN, T. *et al.* Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. Purmonen, T., Puolakka, K., Mishra, D., Gunda, P., & Martikainen, J. (2019). Cost-effectiveness of secukinumab compared to other biologics in the treatment of ankylosing spondylitis in Finland. **Clinico Economics and Outcomes Research**, v.11, p. 159–168, 2019.

R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Versão 4.0.1. Vienna, Austria: The R Foundation (CRAN), 2019. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RUSMAN, T.; VOLLENHOVEN, R.F.; HORST-BRUINSMA, I.E. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. **Current Rheumatology Reports**, v. 20, n. 35, p.1-12, 2018.

RUDWALEIT, M. *et al.* The development of assessment of spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. **Annals of Rheumatic Diseases**, v. 68, p. 777–783, 2009.

SALVATO, M. A; FERREIRA, P.C.G.; DUARTE, A.J. M'A. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. **Estudos Econômicos**, São Paulo, 2010.

SAMPAIO-BARROS, P.D. *et al.* Consenso Brasileiro de Espondiloartrites: EA e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V. 47, n. 4, p. 233-242, 2007.

SHINJO, S.K.; GONCALVES, R.; KOWALSKI, S.; GONCALVES, C.R.: Brazilian Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. **Clinical Rheumatology**, p. 1254-8, 2007.

STOLWIJK, C.; BOONEN, A.; VAN TUBERGEN, A.; REVEILLE, J. D. Epidemiology of Spondyloarthritis. **Rheumatic Disease Clinics North America**, v. 38, n. 3, p. 441–476, 2012.

TAUROG, J.D; CHHABRA, A; COLBERT, R.A. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 26, p. 2563–2574, 2016.

VILAPLANA, V.E. *et al.* Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v.37, n. 5, 2015.

VIEIRA, E.W.R; LIMA, T.M.N; GAZZINELLI, A.; Tempo de espera por consulta médica especializada em um município de pequeno porte de Minas Gerais, Brasil. **Revista Mineira de Enfermagem – REME**, v. 19, n. 1, p. 65-71, 2014.

WAILOO, A. *et al.* Modeling Health State Utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods. **Value in Health**, v.18, n.4, p. 425-431, 2015.

WARD, M.M.*et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 **Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis**, v. 68, n. 2, p 282–298, 2016.

WRONSKI, J; FIEDOR, P; GRUSZKO, P Adverse events in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF inhibitors: a cross-sectional study **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 41, p. 864–871, 2019.

ZEREN, M. *et al.* Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. **Medicine**. China, v. 96, n. 25, p. e7145, 2017).

ANEXOS

ANEXO A - Manual de Campo



MANUAL

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

1. APRESENTAÇÃO DA PESQUISA

A Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), por meio do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) da Faculdade de Farmácia em parceria com o Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina, está desenvolvendo uma pesquisa intitulada “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”. Esse projeto tem apoio do Ministério da Saúde e do CNPq (ETIC 0069.0.203.000-11).

O objetivo geral desse estudo é avaliar a efetividade e a segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe no tratamento de pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Uma etapa do projeto compreende realizar um acompanhamento de pacientes que utilizam os anticorpos monoclonais *adalimumabe*, *etanercepte*, *infliximabe* e *rituximabe* no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante nas Gerências Regionais de Saúde (GRS) da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais de Belo Horizonte, Juiz de Fora, Uberaba, Uberlândia e Varginha.

2. INSTRUÇÕES GERAIS

- a) Seja educado(a) e tenha paciência durante toda a entrevista. Caso o(a) paciente não entenda a pergunta, você deverá repeti-la quantas vezes forem necessárias.
- b) **NÃO É PERMITIDO QUE O(A) ENTREVISTADOR(A) ATENDA O CELULAR DURANTE A ENTREVISTA.** Esse tipo de comportamento rompe a boa relação com o(a) paciente.
- c) As duas vias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) devem ser assinadas e datadas pelo(a) paciente. Uma via permanece no caderno de questionários (página 43) e a outra via, avulsa, deve ser entregue ao(à) paciente. O(a) entrevistador(a) deve assinar as duas vias.
- d) **NÃO DEIXE NENHUMA QUESTÃO EM BRANCO (SEM RESPOSTA).** Marque “NA” quando a questão não se aplicar ao(à) paciente ou “IGN” quando ele(a) ignorar a resposta. Nos espaços destinados a especificar algum item, quando não houver resposta, deve-se marcar “NA”.
- e) Todos os instrumentos devem ser preenchidos com caneta esferográfica AZUL ou PRETA. Em caso de erro, as respostas **NÃO DEVEM SER RASURADAS.** O procedimento correto neste caso é **FAZER UM TRAÇO HORIZONTAL NA RESPOSTA ERRADA, RUBRICÁ-LA E MARCAR A RESPOSTA CORRETA.**
- f) Ao final da entrevista, e ainda na presença do(a) paciente, faça uma revisão minuciosa dos questionários, averiguando se não há questões ou campos em branco.
- g) O sucesso deste estudo depende muito de você. Verifique frequentemente se há um número suficiente de questionários na GRS. Caso necessário, comunique ao farmacêutico para solicitação de cadernos de questionário para reposição.
- h) Ao final de cada turno, entregue os questionários preenchidos ao farmacêutico. Esses questionários devem permanecer na GRS, sob a responsabilidade do farmacêutico, em local de acesso restrito.

3. ETAPAS DA ENTREVISTA

- a) Identifique-se adequadamente para o(a) paciente.
- b) Informe que você está realizando uma pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com os pacientes que utilizam medicamentos para *artrite reumatóide*, *artrite psoriática* e *espondilite anquilosante*.
- c) Explique o objetivo da pesquisa, bem como a importância da participação no estudo.
- d) Colete os dados do(a) paciente na página 3 do caderno de questionários.
- e) Após, convide-o para responder a um questionário sigiloso.
- f) Apresente o TCLE para o(a) paciente, esclarecendo as dúvidas e peça ao(à) paciente para assinar e datar as duas vias. O(a) entrevistador(a) deve assinar as duas vias. Entregue a via avulsa para o(a) paciente.
- g) Caso o(a) paciente se recuse em participar, insista, educadamente, ressaltando a importância de sua participação.
- h) Caso mantenha a opção de não participar, pergunte-o o MOTIVO DA RECUSA e anote no caderno de questionários.
- i) Agradeça a atenção e prossiga a entrevista com os demais pacientes.
- j) Caso o(a) paciente aceite participar acomode-se adequadamente próximo a ele(a) de forma a facilitar a comunicação.
- k) A entrevista deve obedecer rigorosamente à ordem do “caderno de questionários”.
- l) Ao final da entrevista, e ainda na presença do(a) paciente, faça uma revisão minuciosa dos questionários, averiguando se não há questões ou campos em branco.
- m) Ao término da entrevista, agradeça a participação do(a) paciente.

4. CADERNO DE QUESTIONÁRIOS

Conteúdo:

a) Folha de rosto 1 (visita 1)

- Cadastro do(a) paciente e características sócio-demográficas
- Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas
- Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas
- Comorbidades

b) Folha de rosto 2 (visitas 2 e 3)

- Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas
- Eventos adversos

c) Medidas de avaliação (visitas 1, 2 e 3)

- *Clinical Disease Activity Index* (CDAI),
- *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI),
- *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)
- EuroQol (EQ-5D)

d) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (visita 1)

- Este documento é uma exigência ética e garante a permissão do(a) paciente para utilização de seus dados, assegurando-lhe a confidencialidade das informações obtidas.
- É obrigatório para todos os pacientes selecionados na amostra

- Na 1ª visita, os pacientes serão convidados a participar do estudo, devendo neste momento assinar e datar o TCLE.
- Caso o(a) paciente seja analfabeto ou incapaz de assinar o próprio nome, deverá ser solicitada a sua impressão digital
- Serão duas cópias datadas e assinadas pelo(a) paciente e entrevistador(a): uma cópia avulsa do TCLE deverá ficar com o(a) paciente e a outra deve ser mantida no caderno de questionários.

5. FOLHA DE ROSTO 1 (VISITA 1)

Cadastro do paciente

- Código do Paciente: será enviada uma lista de códigos para a GRS. Para cada paciente deve-se selecionar um código que deverá ser repetido nas páginas 7, 19 e 31. Os códigos devem ser selecionados sequencialmente.
- Nome do Paciente
- Endereço
- Telefones
- CPF
- Nome da mãe

Características sócio-demográficas

Sexo

- É uma observação do(a) entrevistador(a), mas deverá ser verificado, também, juntamente ao nome do(a) paciente.

Data Nascimento

- Anote a data do nascimento completa (DD/MM/AAAA): mês e dia com dois dígitos e o ano em 4 dígitos. Exemplo: paciente nasceu em 5 de outubro de 1980, deve-se anotar 05/10/1980.
- Se o(a) paciente não souber a data exata, codifique com dígitos 9 (IGN). Por exemplo: diz que nasceu em abril de 1980, mas não sabe o dia: 99/04/1980.
- Se houver dificuldade de entendimento dizer que se trata da data de aniversário.

Raça

- Nesta questão, deve-se apresentar as opções para o(a) paciente: branca, preta, parda, amarela, indígena.

- Caso o(a) paciente não saiba responder a raça, utilize a opção 9 (IGN).
- Caso o(a) paciente apresente outra raça diferente das listadas, marque a opção 6 (outros).

GRS (Gerência Regional de Saúde)

- Indique a GRS correspondente: Belo Horizonte, Juiz de Fora, Uberaba, Uberlândia e Varginha.

Doença Reumática

- Nesta questão, deve-se apresentar as opções para o(a) paciente: artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Estado civil

- Nesta questão, deve-se apresentar as opções para o(a) paciente: solteiro; casado; amigado, amasiado; separado; divorciado; viúvo.
- Caso o(a) paciente apresente outra condição diferente das listadas, marque a opção 7 (outros).
- Caso o(a) paciente ignore sua situação conjugal, marque a opção 9-IGN.
- A opção “amigado, amasiado” corresponde à união estável, casais que vivem em “situação conjugal” com seu parceiro(a), embora não sejam casados(as) no religioso ou civil.
- A diferenciação entre separado(a) e divorciado(a) é que na separação o casamento é desfeito, sem oficialização judicial (“separação de corpos”), enquanto que no divórcio há oficialização legal.

Escolaridade

- Este item refere-se à última série de estudo formal cursada pelo(a) paciente.
- Nesta questão, deve-se apresentar as opções para o(a) paciente: analfabeto, primário incompleto, primário completo, ginásial incompleto, ginásial completo, colegial incompleto, colegial completo, superior incompleto, superior completo.

- Caso o(a) paciente tenha dúvida, pergunte até qual série estudou, e se concluiu ou não essa série. Em seguida, marque a opção correspondente à resposta do(a) paciente.
- Caso ele(a) realmente não saiba responder, marque 9 (IGN).

O entrevistado assinou o termo de consentimento?

- Deve ser respondida pelo(a) entrevistador(a).
- Caso o(a) paciente aceite assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, marque “sim” na questão 8 e registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10.
- Se a resposta for “não” especifique o motivo da não participação na questão 9.

Por que o entrevistado não quis participar?

- Deixe o(a) paciente apresentar livremente seus motivos, e anote no campo especificar, dessa questão.
- Caso ele(a) se recuse a responder a esta questão, escreva no campo especificar: “paciente se recusou a responder”.
- Faça esta pergunta apenas para aqueles(as) pacientes que responderem “não” na questão 8.
- Em caso de recusa, encerre a entrevista, agradecendo a colaboração do(a) paciente.

6. FOLHA DE ROSTO 2 (VISITAS 1, 2 E 3)

Anote o código do paciente no canto superior direito das páginas 7, 19 e 31

Data da entrevista:

- Anote dia, mês e ano da realização da entrevista (DD/MM/AAAA);
- Anote o mês/dia em 2 dígitos e o ano em 4 dígitos (por exemplo: 4 de março de 2009 será anotado como 04/03/2009).

Nome completo do(a) entrevistador(a)

- Anote o nome completo do(a) entrevistador(a) com letra legível.

Tempo de evolução da doença em meses (apenas na visita 1)

- Pergunte ao(à) paciente desde quando ele teve o diagnóstico da doença informado pelo médico. Anote o tempo em meses.

Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

- Indique o uso no momento, pelo(a) paciente, de medicamentos para a doença reumática.
- Para cada medicamento da lista, marcar “sim”, “não” ou “IGN” (ignorado).
- Em caso de uso de medicamentos que não estejam na lista, indique “sim” na opção “outros” e especifique. Caso não haja outros, marque 8-NA na opção “especificar”.

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas (visita 1)

- Indique o uso anterior (já interrompido) de medicamentos para a doença reumática do(a) paciente, tanto os DMARD (medicamentos modificadores do curso da doença), quanto os biológicos.

- Se houve uso de medicamento prévio, especifique no campo correspondente. Se não houve o uso, indique 8-NA.
- Em caso de troca de biológico, especifique o motivo da interrupção (visita 1):
 - Falha primária: ineficácia do medicamento desde o início do tratamento
 - Falha secundária: ineficácia do medicamento após um período inicial de resposta ao tratamento
 - Eventos adversos
- Se não ocorreu troca, registre 8-NA nos campos correspondentes.

Troca do biológico (visitas 2 e 3)

- Confirmar os medicamentos em uso no momento da entrevista e em caso de troca do biológico, especifique o motivo
 - Falha primária: ineficácia do medicamento desde o início do tratamento
 - Falha secundária: ineficácia do medicamento após um período inicial de resposta ao tratamento
 - Eventos adversos
- Se não ocorreu troca, registre 8-Na no campo correspondente.

Comorbidades (apenas na visita 1)

- Nesta questão, o(a) entrevistador(a) citará algumas doenças, e o(a) paciente deverá responder se, em algum momento de sua vida, algum médico lhe informou que ele(a) tem, ou já teve a doença citada. Sempre que o(a) paciente disser que possui(u) alguma doença, questione se o diagnóstico foi feito por um médico.
- Consulte o ANEXO 1 para melhor entendimento sobre as comorbidades.
- Caso o(a) paciente ignore se já teve ou não alguma doença, marque 9 – IGN na opção que for ignorada.
- Caso o(a) paciente cite outra(s) doença(s) não listadas, marque “sim” na opção “outros” e especifique a comorbidade.

Eventos adversos (visitas 2 e 3)

- Objetiva saber se o(a) paciente apresentou algum(ns) evento(s) adverso(s) desde o início desse estudo, independente de ter interrompido ou não o tratamento medicamentoso da doença reumática.
- Pergunte ao(à) paciente se apresentou algum evento adverso relacionado no questionário. Proceda a marcação da resposta: 1-sim, 2-não, 9-IGN. Faça o mesmo até marcar a resposta da última opção.
- Caso o evento relatado não conste da lista, marque 1-sim na opção “outros”: e especifique o evento adverso.
- Consulte o ANEXO 2 para melhor entendimento sobre os eventos adversos.

7. MEDIDAS DE AVALIAÇÃO

7.1 Clinical Disease Activity Index (CDAI)

- O CDAI será aplicado nos pacientes com artrite reumatóide e artrite psoriática.
- Essa escala contempla:
 - Contagem das articulações sensíveis/dolorosas (28 articulações). Marque 0 para ausente e 1 para presente.
 - Contagem das articulações edemaciadas (28 articulações). Marque 0 para ausente e 1 para presente
 - Avaliação global da atividade da doença pelo médico: escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 cm
 - Avaliação global da atividade da doença pelo paciente: EVA de 0 a 10 cm
 - Escala de dor: EVA de 0 a 10 cm

Contagem das articulações

- A pressão para avaliar a sensibilidade dolorosa deve ser exercida pelo polegar e indicador com força suficiente para que o leito ungueal fique esbranquiçado.
- Edema articular é o inchaço das partes moles detectado ao longo da margem articular e/ou presença de derrame na articulação.
- Deformidade óssea e edema periarticular não constituem edema.

Escala visual analógica (EVA)

- O zero representa a melhor situação (sem atividade ou sem dor) e 10 significa a pior condição possível (atividade máxima ou pior dor possível).

0	10	Aval D_{çMD}(0-10)
Sem atividade	Atividade máxima	<input type="text"/>

- O(a) entrevistador(a) deve solicitar ao(à) paciente que faça um traço vertical no ponto que corresponde à resposta.
- Posteriormente, o(a) entrevistador(a) deverá utilizar a régua milimetrada fornecida pela pesquisa para medir o ponto assinalado. O valor medido deverá ser anotado em milímetros (até 3 dígitos inteiros) no campo ao lado correspondente. Por exemplo: 8,5 cm registrar 85.

7.2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

- O BASDAI será aplicado nos pacientes com espondilite anquilosante e artrite psoriática.
- O índice consiste em seis questões respondidas pela escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 cm.
- As perguntas permitem a quantificação da fadiga, dor lombar, dor articular, entesopatia e rigidez matinal.
- Foi acrescentada uma EVA de avaliação global da atividade da doença pelo(a) paciente.
- As perguntas referem-se à semana anterior.

Escala visual analógica (EVA): o zero representa a melhor situação e 10 significa a pior condição possível.

0	10	Aval D_{çMD}(0-10)
Sem atividade	Atividade máxima	<input type="text"/>

- O(a) entrevistador(a) deve solicitar ao(à) paciente que faça um traço vertical no ponto que corresponde à resposta.
- Posteriormente, o(a) entrevistador(a) deverá utilizar a régua milimetrada fornecida pela pesquisa para medir o ponto assinalado. O valor medido deverá ser anotado no campo ao lado correspondente. O valor medido deverá ser anotado em milímetros (até 3 dígitos inteiros) no campo ao lado correspondente. Por exemplo: 8,5 cm registrar 85.

7.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

- É um parâmetro para avaliar a qualidade de vida e capacidade funcional do(a) paciente para vestir-se, levantar-se, comer, andar, realizar sua higiene, alcançar objetos, realizar atividades habituais.
- Consiste em 20 questões relacionadas à capacidade de realizar uma atividade e o(a) paciente deve marcar o nível de dificuldade em realizá-las:
 - Sem qualquer dificuldade
 - Com alguma dificuldade
 - Com muita dificuldade
 - Incapaz de fazer
- Marque nas duas últimas questões, se o(a) paciente teve necessidade de uso de apoio ou aparelho, bem como de ajuda de outras pessoas na realização de qualquer uma das atividades citadas no questionário HAQ.

7.4 EUROQOL (EQ-5D)

- Avalia o estado de saúde do(a) paciente no momento da entrevista.
- Sistema descritivo:

- Mobilidade
 - Cuidados pessoais
 - Atividades habituais
 - Dor/mal estar
 - Ansiedade/depressão
- Cada dimensão apresenta três afirmativas:
 - sem problemas
 - problemas moderados
 - problemas mais graves
- O(a) entrevistador(a) deve ler o enunciado da mesma forma que se apresenta no questionário. O(a) paciente deve escolher qual afirmativa melhor descreve sua condição atual de saúde.
- A segunda parte desse questionário é composta por uma escala visual analógica de 0 a 100. O(a) entrevistador(a) deve ler o enunciado da mesma forma que se apresenta no questionário.
- Caso o(a) paciente não entenda o enunciado, o(a) entrevistador(a) poderá auxiliá-lo na interpretação.
- O(a) paciente deve fazer o traço que une o quadrado à escala. Caso ele peça ao(a) entrevistador(a) para marcar, insista pedindo para que ele mesmo o faça.
- Se mesmo assim, o(a) paciente insistir em não tracejar, peça-o para indicar o ponto da escala que classifica seu estado de saúde no momento da entrevista, e então realize o traço.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste momento, antecipamos nossos agradecimentos pela sua colaboração. É fundamental destacar, novamente, a importância do correto seguimento das instruções contidas neste manual para o bom desenvolvimento desta pesquisa. Relembramos, também, que as informações à quais o(a) entrevistador(a) terá acesso são SIGILOSAS, sendo proibido qualquer tipo de divulgação das mesmas.

Em caso de dúvidas, entre em contato com Marina Amaral ou Alessandra Almeida por meio do telefone **(31) 3409-6861** ou email **gpfe.farmacia@gmail.com**.

Bom Trabalho!!!

ANEXO 1 - COMORBIDADES

A - AIDS

A AIDS é uma doença que se manifesta após a infecção do organismo humano pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, mais conhecido como HIV. Ela destrói os mecanismos de defesa do corpo humano, provocando a perda da imunidade (resistência) natural que as pessoas possuem e permitindo o aparecimento de várias outras doenças, chamadas doenças oportunistas.

B - Demência

Comprometimento cognitivo irreversível e progressivo afetando a memória e pelo menos outra área da cognição, não ocorrendo por doença sistêmica ou do humor, afetando o funcionamento diário do paciente. Demência é uma síndrome, não é uma doença. As funções cognitivas afetadas pela demência são a memória, atenção/concentração, linguagem, raciocínio/abstração, julgamento/crítica, orientação, cálculo, praxias, gnosias e funções executivas. Embora seja mais comum em idosos, ela pode ocorrer em adultos e crianças. A síndrome não é obrigatoriamente progressiva e nem decorrente de doença degenerativa do Sistema Nervoso Central.

C - Depressão

Depressão é uma doença afetiva ou do humor, com conseqüentes alterações na maneira de valorizar a realidade e a vida. De um modo geral, resulta numa inibição global da pessoa, afeta a dimensão psíquica, as funções mais nobres da mente humana, como a memória, o raciocínio, a criatividade, a vontade, o amor, o sexo e também a dimensão física. Enfim, tudo parece ser difícil, problemático e cansativo para o deprimido. Sintomas: alterações psicomotoras, do apetite e do sono; auto-reprovação e culpa; incapacidade de reação, sensação de imobilidade; falta de prazer real; perda de interesse nas diferentes atividades, incluindo sexualidade; sensação de vazio não preenchível; desespero e desolação; perda da fé na vida; perda de energia, fadiga; sensação de fracasso e desânimo; olhos opacos; voz baixa e monótona; rigidez; pensamentos ligados a morte e/ou suicidas; ruga em Y entre as sobrancelhas; dificuldade em expressar e entrar em contato com seus sentimentos; rosto inexpressivo; pele ressecada; respiração superficial; baixa temperatura.

D - Diabetes com complicação

As complicações crônicas da Diabetes Mellitus estão relacionadas com alterações vasculares gerando disfunção e falência de órgãos como rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos. Pode-se dividir as complicações crônicas no grupo das microangiopatias, onde encontra-se a retinopatia diabética, a nefropatia diabética, e a neuropatia diabética. O grupo das macroangiopatias é representado pelo Infarto Agudo do Miocárdio, Acidente Vascular Cerebral, Insuficiência arterial periférica (MMII) e o pé diabético.

E - Diabetes sem complicação

A Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. A DM é classificada em: tipo 1, que resulta primariamente da destruição das células beta pancreáticas e tem tendência a cetoacidose. Inclui casos decorrentes de doença auto-imune e aqueles nos quais a causa da destruição das células beta não é conhecida. O tipo 2 resulta, em geral, de graus variáveis de resistência à insulina e deficiência relativa de secreção de insulina. A maioria dos pacientes tem excesso de peso e a cetoacidose ocorre apenas em situações especiais, como durante infecções graves. A DM gestacional é a diminuição da tolerância à glicose, de magnitude variável, diagnosticada pela primeira vez na gestação, podendo ou não persistir após o parto. Há também a categoria “outros tipos de DM” a qual contém várias formas de, decorrentes de defeitos genéticos associados com outras doenças ou com uso de fármacos diabéticos.

F - Distúrbio de lipídeos

Dislipidemia, hiperlipidemia ou hiperlipoproteinemia são a presença de níveis elevados ou anormais de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue

Hipercolesterolemia : ela por si só é silenciosa. Os sintomas costumam ser das doenças conseqüentes a ela, como um infarto agudo do miocárdio. Alguns tipos de hipercolesterolemia levam à alterações físicas específicas: xantoma (lesões encontradas na pele sob a forma de nódulos ou placa, devido ao acúmulo de colesterol em macrófagos), xantelasma palpebral (manchas amarelas ao redor dos olhos) e arco senil (descoloração branca ao redor da córnea). A hipercolesterolemia é um dos fatores envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose. Esta pode se expressar através de várias

complicações, como angina pectoris, infarto agudo do miocárdio, ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica.

Hipertrigliceridemia: é a forma de dislipidemia ou hiperlipidemia causada por níveis séricos (sangüíneos) dos triglicerídeos acima dos níveis considerados normais. A hipertrigliceridemia, isolada ou conjunta com hipercolesterolemia, pode contribuir para a instalação ou o agravamento de aterosclerose.

G - Doença cérebro vascular, incluindo carótidas

As doenças cerebrovasculares (DCV) são um grupo de disfunções cerebrais relacionadas com os vasos sanguíneos que fornecem sangue ao cérebro. A hipertensão arterial é a causa mais importante devido aos danos que causam ao revestimento dos vasos sanguíneos. Com a hipertensão permanente, a arquitetura dos vasos sanguíneos modifica-se, ficando mais estreitos, rígidos, deformados e desiguais, sendo mais vulneráveis às flutuações da pressão arterial. As DCV são classificadas em hemorrágica (causada por ruptura de vaso cerebral) e isquêmicas (causada por oclusão vascular localizada, com conseqüente interrupção do fornecimento de substratos ao tecido cerebral provocando alterações metabólicas no tecido afetado).

Uma causa comum de DCV isquêmica em pessoas com idade 40 é a dissecação da carótida, ou um rasgo no forro da artéria carótida. Os sintomas geralmente estão relacionados à ocorrência de macro ou microembolizações, que determinam isquemia cerebral resultante.

Os sinais e sintomas das DCV variam conforme o território acometido; no entanto, alguns sintomas são freqüentes e relevantes: hemiparesia/hemiplegia, hemihipoestesia, afasia, disartria, apraxia; distúrbio do campo visual; diminuição do nível e consciência e/ou desorientação; diplopia, tontura, ataxia, nistagmo; cefaléia com ou sem vômitos (especialmente nos casos de hemorragia).

H - Doença crônica do fígado e cirrose

A persistência do processo inflamatório agudo (hepatite aguda) no fígado por mais de seis meses e sem melhora clínica ou laboratorial (aumento das aminotransferases e persistência do antígeno de superfície do VHB{HBsAg} no sangue) é denominada de hepatite crônica B.

A cirrose hepática, afeta o fígado e surge devido ao processo crônico e progressivo de inflamações (hepatites), fibrose e por fim ocorre a formação de múltiplos nódulos, que

caracterizam a cirrose. A cirrose é considerada uma doença terminal do fígado para onde convergem diversas doenças diferentes, levando a complicações decorrentes da destruição de suas células, da alteração da sua estrutura e do processo inflamatório crônico. Como a cirrose é o resultado de um processo crônico de destruição e regeneração com formação de fibrose nessa fase da hepatopatia, a capacidade regenerativa do fígado é mínima. As manifestações clínicas das hepatopatias (doenças do fígado) são diversas, variando de alterações laboratoriais isoladas e silenciosas até uma falência hepática dramática e rapidamente progressiva.

I - Doença diverticular intestinal

Consiste de diverticulose (presença de divertículos no cólon), diverticulite (inflamação de um divertículo) ou de sangramento diverticular. O divertículo é uma protrusão sacular da mucosa através da parede muscular do cólon. A protrusão ocorre em áreas de fragilidade da parede intestinal onde vasos sanguíneos podem penetrar e tipicamente medem entre 5 e 10 mm. Divertículos são na realidade pseudo (falsos) divertículos, pois contém apenas mucosa e submucosa recobertas pela serosa.

J - Doença pulmonar crônica

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é uma enfermidade respiratória prevenível e tratável, que se caracteriza pela presença de obstrução crônica do fluxo aéreo, que não é totalmente reversível. A obstrução do fluxo aéreo é geralmente progressiva e está associada a uma resposta inflamatória anormal dos pulmões à inalação de partículas ou gases tóxicos, causada primariamente pelo tabagismo. Embora a DPOC comprometa os pulmões, ela também produz conseqüências sistêmicas significativas. O processo inflamatório crônico pode produzir alterações dos brônquios (bronquite crônica), bronquíolos (bronquiolite obstrutiva) e parênquima pulmonar (enfisema pulmonar).

K - Doença Vascular Periférica

Na categoria das doenças arteriais periféricas estão todas as doenças que afetam outras artérias que não a aorta. Podem ser analisadas por segmento afetado do corpo, como artérias do pescoço, artérias renais, artéria dos membros inferiores e assim por diante. Podem também ser analisadas quanto a sua origem, como aterosclerose ou inflamação, por exemplo. A evolução pode ser muito lenta, décadas até, sem que se tenha qualquer sintoma. Quando presentes os sintomas são por perda de função do órgão afetado. Por exemplo, sintomas de má circulação cerebral, quando as artérias do pescoço estão afetadas e dor para caminhar, no caso das artérias das pernas estarem

afetadas (claudicação intermitente). São tipos de doença arterial a arteriopatia aterosclerótica que ocorre quando a aterosclerose, localizada ou disseminada leva a má irrigação periférica, as vasculites (Tromboangeite obliterante e a Arterite de células gigantes ou de Takayasu) que ocorre quando a parede arterial sofre uma inflamação, seja ela local apenas, ou parte de uma doença inflamatória em todo o corpo. A ateroembolia é também um tipo de doença arterial e é decorrente do desprendimento de parte de um ateroma, que irá entupir um segmento de menor calibre mais distante.

L - Hemiplagia ou paraplegia

A hemiplegia é um tipo de paralisia cerebral que atinge um dos lados do corpo. Ela é causada por lesões no encéfalo, como hemorragia, congestão ou embolia, podendo surgir também como um sintoma da arterosclerose.

A paraplegia, tal como a tetraplegia, é resultante de uma lesão medular. Este tipo de lesão classifica-se como completa ou incompleta, dependendo do fato de existir ou não controle e sensibilidade abaixo de onde ocorreu a lesão medular. A paraplegia traduz-se na perda de controle e sensibilidade dos membros inferiores, impossibilitando o andar e dificultando permanecer sentado. Normalmente as lesões que resultam em paraplegia situam-se ao nível da coluna dorsal ou coluna lombar sendo que quanto mais alta for a lesão maior será a área de impacto, abrangendo o controle e sensibilidade, uma vez que a medula é afetada. Após uma lesão medular da qual resulta paraplegia é possível que os membros afetados deixem de receber permanentemente qualquer tipo de estímulo, tornando os músculos flácidos, o que acarreta uma acentuada diminuição de massa muscular facilmente visível.

M - Hipertensão arterial sistêmica

Hipertensão arterial é uma doença multifatorial definida pela persistência de pressão arterial sistólica acima de 135 mmHg e diastólica acima de 85mmHg. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.

N - Infarto agudo do miocárdio

É uma das manifestações da doença arterial coronariana, onde há a formação de placas de gordura nas artérias do coração. Essa gordura interrompe uma ou mais artérias, barrando o fluxo sanguíneo no músculo cardíaco, ocasionando a insuficiência cardíaca. As

placas de gorduras (colesterol e triglicerídeos) se formam em deposição e obstruem as artérias. Há vários fatores que deixam o indivíduo mais vulnerável a um infarto: idade, sexo, histórico familiar, tabagismo, HAS, diabetes, colesterol alto, estresse, obesidade e sedentarismo. O Infarto agudo do miocárdio (IAM) caracteriza-se pela presença de dor precordial de duração prolongada (mais de 20-30 minutos), que se difunde para ombros e braços (geralmente braço esquerdo), podendo irradiar-se para outras áreas do corpo, e que dentre as diferentes formas, é a que tem pior prognóstico. As características da dor são similares a da angina no peito, variando freqüentemente a duração e o fenômeno desencadeante. Outros sintomas são: fraqueza, suor frio, fôlego ofegante, náuseas e vômitos. Em alguns casos de IAM, os pacientes podem não apresentar sintoma algum, os chamados “coronarianos silenciosos”, podendo ocorrer principalmente em diabéticos; com isso, o diagnóstico só poderá ser feito através de um eletrocardiograma.

O- Infecção crônica

Entrada e desenvolvimento no organismo de microrganismos patogênicos capazes de provocar determinada doença. A doença infecciosa pode ser causada por bactérias, fungos, protozoários e vírus.

P - Insuficiência cardíaca congestiva

É uma síndrome clínica complexa e progressiva, que pode resultar de qualquer distúrbio funcional ou estrutural do coração que altere sua capacidade de enchimento e/ou ejeção. Caracterizada clinicamente por dispnéia, fadiga, edema e redução da sobrevida. As causas fisiopatológicas da insuficiência cardíaca são: insuficiência miocárdica, sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e complacência ventricular diminuída.

Q- Insuficiência coronariana

A doença coronariana é definida, na maioria das vezes, como lesões ateroscleróticas, que vão diminuir o fluxo de sangue para o músculo cardíaco. A gravidade desta doença está na dependência dos seguintes itens: percentagem da obstrução arterial, calibre e importância da artéria envolvida, presença de reserva coronariana, trombogênese. A gravidade depende também de algumas características específicas e individuais das placas, como teor de gordura e de macrófagos em seu interior, grau de espessura da capa fibrótica que as envolvem, presença ou não de fissuras ou ulcerações em suas superfícies, remodelação positiva ou negativa das placas e dos vasos, fator tecidual liberado e da ativação plaquetária, podendo então, a partir da maior ou menor presença destes itens,

manifestarem-se clinicamente desde "angina de peito" até um quadro de "infarte agudo do miocárdio".

R - Insuficiência renal crônica

A doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica - IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente. A insuficiência renal aumenta o risco de o paciente desenvolver doenças cardíacas e dos vasos sanguíneos. Esses problemas podem ocorrer lentamente durante um longo período de tempo. A detecção e o tratamento precoce muitas vezes impedem o agravamento da insuficiência renal e se a insuficiência renal piorar pode levar à falência renal, que exige diálise ou transplante de rim para o paciente manter-se vivo.

S - Neoplasia

Neoplasia é o termo que designa alterações celulares que acarretam um crescimento exagerado destas células, ou seja, proliferação celular anormal, sem controle, autônoma, na qual reduzem ou perdem a capacidade de se diferenciar, em consequência de mudanças nos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celulares. A neoplasia pode ser maligna ou benigna.

T - Obesidade

É uma doença crônica multifatorial, na qual a reserva natural de gordura aumenta até o ponto em que passa a estar associada a certos problemas de saúde ou ao aumento da taxa de mortalidade. É resultado do balanço energético positivo, ou seja, a ingestão alimentar é superior ao gasto energético.

U - Osteoporose

A osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela diminuição da densidade mineral óssea, com deterioração da microarquitetura óssea, levando a um aumento da fragilidade esquelética e do risco de fraturas. As principais manifestações clínicas da osteoporose são as fraturas, sendo as mais freqüentes as de vértebras, fêmur e antebraço. Estas têm grande importância na sociedade brasileira considerando o seu envelhecimento progressivo com graves conseqüências físicas, financeiras e psicossociais, afetando o indivíduo, a família e a comunidade. Atinge homens e mulheres com predominância no sexo feminino com deficiência estrogênica e indivíduos idosos.

V - Úlcera

Úlcera é o nome genérico dado a quaisquer lesões superficiais em tecido cutâneo ou mucoso, popularmente denominadas feridas. Nessas lesões ocorre a ruptura do epitélio, de modo a haver exposição de tecidos mais profundos. As úlceras podem ser cutâneas, mucosas, serosas e complexas (que acometem diversos tipos de tecidos ao longo de suas extensões ou profundidade). A etiologia das úlceras pode ser traumáticas, de pressão, varicosas, isquêmicas, de pé de diabético, por vasculite, pépticas e mistas.

ANEXO 2 - EVENTOS ADVERSOS

A- Acidente vascular cerebral

Ver Anexo 1, G (Doença cérebro vascular).

B- Alopecia

É a redução parcial ou total de pêlos ou cabelos em uma determinada área de pele. Ela apresenta várias causas, podendo ter uma evolução progressiva, resolução espontânea ou controlada com tratamento médico. Quando afeta todos os pêlos do corpo, é chamada de alopecia universal.

C- Artralgia

É a sintomatologia dolorosa associada à uma ou mais articulações do corpo. Normalmente é usada quando a dor não gera inflamação. Caso seja inflamatória passa a ser chamada de artrite.

D- Artrite séptica

É uma inflamação da membrana sinovial com derrame purulento na cápsula articular, em geral decorrente de infecção bacteriana. A doença também é referida na literatura como artrite bacteriana, supurativa, purulenta ou infecciosa. Em alguns casos, suas manifestações podem simular o princípio de uma artrite reumatóide e vice-versa.

E- Astenia

É um termo empregado em medicina para designar uma fraqueza orgânica, porém sem perda real da capacidade muscular.

F- Bronquite/Asma

É a inflamação dos brônquios, canais pelos quais o ar chega até alvéolos. Existem dois tipos, a bronquite aguda, que geralmente é causada por vírus ou bactérias e que duram vários dias até semanas, e a bronquite crônica com duração de anos, não necessariamente causada por uma infecção, e geralmente faz parte de uma síndrome chamada DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica). A bronquite aguda ou crônica é

caracterizada por tosse e expectoração e sintomas relacionados à obstrução das vias aéreas pela inflamação e pelo expectorado, como dificuldade de respiração e chiados.

G- Câncer/Tumor/Neoplasia

Ver Anexo 1, S (Neoplasia)

Câncer é crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

H- Cefaléia

É o termo médico para dor de cabeça. A cefaléia é um sintoma universal no ser humano.

I- Celulite

Refere-se à infecção bacteriana do subcutâneo, geralmente por estafilo aureus coagulase positivo (*S. aureus*) que é caracterizado por uma área eritematosa de bordas mal definidas, dolorosa, levemente edemaciada. Seu tratamento é farmacológico (com penicilinas penicilinas-resistentes).

J- Colecistite

É a inflamação da vesícula biliar. A colecistite aguda é uma emergência médica que se não tratada pode complicar levando à morte. Os doentes em risco são mulheres em período fértil, obesos e indivíduos com idade entre quarenta e cinquenta anos.

K- Colelitíase

É a presença de cálculos no interior da vesícula biliar. Esses cristais ou cálculos podem ocorrer em diversas porções do trato biliar, como o ducto colédoco (causando colédocolitíase) e a vesícula biliar. Os cristais podem obstruir o trato biliar, causando icterícia, e o ducto pancreático, levando à pancreatite.

L- Diarréia

Consiste no aumento do número de evacuações (fezes não necessariamente líquidas) e/ou a presença de fezes amolecidas ou até líquidas nas evacuações.

M- Dispepsia

É o termo médico que designa "dificuldade de digestão", popularmente conhecida como "indigestão". Essa condição médica caracteriza-se por dor crônica ou recorrente no

abdome superior, plenitude abdominal superior completa e sensação precoce de saciedade durante a alimentação.

N- Dispnéia

É um sintoma no qual a pessoa tem desconforto para respirar, normalmente com a sensação de respiração incompleta. É um sintoma comum a um grande número de doenças, em especial na área da cardiologia e pneumologia.

O- Doença desmielinizante

É qualquer doença do sistema nervoso na qual a bainha de mielina dos neurônios é danificada. Isso prejudica a condução de sinais nos nervos afetados, causando prejuízos na sensação, movimento, cognição e outras funções dependendo dos nervos envolvidos.

P- Doença diverticular intestinal

Ver Anexo 1, I (Doença diverticular intestinal).

Q- Dor abdominal superior

É qualquer tipo de dor que ocorre na parte do abdome, que é a região do corpo limitada superiormente pelo tórax (região dos pulmões e coração) e inferiormente pela pelve (região contida pelos ossos da bacia). O abdome contém um grande número de órgãos e estruturas que podem sediar a dor. São eles: estômago, intestino delgado, intestino grosso (cólon), fígado, pâncreas, vesícula biliar, baço, rins, músculos e ligamentos. Além destes, as dores sentidas como na barriga, podem ter origem na bexiga, órgãos genitais e sistema circulatório (principalmente artérias). Certas dores são características de determinados órgãos; outras, porém, não permitem que se identifique exatamente a origem.

R- Dor lombar

É o nome que se dá ao que é conhecida como dor nas costas na região lombar. Muitas pessoas sofrem com essas dores e elas são causas de incapacidade funcional e morbidade. O tipo mais conhecido de lombalgia é a de origem mecânica-degenerativa, caracterizada por distúrbio e/ou alteração funcional, sendo que a dor por um problema mecânico é causada pelo encurtamento dos músculos posteriores, ou seja, os músculos da região lombar, músculos posteriores da coxa e os músculos da perna.

S- Enxaqueca

É uma condição clínica configurada por vários graus de dores internas na cabeça. Por vezes uma dor no pescoço ou na zona cervical é também interpretada como enxaqueca. A enxaqueca resulta da pressão exercida por vasos sanguíneos dilatados no tecido nervoso cerebral subjacente.

T- Epistaxe

É o nome dado a qualquer perda de sangue pelo nariz, geralmente pelas narinas. Existem dois tipos: epistaxe anterior (mais comum, quase junto ao exterior, mais comum devido a exposição maior do nariz na parte exterior, por isso, com sintomas não muito graves) e a posterior (situada mais no interior, menos comum, mas com efeitos mais graves). Entre outras causas, os episódios de epistaxe podem ser provocados por Hipertensão Arterial Sistêmica, traumas, aspiração de ar com baixa umidade e deformidades anatômicas como desvio de septo.

U- Febre

É a elevação da temperatura do corpo. É uma reação orgânica de múltiplas aplicações contra um mal comum. A reação descrita como um aumento na temperatura corporal nos seres humanos para níveis até 37,5 °C chama-se estado febril; ao passar dessa temperatura, já pode ser caracterizado como febre e é um mecanismo adaptativo próprio dos seres vivos.

V- Fratura óssea por fragilidade

É uma situação em que há perda da continuidade óssea, geralmente com separação de um osso em dois ou mais fragmentos. Ocorre num osso previamente fragilizado, por exemplo por osteoporose ou um tumor ósseo. Geralmente não há evidência de traumatismo que justifique a fratura.

W- Gripe

É uma doença infecciosa aguda causada pelo Vírus ARN da família Orthomyxoviridae (dos vírus influenza). Os sintomas mais comuns da doença são calafrios e febre, dor de garganta, dores musculares, dores de cabeça, tosse, fadiga e mal estar.

X- Hemorragia digestiva

A hemorragia digestiva pode ser classificada em hemorragia digestiva alta quando atinge laringe, esôfago e estômago, ou hemorragia digestiva baixa, quando atinge o duodeno e os intestinos. Uma infecção no intestino, hemorróidas ou uma pequena fissura anal podem ser as causas de uma hemorragia digestiva baixa. Ela pode ser vista quando o indivíduo encontra sangue no papel higiênico ou no vaso sanitário ou uma sensação de ardor no ânus após defecar. Na hemorragia digestiva alta ocorre perda de sangue nos órgãos localizados mais acima do abdômen, o sangue pode escorrer para dentro ou para fora do tubo digestivo. Elas podem ser causadas por perfuração, úlceras e gastrites.

Y- Hemorragia no local de aplicação

Sangramento que ocorre no local de aplicação de uma injeção ou vacina.

Z- Hepatite B

É uma doença infecciosa freqüentemente crônica causada pelo vírus da Hepatite B (HBV). É transmitida sexualmente ou por agulhas com sangue infectado e pode progredir para cirrose hepática ou hepatocarcinoma.

AA- Hepatite C

É uma doença viral do fígado causada pelo vírus da hepatite C (HCV). A hepatite C exige cuidados, devido à inexistência de vacina e limitações do tratamento, e à sua alta tendência para a cronicidade que complica eventualmente em cirrose hepática.

AB- Herpes zoster

É popularmente chamado de *cobrão* ou *cobreiro*, é uma virose provocada por uma variante do *herpes* vírus que também causa a *varicela* (ou *catapora*), de incidência rara e que provoca afecções na pele, de maior ou menor gravidade, em geral atingindo pessoas com baixa defesa imunológica, como idosos, pessoas que passaram por uma fase de estresse ou pacientes com SIDA.

AC- Hipercolesterolemia

Ver Anexo 1, F (Distúrbios de lipídeos).

AD- Hipertensão arterial sistêmica

Ver Anexo 1, M (Hipertensão arterial sistêmica).

AE- Hipotensão

Hipotensão acontece quando a pressão arterial atinge valores inferiores a 90/60 mmHg produzindo sintomas.

AF- Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia

É uma infecção ou inflamação dos pulmões. Pode ser causada por vários microrganismos diferentes, incluindo vírus, bactérias, parasitas ou fungos. Mais de metade de todos os casos de pneumonia é causada por bactérias e, destas, o pneumococo é o mais frequente. Muitas vezes, a pneumonia evolui a partir de uma simples gripe ou constipação mal curadas. A pneumonia bacteriana clássica, inicia-se de forma abrupta, com febre, calafrios, dores no tórax e tosse com expectoração (catarro) amarelada ou esverdeada por vezes com sangue à mistura.

AG- Infecção do trato respiratório superior/sinusite

É uma inflamação de vias respiratórias superiores conhecidas como seios paranasais geralmente associada a um processo infeccioso por vírus, bactéria ou fungo mas que também pode estar associado a uma alergia ou a inalação de poluentes. Os seios paranasais são formados por um grupo de cavidades aeradas que se abrem dentro do nariz e se desenvolvem nos ossos da face.

AH- Infecção fúngica

É uma infecção causada por fungos que podem viver nas células mortas do cabelo, das unhas e das camadas externas da pele.

AI- Infecção urinária

É a presença de microorganismos em alguma parte do trato urinário. Quando surge no rim, chama-se pielonefrite; na bexiga, cistite; na próstata, prostatite e na uretra, uretrite. A grande maioria das infecções urinárias é causada por bactérias, mas também podem ser provocados por vírus, fungos e outros microorganismos. A maioria das infecções urinárias ocorre pela invasão de alguma bactéria da flora bacteriana intestinal no trato urinário. A bactéria *Escherichia coli*, representa 80-95% dos invasores infectantes do trato urinário.

AJ- Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio

Ver Anexo 1, Q(Insuficiência coronariana) e N (Infarto agudo do miocárdio).

34AK- Leucopenia

É a redução no número de leucócitos no sangue. Os leucócitos são responsáveis pelas defesas do organismo, são os glóbulos brancos. O indivíduo passa a apresentar leucopenia , quando apresenta menos de 4500 leucócitos por milímetro cúbico de sangue.

AL- Limfopenia

É a diminuição na quantidade de linfócitos no sangue. É geralmente encontrado na primeira fase de doenças infecciosas, em situações de estresse (cirurgia, esforço físico, gestação).

AM- Linfoma

É um termo genérico utilizado para designar um grupo de diversas doenças neoplásicas do sistema linfóide que se originam da proliferação clonal de linfócitos B ou T em qualquer um de seus estágios de maturação.

AN- Lúpus eritematoso sistêmico

É uma doença autoimune do tecido conjuntivo, de causa desconhecida que pode afetar qualquer parte do corpo. Assim como ocorre em outras doenças autoimunes, o sistema imune ataca as próprias células e tecidos do corpo, resultando em inflamação e dano tecidual.

AO- Morte

Refere-se ao término da vida de um organismo ou ao estado desse organismo depois do evento.

AP- Náusea

É a sensação de desconforto no estômago com uma vontade urgente de vomitar. A náusea também é uma defesa do organismo, já que é a preparação para o vômito e a expulsão de substâncias que podem estar causando problemas ao organismo. A náusea é um sintoma geral e inespecífico, que chama a atenção para um problema do organismo que nem sempre é facilmente detectável.

AQ- Osteoporose

Ver anexo 1, U (Osteoporose).

AR- Pancreatite

É um processo inflamatório pancreático, de aparecimento súbito (agudo) e etiologia variada, geralmente acompanhada de importante comprometimento sistêmico. Cessada a causa que desencadeou a inflamação, a enfermidade poderá evoluir para a regeneração do órgão, com recuperação clínica, anatômica e fisiológica ou, então, marchar para seqüelas decorrentes da cicatrização do parênquima (pancreatite crônica). Geralmente decorrente da ação de enzimas inadequadamente ativadas, que resulta em edema, hemorragia e até necrose pancreática e peripancreática.

AS- Peritonite

A peritonite é uma inflamação do peritônio, uma membrana serosa que reveste parte da cavidade abdominal e alguma víscera que ela contém. Peritonite pode ser localizada ou difusa. A peritonite é geralmente aguda e pode ser decorrente de infecção ou de processo não infeccioso.

AT- Pielonefrite

É uma infecção do trato urinário ascendente que atingiu a "piel" (pelve) do rim. Afeta quase todas as estruturas do rim, incluindo túbulos, sistema recolector e interstício. Só o glomérulo é exceção, pelo menos até uma fase avançada. Existem duas formas de pielonefrite, a aguda, causada por uma infecção bacteriana, e a crônica, na qual infecções de repetição se conjugam com a reação do sistema imunitário a essas infecções para produzir o quadro de lesões.

AU- Plaquetopenia

É a redução do número de plaquetas no sangue, ao contrário do que ocorre na trombocitose. Quando a quantidade de plaquetas no sangue é inferior a $150.000/\text{mm}^3$, diz-se que o indivíduo apresenta plaquetopenia trombocitopenia (ou trombocitopenia). Pacientes com trombocitopenia possuem maior tendência a apresentar fenômenos hemorrágicos, a depender da causa da trombocitopenia e do número total de plaquetas.

AV- Presença de anticorpo antinuclear (FAN)

São auto-anticorpos que reagem com componentes do núcleo, citoplasma ou superfície das células, caracterizando a presença de doenças reumáticas.

AW- Prurido

O prurido (do latim "pruritu"), corresponde a uma sensação desagradável causada por doenças ou agentes irritantes, que levam o indivíduo a coçar-se em procura de alívio, e constitui uma das queixas mais comuns dentro das patologias dermatológicas.

AX- Rash cutâneo

É uma erupção cutânea que ocorre em consequência de doenças agudas provocadas por vírus ou cocos (bactérias de forma esférica). Exantema também é sinônimo de rash cutâneo, que pode ser causado pelo uso de alguns medicamentos (reação adversa). O rash tem aspecto avermelhado e pode se elevar na pele.

AY- Reação no local de aplicação

Reação que ocorre no local de aplicação da vacina ou injeção, caracterizada por: dor, vermelhidão, endurecimento, calor ou arroxamento.

AZ- Rinite alérgica

É um termo médico que descreve a irritação e inflamação crônica ou aguda da mucosa nasal. A rinite alérgica, que é a forma mais comum de rinite, é causada geralmente por alérgenos presentes no ar, como o pólen, ácaro e a própria descamação da pele de animais, mas também pode ser provocada devido a reação alérgica à coceira, produtos químicos, cigarros e remédios. A inflamação decorrente da rinite resulta na produção excessiva de muco, gerado pelo acúmulo da histamina, o que ocasiona o escorrimento nasal, sintoma mais típico da rinite.

BA- Septicemia

A septicemia, sepsis ou sépsis é uma infecção geral grave do organismo por germes patogênicos. A grande maioria dos germes responsáveis pela sepsis causada na comunidade são bactérias, oriundas das infecções como: pneumonia comunitária adquirida, infecção alta do trato urinário ou meningite.

BB- Tuberculose

É uma doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou Bacilo de Koch. A tuberculose pulmonar é a forma mais frequente e generalizada da doença. Porém, o bacilo da tuberculose pode afetar também outras áreas do nosso organismo, como, por exemplo, laringe, os ossos e as articulações, a pele (lúpus vulgar), os glândulos linfáticos (escrófulo),

os intestinos, os rins e o sistema nervoso. A tuberculose miliar consiste num alastramento da infeção a diversas partes do organismo, por via sanguínea. Este tipo de tuberculose pode atingir as meninges (membranas que revestem a medula espinhal e o encéfalo) causando infecções graves denominadas de "meningite tuberculosa".

BC- Úlcera péptica gástrica/duodenal

A úlcera péptica é uma lesão localizada no esofago ou duodeno com destruição da mucosa da parede destes órgãos, atingindo os vasos sanguíneos subjacentes. É causada pela insuficiência dos mecanismos protectores da mucosa contra a acidez gástrica, muitas vezes devido a infeção com a bactéria *Helicobacter pylori*. Além da dor caracteriza-se pelas hemorragias continuas para dentro do tracto gastrointestinal.

BD- Urticária

Urticária é o nome que é dado a um tipo de erupção cutânea, pruriginosa, caracterizada por placas salientes, que se assemelham às produzidas pela urtiga. O aparecimento de urticárias pode ser causado pelo contacto directo com substâncias alérgicas, como resposta do sistema imunológico à ingestão de algumas comidas ou pelo estresse.

ANEXO B - Formulário de pesquisa-Caderno de questionários

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

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

DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

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

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

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

VISITA

1



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

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

Entrevistador

11-Nome completo

Dados da doença

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

13-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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



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

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

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

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

24 Comorbidades

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

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

25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

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

25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

25E-Escala de dor

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

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 máxima
 atividade

27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

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

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

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

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

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

28-EQ-5D

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

28A-Mobilidade

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

28B-Cuidados Pessoais

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

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

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

28D- Dor/Mal Estar

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

28E-Ansiedade/Depressão

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

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

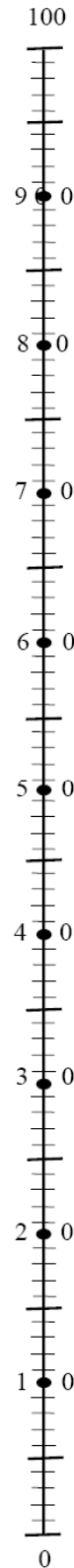
28F-

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

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

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

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

VISITA 2



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

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

Entrevistador

31-Nome completo

32-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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

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

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

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-Herpes zoster	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

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

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

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

35-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

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

35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

35E-Escala de dor

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

36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

36A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

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

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

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

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

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

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

- 37V1-Higiene
 237V2-Pegar e abrir objetos
 37V3-Alcançar objetos
 237V4-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)

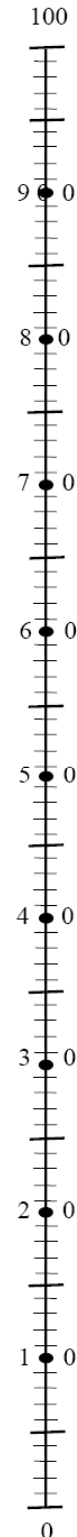
Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

38F- Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

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

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

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

VISITA

3

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

40-Data da visita 3 2 0

Entrevistador

41-Nome completo

42-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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

43-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

1-falha primária 2-falha secundária 3-eventos adversos 8-NA 9-IGN

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

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-Dispneia	<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-Herpes zoster	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

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

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

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

45-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

45A-Direita				45B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
45A1-Ombro	0	1	0	1	45B1-Ombro	0	1	0	1
45A2-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

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

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

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

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

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

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)

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

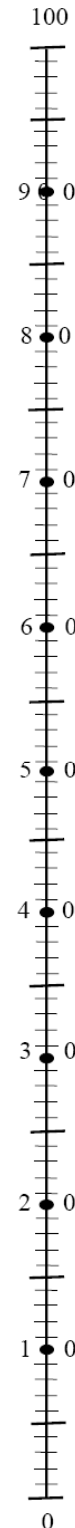
48F-

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 C - Aprovação do Comitê de Ética



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 psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais":

- O acréscimo dos anos 2011, 2012 e 2013 referentes às bases APAC/SAI, SIB/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

Av. Pres. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar – Sala 2005 – Cep. 31270-901 – BH-MG
Telefone: (51) 3409-4592 - e-mail: coep@ufmg.br

ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

CONSENTIMENTO

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

Assinatura do paciente

Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

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

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

ANEXO E – Artigo: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ANTI-TNF THERAPY FOR ANKYLOSING SPONDYLITIS: A REAL-WORLD STUDY

submetido para revista Future Medicine (Journal of Comparative Effectiveness Research) 09/12/2020

ABSTRACT

Aim: To evaluate the effectiveness and safety of anti-TNF drugs for ankylosing spondylitis (AS). **Patients & Methods:** A prospective cohort study was performed at a pharmacy in the Brazilian Public Health System (BPHS). Effectiveness by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), functionality by Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), quality of life by European Quality of Life Five-Dimensions (EuroQol-5D) and safety was assessed at 6 and 12 months of follow-up. **Results:** 160 patients started the treatment with adalimumab, etanercept or infliximab. There was a statistically significant improvement in disease activity, functionality and quality of life at 6 and 12 months ($p < 0.05$). **Conclusion:** This real-world study has shown that anti-TNF drugs are effective and well tolerated for AS patients.

Keywords: effectiveness, safety, tumor necrosis factor inhibitors, ankylosing spondylitis, observational study

MAIN BODY OF TEXT

INTRODUCTION

Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic and immune-mediated inflammatory disease mainly featured by axial manifestations (1-4). It presents higher prevalence in men and often starts between their second and third decades of life. Ankylosing Spondylitis (AS) incidence can range from 0.5 to 14 individuals per 100,000 inhabitants per year in different countries (1-3,6).

The Brazilian Public Health System (BPHS) provides treatment to AS patients based on a Clinical Protocol and Therapeutic Guideline that (5,11). Drug treatment comprises non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and target-specific synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs). The bDMARDs available by BPHS are the tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) such as, adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab and certolizumab, as well as the interleukin 17 inhibitor (anti-IL-17) known as secuquinumab (2,3,6-9).

The aims of the AS treatment are to reduce pain and inflammation, as well as to maintain spinal flexibility and normal posture in order to reduce functional limitations and complications, in addition to preserve patients' work capacity and quality of life (1,3,5). Treatment effectiveness can be evaluated based on instruments capable of measuring disease activity, patients' functionality level and quality of life (3,5).

BPHS faces challenges due to increased costs with the incorporation of new health technologies, population aging and judicialization in health (12). Thus, it is important assessing the performance of different technologies (benefits, risks, and costs) to enable better resource allocation, since budgets are finite and demands keep on increasing (12). Therefore, information about the performance of this drugs in a real-world scenario can subsidize decision makers with focus in expand benefits for health,

access, and equity (12). The objective of this study is to evaluate the disease activity, functionality, quality of life and safety of patients treated with adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of AS in Brazil.

PATIENTS & METHODS

Type of study

Open prospective cohort study was conducted at BPHS pharmacy in Minas Gerais State, Brazil. The cohort period was between August 2011 and June 2018.

Inclusion criteria

The study population comprised patients diagnosed with AS, who were classified based on Modified New York or Assessment (1,7) of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria (7,13), and treated at BPHS with adalimumab, etanercept and infliximab. Patients treated with certolizumab and golimumab were not included because these drugs were incorporated in BPHS after the beginning of the study.

Data collection and outcomes

Patients who had their treatment approved by BPHS were invited to participate. All those who agreed to participate signed a free and informed consent form. The date of the first bDMARD dispensation was defined as the first day of inclusion in the cohort.

Questionnaire for data collection was developed by the research group. The first interview focused on sociodemographic (age, sex, race, education, marital status) and clinical features (duration of disease, previous and current drugs). In addition, the following parameters were also measured in the beginning, 6 and 12 months: disease activity by Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), functionality by Health Assessment Questionnaire (HAQ), and quality of life by European Quality of Life Five-dimension Questionnaire (EQ-5D). The safety was evaluated at 6 and 12 months.

BASDAI is a clinical disease activity index used to assess domains associated with fatigue, back pain, joint pain/swelling, enthesitic points, intensity, and duration of morning stiffness. BASDAI score higher than, or equal to, 4 means active disease. Response to treatment (clinical effectiveness) was observed when the patient reaches an improvement of BASDAI of $\geq 50\%$ and/or absolute improvement of 2 units (3,7,10). The factors associated with the best response by BASDAI was also investigated.

In addition, HAQ was used to assess patients' functionality based on a self-administered questionnaire comprising 20 questions about the difficulty in performing daily activities (16), whereas EQ-5D was applied to investigate patients' quality of life based on a generic instrument used to analyze five dimensions, namely: mobility, personal care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Visual analog scale was used to assess patients' health condition (17).

Safety of anti-TNF drugs was measured through patients' self-reports asking if there were any adverse drug reactions (ADR) with these drugs.

Statistical analyses

Frequency distributions were applied to categorical variables, whereas measures of central tendency and dispersion were applied to continuous variables.

Continuous variables were compared to each other through Student's t test, whereas categorical variables were assessed through Pearson's Chi-square test (X^2). Paired Student's t-test was used to assess continuous variables (BASDAI, HAQ and EQ-5D) at 6 and 12 months, in comparison to the baseline.

Linear regression was performed to investigate factors associated with the best response to treatment by BASDAI (18). BASDAI at 12 months was the dependent variable. Independent variables were sex, disease duration in years, race, education, marital status, use of NSAIDs, corticosteroids, and csDMARDs, HAQ, EQ-5D and comorbidities at the beginning of follow-up. Variables presenting $p < 0.20$ in the simple analysis were included in the multiple analysis. Variables presenting p -value < 0.05 remained in the final model.

The R[®] software 3.6.1 (2019) (Vienna, Austria) was used for statistical analysis. The study was approved by the Research Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais (COEP-UFMG) under n. 0069.0.203.000 -11.

RESULTS

One hundred and sixty patients started the treatment with some anti-TNF drug; of whom 127 (79,38%) and 113 (70,63%) completed 6 and 12 months of follow-up, respectively. The reasons to withdraw treatment in the first 6 months were described as follows: 6 patients presented therapeutic failure, 5 were not able to attend the pharmacy service, 10 could not be contacted for interview scheduling, 6 presented ADR, 2 had their drug suspended by the doctor due to disease remission, 2 withdrew consent and 1 did not start the treatment. The reasons to withdraw treatment between 6 and 12 months were described as follows: 5 patients presented therapeutic failure, 3 were not able to attend the pharmacy service, 2 could not be contacted for interview scheduling, 1 ran out of drug, 3 withdrew consent and 1 presented ADR.

Patients' mean age was 41.5 years (standard deviation - SD 11.9 years) and mean disease duration was 7.6 years (SD 9.4 years). In addition, 59.4% of patients were male, 43.8% were white, 55.6% were married, 87.5% had 8, or more, years of education, 87.5% were bDMARD naïve and 61.3% previously used csDMARDs. At the beginning of follow-up 57.5%, 33.8%, 31.3% were in use of NSAID, glucocorticoids and csDMARD, respectively.

Male had a longer period of disease duration and had a higher proportion of married patients. Female had worse BASDAI (including all domains), HAQ and EQ-5D, in addition to a higher proportion of them with some comorbidity when compared to male ($p < 0.05$). The other variables did not show statistically significant differences between groups (Table 1).

Follow-up at 6 and 12 months

There was statistically significant improvement in disease activity, with a reduction in mean BASDAI at 6 and 12 months ($p < 0.05$) (Table 2). All BASDAI domains have shown statistically significant differences at 6 and 12 months, in comparison to the beginning of follow-up ($p < 0.05$). Morning stiffness, enthesitis and axial pain were the domains showing the greatest reduction in mean values due to anti-TNF using (Figure 1). In addition, 74 (57.8%) and 63 (55.8%) patients achieved the clinical effectiveness by BASDAI at 6 and 12 months, respectively.

Also, there was statistically significant improvement in functionality and quality of life, with a reduction in mean HAQ values and an increase in mean EQ-5D values at 6 and 12 months ($p < 0.05$) (Table 2).

Moreover, 154 and 156 ADR were reported by 83 (65.4%) and 68 (60.2%) patients at 6 and 12 months of follow-up, respectively. The most common ones comprised headaches, reactions at the application site, flu-like symptoms, asthenia, alopecia and upper respiratory infection. (Table 3).

Predictors of effectiveness measured by BASDAI

Factors associated with the best response to treatment based on BASDAI at 12 months comprised not using concomitant corticosteroids, not having comorbidities and better quality of life at the beginning of follow-up (Table 4).

DISCUSSION

The current study has outlined the profile of patients with AS and evaluated disease activity, functionality, quality of life and safety in anti-TNF drug using at 6 and 12 months of follow-up.

The profile of AS patients were similar to the the studies available in the literature (18,19,23-25). However, the proportion of male patients in the present study was lower than that of other studies (1-3,19-21,24,25). This finding can be hypothetically explained by the type of patient selection (convenience sampling) adopted in the present study. Therefore, patients should agree to participate in the research and attend the health service to be included in the study. According to the National Household Sampling Survey (22), most “economically active” and “employed” groups living in the Brazilian Southeastern region comprised male individuals (22).

Women presented shorter disease duration and worse clinical results for HAQ, EQ-5D, BASDAI. In addition, they presented larger number of comorbidities at the beginning of follow-up. This result was also observed in the literature (32,34), except for disease duration, which was longer in women (34). A possible hypothesis for these findings found by other authors is associated with a later diagnosis, due to less radiological progression that can lead to greater disease activity and less efficacy / treatment effectiveness (16, 33).

Observational studies have also found significant improvement in AS patients treated with anti-TNF drugs, who presented a reduction in disease activity (3-5,17, 26,32), as well as an improve in functionality (3-5,26) and quality of life (3-5,30). Therefore, anti-TNF drugs play an important role in AS treatment.

Approximately 60% of patients reached the response to treatment by BASDAI (2 points or 50% improvement), this result was better than the ones found in the literature, which ranged from 30% to 50% (35,36). Given the high cost of bDMARD for BPHS (in comparison to csDMARD) and, consequently, for society, multidisciplinary teams can perform continuous pharmacotherapeutic monitoring of patients who did not achieve the expected response to treatment. According to LIANG and collaborators (2019), multidisciplinary team performance helps improving clinical results of AS patients (38).

Factors associated with the best response to treatment by BASDAI comprised not using corticosteroids, not having comorbidities and better quality of life by EQ-5D at the beginning of follow-up. Patients using corticosteroids at the beginning of follow-up had worse prognosis and greater difficulty in controlling the disease activity (26,36), a fact that may explain the worst response to treatment. Wailoo and collaborators (2015) have found linear correlation between EQ-5D and BASDAI, which means that as BASDAI decreases, the likelihood of better quality of life increases (33,39) - this outcome corroborates findings in the current study. Some authors have found a greater loss of productivity and greater disease activity in patients with comorbidities, especially psychopathological conditions,

uveitis, and intestinal diseases. Further studies would be needed to prove this relationship, but this increased activity may be an explanation for worse effectiveness (33,39)

The main adverse drug events (ADEs) were headache, flu-like symptoms, upper respiratory infection, and reaction at application site, which were like findings in studies available in the literature (9).

Study limitations

The current study was carried out during daily drug dispensing at BPHS and it did not enable controlling some biases. It was a non-randomized study without control group and the anti-TNF drugs were administered according to rheumatologists' prescriptions. However, it reflects the reality of real-world studies conducted with BPHS patients. Patients with a poor prognosis may not have been followed due to the difficulty to attend the service. The authors are also aware of the relatively small number of patients participating in this real-world study. BASDAI is a measure that evaluates the patients' disease activity in important aspects of the AS disease that affects the functionality and quality of life. So HAQ and EQ-5d complements the results of BASDAI because they are multi-dimensional measures reported by patients, being especially important to assess the patient globally. In addition, this study brings the need for further studies and especially reflections on policies aimed at women and access to these drugs.

CONCLUSION

Anti-TNF drugs were effective in AS patients, since it reduced disease activity, as well as improved patients' functionality and quality of life. In addition, they were well tolerated by the investigated patients. Therefore, it is possible saying that these drugs play an important role in AS treatment.

About 40% of patients did not show the response to treatment based on BASDAI (2 points or 50% improvement). In these cases, a multidisciplinary team could work together with rheumatologists to identify the main reasons for treatment failure and, consequently, to help improve patients' clinical outcomes.

Not using corticosteroids, not having comorbidities, and presenting better quality of life at the beginning of follow-up were factors associated with the best response to treatment by BASDAI.

- **Future Perspective:** In the era of biosimilars, further studies will be carried out to compare the effectiveness and safety of these drugs with the current biological drugs supplied by BPHS.
- **Summary Points:**
 - One hundred and sixty patients started the treatment with some anti-TNF drug.
 - Male had a longer period of disease duration and had a higher proportion of married patients than female.
 - Female had worse BASDAI, HAQ and EQ-5D, in addition to a higher proportion of them with some comorbidity when compared to male ($p < 0.05$).
 - There was a statistically significant improvement in disease activity, functionality and quality of life at 6 and 12 months ($p < 0.05$).
 - The most common adverse drug reactions were headaches, application site reactions, flu-like symptoms, asthenia, alopecia and upper respiratory infection.
 - Anti-TNF were well tolerated.

- Better response by BASDAI was associated with the absence of comorbidities, absence of treatment with corticosteroids and better quality of life at the beginning of treatment.
- A multidisciplinary team could work together with rheumatologists to identify the main reasons for treatment discontinuation and, consequently, to help improving patients' clinical outcomes.

- **Figure/Table legends:**

Table 9: Baseline of ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF drugs by gender

Table 2: Mean of clinical variables – baseline, 6 and 12 months

Figure 1: Mean BASDAI domains – baseline, 6 and 12 months

Table 3: Most prevalent adverse drug reactions at 6 and 12 months

Table 4: Predictive factors of effectiveness by BASDAI at 12 months

REFERENCES

- 1) Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*.369(9570), 1379-1390 (2007). *
A paper that explain about clinical manifestations, epidemiology and treatment of ankylosing spondylitis.
- 2) Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 45(2), 271-287 (2018).
- 3) Ward MM, Deodhar A, Akl EA et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 68(2), 282-98 (2016)*
An international guideline for the treatment of ankylosing spondylitis.
- 4) Ajmani S, Keshri A, Srivastava R, Aggarwal A, Lawrence A. Hearing loss in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 22(7), 1202-1208 (2019).
- 5) Sampaio-Barros PD, Valderílio FA, Bonfiglioli R et al. First Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Spondyloarthropathies: Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 47(4), 233-242 (2007).
- 6) Machado NP, Nogueira E, Oseki K et al. Clinical characteristics and frequency of TLR4 polymorphisms in Brazilian patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol Engl*. 56(5), 432-440 (2016).
- 7) BRAZIL. Joint Ordinance nº25 / 2018. Approves the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Ankylosing Spondylitis. Brasília - DF: Ministry of Health. Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs and Secretariat of Health Care, [2018]. Available at: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/abril/29/Portaria-Conjunta-n--25---PCDT-espondilite-ancilosante.29.04.2019.pdf>. Accessed on November 8, 2018. *
Brazilian guideline for ankylosing spondylitis (inclusion criteria, diagnosis criteria and treatment)
- 8) Wroński J, Fiedor P, Głuszko P. Adverse events in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF inhibitors: a cross-sectional study. *Int J Clin Pharm*. 41(4), 864-871 (2019).
- 9) Ma Z, Liu X, Xu X, Jiang J, Zhou J, Wang J, Chen D, Luo S. Safety of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for treatment of ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 96(25), e7145 (2017). **
Meta-analysis about safety of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis.
- 10) Shinjo SK, Gonçalves R, Kowalski S, Gonçalves CR. Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies (HAQ-S) in patients with ankylosing

- spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. *Clin Rheumatol*. 26(8), 1254-8 (2007).
- 11) BRAZIL. Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF). Brasília: Ministry of Health. Pharmaceutical Assistance. Available at: <http://www.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-renomado/componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica-ceaf>. Accessed on September 16, 2019. **
Brazilian law that regulates the dispensing and monitoring of high-cost drugs.
 - 12) Elias FTS. A Importância da Avaliação de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde. *BIS*. 14(2), 143-150 (2013).
 - 13) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 68(6), 777-83 (2009).
 - 14) BRAZIL. [Constitution (1988)]. Constitution of the Federative Republic of Brazil, 1988. Brasília, DF: Presidency of the Republic, [1988]. Available at: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Accessed on March 25, 2020.
 - 15) BRAZIL. Law No. 8,080, of September 19, 1990 - Organic Health Law. Provides for the conditions for the promotion, protection and recovery of health, the organization and functioning of the corresponding services and other measures. Brasília, DF: Presidency of the Republic. Civil House. Deputy Director for Legal Affairs, [2019]. Available at: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L8080.htm. Accessed on April 3, 2020.
 - 16) Fitzgerald G, Gallagher P, O'SHEA F. Multimorbidity is Common in Axial Spondyloarthropathy and is Associated with Worse Disease Outcomes: Results from the ASRI cohort. *J. Rheum*. 47(2), 218-226 (2019).
 - 17) Nucleus of evaluation and technology in health-nats inc. Qaly Brazil. National Institute of Cardiology. Available at: http://natsinc.org/wpress/euroqol/?page_id=767. Accessed on June 6, 2019.
 - 18) Lord PA, Farragher TM, Lunt M et al. BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)*. 49(3), 563-70 (2010). *
The study evaluated the predictors of effectiveness by BASDAI.
 - 19) Machado MA, Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, Acurcio Fde A. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica*. 22, 50:50 (2016).
 - 20) Machado MA, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 33(9), 2199-213 (2013).
 - 21) Acurcio FA, Guerra Junior AA, da Silva MRR et al. Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. *Curr Med Res Opin*. 36(4), 677-686 (2020).
 - 22) BRAZIL. National Household Sample Survey-PNAD. Brasília: Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE. Available at <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/educacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html?=&t=o-que-e>. Accessed on January 6, 2020.
 - 23) Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 74(6), 1241-8 (2015).
 - 24) Machado NP, Nogueira E, Oseki K et al. Clinical characteristics and frequency of TLR4 polymorphisms in Brazilian patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 56(5), 432-440 (2016).
 - 25) Macfarlane GJ, Pathan E, Jones GT, Dean LE. Predicting response to anti-TNF α therapy among patients with axial spondyloarthritis (axSpA): results from BSRBR-AS. *Rheumatology (Oxford)*. 59(9), 2481-2490 (2020).

- 26) BRAZIL. National Household Sample Survey-PNAD. Brasília: Brazilian Institute of Geography and Statistics - IBGE. Available at <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacao-com-25-anos-ou-mais-do-brasil-possessed-at-maximum-the-complete-elementary-education-access>. Accessed on January 6, 2020.
- 27) Vieira EWR, Lima TMN, Gazzibelli A. The waiting time for specialized medical consultations in a small municipality of minas gerais, Brazil. *Rev Min Enferm.* 19(1), 65-71 (2015).
- 28) MINAS GERAIS. Specialized component of pharmaceutical care. Belo Horizonte: State Health Secretariat - SES / MG. Pharmaceutical care. Available at: <http://saude.mg.gov.br/obtermedicamentosceaf>. Accessed on 16 sep. 2019.
- 29) Azevedo VF, Rossetto CN, Lorencetti PG et al. Indirect and direct costs of treating patients with ankylosing spondylitis in the Brazilian public health system. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 56(2), 131-7 (2016).
- 30) Salvato MA, Ferreira PCG, Duarte AJM'A. O impacto da escolaridade sobre a distribuição de renda. *Estud Econ.* 40(4), 753-791(2010).
- 31) Escudero-Vilaplana V, Ramírez-Herráiz E, Alañón-Plaza E et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. *Int J Clin Pharm.* 37(5), 808-14 (2015).
- 32) Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender Differences in Axial Spondyloarthritis: Women Are Not So Lucky. *Curr Rheumatol Rep.* 20(6), 35 (2018)**.
The study verified worse results for women than men in axial spondyloarthritis.
- 33) Mlcoch T, Sedova L, Stolfa J et al. Mapping the relationship between clinical and quality-of-life outcomes in patients with ankylosing spondylitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 17(2), 203-211 (2017).
- 34) Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 38(3), 441-76 (2012).
- 35) Baeten D, Sieper J, Braun J et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 373(26), 2534-48 (2015).
- 36) Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA. Secukinumab: a promising therapeutic option in spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 35(9), 2151-61 (2016).
- 37) Frauendorf R, Pinheiro Mde M, Ciconelli RM. Variables related to work productivity loss in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol.* 53(3), 303-9 (2013).
- 38) Liang L, Pan Y, Wu D, Pang Y, Xie Y, Fang H. Effects of Multidisciplinary Team-Based Nurse-led Transitional Care on Clinical Outcomes and Quality of Life in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 13(2), 107-114 (2019).
- 39) Wailoo A, Hernández M, Philips C, Brophy S, Siebert S. Modeling Health State Utility Values in Ankylosing Spondylitis: Comparisons of Direct and Indirect Methods. *Value Health.* 18(4), 425-31 (2015).

Trabalho submetido para revista Future Medicine (Journal of Comparative Effectiveness Research) 09/12/2020

Table 10: Baseline of patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF drugs by gender

Characteristics	Anti-TNF (n=160)	Female (n=65)	Male (n=95)	(p-Value)
Age in years - mean (SD)	41.00 (11.91)	40.4 (11.70)	42.30 (12.10)	0.061 ^a
Education - n (%)				0.081 ^b
≤ 8 years	20 (12.5)	11 (16.9)	9 (9.5)	
9-11 years	65 (40.6)	20 (30.8)	45 (47.4)	
≥ 12 years	75 (46.9)	34 (52.3)	41 (43.1)	
Race n (%)				1.000 ^b
White	70 (43.8)	28 (43.1)	42 (44.2)	
No White	90 (56.2)	35 (53.8)	53 (55.8)	
Marital Status - n (%)				0.014 ^{b*}
Not Married	54 (33.8)	29 (44.6)	25 (26.3)	
Married	89 (55.6)	28 (43.1)	61 (55.6)	
Disease duration in years - mean (SD)	8 (9.4)	6.35 (7.64)	8.48 (10.3)	0.011 ^{a*}
Previous drugs - n (%)				
csDMARDs	98 (61.3)	41 (63.1)	57 (60.0)	0.543 ^b
bDMARDs	20 (12.5)	10 (15.4)	10 (10.5)	0.503 ^b
Current drugs - n (%)				
NSAID	92 (57.5)	40 (61.5)	52 (54.7)	0.489 ^b
Corticosteroids	54 (33.8)	25 (38.5)	29 (30.5)	0.383 ^b
csDMARDs	50 (31.3)	22 (33.9)	28 (29.5)	0.680 ^b
Clinical Measures - mean (SD)				
HAQ	1.15 (0.66)	1.29 (0.68)	1.06 (0.63)	0.003 ^{a*}
EQ-5D	0.60 (2.38)	0.57 (0.20)	0.63 (0.18)	0.040 ^{a*}
VAS	60.73 (20.39)	59.40 (20.70)	61.60 (20.30)	0.055 ^a
BASDAI	5.44 (2.38)	5.97 (2.54)	5.07 (2.21)	0.011 ^{a*}
Fatigue	5.23 (2.90)	6.03 (2.74)	4.70 (2.90)	0.008 ^{a*}
Axial pain	6.54 (2.89)	7.06 (2.82)	6.19 (2.90)	0.014 ^{a*}
Peripheral pain	4.27 (3.20)	4.29 (3.62)	4.25 (2.91)	0.003 ^{a*}
Entesite	5.81 (3.21)	6.56 (3.23)	5.31 (3.10)	0.009 ^{a*}
Morning stiffness ^c	5.37 (2.92)	5.68 (3.09)	5.16 (2.80)	0.007 ^{a*}
Comorbidity - n (%)	30 (18.8)	43 (66.2)	40 (40.8)	0.005 ^{b*}

*p-Value<0.05.

a: Independent Student t test; b: chi-square test; c: Morning stiffness: Arithmetic average morning stiffness and duration of morning stiffness

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD: biologic disease-modifying antirheumatic; EQ-5D: European Quality of Life five dimensions; HAQ: Health Assessment Questionnaire; n: sample size; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory; SD: standard deviation csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; VAS: Visual analog scale

Table 2: Mean of clinical variables – baseline, 6 and 12 months

Clinical features	Baseline	6 months (n = 127)	p-Value**	12 months (n = 113)	p-Value***
BASDAI	5.43 (2.38)	3.18 (2.48)	<0.0001*	3.20 (2.55)	<0.0001*
HAQ	1.15 (0.66)	0.69 (0.61)	<0.0001*	0.68 (0.60)	<0.0001*
EQ-5D	0.60 (0.19)	0.73 (0.21)	<0.0001*	0.74 (0.19)	<0.0001*
VAS	60.73 (20.40)	73.87 (18.87)	<0.0001*	75.52 (18.28)	<0.0001*

*p-Value < 0.05

**comparison between baseline and 6 months by paired Student t-test

*** comparison between baseline and 12 months by paired Student t-test

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; EQ-5D: European Quality of Life five dimensions; HAQ: Health Assessment Questionnaire; SD: standard deviation; VAS: Visual analog scale

Table 3: Most prevalent adverse drug reactions at 6 and 12 months

Adverse Drug Event n (%)	6 months (n = 127)	12 months (n = 113)
Headaches	25 (16.2)	25 (16.0)
Application Site Reactions	19 (12.3)	19 (12.2)
Alopecia	15 (9.7)	13 (8.3)
Flu Symptoms	15 (9.7)	12 (7.7)
Asthenia	15 (9.7)	9 (5.8)
Upper Respiratory Infection	11 (7.1)	12 (7.7)

n: sample size

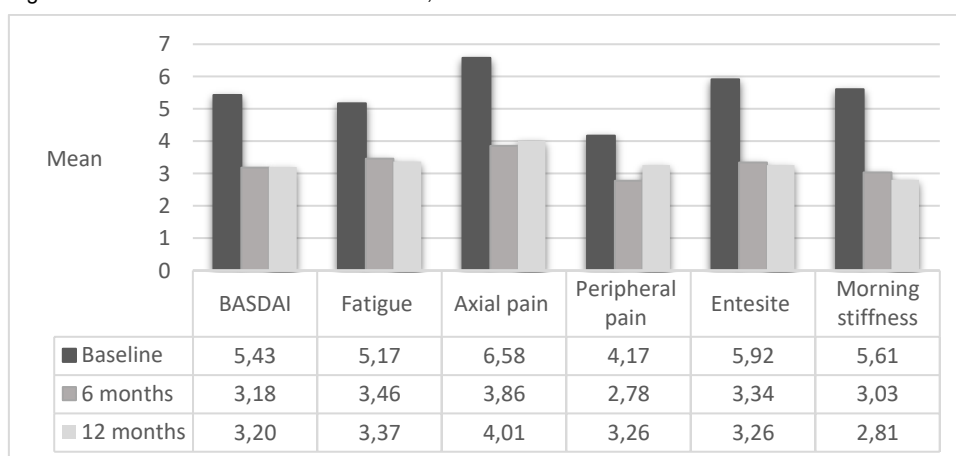
Table 4: Predictive factors of effectiveness by BASDAI at 12 months

Baseline characteristics	SIMPLE			MULTIPLE		
	β coefficient	CI 95%	p-value	β coefficient t	CI 95%	p-value
Female Sex	1.02	(0.062;1.971)	0.037			
Corticosteroid use	1.22	(0.238;2.202)	0.015	1.012	(0.16;1.87)	0.021
NSAIDuse	0.96	(0.016;1.910)	0.046			
Comorbidity	1.83	(0.935;2.714)	<0.0001	1.242	(0.40;2.09)	0.004
Disease duration in years	-0.043	(-0.092;0.006)	0.085			
HAQ	1.69	(1.006;2.372)	<0.0001			
EQ	-6.71	(-9.066; -4.345)	<0.0001	-5.279	(-7.67; -2.89)	<0.001

**Multiple R² adjusted=0.2869

EQ-5D: European Quality of Life five dimensions; HAQ: Health Assessment Questionnaire; NSAID: non-steroidal anti-inflammatory.

Figure 1: Mean BASDAI domains – baseline, 6 and 12 months



BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; Morning stiffness: Arithmetic average of morning stiffness and morning stiffness duration.