

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

GERUSA ARAUJO DE OLIVEIRA

**EFETIVIDADE CLÍNICA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF,  
BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF E SINTÉTICO ALVO-ESPECÍFICO NO  
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Belo Horizonte  
2022

GERUSA ARAUJO DE OLIVEIRA

**EFETIVIDADE CLÍNICA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF,  
BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF E SINTÉTICO ALVO-ESPECÍFICO NO  
TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

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

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Dra. Juliana Alvares-Teodoro

Belo Horizonte  
2022

Oliveira, Gerusa Araujo de.

O48e Efetividade clínica dos medicamentos biológicos anti-TNF, biológicos não anti-TNF e sintético alvo-específico no tratamento da artrite reumatoide [recurso eletrônico] / Gerusa Araujo de Oliveira. – 2022.  
1 recurso online (173 f. : il.) : pdf

Orientadora: Juliana Alvares Teodoro.

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

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Artrite reumatoide – Teses. 2. Medicamentos – Utilização – Teses. 3. Efetividade – Teses. 4. Qualidade de vida – Teses. 5. Segurança – Teses. I. Teodoro, Juliana Alvares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.7227



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**EFETIVIDADE CLÍNICA DOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ANTI-TNF, BIOLÓGICOS NÃO ANTI-TNF E SINTÉTICO ALVO-ESPECÍFICO NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE.**

**GERUSA ARAUJO DE OLIVEIRA**

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

Aprovada em 23 de FEVEREIRO de 2022, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (FAFAR-UFMG)  
Prof. Francisco de Assis Acurcio (FAFAR-UFMG)  
Dra. Grazielle Dias da Silva (SES/MG).



Documento assinado eletronicamente por **GRAZIELLE DIAS DA SILVA, Usuário Externo**, em 24/02/2022, às 09:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Alvares Teodoro, Coordenador(a) de curso de pós-graduação**, em 03/03/2022, às 18:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Francisco de Assis Acurcio, Membro**, em 08/03/2022, às 14:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



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](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1266431** e o código CRC **555C56A3**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por me iluminar e ajudar a superar os obstáculos, me dando forças nos momentos de cansaço para concluir esse trabalho.

Aos meus pais José Pedro e Maria Margarida, pelos ensinamentos, amor e apoio que sempre manifestaram por mim. Amo vocês.

Aos meus irmãos e sobrinhos, pelo companheirismo e incentivo.

As colegas de pesquisa Marina, Natália e Jéssica, pela disponibilidade e conhecimento compartilhado.

A Juliana pelos momentos de orientação e paciência. Obrigada pela confiança e ensinamentos, foram essenciais para a condução deste trabalho.

Aos professores Adriana Kakheasi e Francisco Acurcio, pelas sugestões prestadas no exame de qualificação.

Aos pacientes que colaboraram para o desenvolvimento dessa pesquisa.

A Superintendência de Assistência Farmacêutica e a Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, por cederem o local da pesquisa.

E a toda equipe que participou do projeto “Avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais” que de alguma forma contribuíram para a realização desse trabalho.

## RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica, crônica, associada a poliartrite periférica, que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e osso. O tratamento deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa, instituída precocemente, previne os danos estruturais, preservando a capacidade funcional do paciente. **Objetivo:** avaliar a efetividade clínica dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos anti-TNF, biológicos não anti-TNF e sintético alvo-específico no tratamento da artrite reumatoide em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais. **Metodologia:** trata-se de uma coorte concorrente aberta realizada no período de março de 2011 a agosto de 2021. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, diagnosticados com artrite reumatoide, que tinham processos administrativos de solicitação de medicamentos deferidos na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte para realizar o tratamento com MMCD biológicos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), MMCD biológicos não anti-TNF (abatacepte, rituximabe e tocilizumabe) e MMCD sintético alvo-específico (tofacitinibe). Os pacientes foram acompanhados durante seis meses por meio de entrevistas para medir a efetividade e segurança dos medicamentos, a qualidade de vida e a funcionalidade. A primeira entrevista ocorreu no início do tratamento e foram coletados dados sobre as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes. A atividade da doença foi medida pelo índice *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), a capacidade funcional dos pacientes foi medida pelo *Health Questionnaire Assessment Disability Index* (HAQ-DI) e a qualidade de vida pelo *EuroQol Five Dimensions* (EQ-5D) e pela *visual analogic scale* (VAS). A efetividade foi definida a partir do alcance da remissão ou atividade leve da doença medida pelo CDAI. **Resultados:** Um total de 657 pacientes participaram do estudo. Destes, 492 (74,9%) utilizaram MMCD biológico anti-TNF, 105 (16,0%) utilizaram biológico não anti-TNF, e 60 (9,1%) pacientes fizeram uso de MMCD sintético alvo-específico. Dos 657 participantes da pesquisa, 253 (38,5%) atingiram remissão ou atividade leve da doença e 404 (61,5%) permaneceram em atividade moderada a alta. Na análise das características basais preditoras de efetividade em seis meses de acompanhamento, verificou-se que a efetividade dos

medicamentos foi melhor em pacientes que não estavam em uso de MMCDsc, naqueles que apresentaram melhor funcionalidade (HAQ) e qualidade de vida (EQ-5D) no início do tratamento, e o uso de MMCDbio anti-TNF quando comparado com MMCDbio não anti-TNF. Na análise de segurança, os principais eventos adversos relatados pelos pacientes foram: alopecia 121 (18,4%); reação no local de aplicação 104 (15,8%); e cefaleia 100 (15,8%). **Conclusão:** Os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae foram capazes de reduzir a atividade da doença, melhorar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes com AR. Entretanto, foi possível observar que o percentual de pacientes que atingiram a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade da doença foi de 38,5%. Além disso, na análise da proporção de pacientes que atingiram a efetividade do tratamento em seis meses de acompanhamento foi demonstrado diferença estatisticamente significativa entre os grupos que utilizaram um MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide; biológico anti-TNF; biológico não anti-TNF; efetividade; funcionalidade; medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; medicamentos modificadores do curso da doença sintético alvo-específico; qualidade de vida; segurança.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid Arthritis is a systemic, chronic inflammatory disease associated to peripheral polyarthritis, which leads to deformity and destruction of joints due to erosion of cartilage and bone. Treatment must be initiated as soon as possible, considering that the drug therapy, when instituted early, prevent structural damage, improving the patient's functional capacity. **Objective:** Evaluate the clinical effectiveness of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) biological anti-TNF, biological non-anti-TNF and synthetic target-specific in patients attended by the Public System of Health in Minas Gerais in the treatment of rheumatoid arthritis. **Methodology:** this is an open concurrent cohort, performed from March 2011 to August 2021. Patients older than 18 years of age, diagnosed with rheumatoid arthritis with administrative processes for requesting medications approved by the Regional Health Superintendence of Belo Horizonte were included to perform the treatment with DMARDs biological anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), DMARDs biological non-anti-TNF (abatacept, rituximab, tocilizumab) or specific target synthetic DMARD (tofacitinib). The patients were accompanied for six months through interviews to measure effectiveness, safety, quality of life and functionality. The first interview occurred at the beginning of treatment and data on the sociodemographic and clinical characteristics of the patients were collected. Disease activity was measured by the *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), patients' functional capacity was measured by the *Health Questionnaire Assessment Disability Index* (HAQ-DI) and quality of life by the *EuroQol Five Dimensions* (EQ-5D) and *visual analogic scale* (VAS). The measure of effectiveness was defined from the scope of remission or mild activity of the disease by the CDAI. **Results:** A total of 657 patients participated in the study. Of these, 492 (74.9) used a DMARD biological anti-TNF drug, 105 (16.0) used a non-anti-TNF biological and 60 (9.1) of the patients used DMARD synthetic target specific. Of the 657 research participants, 253 (38.5) achieved remission or mild activity disease and 404 (61.5) remained in moderate to high activity. In the analysis of the baseline characteristics predicting effectiveness response in six months, it was found that the effectiveness of the drugs was better in patients who were using conventional synthetic DMARDs, in those patients who presented a better functionality (HAQ) and quality of life (EQ-5D), and the use of DMARD biological anti-TNF when compared to



DMARD biological non-anti-TNF. In the safety analysis, the main adverse events reported by the patients were: alopecia 121 (18.4), reaction at the application site 104 (15.8), and headache 100 (15.2). **Conclusion:** bDMARDs anti-TNF, bDMARDs non-anti-TNF and tsDMARD were able to reduce disease activity, improve functionality and quality of life in RA patients. However, it was possible to observe that the percentage of patients who reached the therapeutic goal of remission or low disease activity was 38.5%. Furthermore, in the analysis of the proportion of patients who achieved treatment effectiveness at six months of follow-up, a statistically between the groups that used an bDMARDs anti-TNF and bDMARDs non-anti-TNF.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; biological anti-TNF; biological non-anti-TNF; effectiveness; functionality; biological disease course modifying drug; synthetic specific target disease course modifying drug; quality of life; safety.

## LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 - Critérios do ACR/EULAR 2010 para classificação da AR.....	21
Quadro 2 - Parâmetros utilizados para o cálculo do DAS 28, CDAI, SDAI.....	23
Quadro 3 - Valores usados para avaliação da atividade da doença.....	24
Figura 1 - Histórico da evolução do desenvolvimento do PCDT da AR.....	26
Figura 2 - Algoritmo da decisão terapêutica da AR.....	27
Figura 3 - Proporção de pacientes que alcançaram ou não a efetividade do tratamento com o uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae.	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classe, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDsc	28
Tabela 2 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDbio	30
Tabela 3 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDsae	31
Tabela 4 - Características dos estudos incluídos	33
Tabela 5 - Características basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae	48
Tabela 6 - Dados clínicos basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae	50
Tabela 7 - Medidas clínicas basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF e, MMCDsae	51
Tabela 8 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento por grupo de medicamento	53
Tabela 9 - Diferença da média para as medidas clínicas por grupo de medicamento	54
Tabela 10 - Análise de sensibilidade - Diferença da média das variáveis clínicas	55
Tabela 11 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes por medicamento	56
Tabela 12 - Diferença da média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes por medicamento	57
Tabela 13 - Preditores de efetividade em seis meses de acompanhamento - análise univariada	59
Tabela 14 - Características basais preditoras de efetividade em seis meses - análise multivariável	61
Tabela 15 - Eventos adversos relatados pelos pacientes em seis meses de acompanhamento	62

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ACPA	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado
ACR	<i>American College Of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumabe
AF	Assistência Farmacêutica
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de Variância
anti-CCP	Peptídeo Citrulinado Anticíclico
Anti-TNF	Inibidor do Fator de Necrose Tumoral
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CERT	Certolizumabe pegol
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
COX-2	Inibidor Seletivo da Ciclo-Oxigenase 2
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DAS 28	<i>Disease Activity Score (28 Articulações)</i>
DP	Desvio padrão
EA	Espondilite Anquilosante
EAM	Evento Adverso a Medicamento
EQ-5D	Questionário <i>Euroqol-5 Dimensions</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
ETN	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
FR	Fator reumatoide

GPES	Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da UFMG
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da UFMG
GOL	Golimumabe
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ICADs	Índices Compostos de Atividade Da Doença
IFX	Infliximabe
IV	Intravenoso
JAK	Enzimas Janus Quinase
Kg	Quilograma
LEF	Leflunomida
LME	Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
Mg	Miligramas
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MMCDbio	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos
MMCDsc	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos Convencional
MMCDsae	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintético Alvo-Específico
MS	Ministério da Saúde
MTX	<i>Metotrexato</i>
N	Número de indivíduos
NA	Não se aplica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PNSP	Programa Nacional de Segurança do Paciente
QVRS	Qualidade de Vida Relacionada a Saúde

RTX	Rituximabe
SAF	Superintendência de Assistência Farmacêutica
SC	Subcutâneo
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SRSBH	Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte
SSZ	<i>Sulfasalazina</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TOC	Tocilizumabe
TOFA	Tofacitinibe
VAS	<i>Visual Analogic Scale</i>
VHS	Volume de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISAO DE LITERATURA</b> .....	18
<b>2.1 Artrite Reumatoide</b> .....	18
<b>2.2 Epidemiologia</b> .....	19
<b>2.3 Diagnóstico</b> .....	19
<b>2.4 Avaliação da atividade da doença</b> .....	21
<b>2.5 Tratamento</b> .....	24
2.5.1 Tratamento farmacológico.....	25
<b>2.6 Efetividade</b> .....	31
<b>2.7 Funcionalidade e qualidade de vida</b> .....	33
2.7.1 Funcionalidade.....	33
2.7.2 Qualidade de vida .....	34
<b>2.8 Segurança do paciente e eventos adversos a medicamentos biológicos e tofacitinibe</b> .....	36
<b>2.9 Acesso a medicamentos no Sistema Único de Saúde</b> .....	38
<b>3 Objetivos</b> .....	41
<b>3.1 Objetivo geral</b> .....	41
<b>3.2 Objetivos específicos</b> .....	41
<b>4 Métodos</b> .....	42
<b>4.1 Tipo de estudo</b> .....	42
<b>4.2 População em estudo</b> .....	42
4.2.1 Critérios de inclusão.....	42
4.2.2 Critérios de exclusão.....	42
<b>4.3 Coleta de dados</b> .....	43
<b>4.4 Análise estatística</b> .....	44

<b>4.5 Aspectos éticos.....</b>	<b>46</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1 Características sociodemográficas e clínicas dos participantes no início do estudo.....</b>	<b>47</b>
<b>5.2 Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por grupo de medicamento – início versus 6 meses de acompanhamento .....</b>	<b>52</b>
<b>5.3 Diferença da média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por grupo de medicamento.....</b>	<b>53</b>
<b>5.4 Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por medicamento – início versus 6 meses de acompanhamento .....</b>	<b>55</b>
<b>5.5 Diferença da média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por medicamento.....</b>	<b>55</b>
<b>5.6 Proporção de indivíduos que alcançaram a efetividade pelo CDAI em seis meses de acompanhamento .....</b>	<b>58</b>
<b>5.7 Preditores de efetividade dos medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF e sintético alvo-específico pelo CDAI.....</b>	<b>58</b>
<b>5.8 Segurança.....</b>	<b>61</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>63</b>
<b>7 LIMITAÇÃO .....</b>	<b>72</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO A - Formulário de pesquisa .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO B - Manual da pesquisa de campo .....</b>	<b>113</b>
<b>ANEXO C - Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa da UFMG .....</b>	<b>143</b>
<b>ANEXO D - Artigo.....</b>	<b>144</b>



## INTRODUÇÃO

As doenças reumáticas autoimunes constituem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas pela quebra da tolerância imunológica e produção de autoanticorpos. Elas são definidas como problemas de saúde que afetam os tecidos conjuntivos, causando danos à pele, ao coração, às estruturas articulares e periarticulares. Entre as doenças reumáticas encontra-se a artrite reumatoide (ABRÃO *et al.*, 2016; FRANCISCO *et al.*, 2018).

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica e crônica que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e osso. Suas principais manifestações clínicas são: rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade das articulações (LEE; WEINBLATT, 2001).

O tratamento dos pacientes com AR depende da atividade e gravidade da doença, variando de acordo com as características individuais e com a resposta aos regimes de tratamento anteriores (BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE, 2012; BRASIL, 2017b).

O tratamento não-farmacológico serve de base para todos os pacientes e inclui a educação sobre a doença, fisioterapia, exercício físico e terapia ocupacional. No tratamento farmacológico são utilizados analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, imunossupressores e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), estes podendo ser sintéticos convencionais (MMCDsc), biológicos (MMCDbio) ou sintético alvo-específico (MMCDsae) (BRASIL, 2021).

Os MMCDsc são utilizados como primeira linha de tratamento de acordo com o protocolo clínico, neles estão compreendidos os seguintes medicamentos: metotrexato, leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina (BRASIL, 2021).

Um dos mais importantes avanços terapêuticos que ocorreu nos últimos anos foi o desenvolvimento dos medicamentos biológicos, empregados no tratamento de muitas doenças. No Brasil, a partir do ano de 2002, foi iniciado o processo de

inserção destes medicamentos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR. O primeiro MMCDbio a ser incluído no PCDT foi o infliximabe, e, posteriormente, o elenco de biológicos cresceu e foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) os seguintes medicamentos: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe (BRASIL, 2002, 2006, 2013b).

Os medicamentos biológicos, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe agem inibindo o fator de necrose tumoral (anti-TNF); em relação aos medicamentos abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, apesar de serem biológicos, estes possuem outros mecanismos de ação diferentes dos anti-TNF. Esses três últimos podem ser chamados de biológicos não anti-TNF (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016; BRASIL, 2021).

Os MMCD biológicos são indicados para o tratamento de pacientes que apresentam atividade moderada a grave da doença e atuam com maior especificidade nos fatores responsáveis pela inflamação da AR, prevenindo o dano articular e preservando sua estrutura (VALIM *et al.*, 2019).

Outro avanço terapêutico importante incorporado pelo SUS, foi a inserção de uma classe terapêutica diferente das drogas anteriormente existentes. Dessa forma, nos anos de 2017, 2020 e 2021, foram incorporados no PCDT os MMCDsae que são tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, respectivamente (MOTA, 2015b; BRASIL; 2017b, 2020b, 2021).

Os MMCDsae podem ser indicados para pacientes com AR ativa que tenham apresentado falha terapêutica aos medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos. Uma das vantagens de utilizar esses medicamentos em relação aos biológicos é a facilidade da administração, por serem medicamentos que utilizam a via oral para administração e que não necessitam de refrigeração para seu armazenamento (BRASIL, 2021).

Como os seguintes medicamentos biológicos anti-TNF adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe; foram a primeira classe de medicamentos inseridos no SUS, esses foram priorizados no presente estudo, além

dos biológicos não anti-TNF abatacepte, rituximabe, tocilizumabe; e o medicamento sintético alvo-específico tofacitinibe.

Os MMCDbio e MMCDsae são dispensados pelas farmácias públicas por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso (BRASIL, 2013c).

Apesar da introdução dos MMCDbio e MMCDsae no CEAF ser um grande avanço na terapia da AR, por possibilitar o acesso à um maior número de alternativas terapêuticas, eles contribuíram para o aumento dos gastos no sistema público de saúde brasileiro (GOMES *et al.*, 2017; MOTA, 2015b). Por serem medicamentos de custo elevado, o processo contínuo de avaliação dessas tecnologias em saúde é importante, uma vez que informações fidedignas orientam os profissionais de saúde e usuários em relação à segurança, aos benefícios e custos dos tratamentos (BRASIL, 2010). Dada a relevância do monitoramento da utilização destas tecnologias nos serviços de saúde, são necessários estudos que possam subsidiar gestores no processo de tomada de decisão quanto à efetividade dos medicamentos fornecidos pelo SUS para o tratamento da AR.

A grande maioria dos estudos sobre a efetividade clínica dos medicamentos biológicos inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) em relação aos medicamentos biológicos de mecanismos de ação diferentes, ou seja, não anti-TNF e tofacitinibe, é internacional, sendo escassos estudos nacionais. Neste contexto, o presente estudo pretende contribuir para o conhecimento e desenvolvimento de políticas públicas, avaliando a atividade da doença, funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes em uso destes medicamentos para o tratamento da AR.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida que causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso (LEE; WEINBLATT, 2001). Além das manifestações articulares, a AR pode cursar com alterações de múltiplos tecidos e órgãos, como pulmão, coração, olhos e vasos sanguíneos (SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; GOELDNER *et al.*, 2011; GOMES *et al.*, 2017).

Apesar de sua etiologia não ser totalmente conhecida, fatores ambientais e genéticos estão envolvidos na doença. Um exemplo de fator ambiental que interfere no sistema imunológico por vários mecanismos é o tabagismo (GOELDNER *et al.*, 2011). E, em relação a fatores genéticos, estudos mostram que o antígeno leucocitário humano (HLA - do inglês, *Human Leukocyte Antigen*) é o principal fator de risco, responsável por 30% a 50% do fator genético e o alelo HLA-DRB1 tem fortes efeitos predisponentes à AR (USNAYO *et al.*, 2011; CHANG *et al.*, 2008).

O peptídeo citrulinado anticíclico (anti-CCP) é um anticorpo considerado como um marcador biológico que permite a compreensão das características patogênicas da AR. Ele pode aparecer anos antes do início clínico e é altamente específico para a doença (GOELDNER *et al.*, 2011). Outro marcador de diagnóstico e prognóstico importante é o fator reumatoide (FR), que é um marcador sorológico utilizado para auxiliar no diagnóstico, sendo encontrado em cerca de 70% dos pacientes (MOTA *et al.*, 2009).

Em geral, o acometimento pela doença é simétrico nas pequenas e grandes articulações, sendo esta a principal característica da doença. Os pacientes apresentam inflamações principalmente nas articulações das mãos, punhos e pés, mas muitas outras podem ser afetadas, como as articulações do cotovelo, ombros, quadril, joelhos e tornozelos (MOTA *et al.*, 2013; ZERBINI *et al.*, 2017).

Nos estágios iniciais da doença o dano articular não é frequentemente manifestado,

mas vai se acumulando ao longo do tempo (ALETAHA *et al.*, 2010). Algumas das características clínicas da doença são: rigidez matinal, fraqueza, fadiga, mal-estar, febre, dor, deformidade e inchaço das articulações (LEE; WEINBLATT, 2001).

## 2.2 Epidemiologia

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência da AR na população mundial adulta varia em torno de 0,3% a 1%. A maioria dos estudos realizados em áreas no norte da Europa e da América do Norte estima uma prevalência de 0,5% a 1%. Estudos de países do sul da Europa relatam uma prevalência de 0,3% a 0,7% (ALAMANOS; DROSOS, 2005). E estudos epidemiológicos realizados na Colômbia, estimaram uma prevalência entre 0,8% e 1,0% da população. Outro estudo desenvolvido na América Central, especificamente no México, revelou uma prevalência geral de 1,6%. Tanto no estudo realizado na Colômbia, quanto no México, a maior frequência da AR ocorreu entre as mulheres (ALPI *et al.*, 2017; DARGHAM *et al.*, 2018; BRASIL, 2021).

No Brasil, existem poucos estudos de prevalência, mas de acordo com estudo realizado em Minas Gerais no ano de 2004, a prevalência estimada foi de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com AR. Outro estudo multicêntrico, realizado em 1993, verificou que a prevalência da doença em adultos variou de 0,2% a 1% nas macrorregiões brasileiras (MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004; DABÉS; ALMEIDA; ACURCIO, 2015).

A doença afeta as mulheres entre duas e três vezes mais que os homens. Também apresenta piores manifestações clínicas nas mulheres e sua incidência aumenta com a idade, com pico maior na faixa etária de 30 a 50 anos (SANTOS, 2019; BRASIL, 2021). O histórico familiar também pode aumentar o risco de desenvolver a doença de três a cinco vezes (GOELDNER *et al.*, 2011; JIANG *et al.*, 2015).

## 2.3 Diagnóstico

O diagnóstico e o tratamento precoce são essenciais para o manejo adequado da AR, podendo evitar ou retardar a progressão do dano articular em até 90% dos pacientes (MOTA *et al.*, 2012; ALETAHA; SMOLEN, 2018).

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando achados clínicos, laboratoriais e radiográficos, mas nenhum desses exames, de forma isolada, pode confirmar o diagnóstico. Dessa forma, em 1987 e 2010 foram formulados critérios de classificação da doença para auxiliar no processo de diagnóstico na prática clínica (BRASIL, 2021).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR - do inglês, *American College of Rheumatology*) estabeleceu critérios para a identificação dos pacientes com AR em 1987 (ALETAHA *et al.*, 2010). Os critérios compreendem presença de rigidez matinal prolongada, artrite em três ou mais áreas articulares, artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatóides, fator reumatóide sérico e alterações radiográficas. Para classificação da AR de acordo com o ACR 1987, o paciente deve apresentar no mínimo quatro entre os sete critérios citados acima (ARNETT *et al.*, 1988).

Os critérios estabelecidos pelo ACR 1987 foram questionados por não se aplicarem às fases iniciais (primeiras semanas ou meses de sintomas, em geral, menos de 12 meses) da doença, o que retardava o início do tratamento (ALETAHA *et al.*, 2010, MOTA; LAURINDO; NETO, 2010, BRASIL, 2021). Assim, com foco na fase precoce da AR, foram estabelecidos novos critérios pelo ACR, que contou com a colaboração da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR - do inglês, *European League Against Rheumatism*) (ALETAHA *et al.*, 2010; BRASIL, 2021).

Os critérios do ACR/EULAR de 2010 se baseiam em um sistema de pontuação de escore de soma direta (BRASIL, 2021). As manifestações são divididas em quatro grupos: acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. A aplicação desses critérios fornece uma pontuação de 0 a 10, uma pontuação maior ou igual a seis classifica o paciente como acometido por AR (Quadro 1) (ALETAHA *et al.*, 2010).

**Quadro 1 - Critérios do ACR/EULAR 2010 para classificação da AR**

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

FR: fator reumatoide; ACPA: anticorpo anti-peptídeo citrulinado; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína c reativa.

Fonte: ALETAHA *et al.*, 2010.

## 2.4 Avaliação da atividade da doença

A avaliação da atividade da doença é fundamental, uma vez que define a conduta terapêutica, prognóstico e o sucesso do tratamento do paciente. O objetivo terapêutico é atingir atividade leve da doença ou, preferencialmente, a remissão da doença (BRASIL, 2021).

Como a AR é uma doença com muitas características, vários instrumentos e questionários têm sido usados para avaliar a atividade da doença (ALETAHA *et al.*, 2010; FERNANDES *et al.*, 2011). Dessa forma, foram criados critérios de resposta e Índices Compostos de Atividade da Doença (ICADs) com a finalidade de contribuir com a prática clínica e principalmente para determinar o nível de atividade da doença (PINHEIRO, 2007).

Os critérios de resposta criados foram *American College of Rheumatology* (ACR) e o *European League Against Rheumatism* (EULAR), quanto aos ICADs, há o escore de

atividade da doença 28, baseado em 28 articulações (DAS 28 - DAS - do inglês, *Disease Activity Score*), índice simplificado da atividade da doença (SDAI - do inglês, *Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade da doença (CDAI - do inglês, *Clinical Disease Activity Index*), sendo esses três últimos os mais utilizados (ALETABA *et al.*, 2010; PINHEIRO, 2007; BRASIL, 2021).

No critério de resposta ACR a melhora da AR é expressa em porcentagens, 20% (ACR20), 50% (ACR50) e 70% (ACR70). Esse critério permite quantificar a melhora clínica por meio da contagem de articulações edemaciadas e dolorosas. Ele também abrange provas de atividade inflamatória, pontuação no questionário de avaliação da capacidade funcional, avaliação global do médico quanto à atividade da doença, e avaliação global do paciente em relação à dor e à atividade da doença (FERNANDES *et al.*, 2011).

Os critérios de resposta do EULAR são calculados utilizando o DAS. Neste critério, a resposta é classificada como: nenhuma, moderada ou boa resposta (FRANSEN; VAN RIEL, 2005).

Quanto aos ICADs, são instrumentos de grande utilidade para a medição da atividade da AR em uma escala contínua, que podem ser aplicados em ensaios clínicos e na prática clínica (ALETABA *et al.*, 2010; PINHEIRO, 2007). O DAS 28, SDAI e o CDAI são recomendados pelo PCDT do Ministério da Saúde (MS), validados e internacionalmente empregados. A escolha fica a critério do profissional da saúde, mas sugere-se usar sempre o mesmo instrumento para que seja possível comparar os resultados em diferentes momentos (BRASIL, 2020b).

O DAS 28 é um índice que combina a análise de 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória e avaliação global do paciente sobre a doença, permitindo classificar a AR em estado de remissão ou atividade leve, moderada ou intensa (Quadro 2) (FERNANDES *et al.*, 2011; PINHEIRO, 2007).

O SDAI emprega cinco parâmetros, avaliação das 28 articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global da doença pelo paciente, avaliação global pelo médico e inclui a proteína C reativa (PCR). O valor do SDAI é calculado pela soma



dos parâmetros e varia de 0 a 86 (Quadro 2) (FERNANDES *et al.*,2011; PINHEIRO, 2007).

O CDAI é um somatório numérico simples de 4 variáveis: articulações edemaciadas e dolorosas (usando 28 contagens articulares), avaliação global do paciente e avaliação global do médico, ambas em uma escala visual analógica de 10 cm. O valor do CDAI varia de 0 a 76 (Quadro 2) (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

**Quadro 2 - Parâmetros utilizados para o cálculo do DAS 28, CDAI, SDAI**

<b>Componentes</b>	<b>DAS 28</b>	<b>CDAI</b>	<b>SDAI</b>
Nº de articulações dolorosas (n=28)	Sim	Sim	Sim
Nº de articulações edemaciadas (n=28)	Sim	Sim	Sim
Avaliação da atividade de doença-paciente	Sim	Sim	Sim
Avaliação da atividade de doença-médico	Sim	Sim	Sim
Proteína C reativa	Sim ou	Não	Sim
Velocidade de hemossedimentação	Sim	Não	Não
<b>Varição do escore</b>	<b>0,49 a 9,07</b>	<b>0 a 76</b>	<b>0,1 a 86</b>

**Fonte: ALETAHA *et al.*, 2005.**

Os instrumentos de avaliação, devem ser usados para seguir a terapia usando a abordagem "alvo de tratamento". Essa estratégia consiste em tratar o paciente e adaptar a terapia conforme necessário, para obter uma melhora no índice de atividade da doença (ALETAHA; SMOLEN, 2018).

Os três escores (DAS 28, SDAI e CDAI) são traduzidos em quatro categorias: remissão, atividade da doença baixa, moderada ou alta, representados no Quadro 3.

**Quadro 3 - Valores usados para avaliação da atividade da doença**

Índice	Estado da atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	≤ 3,3
	Baixa	> 3,3 - 11
	Moderada	> 11 - > 26
	Alta	>26
CDAI	Remissão	≤ 2,8
	Baixa	> 2,8 - 10
	Moderada	> 10 - 22
	Alta	> 22
DAS 28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	> 2,6 - 3,2
	Moderada	> 3,2 - 5,1
	Alta	> 5,1

SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS 28: índice de atividade de doença (28 articulações).

Fonte: **SMOLEN et al., 2018; ALETAHA & SMOLEN, 2005.**

Diversos estudos têm demonstrado que os ICADs se correlacionam de maneira muito elevada, podendo ser empregados indistintamente, à escolha do médico (PINHEIRO, 2007).

## 2.5 Tratamento

O tratamento desempenha um papel fundamental no controle da inflamação da AR e deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva, instituída precocemente, previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (BRASIL, 2017b).

Geralmente o tratamento inclui terapias farmacológicas e não farmacológicas. Entre as opções de tratamento não farmacológico estão as atividades como fisioterapia, terapia ocupacional, apoio psicossocial, cirurgia e exercícios físicos, principalmente aqueles contra a resistência para melhorar a força muscular e o tempo de deslocamento. É importante ressaltar que o conhecimento sobre a AR e o tratamento contribuem para a educação do paciente e de sua família, auxiliando assim na adesão à terapia (BRASIL, 2021).

O uso da meta terapêutica (*treat to target*) é recomendado no tratamento, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento por meta terapêutica é estabelecer uma meta para o controle dos sintomas, considerando a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde,

podendo ser repactuada ao longo do seguimento. O paciente deve expressar suas preferências (por exemplo: vias de administração e intervalos de aplicação) para garantir sua adesão. Deve-se observar sempre o balanço entre custos e benefícios, facilidade de acesso, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento e existência de centros de infusão (BRASIL, 2021).

### 2.5.1 Tratamento farmacológico

Nos últimos anos, houve um aumento no número de tratamentos para AR, com o avanço no conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença e o desenvolvimento de novos medicamentos (MOTA *et al.*, 2018).

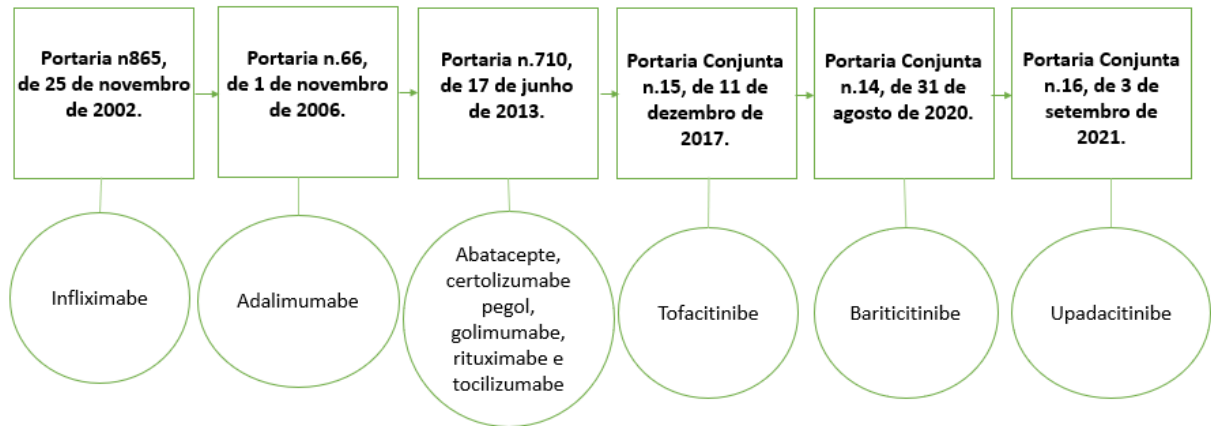
Inicialmente, o tratamento medicamentoso envolve o uso de salicilatos, anti-inflamatório não esteroidal (AINEs), ou um inibidor seletivo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) para reduzir a dor e o inchaço nas articulações e melhorar a função articular. Esses medicamentos visam melhorar apenas os sintomas e não impedem a progressão dos danos que a doença pode causar às articulações (ALETAHA; SMOLEN, 2018; AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

Estudos mostram que os corticosteroides são eficazes para reduzir a dor e a progressão radiográfica da AR. É recomendado o uso em doses baixas ( $\leq 10\text{mg}/\text{dia}$  de prednisona ou equivalente), pelo menor tempo possível, para monitorar períodos em que haja o aumento da atividade da doença e minimizar os eventos adversos que os corticosteroides podem acarretar. É importante também destacar o cuidado em pacientes com comorbidades potencialmente agravadas por esses medicamentos (MOTA *et al.*, 2018)

O tratamento da AR no SUS é estabelecido pelo PCDT aprovado pelo MS. O PCDT é um documento que visa garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS. Nele estão incluídas recomendações de condutas clínicas, medicamentos, produtos e procedimentos nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde (BRASIL, 2019). Normalmente, as informações se baseiam em evidências científicas e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas (BRASIL, 2020a). A seguir encontra-se o histórico da evolução do desenvolvimento do PCDT da AR, incluindo os medicamentos modificadores do

curso da doença (MMCD) biológicos e sintéticos alvo-específico (Figura 1).

**Figura 1 - Histórico da evolução do desenvolvimento do PCDT da AR**

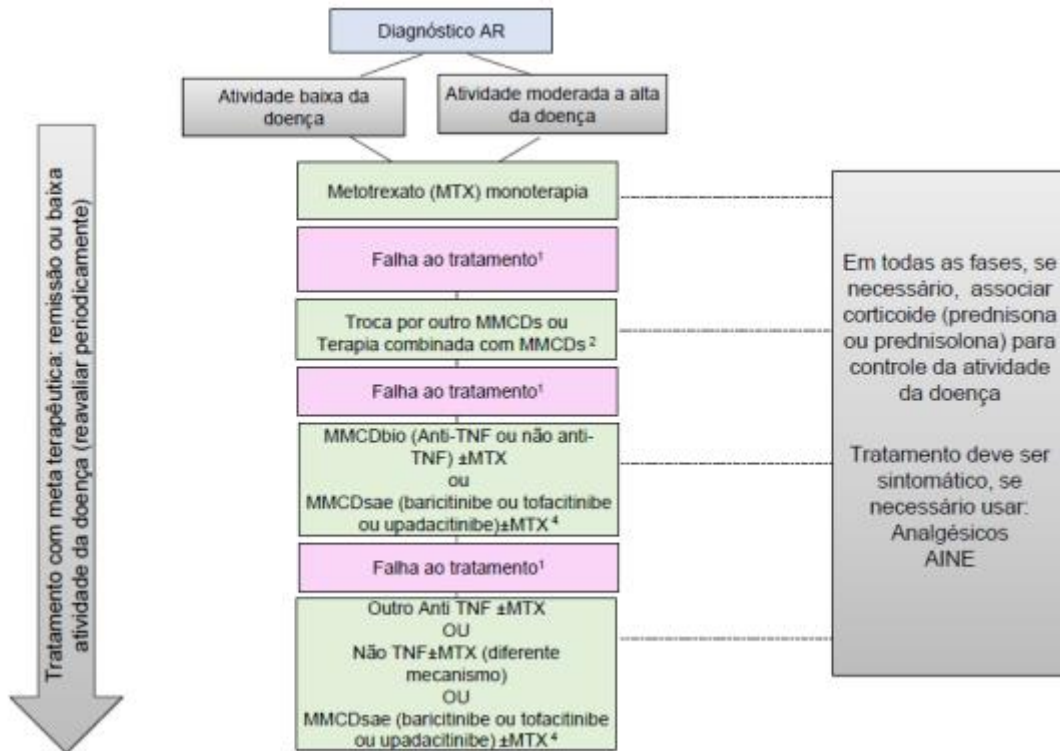


**Fonte: PCDT (BRASIL, 2002; 2006; 2013; 2017; 2020; 2021)**

Considerando a figura acima a terapia farmacológica inclui os MMCD. Um MMCD é definido como um medicamento que interfere nos sinais e sintomas da AR, melhora a função física e inibe a progressão do dano articular (SMOLEN; ALETAHA, 2018). Existem três principais classes: MMCDsc que pertencem à primeira linha terapêutica, MMCDsae e MMCDbio, que pertencem às segunda e terceira linhas do tratamento (BRASIL, 2021) (Figura 2).

A seguir encontra-se o algoritmo da decisão terapêutica da AR, de acordo com o PCDT do MS, atualizado no ano de 2021.

Figura 2 - Algoritmo da decisão terapêutica da AR



Fonte: BRASIL, 2021.

A primeira linha do tratamento inicia com o uso dos MMCDsc: metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfassalazina (SSZ), hidroxiclороquina e/ou cloroquina.

O medicamento de primeira escolha é o MTX em monoterapia. Caso o paciente tenha intolerância, deve-se tentar dividir a administração por via oral ou substituir por MTX injetável. Na impossibilidade de uso desse medicamento devido à toxicidade, recomenda-se o uso em monoterapia de LEF ou SSZ preferencialmente, sendo a terapia isolada com hidroxiclороquina/cloroquina a que possui menor efetividade (BRASIL, 2021).

O uso de ácido fólico também é recomendado após 36 horas de tratamento com MTX, para diminuir seu risco de toxicidade. Sempre que possível, a hidroxiclороquina deve ser usada preferencialmente à cloroquina, uma vez que possui melhor perfil de eficácia e segurança (BRASIL, 2021).

Em caso de falha da monoterapia inicial com MTX, LEF, SSF, hidroxiclороquina/cloroquina, passa-se para troca simples de MMCDsc ou para a

terapia de combinação dupla ou tripla de MMCDsc. As associações recomendadas são: primeira, MTX ou LEF com hidroxicloroquina/cloroquina, ou a segunda, MTX ou LEF com SSZ. A terapia tripla pode ser realizada com a combinação de MTX com hidroxicloroquina/cloroquina e SSZ (BRASIL, 2021). A Tabela 1 apresenta os MMCDsc utilizados no tratamento da AR.

**Tabela 1 - Classe, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDsc**

Classe	MMCDsc	Forma Farmacêutica	Esquema de administração
Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc)	Metotrexato	Comprimidos de 2,5mg; solução injetável (frasco com 2ml) de 25mg/ml	7,5-25mg 1 x/semana
	Leflunomida	Comprimidos de 20mg	20mg, 1 x/dia
	Sulfassalazina	Comprimidos de 500mg	500mg, 1-3g/dia
	Sulfato de hidroxicloroquina	Comprimidos de 400mg	400mg, 1x/dia

mg: miligramas. g:grama

**Fonte: Brasil, 2021.**

A terapia biológica para a AR tem quatro modos de ação: inibição do Fator de Necrose Tumoral – TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe); inibição do receptor da interleucina 6 (tocilizumabe); bloqueio da coestimulação de células T (abatacepte) e depleção de células B (rituximabe) (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

O tofacitinibe, o baricitinibe e o upadacitinibe são inibidores das enzimas Janus quinase (JAK) disponíveis por via oral e são da classe de MMCDsae. O tofacitinibe foi o primeiro inibidor da JAK aprovado no SUS e age inibindo predominantemente as enzimas JAK1 e JAK3. Posteriormente, nos anos de 2020 e 2021 foram incluídos no SUS os medicamentos baricitinibe e upadacitinibe, respectivamente. O primeiro é um inibidor seletivo de JAK1 e JAK2 e o segundo inibe preferencialmente a sinalização por JAK1 (POPE *et al.*, 2020).

A segunda linha do tratamento da AR inclui os MMCDbio - Abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe,

rituximabe, tocilizumabe, e os MMCDsae – tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe (Tabelas 2 e 3).

O PCDT considera-se que, após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos da primeira linha, o MMCDbio deve ser usado em associação com MTX, exceto no caso de alguma contraindicação. Neste caso, pode ser considerada a associação com LEF e SSZ. Os MMCDbio que podem ser usados são os que inibem o fator de necrose tumoral - anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe), e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). O uso do rituximabe deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF e ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae (baricitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe). O tofacitinibe e o upadacitinibe podem ser usados como monoterapia ou em combinação com MTX ou outros MMCDs. O baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX (BRASIL, 2021).

Na terceira linha do tratamento pode-se prescrever outro MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae, desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente. Se possível, o medicamento selecionado deve ser associado a um MMCDsc (preferencialmente o MTX). E novamente para o baricitinibe pode ser usado em monoterapia ou em associação com o MTX. (BRASIL, 2021).

Havendo persistência da atividade da doença, conforme avaliação por meio de um CDAI, e o uso de no mínimo 3 meses de tratamento otimizado (dose máxima tolerada e adesão adequada) em qualquer momento das etapas de linha de tratamento, é permitida a troca do esquema terapêutico. A troca também é permitida em casos de toxicidade ao medicamento (BRASIL, 2021).

A tabela 2 e 3 mostra os MMCDbio e os MMCDsae que são utilizados na segunda e terceira linha do tratamento da AR.

**Tabela 2 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDbio**

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

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

Fonte: Santos, 2015.



**Tabela 3 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDsae**

Classe	Medicamento	Apresentação	Posologia
Medicamentos modificadores do curso da doença - inibidores da janus kinases (jak)	Baricitinibe	Comprimidos de 2 e 4 mg	4mg, 1x/dia  2mg por dia para pacientes com idade > 75 anos, com insuficiência renal ou em pacientes com controle prolongado da atividade da doença e elegíveis para redução de dose.
	Tofacitinibe	Comprimidos de 5mg	5mg, 2x/dia
	Updacinibe	Comprimidos de 15mg	15mg, 1x/dia

Mg: miligramas

Fonte: Brasil, 2021

Os imunossupressores também fazem parte do tratamento farmacológico. O PCDT recomenda o uso de azatioprina, ciclosporina e ciclofosfamida. A terapia com estes medicamentos está restrita às formas mais graves da doença, a maioria dessas drogas apresenta uma considerável toxicidade (mielossupressão grave, aumento da ocorrência de infecções, esterilidade, toxicidade vesical e aumento da ocorrência de neoplasias) (BRASIL, 2021; MOTA *et al.*,2012).

## 2.6 Efetividade

A efetividade clínica pode ser definida como “a aplicação dos melhores conhecimentos, obtidos com base em pesquisa, experiência clínica e nas preferências do paciente, visando sempre alcançar excelência nos processos e resultados positivos no cuidado” (BASOW, 2016). Além disso, o termo efetividade pode ser entendido como a probabilidade de que indivíduos de uma população definida obtenham benefícios na aplicação de uma tecnologia em saúde direcionada a determinado problema, em condições normais de uso (BRASIL, 2009).

Estudos que avaliam a efetividade clínica dos medicamentos biológicos e tofacitinibe, simultaneamente, são escassos na literatura, sendo a maioria ensaios

clínicos que avaliaram a eficácia desses medicamentos. Embora os ensaios clínicos randomizados sejam considerados o padrão ouro dos delineamentos de estudos, eles geralmente não são representativos da população geral, pois os participantes são, usualmente, mais saudáveis, jovens e apresentam melhor nível educacional do que pessoas que procuram por tratamento. Dessa forma, os resultados desses estudos clínicos requerem suporte de diversas situações que estariam presentes em um cenário clínico do mundo real (GORDIS, 2017, p. 256; CHODANKAR, 2021).

A seguir serão apresentados os estudos encontrados que avaliaram a efetividade dos medicamentos biológicos e tofacitinibe.

No estudo de Machado *et al.* (2018) foram incluídos pacientes que fizeram uso prévio de MTX e que estavam em uso de uma das quatro linhas de tratamento, ou seja, pacientes em uso de tofacitinibe, MMCDsc, todos os cinco biológicos anti-TNF (em monoterapia ou associados a algum sintético convencional) e os três biológicos não anti-TNF (em monoterapia ou associados a algum sintético convencional). Nesse estudo, durante um ano de acompanhamento, concluiu-se que os pacientes em uso de medicamentos biológicos ou tofacitinibe não demonstraram diferenças em relação a efetividade (Tabela 4).

No estudo feito por Pappas *et al.* (2021), foi avaliada a efetividade de um biológico anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe) em relação a um não anti-TNF (abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, anakinra e tofacitinibe) como tratamento de primeira linha após o uso de MMDCsc. Para esse estudo, no período de um ano foram coletadas informações para comparar características da linha de base, medidas clínicas e resultados relatados pelos pacientes com AR. O principal desfecho clínico de interesse foi o escore CDAI. E as variáveis clínicas secundárias foram: DAS28 e a detecção de anemia (Tabela 4).

Neste estudo, os pacientes apresentaram melhorias semelhantes nas variáveis clínicas e, após 1 ano de tratamento, independentemente de ter sido iniciado com um medicamento biológico anti-TNF ou um biológico não anti-TNF. Como resultado, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de

tratamento para as variáveis avaliadas, exceto para a identificação de anemia, o que favoreceu o grupo que usou um medicamento biológico anti-TNF.

**Tabela 4 - Características dos estudos incluídos.**

<b>Autor do estudo</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Local de realização</b>	<b>Medicamentos avaliados</b>	<b>Tempo de acompanhamento</b>
Machado et al	2018	Estados Unidos	MMCDsc: leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina e cloroquina.	1 ano
			MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe.	
			MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe, tocilizumabe.	
			MMCDsae: tofacitinibe.	
Pappas et al	2021	Estados Unidos	MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe.	1 ano
			MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe, tocilizumabe, anakinra.	
			MMCDsae: tofacitinibe.	

## 2.7 Funcionalidade e qualidade de vida

Por ser uma doença que incapacita o paciente nas atividades diárias, nesse estudo também foram avaliadas a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes com AR.

### 2.7.1 Funcionalidade

Incapacidade funcional refere-se às dificuldades que os pacientes têm em realizar as tarefas diárias, sua avaliação contribui para verificar se a utilização da terapia medicamentosa foi efetiva na prevenção ou redução da deficiência funcional (GWINNUTT *et al*, 2018).

A avaliação da capacidade funcional do paciente pode ser feita usando questionários padronizados e validados. De acordo com o PCDT da AR, essa avaliação deve ser realizada rotineiramente, pelo menos uma vez por ano e, com maior frequência, se a doença estiver ativa (BRASIL, 2021). Neste estudo foi preconizado para a medida da funcionalidade o questionário HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index* ou Questionário de Avaliação de Saúde).

O HAQ-DI é um dos instrumentos amplamente aceito e avalia o nível de capacidade funcional do paciente (BRUCE; FRIES, 2003). Ele é composto por 20 perguntas em 8 categorias de funcionamento: vestir, levantar, comer, andar, higiene, alcance, pegar e outras atividades habituais. Para cada uma dessas categorias, o paciente indica o grau de dificuldade em quatro possíveis respostas que vão de zero (nenhuma dificuldade) a três (incapaz de fazer), e, quanto maior o valor, maior é o comprometimento funcional. As pontuações mais altas de cada categoria são somadas e divididas por 8, resultando na pontuação final de todas as categorias (LINDE., *et al.* 2009; CORBACHO; DAPUETO, 2010). Valores menores ou iguais a 0,5 caracterizam estado de remissão da doença (BRUCE & FRIES, 2003).

O HAQ-DI é frequentemente usado como um desfecho primário ou secundário em ensaios clínicos randomizados em pacientes com AR, e é rotineiramente incorporado aos critérios de melhoria do ACR, como uma opção de avaliação funcional (BEHRENS *et al.*, 2019).

### **2.7.2 Qualidade de vida**

Além da AR implicar uma grande mudança na capacidade funcional do paciente, conseqüentemente também afetará diretamente na Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS). A maioria dos pacientes terão sua independência afetada em graus variáveis, adoecendo em idade produtiva, gerando limitações nas atividades sociais, de lazer e profissionais. Os principais sintomas dos pacientes com AR, como a dor intensa e limitação funcional, trazem um grande impacto na qualidade de vida (RIBAS *et al.* 2016; ALPI *et al.*, 2017).

Qualidade de vida é um conceito cada vez mais utilizado na avaliação das condições de saúde de uma determinada população. Ela é multidimensional e incorpora todos os aspectos da vida humana, inclusive as dimensões física, funcional, emocional,

social e espiritual. Diz respeito à percepção do próprio indivíduo sobre as suas expectativas, padrões e preocupações dentro do contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais ele vive (ROMA *et al.*, 2014; AZEVEDO *et al.*, 2015).

Estudos que avaliam a AR por medidas clínicas tradicionais (bioquímicas, fisiológicas) e epidemiológicas (mortalidade, morbidade e incapacidade) são essenciais para avaliar a doença na população, mas o desfecho esperado não deve ser avaliado apenas por meio dessas medidas. Dessa forma, a qualidade de vida como medida de desfecho em saúde também pode ser adotada como um parâmetro complementar às medidas clínicas, contribuindo para a melhor avaliação dos pacientes (FRANCO-AGUIRRE & ARIAS, 2015; RIBAS, *et al.*, 2016).

A utilização de ferramentas específicas para avaliar a qualidade de vida é muito valiosa e diversos instrumentos têm sido propostos para detectar mudanças no estado de saúde ao longo do tempo, além de avaliar o prognóstico, riscos e benefícios de uma determinada intervenção terapêutica (RIBAS *et al.*, 2016). O impacto das doenças crônicas nos indivíduos tem levado ao desenvolvimento de instrumentos de qualidade de vida para mensurar os fatores físicos e mentais, o bem-estar social e os fatores que preservam a função ou controlam os sintomas (LIMA *et al.*, 2016).

Um dos meios de avaliação da qualidade de vida é a utilização de instrumentos que contam com o relato do próprio indivíduo sobre a sua percepção de qualidade de vida. Esse relato pode ser obtido por meio de questionários desenvolvidos, testados e validados, sendo esta a principal via utilizada pelos pesquisadores (AZEVEDO *et al.*, 2015).

O questionário EuroQoL *five dimensions* (EQ-5D) é um dos instrumentos de QVRS mais amplamente utilizados em pesquisas relacionadas à saúde. É uma ferramenta padronizada e desenvolvida pelo EuroQol Group (KATCHAMART *et al.*, 2019).

O EQ-5D baseia-se em um sistema descritivo que define a QVRS em cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão (BROOKS, 1996). Cada dimensão possui três categorias de gravidade, correspondentes a nenhum problema, problemas moderados e problemas extremos. As principais características do instrumento EQ-5D incluem

sua brevidade (5 questões com 3 categorias de resposta) e o fato de ser cognitivamente simples. Além disso, o EQ-5D é frequentemente administrado com o VAS (*visual analog scale*), em que os respondentes avaliam seu estado de saúde em uma escala de 0 a 100, correspondendo, respectivamente, ao pior e ao melhor estado de saúde imagináveis (PAYAKACHAT; ALI; TILFORD, 2015).

## **2.8 Segurança do paciente e eventos adversos a medicamentos biológicos e tofacitinibe**

No ano de 2013, foi criado o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP), cujo objetivo foi o de contribuir para a qualificação do cuidado em saúde em todos os estabelecimentos de saúde do território nacional. Além de incluir esse objetivo, o PNSP tem um papel central na indução da produção, na sistematização e na difusão dos conhecimentos sobre segurança do paciente (BRASIL, 2014).

A segurança do paciente é um dos atributos da qualidade do cuidado, e tem adquirido, grande importância para os pacientes, famílias, gestores e profissionais de saúde, com a finalidade de oferecer uma assistência segura (CONASS, 2017). Essa segurança é definida como uma redução, a um mínimo aceitável, do risco de dano desnecessário associado ao cuidado da saúde (BRASIL, 2013a).

Por meio das atividades realizadas pela farmacovigilância, pode contribuir para uma segurança mais eficiente principalmente através das notificações dos eventos adversos pelos profissionais de saúde. De acordo com a ANVISA, a farmacovigilância é definida como a ciência que compreende as atividades relativas à detecção, avaliação e prevenção de eventos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados a medicamentos (BRASIL, 2020d). Alguns dos objetivos inseridos na farmacovigilância é o de melhorar o cuidado, a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos, prevenindo a ocorrência de danos causados pelas reações adversas (ALVES; CARVALHO; ALBUQUERQUE, 2019; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2020).

O dano pode ser entendido como o comprometimento da estrutura ou função do corpo e/ou qualquer efeito dele oriundo, incluindo-se doenças, lesão, sofrimento, morte, incapacidade ou disfunção, podendo, assim, ser físico, social ou psicológico (BRASIL, 2014).

Além do dano, outro conceito importante a ser citado é o Evento Adverso a Medicamento (EAM), considerado como qualquer dano ou injúria causado ao paciente pela intervenção médica relacionada ao uso de medicamentos (ISMP\_BRASIL, 2021). Os EAMs são considerados um grave problema de saúde pública, por serem responsáveis pelo aumento da morbimortalidade entre pacientes (SOUSA *et al.*, 2018). Abrange os erros de medicação e as reações adversas a medicamentos (ALVIM *et al.*, 2015).

Reação adversa a medicamentos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definida como “uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, e que ocorre em doses normalmente usadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapêutica de doenças ou para modificação de função fisiológica” (OMS, 2002).

As reações adversas medicamentosas são o tipo de evento adverso mais comum na internação, representando 3 a 5% das complicações relacionadas ao uso de medicamentos. Apenas 25% dos EAMs são imprevisíveis ou causados por uma reação alérgica. Na maioria dos casos (> 70%), o EAM está relacionado à dose do medicamento administrado (ALVIM *et al.*, 2015).

Entre os fatores que contribuem para o aparecimento de um EAM estão: presença de comorbidades, histórico de EAM, polifarmácia, dose do medicamento administrado, estado nutricional do indivíduo, fatores ambientais e hábitos sociais. Além disso, outros fatores que devem ser considerados são inerentes ao fármaco, decorrentes do seu mecanismo de ação, falta de orientação sobre o tratamento, prescrição de medicamentos inapropriados, não adesão ao tratamento e falta de acompanhamento terapêutico, que podem resultar na ocorrência de EAM (SOUSA *et al.*, 2018).

Os medicamentos exercem papel fundamental no processo de cuidar das pessoas, sejam as doentes, sejam as que se beneficiam do seu poder preventivo, contudo, também são potenciais causadores de eventos indesejáveis (SOUSA *et al.*, 2018).

Ao longo das últimas décadas, a farmacoterapia passou por intensas mudanças e, com o avanço tecnológico, foram empregados os medicamentos biológicos no tratamento de muitas doenças. O perfil de segurança dos medicamentos biológicos

abrange reações adversas relacionadas à ação farmacológica e reações no sítio de administração (MOTA, 2010; ISMP\_BRASIL, 2020).

A maioria dos efeitos adversos se manifesta a partir do primeiro mês de uso, podendo se estender a um ano após o início da terapia com um agente biológico; no entanto, eles também podem se manifestar anos após a suspensão do tratamento (CAMARGO *et al.*, 2019).

Diferente dos medicamentos sintéticos, os EAMs dos biológicos são mais frequentemente causados por efeitos farmacodinâmicos. Por exemplo, imunomoduladores biológicos estão associados a infecções graves, incluindo reativação de tuberculose, neoplasias, leucoencefalopatia multifocal progressiva, bem como complicações de cicatrização de feridas ou eventos tromboembólicos. Muitos desses medicamentos são usados pela via parenteral e associados a reações de hipersensibilidade cutânea moderadas (ISMP\_BRASIL, 2020).

Além dos eventos adversos manifestados pelo uso dos biológicos, outro medicamento importante a mencionar é o tofacitinibe. O perfil de segurança do tofacitinibe se assemelha ao dos medicamentos biológicos, com aumento de incidência de infecções graves, tuberculose e herpes zoster (MOTA *et al.*, 2015a). Vale ressaltar que, em estudos observacionais, foram relatados que o risco de herpes zoster foi significativamente maior em usuários de tofacitinibe, sendo aproximadamente o dobro quando comparado ao uso de medicamentos biológicos (BRASIL, 2017b).

## **2.9 Acesso a medicamentos no Sistema Único de Saúde**

Em 1988 foi promulgada a Constituição Federal, que estabelece a saúde como “Direito de todos e dever do Estado”, apresentado na Seção II, no artigo 196. Esse direito é garantido mediante políticas sociais e econômicas que visam à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação da saúde (BRASIL, 1988).

Nessa perspectiva, em 1990 foi criado o sistema público de saúde brasileiro instituído como Sistema Único de Saúde (SUS), por meio da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (BRASIL, 1990).



O SUS é formado pelo conjunto de todas as ações e serviços de saúde prestados por órgãos e instituições públicas federais, estaduais e municipais (BRASIL, 1990). Com a criação deste sistema, o Brasil se tornou o maior país do mundo a possuir um sistema público de saúde pautado no princípio da universalidade, além da equidade e da integralidade (DUARTE; EBLE; GARCIA, 2018).

Na lei nº 8080/1990 também foi incluída e reconhecida, no campo de atuação do SUS, a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica. A assistência farmacêutica (AF) é definida como um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual quanto coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial, e visando seu acesso e uso racional (BRASIL, 2004).

Um dos elementos essenciais que integram a AF é o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que foi regulamentado pela Portaria nº 1554 de 30 de julho de 2013 (BRASIL, 2013b).

O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDTs, publicados pelo MS (BRASIL, 2013b).

Por meio do CEAF, os pacientes conseguem adquirir os medicamentos para o tratamento da AR. Esses medicamentos fazem parte do grupo de financiamento instituídos como 1A e 2. Os medicamentos do grupo 1A são financiados pelo MS, de aquisição centralizada, e os medicamentos que correspondem ao grupo 2 são financiados, adquiridos e distribuídos pelos Estados e pelo Distrito Federal (BRASIL, 2013b).

O acesso aos medicamentos do CEAF se dá por meio da solicitação do paciente ou responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual (BRASIL, 2020c). Para a solicitação da abertura do processo administrativo para a aquisição dos medicamentos são necessários os seguintes documentos: cópia dos documentos de identidade do paciente e do Cadastro de Pessoas Físicas; cópia do Cartão Nacional de Saúde e do comprovante de residência do paciente; prescrição médica original devidamente preenchida; formulário específico da doença; e o Laudo para

Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos. Também são requeridos alguns exames gerais e específicos da doença (BRASIL, 2017a).

Posteriormente o médico faz o preenchimento de todos os documentos, e em seguida o paciente ou seu representante legal apresenta toda a documentação, inclusive a pessoal, em um estabelecimento de saúde, no caso do Estado de Minas Gerais, a documentação deve ser entregue em uma das 28 regionais de saúde do estado. O atendente cadastra as informações no sistema e, em seguida, entrega um protocolo para o paciente. Posteriormente, essa documentação é recebida pela Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF) e encaminhada para análise por um avaliador da área de saúde com ensino superior completo, que pode deferir, devolver ou indeferir o processo, de acordo com os critérios estabelecidos pelo PCDT (BRASIL, 2020c).

Caso as informações estejam de acordo com o estabelecido no PCDT, o processo administrativo será deferido e o paciente começa a receber o(s) medicamento(s). A cada seis meses é obrigatória a apresentação de outros documentos exigidos pela Secretaria de Saúde para a continuidade do tratamento (BRASIL, 2020c).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a efetividade clínica dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos e sintético alvo-específico em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, no tratamento da artrite reumatoide.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a efetividade clínica dos MMCD biológicos anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol), biológicos não anti-TNF (abatacepte, rituximabe, tocilizumabe) e sintético alvo-específico (tofacitinibe), em seis meses de tratamento.
- Avaliar os fatores preditores de efetividade no início do tratamento.
- Avaliar a funcionalidade e a qualidade de vida em seis meses de tratamento.
- Descrever os eventos adversos relatados pelos participantes do estudo.

## **4 MÉTODOS**

O estudo 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”.

Os responsáveis pelo projeto são o Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) e o Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

### **4.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma coorte concorrente aberta realizada no período de março de 2011 a agosto de 2021.

### **4.2 População em estudo**

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Foram considerados elegíveis pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com AR segundo critérios ACR (1987) e/ou ACR/EULAR (2010), que estavam com processos administrativos deferidos na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte (SRSBH) e que iniciaram a terapia com adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe. Também foi definido como participantes elegíveis do estudo aqueles pacientes que estavam em uso dos medicamentos já citados durante três meses e os pacientes foram acompanhados por seis meses.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos pacientes com diagnóstico de outra condição reumática, menores de 18 anos ou em tratamento somente com algum MMCDsc (MTX, LFN, SSZ, hidroxicloroquina/cloroquina e ciclosporina). Os medicamentos baricitinibe e upadacitinibe apesar de estarem incluídos no PCDT não foram incluídos no estudo,

pois até o final da pesquisa ainda não haviam sido distribuídos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais para a SRSBH.

### **4.3 Coleta de dados**

Foi elaborado e padronizado um questionário para a coleta de dados sociodemográficos e clínicos dos participantes da pesquisa (ANEXO A).

Os dados foram coletados na farmácia da SRSBH e as entrevistas foram realizadas, conforme manual da pesquisa de campo (ANEXO B), por alunos de graduação e pós-graduação do curso de Farmácia da UFMG, previamente treinados.

As entrevistas foram realizadas em dois momentos: a primeira entrevista foi realizada em pacientes que estavam em uso de MMCDbio ou MMCDsae para AR em até três meses de utilização do medicamento; e a segunda entrevista foi realizada após seis meses da utilização do medicamento.

As variáveis incluídas nesse estudo foram: sexo, raça, estado civil, escolaridade, idade, duração da doença, presença de comorbidades; uso prévio e atual de medicamentos para tratamento da AR. Foram utilizados os instrumentos HAQ e EQ-5D para a avaliação da funcionalidade e qualidade de vida, respectivamente. A medida da atividade da doença foi feita pelo CDAI, por se tratar de um instrumento de fácil utilização, já que seu cálculo não requer exames de provas inflamatórias, ao contrário dos outros instrumentos DAS 28 e SDAI.

Na primeira entrevista, foram coletadas informações sobre as características sociodemográficas (sexo, idade, raça, escolaridade e estado civil) e clínicas (tempo da doença, comorbidades, uso prévio e atual de medicamentos). Também foram coletadas informações sobre a atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes. Na segunda entrevista foram avaliadas a continuidade do tratamento em seis meses e o desenvolvimento de eventos adversos. Além das informações do CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS.

Na avaliação da funcionalidade, pacientes que alcançaram escores HAQ entre 0 e 1 foram considerados em nível de incapacidade leve a moderada, quando estavam entre 1 e 2 se enquadravam em uma incapacidade moderada a intensa e quando

obtinham um resultado de HAQ entre 2 e 3 foram considerados em nível de incapacidade intensa a muito intensa, esses foram os pontos de corte considerados para a funcionalidade (BRUCE & FRIES, 2003).

Em relação ao EQ-5D e VAS, valores maiores ou iguais a 0,6 e 60, respectivamente, foram considerados como ponto de corte para melhor qualidade de vida.

Na avaliação da atividade da doença por meio do CDAI, os medicamentos foram considerados efetivos quando o paciente atingiu o estado de remissão ou baixa atividade da doença (0 a 10), e não efetivos quando permaneceram em atividade moderada ou alta (>10-76) após seis meses de acompanhamento (ALETAHA; SMOLEN, 2005).

Os grupos farmacológicos incluídos nesse estudo foram divididos por classe de medicamento da seguinte forma:

MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe.

MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe

MMCDsae: tofacitinibe.

Para avaliar a segurança dos medicamentos incluídos nas três classes, utilizou-se questões relacionadas a eventos adversos, respondidas após seis meses de tratamento. Dessa forma os pacientes relatavam a presença ou ausência de algum evento adverso.

#### **4.4 Análise estatística**

Foi feita a descrição das variáveis utilizadas neste estudo. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio da distribuição da frequência e as variáveis contínuas por meio de média e desvio padrão.

Para verificar as diferenças entre os grupos, o teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para as variáveis categóricas e a ANOVA, com teste de Tukey para comparações múltiplas, para as variáveis contínuas.

Para avaliar se houve melhora da atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida após o uso dos medicamentos, foram comparadas as médias do início do tratamento e após seis meses de acompanhamento, por meio do teste T pareado para cada grupo.

Foi utilizado modelo de regressão logística para verificar os preditores de efetividade entre as variáveis sociodemográficas e clínicas. Variáveis com  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariável. Variáveis com  $p < 0,05$  permaneceram no modelo final.

Para a realização da análise de preditores de efetividade, por meio de modelo de regressão logística, as variáveis sexo (feminino e masculino), raça (branco e não brancos), estado civil (solteiros e casados), escolaridade (até oito anos de estudo e após oito anos de estudos), idade ( $\leq 54$  anos e  $> 54$  anos), tempo da doença ( $\leq 10$  anos e  $> 10$  anos), comorbidades (zero, uma e mais de duas), uso de corticosteroides (sim e não), uso de AINE (sim e não), uso atual de MMCDsc (sim e não), uso atual de MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae (sim e não), uso prévio de MMCDsc e MMCDbio (sim e não) foram categorizadas.

Foi realizada uma análise de sensibilidade por meio de escore de propensão (*propensity score matching*), pois, em estudos observacionais, a distribuição do tratamento é um processo não aleatório. Dessa forma, os grupos de tratamento podem não ser comparáveis em suas características basais e, como consequência, a comparação direta dos resultados entre os grupos de tratamento pode levar a uma estimativa tendenciosa do efeito do tratamento. Assim, o escore de propensão foi utilizado nesse estudo para controlar possíveis fatores de confusão que poderiam influenciar na linha de base (ALI *et al.*, 2019).

Nessa análise foi feito um pareamento das variáveis da linha de base que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre os grupos.

Adicionalmente, nessa análise de sensibilidade foi empregado um método de correspondência de escore de propensão de 1:1, em que pacientes não selecionados como uma correspondência são descartados de análises subsequentes.

Para as análises estatísticas foi utilizado o Software SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) versão 22 e o Software Stata® (Statistics/Data Analysis) versão 16.1.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Este estudo é parte integrante do projeto aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE – 0069.0.203.000-11.

Para a realização das entrevistas, foi apresentado aos participantes o termo de consentimento livre e esclarecido, 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 sobre pesquisa que envolve seres humanos.



## 5 RESULTADOS

Nesse estudo, 657 pacientes fizeram tratamento com algum medicamento (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe) para AR fornecido pela farmácia da SRSBH. Desses, 492 (74,9%) utilizaram MMCDbio anti-TNF, 105 (16,0%) utilizaram MMCDbio não anti-TNF, e 60 (9,1%) utilizaram MMCDsae.

### 5.1 Características sociodemográficas e clínicas dos participantes no início do estudo

A média de idade dos 657 participantes neste estudo foi de 53,9 anos (desvio padrão DP 12,8) e a média do tempo de diagnóstico da doença foi de 10,7 anos (DP 9,7). A maioria eram mulheres (89,3%), pardos (43,9%), casados ou em união estável (56,1%) e possuíam mais de 8 anos de escolaridade (65,1%).

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos para as variáveis idade, duração da doença e sexo no início do acompanhamento.

Em relação à presença de alguma condição clínica associada à AR nos três grupos farmacológicos, observou-se que 73,4% dos indivíduos relataram ter uma ou mais comorbidades, sendo a hipertensão arterial sistêmica (42,2%) a mais frequente, seguida de distúrbios lipídicos (19,3%), depressão (16,7%), diabetes com ou sem complicações (11,7%) e osteoporose (11,9%) (Tabela 5).

Tabela 5 - Características basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae

Características	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
<b>Idade, média ± DP anos</b>	53,9 (12,8)	53,0 (12,6)	54,9 (13,3)	59,4 (11,8)	0,001*	0,340	0,001*	0,073
<b>Duração da doença, média (DP anos)</b>	10,7 (9,7)	9,6 (8,9)	13,2 (9,7)	15,1 (13,4)	<0,001*	0,001*	<0,001*	0,465
<b>Sexo</b>								
Mulheres n (%)	587 (89,3)	434 (88,2)	101 (96,2)	52 (86,7)	0,043*	0,015*	0,728	0,023*
Homens n (%)	70 (10,7)	58 (11,8)	4 (3,8)	8 (13,3)				
<b>Raça</b>								
Pardo	286 (43,9)	205 (41,9)	53 (52,0)	28 (46,7)	0,095	0,127	0,200	0,038*
Branco	271 (41,6)	211 (43,1)	31 (30,4)	29 (48,3)				
Preto	78 (12,0)	61 (12,5)	15 (14,7)	2 (3,3)				
Outros	16 (2,5)	12 (2,5)	3 (2,9)	1 (1,7)				
<b>Estado civil</b>								
Solteiros n (%)	286 (43,9)	216 (44,3)	49 (47,1)	23 (38,3)	0,550	0,595	0,382	0,275
Casados n (%)	366 (56,1)	272 (55,7)	55 (52,9)	37 (61,7)				
<b>Escolaridade</b>								
Até oito anos n (%)	228 (34,9)	161 (33,0)	45 (42,9)	22 (36,7)	0,150	0,054	0,569	0,436
Após oito anos n (%)	425 (65,1)	327 (67,0)	60 (57,1)	38 (63,3)				
<b>Comorbidades</b>								
Nenhuma	175 (26,6)	136 (27,6)	26 (24,8)	13 (21,7)	0,563	0,522	0,357	0,882
Uma	172 (26,2)	133 (27,0)	25 (23,8)	14 (23,3)				
Mais de duas	310 (47,2)	223 (45,3)	54 (51,4)	33 (55,0)				

\*Valor-p: <0,05. DP: Desvio Padrão. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae.

A maioria dos indivíduos estavam em uso de adalimumabe (32,4%), seguido de etanercepte (19,8%), golimumabe (12,0%), tofacitinibe (9,1%), certolizumabe pegol (7,9%), abatacepte (7,0%), tocilizumabe (6,5%), infliximabe (2,7%) e rituximabe (2,4%). Adicionalmente, 68,3% dos indivíduos estavam em uso atual de corticoides, 33,6% em uso de AINEs, e 75,3% em uso de MMCDsc associado ao medicamento biológico. Quanto ao uso prévio de medicamentos, 96,2% e 33,6% relataram uso de MMCDsc e MMCDbio, respectivamente.

Ao avaliar o uso prévio e atual de medicamentos, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o uso prévio de MMCDbio, e uso atual de corticosteroide, AINE, MMCDsc (Tabela 6).

Ao analisar as medidas clínicas basais dos pacientes em uso de MMCDbio e MMCDsae, foi observado que no geral o CDAI e HAQ estavam aumentados no início do estudo, e o EQ-5D e VAS estavam reduzidos. Além disso, no geral foi observada diferença estatisticamente significativa em todas as medidas clínicas (CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS) analisadas (Tabela 7).

Tabela 6 - Dados clínicos basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae

Medicamentos	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
<b>Medicamento prévio</b>								
MMCDsc n (%)	626 (96,2)	468 (96,3)	102 (97,1)	56 (93,3)	0,450	0,671	0,271	0,243
MMCDbio n (%)	219 (33,6)	100 (20,5)	89 (84,8)	30 (50,0)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Medicação atual</b>								
Corticosteroide n (%)	449 (68,3)	331 (67,3)	86 (81,9)	32 (53,3)	<0,001*	0,003*	0,032*	<0,001*
AINE n (%)	221 (33,6)	170 (34,6)	42 (40,0)	9 (15,0)	0,003*	0,290*	0,002*	0,001*
MMCDsc n (%)	495 (75,3)	377 (76,6)	68 (64,8)	50 (83,3)	0,012*	0,011*	0,241	0,011*
Adalimumabe n (%)	213 (32,4)	213 (43,3)	-	-	-	-	-	-
Etanercepte n (%)	130 (19,8)	130 (26,4)	-	-	-	-	-	-
Golimumabe n (%)	79 (12,0)	79 (16,0)	-	-	-	-	-	-
Certolizumabe n (%)	52 (7,9)	52 (10,6)	-	-	-	-	-	-
Infliximabe n (%)	18 (2,7)	18 (3,7)	-	-	-	-	-	-
Abatacepte n (%)	46 (7,0)	-	46 (43,8)	-	-	-	-	-
Tocilizumabe n (%)	43 (6,5)	-	43 (41,0)	-	-	-	-	-
Rituximabe n (%)	16 (2,4)	-	16 (15,2)	-	-	-	-	-
Tofacitinibe n (%)	60 (9,1)	-	-	60 (9,1)	-	-	-	-

Valor-p: <0,05. MMCDsc: Medicamento modificador do curso da doença sintético convencional. MMCDbio: Medicamento modificador do curso da doença biológico. AINE: Anti-inflamatório não esteroideal. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae.

**Tabela 7 - Medidas clínicas basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae**

Medidas clínicas	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
CDAI início (DP)	26,95 (17,56)	25,55 (16,87)	34,09 (18,88)	25,95 (17,91)	<0,001*	<0,001*	0,983	0,011*
HAQ início (DP)	1,47 (0,70)	1,44 (0,69)	1,64 (0,67)	1,47 (0,76)	0,023*	0,017*	0,889	0,322
EQ-5D início (DP)	0,60 (0,19)	0,60 (0,19)	0,57 (0,18)	0,65 (0,22)	0,029*	0,413	0,080	0,022*
VAS início (DP)	60,96 (20,50)	60,59 (20,50)	59,31 (21,57)	66,82 (17,68)	0,057*	0,830	0,068	0,061

\*Valor-p: <0,05. DP: Desvio Padrão. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual *analogic* scale.

## **5.2 Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por grupo de medicamento – início versus 6 meses de acompanhamento**

Ao avaliar a média das medidas clínicas por grupo, os pacientes apresentaram melhora após seis meses de uso dos medicamentos biológicos anti-TNF, biológicos não anti-TNF e sintético alvo específico. Observou-se que houve a redução da média do CDAI de 26,95 (DP 17,57) para 18,11 (DP 16,01), indicando a redução da atividade da doença. Para o HAQ, houve a redução da média de 1,47 (DP 0,70) para 1,18 (DP 0,76), mostrando que houve uma melhora na capacidade funcional dos pacientes para o desempenho das atividades cotidianas.

Quanto ao EQ-5D e VAS, houve o aumento das médias, de 0,60 (DP 0,19) para 0,69 (DP 0,20), e 60,96 (DP 20,50) para 70,48 (DP 19,72), respectivamente, indicando uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. Para os três grupos de medicamentos, em todas as medidas avaliadas, foi observada diferença estatisticamente significativa na comparação entre o início do uso e em 6 meses de acompanhamento (Tabela 8).

**Tabela 8 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento por grupo de medicamento**

Variável	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)
CDAI início (DP)	26,95 (17,57)	25,55 (16,88)	34,09 (18,88)	25,95 (17,91)
CDAI 6 meses (DP)	18,11 (16,01)	16,81 (15,25)	24,13 (18,05)	18,17 (16,21)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HAQ início (DP)	1,47 (0,70)	1,43 (0,69)	1,64 (0,67)	1,48 (0,76)
HAQ 6 meses (DP)	1,18 (0,76)	1,11 (0,75)	1,46 (0,75)	1,28 (0,81)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
EQ-5D início (DP)	0,60 (0,19)	0,60 (0,19)	0,57 (0,18)	0,65 (0,22)
EQ-5D 6 meses (DP)	0,69 (0,20)	0,70 (0,19)	0,63 (0,19)	0,74 (0,24)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
VAS início (DP)	60,96 (20,50)	60,59 (20,50)	59,31 (21,57)	66,82 (17,68)
VAS 6 meses (DP)	70,48 (19,72)	71,05 (19,94)	67,31 (19,31)	71,28 (18,38)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,008	< 0,001

\*Valor-p: teste t pareado, início comparando com seis meses de tratamento, <0,05. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

### 5.3 Diferença da média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por grupo de medicamento

Ao realizar a comparação entre os grupos, por meio da diferença das médias entre as medidas observadas no início e aos seis meses de tratamento, não foram observadas diferença estatisticamente significativa entre os grupos para CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS (Tabela 9).

**Tabela 9 - Diferença da média para as medidas clínicas por grupo de medicamento**

Variável	Total 657	MMCDbio anti-TNF 492	MMCDbio não anti-TNF 105	MMCDsae 60	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
*CDAI início - 6 meses	8,84 (15,91)	8,74 (15,36)	9,96 (18,68)	7,78 (15,26)	0,753	0,901	0,676
*HAQ início - 6 meses	0,29 (0,59)	0,32 (0,60)	0,18 (0,49)	0,20 (0,61)	0,062	0,256	0,985
*EQ-5D início - 6 meses	0,09 (0,19)	0,09 (0,18)	0,06 (0,19)	0,08 (0,20)	0,110	0,728	0,766
*VAS início - 6 meses	9,52 (22,35)	10,46 (22,24)	8,00 (24,98)	4,46 (17,34)	0,561	0,122	0,591

\* Cálculo da diferença da variável clínica. MMCDbio.anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>. Biológico anti-TNF X Biológico não anti-TNF; Valor-p<sub>2</sub>. Biológico anti-TNF X Tofacitinibe; Valor-p<sub>3</sub>. Biológico não anti-TNF x Tofacitinibe. \*Valor-p <0,05. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.



Após a realização da análise de sensibilidade, os resultados se mantiveram, com exceção da diferença de média para o HAQ e o EQ-5D que apresentaram diferenças estatisticamente significativas favorecendo o grupo anti-TNF em comparação com o grupo não anti-TNF (Tabela 10).

**Tabela 10 - Análise de sensibilidade - Diferença da média das variáveis clínicas**

<b>Intervenções</b>	<b>CDAI</b>	<b>HAQ</b>	<b>EQ-5D</b>	<b>VAS</b>
MMCDBio anti-TNF versus MMCbio não anti-TNF	0,331	0,021*	<0,001*	0,979
MMCDBio anti-TNF versus MMCDsae	0,753	0,792	0,153	0,069
MMCDBio não anti-TNF versus MMCDsae	0,386	0,476	0,245	0,171

\*Valor- $p < 0,05$ . MMCDBio anti-TNF: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe. MMCDBio não anti-TNF: abatacepte, tocilizumabe, rituximabe. MMCDsae: tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

#### **5.4 Média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por medicamento – início versus 6 meses de acompanhamento**

Nesse estudo, além de realizar análise comparativa entre as classes de medicamentos, foi feita uma análise comparativa entre os medicamentos.

Deste modo, quando comparados os nove medicamentos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe e tofacitinibe), oito destes apresentaram redução estatisticamente significativa (valor- $p < 0,05$ ) nas médias do CDAI e HAQ-DI em 6 meses de acompanhamento, com exceção do infliximabe para o desfecho CDAI ( $p=0,617$ ).

Além disso, com relação à qualidade de vida, todos os medicamentos apresentaram diferenças estatisticamente significativas, com exceção do rituximabe (EQ-5D  $p=0,133$ , VAS  $p= 0,385$ ) e tocilizumabe (VAS  $p=0,113$ ) (Tabela 11).

#### **5.5 Diferença da média da efetividade, funcionalidade e qualidade de vida por medicamento**

Ao realizar a avaliação entre todos os medicamentos por meio da diferença das médias, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos para nenhum desfecho avaliado (Tabela 12).

**Tabela 11 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes por medicamento**

Variável	ADA (213)	ETA (130)	GOL (79)	CERT (52)	IFX (18)	ABA (46)	TOC (43)	RTX (16)	TOFA (60)
CDAI início	23,63 (15,67)	27,83 (17,58)	26,51 (19,08)	25,85 (16,49)	26,64 (15,54)	31,19 (17,82)	36,59 (21,29)	35,67 (14,26)	25,95 (17,91)
CDAI 6 meses	14,88 (14,06)	18,07 (16,08)	18,70 (16,68)	18,30 (16,29)	17,97 (11,50)	21,84 (17,40)	24,82 (18,66)	28,82 (18,26)	18,17 (16,21)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,617	< 0,001	0,005	0,038	< 0,001
HAQ início	1,38 (0,69)	1,51 (0,67)	1,46 (0,73)	1,40 (0,72)	1,51 (0,69)	1,53 (0,65)	1,77 (0,65)	1,62 (0,76)	1,48 (0,76)
HAQ 6 meses	1,02 (0,72)	1,16 (0,78)	1,26 (0,77)	1,10 (0,75)	1,21 (0,66)	1,44 (0,75)	1,48 (0,78)	1,46 (0,74)	1,28 (0,81)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,014	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
EQ-5D início	0,61 (0,19)	0,58 (0,19)	0,62 (0,18)	0,61 (0,21)	0,60 (0,22)	0,58 (0,19)	0,57 (0,19)	0,58 (0,16)	0,65 (0,22)
EQ-5D 6 meses	0,71 (0,19)	0,69 (0,20)	0,67 (0,19)	0,71 (0,18)	0,69 (0,20)	0,62 (0,21)	0,65 (0,18)	0,61 (0,15)	0,74 (0,24)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,015	< 0,001	0,004	0,133	< 0,001
VAS início	61,75 (18,91)	58,73 (21,63)	61,65 (21,35)	60,40 (21,43)	56,33 (24,42)	60,48 (21,99)	58,47 (23,17)	58,25 (16,28)	66,82 (17,68)
VAS 6 meses	71,62 (18,04)	69,27 (22,89)	72,48 (18,87)	70,92 (20,46)	71,33 (22,82)	63,61 (20,52)	70,05 (19,60)	70,63 (13,14)	71,28 (18,38)
*Valor-p	< 0,001	0,008	< 0,001	0,005	0,042	0,043	0,113	0,385	< 0,001

\*Valor-p: teste t pareado, início comparando com seis meses de tratamento, <0,05. ADA: Adalimumabe. ETA: Etanercepte. GOL: Golimumabe. CERT: Certolizumabe. IFX: Infliximabe. ABA: Abatacepte. TOC: Tocilizumabe. RTX: Rituximabe. TOFA: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

**Tabela 12 - Diferença da média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes por medicamento**

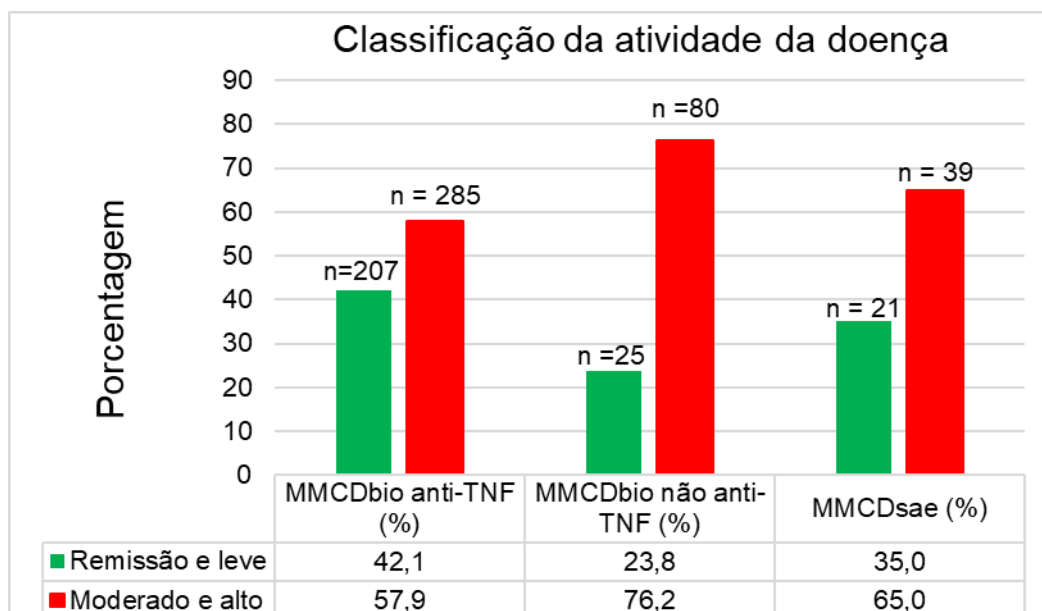
Variável	ADA (213)	ETA (130)	GOL (79)	CERT (52)	IFX (18)	ABA (46)	TOC (43)	RTX (16)	TOFA (60)	Geral (657)	Valor-p (ANOVA)
*CDAI (início - 6 meses)	8,75 (14,48)	9,76 (17,09)	7,81 (16,02)	7,54 (12,38)	8,67 (18,12)	9,34 (16,69)	11,78 (21,54)	6,85 (16,27)	7,78 (15,26)	8,84 (15,92)	0,926
*HAQ (início - 6 meses)	0,36 (0,63)	0,35 (0,66)	0,20 (0,48)	0,30 (0,48)	0,30 (0,63)	0,09 (0,53)	0,28 (0,49)	0,16 (0,39)	0,20 (0,61)	0,29 (0,59)	0,089
*EQ-5D (início - 6 meses)	0,10 (0,18)	0,11 (0,19)	0,05 (0,17)	0,10 (0,18)	0,09 (0,19)	0,04 (0,19)	0,08 (0,20)	0,03 (0,17)	0,08 (0,20)	0,09 (0,19)	0,221
*VAS (início - 6 meses)	9,87 (21,18)	10,54 (24,11)	10,83 (21,14)	10,52 (23,26)	15,00 (24,04)	3,13 (25,19)	11,58 (26,42)	12,38 (18,39)	4,46 (17,34)	9,52 (22,34)	0,323

\*Teste t pareado. ADA: Adalimumabe. ETA: Etanercepte. GOL: Golimumabe. CERT: Certolizumabe. IFX: Infliximabe. ABA: Abatacepte. TOC: Tocilizumabe. RTX: Rituximabe. TOFA: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: c. ANOVA: Análise de variância.

## 5.6 Proporção de indivíduos que alcançaram a efetividade pelo CDAI em seis meses de acompanhamento

Do total de 657 participantes, o tratamento foi considerado efetivo em 253 (38,5%) deles, sendo que 207 (42,1%), 25 (23,8%) e 21 (35,0%) alcançaram a remissão ou atividade leve da doença usando um MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae, respectivamente (Figura 3). No geral, 404 (61,5%) pacientes estavam em atividade da doença moderada ou alta após seis meses de acompanhamento.

Figura 3 - Proporção de pacientes que alcançaram ou não a efetividade do tratamento com uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae



Considerando os três grupos farmacológicos, foram observadas diferenças estatisticamente significativas na proporção de indivíduos que alcançou a efetividade do tratamento ( $p=0,002$ ). Essa diferença foi identificada entre os grupos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF ( $p=0,001$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre MMCDbio anti-TNF e MMCDsae ( $p=0,293$ ), e MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae ( $p=0,123$ ).

## 5.7 Preditores de efetividade dos medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF e sintético alvo-específico pelo CDAI

Ao analisar a relação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas da linha de base com os resultados de efetividade em seis meses de acompanhamento foi possível observar, na análise univariada, que houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para as características de sexo, comorbidades, uso de corticosteroides e AINE, uso prévio de medicamento biológico, uso atual de medicamento biológico anti-TNF, biológico não anti-TNF e sintético alvo-específico, HAQ, EQ-5D e VAS.

Adicionalmente nas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa foi possível observar que o tratamento foi mais efetivo em pacientes do sexo masculino, naqueles que não tinham comorbidades; nos participantes do estudo que não estavam em uso de corticosteroides, AINE, e o não uso prévio de medicamento biológico. Entre os três grupos de medicamento, o uso atual de MMCDbio anti-TNF foi o grupo mais efetivo na análise, e, os pacientes que se encontravam em um nível de incapacidade leve a moderada ou seja, um menor HAQ e que apresentaram uma melhor qualidade de vida (EQ-5D e VAS) o tratamento foi mais efetivo (Tabela 13).

**Tabela 13 - Preditores de efetividade em seis meses de acompanhamento - análise univariada**

Univariada				
Características Basais	n	Não efetivo n (%)	Efetivo n (%)	Valor-p
<b>Sexo</b>				
Feminino	587	376 (64,1)	211 (35,9)	<0,001*
Masculino	70	28 (40,0)	42 (60,0)	
<b>Raça</b>				
Pardo	286	188 (65,7)	98 (34,3)	0,214
Branco	271	155 (57,2)	116 (42,8)	
Preto	78	46 (59,0)	32 (41,0)	
Outros	16	10 (62,5)	6 (37,5)	
<b>Estado civil</b>				
Casados (%)	364	230 (63,2)	134 (36,8)	0,241
Solteiros (%)	288	169 (58,7)	119 (41,3)	
<b>Idade em anos</b>				
≤ 54 anos	326	198 (60,7)	128 (39,3)	0,693
> 54 anos	331	206 (62,2)	125 (37,8)	

**Tabela 13 - Preditores de efetividade em seis meses de acompanhamento - análise univariada (continuação)**

<b>Características Basais</b>	<b>n</b>	<b>Não efetivo n (%)</b>	<b>Efetivo n (%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Tempo da doença</b>				
≤ 10 anos	410	248 (60,5)	162 (39,5)	0,496
> 10 anos	247	156 (63,2)	91 (36,8)	
<b>Comorbidades</b>				
Nenhuma	175	89 (50,9)	86 (49,1)	<0,001*
Uma	172	102 (59,3)	70 (40,7)	
Mais de duas	310	213 (68,7)	97 (31,3)	
<b>Corticosteroides</b>				
Sim	449	293 (65,3)	156 (34,7)	0,004*
Não	208	111 (53,4)	97 (46,6)	
<b>AINE</b>				
Sim	221	150 (67,9)	71 (32,1)	0,017*
Não	436	254 (58,3)	182 (41,7)	
<b>MMCDsc</b>				
Sim	495	314 (63,4)	181 (36,6)	0,074
Não	162	90 (55,6)	72 (44,4)	
<b>MMCDsc prévio</b>				
Sim	626	387 (61,8)	239 (38,2)	0,854
Não	25	15 (60,0)	10 (40,0)	
<b>MMCDbio prévio</b>				
Sim	219	151 (68,9)	68 (31,1)	0,005*
Não	433	250 (57,7)	183 (42,3)	
<b>Uso atual de medicamentos</b>				
MMCDbio anti-TNF	492	285 (57,9)	207 (42,1)	0,002*
MMCDbio não anti-TNF	105	80 (76,2)	25 (23,8)	
MMCDsae	60	39 (65,0)	21 (35,0)	
<b>HAQ</b>				
0 - 1	180	74 (41,1)	106 (58,9)	<0,001*
> 1 - 2	329	220 (66,9)	109 (33,1)	
> 2 - 3	148	110 (74,3)	38 (25,7)	
<b>EQ-5D</b>				
≤ 0,6	372	260 (69,9)	112 (30,1)	<0,001*
> 0,6	285	144 (50,5)	141 (49,5)	
<b>VAS</b>				
≤ 60	346	235 (67,9)	111 (32,1)	<0,001*
> 60	311	169 (54,3)	142 (45,7)	

Variáveis com valor-p <0,20 apresentadas na análise da univariada foram incluídas na análise multivariável. \*Valor-p<0,05 AINE: anti-inflamatório não esteroidal. MMCDsc: medicamentos modificadores do curso da doença sintético convencional. MMCDbio: medicamentos modificadores do curso da doença biológico. MMCDsae: medicamento modificador do curso da doença sintético alvo-específico. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

Na análise multivariável, os fatores preditores de efetividade pelo CDAI aos seis meses foram o não uso de MMCDsc, melhor funcionalidade e qualidade de vida no início do acompanhamento e o uso de MMCDbio anti-TNF, quando comparado com MMCDbio não anti-TNF (Tabela 14).

**Tabela 14 - Características basais preditoras de efetividade em seis meses - análise multivariável**

Características Basais	Multivariável		
	OR	95% CI	Valor p
<b>Uso de MMCDsc</b>			
Sim	1		
Não	1,495	1,019-2,193	0,040
<b>HAQ</b>			
0 – 1	1		
> 1 – 2	0,407	0,269-0,614	<0,001
> 2 – 3	0,336	0,195-0,578	<0,001
<b>Uso atual de medicamentos</b>			
MMCDbio anti-TNF	1		
MMCDbio não anti-TNF	0,413	0,249-0,686	0,001
MMCDsae	0,686	0,380-1,238	0,211
<b>EQ-5D</b>			
≤ 0,6	1		
> 0,6	1,540	1,053-2,252	0,026

\*p<0,05 MMCD: medicamento modificador do curso da doença. MMCDsc: Medicamentos modificador do curso da doença sintético convencional. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe; MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, tocilizumabe, rituximabe; MMCDsae: tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

## 5.8 Segurança

Aos seis meses de tratamento com os MMCDbio e MMCDsae, os eventos adversos mais comuns no geral foram: alopecia (18,4%), reação no local de aplicação (15,8%), cefaleia (15,2%) e náusea (11,9%) (Tabela 15).

Também foram observados vários casos de infecção, incluindo gripe (10,8%), infecção urinária (9,3%), infecção do trato respiratório (7,5%) e infecção fúngica (1,8%). Além disso, a herpes zoster foi mais prevalente para o grupo de pacientes que estavam em tratamento com o MMCDsae (13,3 %) (Tabela 15).

**Tabela 15 - Eventos adversos relatados pelos pacientes em seis meses de acompanhamento**

<b>Eventos Adversos</b>	<b>Total (657)</b>	<b>MMCDbio Anti-TNF (492)</b>	<b>MMCDbio Não anti-TNF (105)</b>	<b>MMCDsae (60)</b>
Alopecia n (%)	121 (18,4)	83 (16,9)	26 (24,8)	12 (20,0)
Reação no local de aplicação n (%)	104 (15,8)	99 (20,1)	5 (4,8)	-
Cefaleia n (%)	100 (15,2)	69 (14,0)	25 (23,8)	6 (10,0)
Náusea n (%)	78 (11,9)	57 (11,6)	13 (12,4)	8 (13,3)
Gripe n (%)	71 (10,8)	61 (12,4)	7 (6,7)	3 (5,0)
Astenia n (%)	64 (9,7)	55 (11,2)	9 (8,6)	0 (0,0)
Infecção urinária n (%)	61 (9,3)	50 (10,2)	7 (6,7)	4 (6,7)
Infecção do trato respiratório superior/sinusite n (%)	49 (7,5)	36 (7,3)	11 (10,5)	2 (3,3)
Prurido n (%)	45 (6,8)	37 (7,5)	4 (3,8)	4 (6,7)
Hipertensão n (%)	40 (6,1)	31 (6,3)	7 (6,7)	2 (3,3)
Rash cutâneo n (%)	27 (4,1)	24 (4,9)	2 (1,9)	1 (1,7)
Diarreia n (%)	26 (4,0)	21 (4,3)	2 (1,9)	3 (5,0)
Febre n (%)	19 (2,9)	14 (2,8)	4 (3,8)	1 (1,7)
Herpes Zoster n (%)	17 (2,6)	5 (1,0)	4 (3,8)	8 (13,3)
Urticária n (%)	16 (2,4)	14 (2,8)	2 (1,9)	0 (0,0)
Rinite alérgica n (%)	15 (2,3)	12 (2,4)	1 (1,0)	2 (3,3)
Dor abdominal superior n (%)	13 (2,0)	11 (2,2)	2 (1,9)	0 (0,0)
Dor lombar n (%)	13 (2,0)	8 (1,6)	4 (3,8)	1 (1,7)
Infecção fúngica n (%)	12 (1,8)	11 (2,2)	1 (1,0)	0 (0,0)
Enxaqueca n (%)	11 (1,7)	7 (1,4)	2 (1,9)	2 (3,3)
Hipercolesterolemia n (%)	11 (1,7)	8 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,7)
Artralgia n (%)	9 (1,4)	3 (0,6)	6 (5,7)	0 (0,0)
Osteoporose n (%)	6 (0,9)	3 (0,6)	1 (1,0)	2 (3,3)
Epistaxe n (%)	6 (0,9)	6 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronquite/asma n (%)	4 (0,6)	1 (0,2)	2 (1,9)	1 (1,7)
Hipotensão n (%)	4 (0,6)	0 (0,0)	3 (2,9)	1 (1,7)
Dispepsia n (%)	4 (0,6)	4 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fratura óssea n (%)	3 (0,5)	2 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia n (%)	3 (0,5)	1 (0,2)	1 (1,0)	1 (1,7)
Pielonefrite n (%)	3 (0,5)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulite n (%)	2 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colelitíase n (%)	2 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, tocilizumabe, rituximabe. MMCDsae: tofacitinibe.



## 6 DISCUSSÃO

O presente trabalho apresenta os resultados de um estudo observacional, longitudinal e prospectivo concorrente, que avaliou a efetividade clínica dos MMCD biológicos anti-TNF, biológicos não anti-TNF e sintético alvo-específico fornecidos pelo SUS durante o período de 2011 a 2021 na SRS/BH em pacientes com diagnóstico de AR. Esse estudo também incluiu a avaliação da segurança, funcionalidade e qualidade de vida desses participantes.

Neste estudo um total de 657 pacientes completaram seis meses de tratamento. Um estudo realizado por Machado *et al.* (2018) com pacientes com diagnóstico de AR incluiu uma amostra composta por 21.832 participantes. Uma possível explicação para a quantidade de participantes do estudo realizado por Machado *et al.* (2018) ser bem maior do que o presente estudo pode ser explicado pelo tipo de delineamento, pois além de incluir uma base de dados com diversos planos de saúde, trata-se de um estudo de coorte retrospectiva. Nesse tipo de estudo os dados para a pesquisa são coletados no presente, mas o registro da exposição foi realizado no passado. Em relação ao presente estudo, além de incluir somente pacientes que utilizaram o SUS e que receberam medicamentos pela SRS/BH, trata-se de uma coorte concorrente. Nesse tipo de delineamento o pesquisador está presente no momento da exposição e acompanha os participantes por um período para observar desfechos e, ao longo do acompanhamento, os participantes podem retirar o consentimento em qualquer momento ou podem ocorrer mudanças que impossibilitem esse acompanhamento. Dessa forma, há maior chance de perdas e o número de participantes ao final do estudo tende a ser menor (CAMARGO; SILVA; MENEGUETTI, 2019).

Dos 657 pacientes, 74,9% utilizaram um MMCDbio anti-TNF, 16,0% utilizaram um MMCDbio não anti-TNF, e 9,1% estavam em tratamento com MMCDsae (tofacitinibe). No estudo realizado por Machado *et al.* (2018), 61,2% estavam em tratamento com um MMCDbio anti-TNF, 13,3% utilizavam um biológico não anti-TNF e 0,8% usavam tofacitinibe. Além disso, foram incluídos no estudo de Machado *et al.* (2018) pacientes que estavam em uso de algum MMCDsc (24,7%). Adicionalmente, pode se observar tanto no estudo realizado por

Machado *et al.* (2018) quanto no presente trabalho que a maioria dos participantes utilizou um MMCDbio anti-TNF, seguido de MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae. Uma possível hipótese que justifique essa semelhança pode ser devido ao fato de que os primeiros protocolos recomendavam que a terapia inicial da AR após o uso de MMCDsc poderia ser realizada com um MMCDbio da classe anti-TNF, e após alguma falha, evento adverso ou alguma contraindicação, os pacientes poderiam usar um MMCDbio não anti-TNF. E em relação ao tofacitinibe, esse medicamento foi inserido nos sistemas de saúde posteriormente a todos os biológicos existentes (SMOLEN, *et al.*, 2010; BRASIL, 2013).

No estudo realizado por Machado *et al.* (2018) foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, tratados previamente com MTX e que inicialmente estavam em uso do primeiro medicamento para AR podendo ser o sintético convencional, biológico ou sintético alvo-específico (tofacitinibe). Ao contrário do estudo feito por Machado *et al.* (2018), no presente estudo não houve distinção dos participantes. Dessa forma pacientes virgens ou não de tratamento com um medicamento biológico ou sintético alvo-específico (tofacitinibe) foram incluídos na análise.

Foi observado, neste trabalho, que a maioria dos participantes eram mulheres, pardos, casados e possuíam mais de oito anos de estudo. A média de idade dos participantes foi de 53,9 anos e o tempo de diagnóstico da doença foi de 10,7 anos. Em estudos observacionais realizados no Brasil foram encontrados dados semelhantes, exceto para raça que predominou a branca para a maioria (CASTELAR-PINHEIRO *et al.*, 2018; GOMIDES *et al.*, 2020; GOMES, LINHARES, LERSCH; 2018; ZARDO, *et al.*, 2017; OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015). Em estudos internacionais o perfil dos participantes também foi semelhante (MACHADO-ALBA *et al.*, 2021; DARGHAM *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que entre os medicamentos mais utilizados da classe dos biológicos anti-TNF, a maioria dos pacientes utilizavam adalimumabe (213), seguido de etanercepte (130), golimumabe (79), certolizumabe pegol (52) e infliximabe (18). Em relação àqueles pacientes que utilizavam algum medicamento biológico não anti-TNF, o mais utilizado foi o abatacepte (46),

seguido de tocilizumabe (43) e rituximabe (16), e 60 pacientes estavam em uso de tofacitinibe. Uma possível explicação para uma maior frequência de pacientes que utilizaram um anti-TNF poderá ser a ordem de disponibilidade em que esses medicamentos foram incorporados no SUS, pois os primeiros medicamentos a estarem disponíveis no sistema público de saúde brasileiro foram os biológicos anti-TNF, posteriormente os biológicos não anti-TNF e por último os medicamentos sintéticos alvo-específico. (BRASIL, 2002, 2006, 2013b, 2017, 2020, 2021).

Grande parte dos participantes do estudo fazia uso de corticosteroides (68,3%) e 33,6% usava AINEs. Os corticosteroides são indicados para o controle da dor e do processo inflamatório articular, além de aliviar os sintomas antes do início da ação dos MMCD. É recomendado o uso em doses baixas pelo menor tempo possível, pois, podem causar efeitos colaterais quando utilizados em doses elevadas e por período prolongado. Os AINEs são utilizados para diminuir o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença. Eles podem ser empregados em casos de agudização da doença, e quando a atividade da doença não estiver controlada. Também se recomenda o uso desses medicamentos no PCDT da AR (MOTA *et al.*, 2012, 2018, BRASIL, 2021). No estudo realizado por Machado *et al.* (2018) verificaram um percentual de pacientes em uso desses medicamentos semelhante a esse estudo.

Em relação ao uso atual de medicamentos sintéticos convencionais, 75,3% dos participantes faziam uso associado de MMCDbio ou MMCDsae, esse dado foi semelhante no estudo realizado por Machado-Alba *et al.* (2021). Dados disponibilizados na literatura mostram que a associação de MMCDbio ou MMCDsae com um MMCDsc leva a melhor efetividade do tratamento da AR. No PCDT também se recomenda o uso de MMCDbio ou MMCDsae associado com MMCDsc, dando preferência ao MTX, para um melhor desempenho do tratamento (LEE *et al.*, 2008; SINGH *et al.*, 2015; BRASIL, 2021; FRAENKEL *et al.*, 2021).

Quanto ao uso prévio de medicamentos, foi observado que 626 (96,2%) pacientes utilizaram um MMCDsc. Esse achado é coerente com as informações encontradas no PCDT, pois recomenda-se que o tratamento inicial

da AR seja feito primeiramente com os MMCDsc. Em caso de falha da monoterapia inicial e após três meses de tratamento otimizado do medicamento usado, passa-se para troca simples de um MMCDsc ou a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDsc (BRASIL, 2021).

Nesse estudo também foi possível observar que 89 (84,8%) pacientes antes de iniciarem o tratamento com um MMCDbio não anti-TNF fizeram uso prévio de algum medicamento biológico. Uma possível explicação para esse achado poderá estar relacionado com as recomendações registradas no protocolo clínico inseridas no ano de 2013. Esse protocolo recomendava que após o uso de MMCDsc, o paciente poderia dar sequência do tratamento com um MMCDbio anti-TNF, e caso houvesse falha da terapia poderia fazer a troca por outro MMCDbio anti-TNF ou MMCDbio não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). E o uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico era reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF e, também, ao abatacepte e tocilizumabe.

É importante ressaltar que as recomendações do PCDT são seguidas pelos pareceristas que analisam os processos recebidos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Dessa forma, o fato de ter uma maior proporção de pacientes no grupo de MMCDbio não anti-TNF que estavam em uso prévio de medicamentos biológicos, pode ter impacto pelo próprio regramento do PCDT, pois como já dito anteriormente, um MMCDbio não anti-TNF obrigatoriamente era utilizado no tratamento da AR posteriormente a um MMCDbio anti-TNF, porque o protocolo recomendava o uso dos medicamentos biológicos não anti-TNF tardiamente. Atualmente, pode-se usar como medicamento de primeira escolha um MMCDbio ou MMCDsae, não necessitando mais aguardar o uso de MMCDbio anti-TNF e posteriormente um MMCDbio não anti-TNF. Porém, ainda o medicamento de última escolha é o rituximabe (BRASIL,2013; BRASIL,2021).

Os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae reduziram significativamente a atividade da doença medida pelo CDAI, e foi observada diferença estatisticamente significativa para remissão e atividade leve em seis meses de acompanhamento especificamente na proporção de pacientes que utilizaram um biológico anti-TNF quando comparado com um não anti-TNF.

Adicionalmente, foi observado melhora significativa da funcionalidade e qualidade de vida, com redução da média do HAQ, além do aumento da média do EQ-5D e VAS aos seis meses de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) para todos os grupos. Em ensaios clínicos e coortes também foram verificadas melhora significativa dos pacientes com AR em uso dos MMCDbio anti-TNF, não anti-TNF e MMCDsae, com redução da atividade da doença e melhora da funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes (COOMBS *et al.*, 2010; TANAKA *et al.*, 2011; AZEVEDO *et al.*, 2015; SANTOS 2015; VIANA, 2016; SINGH, *et al.*, 2017; SANTOS, 2019; STRANDE *et al.*, 2019; BOYADZIEVA *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2019, COHEN *et al.*, 2021).

Dos grupos avaliados no presente estudo, por meio da diferença das médias entre as medidas observadas no início e aos seis meses de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as medidas do CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS. No estudo realizado por Pappas *et al.* (2021) também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos biológico anti-TNF e não anti-TNF para CDAI, HAQ, EQ-5D. Nesse estudo, os medicamentos que pertenceram ao grupo não anti-TNF além dos biológicos foram: anakinra e tofacitinibe (PAPPAS *et al.*, 2021). Em outro estudo, que incluiu somente biológicos anti-TNF, também não foi observada diferença estatisticamente significativa para as medidas de qualidade de vida (EQ-5D e VAS) (BOYADZIEVA *et al.*, 2018).

Considerando os 657 participantes do presente estudo, 38,5% alcançaram a remissão ou atividade leve da doença usando um MMCDbio anti-TNF ou não anti-TNF e MMCDsae. Dessa forma mais da metade dos participantes permaneceram em atividade moderada ou alta. Uma possível hipótese de se explicar esse fato é ter incluído pacientes que estavam com um pior prognóstico, ou seja, aqueles participantes do estudo que estavam em um estado pior da atividade da doença. Esses pacientes estavam em uso de um segundo ou terceiro medicamento para o tratamento da AR, e estudos mostram que ter um pior prognóstico pode ser uma justificativa da dificuldade de alcançar uma melhor resposta clínica (FINCKH *et al.*, 2009; RAZA & FILER, 2015). No estudo realizado por Jorgensen *et al.* (2015) que incluiu somente medicamentos biológicos foi utilizado como instrumentos de medida de

efetividade o DAS 28 e ACR20, ACR50 e ACR70. As taxas brutas encontradas para o DAS 28 variaram em 0% e 27% para abatacepte e adalimumabe respectivamente, para remissão. Quanto avaliação da atividade leve da doença, o DAS 28 variou 27% para abatacepte e 67% para tocilizumabe. Para uma resposta ACR20 foi encontrada uma taxa de 67% para abatacepte e infliximabe, 90% para golimumabe; na análise de resposta ACR50, o resultado apresentado foi de 22% e 67% para tocilizumabe e certolizumabe pegol respectivamente. E por fim para a medida de resposta ACR70, para abatacepte e golimumabe foi demonstrado uma taxa de 0% e para certolizumabe pegol 33% de efetividade.

Adicionalmente, o principal desfecho analisado nesse estudo foi o CDAI que avaliou a atividade da doença, mas pode-se levar em consideração outras ferramentas importantes que avaliam a melhora clínica do paciente, como por exemplo o HAQ e o EQ-5D que são instrumentos importantes que auxiliam e avaliam a funcionalidade e a qualidade de vida nos pacientes (THE EUROQoL GROUP, 1990; BRUCE & FRIES, 2003).

Também deve ser considerado que os participantes iniciam o estudo com uma atividade da doença muito alta e ao longo do tempo a média observada pelo CDAI apresenta uma redução da atividade da doença, entretanto essa redução não é grande o suficiente para alcançar o nível de atividade leve ou o estado de remissão, o que foi demonstrado no presente estudo. Assim, houve a redução da média do CDAI de 26,95 para 18,11 no geral por grupo, demonstrando que os pacientes permanecem em estado moderado de atividade da doença.

Apesar deste estudo ter verificado que os pacientes permaneceram no estado moderado de atividade da doença, outros fatores podem ter sido levados em consideração para não haver a troca dos medicamentos, como por exemplo, a melhora da funcionalidade e da qualidade de vida. De acordo com outros estudos, apesar dos pacientes não atingirem a remissão ou atividade leve da doença, há melhora clinicamente significativa da funcionalidade e da qualidade de vida de pacientes com AR em uso dos MMCDbio e MMCDsae (EBERHARDT, SANDQVIST, GEBOREK, 2008; LAGNOCCO *et al.*, 2008;

BAZZANI *et al.*, 2009; SOLIMAN *et al.*, 2012; KONTODIMOPOULOS *et al.*, 2013; DASGUPTA *et al.*, 2014; JORGENSEN *et al.*, 2017; SINGH, *et al.*, 2017; LOMONTE *et al.*, 2018).

No presente estudo, o não uso de MMCDsc associado com MMCDbio ou MMCDsae foi um dos fatores preditores de efetividade encontrados. Na linha de base alguns pacientes não estavam em uso de MMCDsc com MMCDbio ou MMCDsae, dessa forma esses pacientes poderiam estar em melhor condição clínica para não fazer o uso associado desses medicamentos, porém este fato não quer dizer que os pacientes nunca tiveram necessidade de fazer a associação de MMCDsc com MMCDbio ou MMCDsae. Ao contrário do encontrado no estudo, os autores Ugarte-gil, Silvestre e Pons-estel, (2015) demonstraram que a terapia combinada foi associada a uma menor taxa de progressão da doença em comparação com a monoterapia.

Melhor funcionalidade medida pelo HAQ e melhor qualidade de vida medida pelo EQ-5D no início do tratamento também foram fatores preditores de efetividade encontrados nesse trabalho. O HAQ é considerado o padrão ouro para a avaliação da funcionalidade em pacientes com AR e está entre os mais fortes preditores de resultados de longo prazo, incluindo incapacidade para o trabalho e perda econômica (MASKA, L; ANDERSON, J.; MICHAUD, K., 2011). No tratamento da AR, a qualidade de vida é um resultado importante que deve ser considerado, pois os pacientes apresentam deficiência funcional com consequente redução da saúde física e mental. Pesquisas mostram que pacientes com AR têm uma baixa qualidade de vida comparados àquelas pessoas que não possuem a doença (ROMA *et al.*, 2014; KATCHAMART *et al.*, 2019).

Nesse estudo, também foi demonstrado que aqueles pacientes que tinham uma melhor funcionalidade e qualidade de vida no início do acompanhamento têm maiores chances de ter efetividade em seu tratamento, esse achado também foi demonstrado no estudo realizado por Santos (2019), entretanto, esse estudo incluiu somente medicamentos biológicos anti-TNF. Diante desse contexto, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce para alcançar melhores resultados no tratamento (FRAENKEL *et al.*, 2021).

Em relação a comparação dos grupos o uso de MMCDbio anti-TNF quando comparado com MMCDbio não anti-TNF também demonstrou ser fator preditor de efetividade pelo CDAI aos seis meses. Não foram encontrados estudos que observaram o MMCDbio anti-TNF como preditor de efetividade em relação aos MMCDbio não anti-TNF. É importante ressaltar que os primeiros protocolos recomendavam o uso de MMCDbio não anti-TNF somente em caso de falha terapêutica ou toxicidade de um MMCDbio anti-TNF. À medida que mais evidências científicas sobre esses medicamentos foram divulgadas, ocorreram atualizações no protocolo da AR e dessa forma esses medicamentos passaram a ser mais uma alternativa como tratamento de primeira escolha, exceto para o rituximabe, que ainda deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta, toxicidade ou falha terapêutica a todos os MMCDbio anti-TNF e ao abatacepte e tocilizumabe, bem como aos MMCDsae (BRASIL, 2021).

Após a realização da análise de sensibilidade pela diferença da média entre os grupos de medicamentos, foi demonstrado diferença estatisticamente significativa para o HAQ e o EQ-5D favorecendo o grupo anti-TNF em comparação com o grupo não anti-TNF. Uma hipótese para esse achado seria que pacientes que entraram na pesquisa em uso de MMCDbio anti-TNF podem ter entrado com uma atividade da doença mais baixa do que aqueles pacientes que utilizaram um MMCDbio não anti-TNF.

Nessa coorte, muitos pacientes que estavam em uso de algum dos medicamentos dos três grupos se queixaram principalmente de alopecia, reação no local de aplicação, cefaleia e náusea. Esses dois últimos foram encontrados no estudo realizado por Kremer *et al.* (2014) para tofacitinibe, além disso o aumento do colesterol e de creatinina sérica foram observados, o que não foi relatado pelos pacientes nesse estudo. Também foi observada a ocorrência de herpes zoster, principalmente naqueles pacientes que utilizaram tofacitinibe. Esse achado foi encontrado em ensaios clínicos randomizados e em revisão da literatura (WINTHROP, 2014; MOTA *et al.*, 2015a; CURTIS, BERNATSKY, WINTHROP, 2016).



Nesse estudo, nos três grupos estudados, foram observados casos de infecção como gripe, infecção urinária entre outros. Esse achado foi encontrado também em outros estudos (SINGH *et al.*, 2011; CAMARGO *et al.*,2019; NASH; LIM; MARABANI, 2021).

## 7 LIMITAÇÃO

Este estudo traz como principal limitação a heterogeneidade dos grupos na linha de base. Uma vez que não houve diferenciação de pacientes virgens de tratamento daqueles que utilizaram previamente um ou mais medicamentos biológicos ou tofacitinibe. Essas diferenças foram minimizadas realizando o pareamento das variáveis na linha de base. Além disso, neste estudo os pacientes foram inseridos à medida em que os medicamentos foram incorporados no PCDT, ou seja, a coleta dos dados foi realizada em períodos diferentes. Além disso, alguns desses pacientes já faziam uso do medicamento pela indústria farmacêutica antes de terem o processo de medicamento deferido pela SES, dessa forma o tempo de tratamento também pode ter algum impacto na análise, por isso foi definido que a primeira entrevista fosse realizada até 3 meses de uso do medicamento.

Outra limitação a ser considerada é o método de seleção dos participantes. Nele foram incluídos somente indivíduos que visitaram a farmácia da Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, ou seja, provavelmente alguns pacientes graves não foram inseridos nessa pesquisa, devido à alguma dificuldade de acesso, incluindo a acessibilidade geográfica, que é suprida por representante legal.

Apesar das limitações apresentadas vale ressaltar que o estudo foi realizado em condições reais demonstrando a importância de se avaliar a real efetividade clínica dos MMCDbio e MMCDsae.

## 8 CONCLUSÃO

A efetividade no tratamento com os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae em seis meses de acompanhamento foi demonstrada em 38,5% dos pacientes e verificou-se que os medicamentos foram capazes de reduzir a atividade da doença, melhorar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes com AR. Entretanto, foi possível observar que o percentual de pacientes que atingiram a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade da doença foi baixo.

Nesse sentido, tendo em vista o alto custo desses medicamentos para o SUS, ressalta-se a importância de monitorar o uso destes medicamentos na perspectiva de aumentar a efetividade clínica do tratamento da AR. Atualmente existem diversas opções de medicamentos biológicos e sintéticos alvo-específicos disponíveis para o tratamento da AR, e cabe aos reumatologistas avaliarem a melhor alternativa para o tratamento de cada paciente para, dessa forma, evitar gastos irracionais para o sistema público de saúde brasileiro.

Além disso, foi considerado como desfecho da atividade da doença somente o CDAI, mas este estudo aponta a necessidade de se considerar estudos complementares na qual se avalie a funcionalidade e a qualidade de vida como medida de efetividade da prática clínica em estudos de vida real, pois apesar da redução da média do CDAI do início em comparação com seis meses de acompanhamento, a maioria dos participantes permaneceram em atividade moderada da doença.

E por fim, pode-se concluir que os medicamentos foram bem tolerados e foi possível verificar que a herpes zoster foi mais prevalente naqueles pacientes que utilizaram um MMCDsae, o que foi demonstrado em outros estudos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRÃO, *et al.* O que os reumatologistas devem saber sobre as manifestações orofaciais de doenças reumáticas autoimunes. **Rev. Bras. Reumatol.**, São Paulo, v.56, n.5, p. 441-450, Set./out., 2016.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Boletim de farmacovigilância. Requisitos da OMS para um sistema nacional de farmacovigilância funcional.** n. 12, p. 1-13, Jul., 2020.

ALAMANOS, Y.; DROSOS, A.A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.**, v.4, n. 3, p.130-6, 2005.

ALETAHA, D.; SMOLEN J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol.**, v.23, supl. 39, p. 100-108, 2005.

ALETAHA D. *et al.* 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum.**, v. 69, n.9, p.1580-8, 2010.

ALETAHA D.; SMOLEN J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **JAMA, Clinical Review & Education.** v. 320, n. 13, p.1360-1372, 2018.

ALI, M.S. *et al.* Propensity Score Methods in Health Technology Assessment: Principles, Extended Applications, and Recent Advances. **Front Pharmacol.**, v. 10, p. 973, 2019.

ALPI, S.V. *et al.* Health-related quality of life, illness perception, happiness and negative emotions in rheumatoid arthritis patients. **Acta.colomb.psicol.**, v. 20, n. 1, p. 60-69, 2017.

ALVES, M. de F.T; CARVALHO, D.S.de; ALBUQUERQUE, G.S.C.de. Motivos para a não notificação de incidentes de segurança do paciente por profissionais de saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 24 n.8. p. 2895-2908, Ago., 2019.

ALVIM, M.M. *et al.* Eventos adversos por interações medicamentosas potenciais em unidade de terapia intensiva de um hospital de ensino. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva.** v. 27, n. 4, p 353-359, Dez., 2015.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, v.46, p.328-346, Fev., 2002.

ARNETT F.C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, p. 315-24,1988.

AZEVEDO, A.F.B. *et al.* Qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide em terapia biológica. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v.61, n. 2, p.126-131, 2015.

BASOW, D. Efetividade Clínica: A evolução da medicina baseada em evidência. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/profissional/sbn-cientifico/blog-cientifico/single-cientifica/news/efetividade-clinica-a-evolucao-da-medicina-baseada-em-evidencia/> publicado em 23/06/2016. Acesso em: 11 ago. 2021.

BAZZANI, C. *et al.* Anti-TNF $\alpha$  therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: Clinical outcomes. **Autoimmunity Reviews** v.8, p. 260–265, 2009.

BEHRENS, F. *et al.* Use of a “critical difference” statistical criterion improves the predictive utility of the Health Assessment Questionnaire-Disability Index score in patients with rheumatoid arthritis. **BMC Rheumatol.**, v. 3, n. 51, Dec., 2019.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. BRATS. **Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide**. ISSN 1983-7003, Ano VI, n.19, Set., 2012.

BOYADZIEVA, V.V. *et al.* Quality of life and cost study of rheumatoid arthritis therapy with biological medicine. **Frontiers in pharmacology**. v. 9, p. 797-794. 2018.

BRASIL. SENADO FEDERAL. **Constituição da República Federativa do Brasil**.1988.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. **Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências**. Brasília: Diário Oficial da União;1990.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Conselho Nacional de Saúde**. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Brasília,2004.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria-Executiva Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. **Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS**. Série A. Normas e Manuais Técnicos B. Brasília, 2009.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Decreto nº7646, de 21 de dezembro de 2011. **Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências**. Brasil, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº529, de 1º de abril de 2013. **Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP)**. Brasil, 2013a.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. **Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasil, 2013c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. Agência Nacional de vigilância sanitária. **Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente**. Brasília, 2014.

BRASIL. Portaria de consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. **Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde**. Brasil, 2017a.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Comissão Nacional de incorporação de tecnologias no sistema único de saúde. CONITEC**. Protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde. 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/pcdt-em-elaboracao>. Acesso em: 01 Dez. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 13, de 6 de janeiro de 2020. Altera o Título IV do Anexo XXVIII da Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de

28 de setembro de 2017. **Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)**. Brasil, 2020a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência nacional de vigilância sanitária. Diretoria colegiada. **Resolução de diretoria colegiada - RDC nº 406**, de 22 de julho de 2020. Brasil, 2020b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº14, de 31 de agosto de 2020. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil**. Brasil, 2020c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. **O que são protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT)?** Disponível em: <http://saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>. Acesso 13 setembro 2020. Brasil, 2020d.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº16, de 03 de setembro de 2021. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil**. Brasil, 2021.

BROOKS, R. EuroQol: The current state of play. **Health Policy**. v. 37, p.53-72, 1996

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

BRUCE, B.; FRIES, J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. **Journal of Rheumatology** v.30, n.1, p. 167 - 178, 2003.

CAMARGO, M.C. de. *et al.* Adverse events in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving long-term biological agents in a real-life setting. **Frontiers in Pharmacology**. v. 10, p. 965, Sep., 2019.

CASTELAR-PINHEIRO, G.da R. *et al.* The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. **Adv Rheumatol**. v. 58, n. 1, p. 9, Jun., 2018.

CHANG, M. *et al.* A large-scale rheumatoid arthritis genetic study identifies association at chromosome. **Library of Science**. v. 4, n. 6., 2008.

CHODANKAR, D. Introduction to real-world evidence studies. **Perspect Clin Res**. v. 12, n. 3, p. 171-174, Jul/sep., 2021.

CONSELHOS NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE - CONASS. **Programa nacional de segurança do paciente.** Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/acoes-e-programas/programa-nacional-de-seguranca-do-paciente-pnsp>. Acesso em: 22 mai. 2017.

COHEN, S.B. *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). **RMD Open**. v.7,n.2, p. 001673, 2021.

COOMBS, J.H. *et al.* Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann. Rheum. Dis**. v. 69, p. 413-416, 2010.

CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 50, n. 1, p. 31-43, Fev., 2010.

CURTIS, J.R.H, BERNATSKY, S., WINTHROP, K.L. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**. v. 75, n. 10, p. 1843-7, 2016.

DABÉS, C.G.S.; ALMEIDA, A.M.; ACURCIO, F.A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 31, nº 12, p. 2599-2609, Dez., 2015.

DARGHAM, S.R. *et al.* Epidemiology and treatment patterns of rheumatoid arthritis in a large cohort of Arab patients. **Plos One**. v.13, n.12, 2018.

DASGUPTA, B. *et al.* Patient and Physician Expectations of Add-On Treatment With Golimumab for Rheumatoid Arthritis: Relationships Between Expectations and Clinical and Quality of Life Outcomes. **Arthritis Care & Research** v.66, n.12, p.1799-1807, 2014.

DUARTE, E.; EBLE, L.J.; GARCIA, L.P. 30 anos do Sistema Único de Saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**. v. 27, n. 1, Mar., 2018.

EBERHARDT, K.; SANDQVIST, G., GEBOREK, P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol** v.37, p.109-112, 2008.

FERNANDES, V. *et al.* Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 51, n. 3, p. 220-30, 2011.



FINCKH,A. *et al.* Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. **Annals of Internal Medicine.** v.151, n.9, p 612–621, 2009.

FRAENKEL, L. *et al.* 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology.** v. 73, n. 7, p. 1108-1123, July., 2021.

FRANCISCO, *et al.* Incapacidade relacionada às atividades instrumentais de vida diária em idosos com doenças reumáticas. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia.** Rio de Janeiro, v.21, n.5, Set./out., 2018.

FRANCO-AGUIRRE, J.Q; ARIAS, J.C. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003-2013. **Iatreia.** v.28, n°2, p.109. 2015.

FRANSEN J.; VAN RIEL P.L.C.M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. **Clinical and Experimental Rheumatology.** v. 23, suppl. 39, p. S93-S99, 2005.

GOELDNER I. *et al.* Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. **Clin Rheumatol.** v. 30, n. 7, p. 975-980, 2011.

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

GOMES, R.K.S.; LINHARES, A.C.de; Lersch, L.S. Prevalence and factors associated with diagnosis of early rheumatoid arthritis in the south of Brazil. **Advances in rheumatology,** v. 58, n. 1, p.35-35, Out., 2018.

GOMIDES, A.P.M. *et al.* Real-life data of survival and reasons for discontinuation of biological disease-modifying drugs 'in' rheumatoid arthritis. **International Journal of Clinical Pharmacy.** v:43, p.737-742, 2020.

GORDIS, L. Epidemiologia. **Thieme Revinter.** 5°Ed.2017.

GWINNUTT, J.M *et al.* Baseline patient reported outcomes are more consistent predictors of long-term functional disability than laboratory, imaging or joint count data in patients with early inflammatory arthritis: A systematic review. **Semin Arthritis Rheum.,** v.48, n. 3, p. 384-398, 2018.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. **Promoção do uso seguro de medicamentos biológicos.** Boletim ISMP Brasil. v. 9, n. 5, 2020.

INSTITUTO PARA PRÁTICAS SEGURAS NO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS. ISMP. **Eventos Adversos**. Disponível em: <https://www.ismpbrasil.org/site/faq/>. Acesso em: 17 mar. 2021.

JIANG X, *et al.* To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? **Arthritis Rheumatol.**, v.67, p.352-62. 2015.

JORGENSEN, T.S. *et al.* EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. **Plos One**. v.12, n. 2, 2017.

KATCHAMART, W. *et al.* Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. **BMC Rheumatol.**, v. 3, n. 34, Aug., 2019.

KONTODIMOPOULOS, N. *et al.* Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients. **Eur J Health Econ**. v.14, p.307-314, 2013.

KREMER, J.M. *et al.* The Safety and Efficacy of a JAK Inhibitor in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatism**. v. 60, n. 7, p. 1895–1905, July., 2009.

LAGNOCCO, A. M., *et al.* Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. **Clin Rheumatol** v.27, p.491-496, 2008.

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

LEE, E.B *et.al.* Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in patients from the Asia-Pacific region: Post-hoc analyses of pooled clinical study data. **Int J Rheum Dis**. v.22, n.6, p.1094-1106, 2019.

LEE, Y.H. *et al.* Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. **Rheumatol Int**. v. 28, p. 553-559, 2008.

LIMA, E. DA S. *et al.* Translation, cultural adaptation and reproducibility of the Oxford Shoulder Score questionnaire for Brazil, among patients with rheumatoid arthritis. **Sao Paulo Medical Journal**. v. 134, n. 1, p. 40 – 46, Fev., 2016.

LINDE L., *et al.* What factors influence the health status of patients with rheumatoid arthritis measured by the SF-12v2 Health Survey and the Health Assessment Questionnaire? **J Rheumatol**. v.36, p.2183-9, 2009.

LOMONTE, A.B.V. *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis Pooled efficacy and safety analyses. **Medicine**. v. 97, n.31, p e11609, 2018.

MACHADO, M. A de A. *et al.* Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. **Arthritis Res Ther.**, v. 20, n. 60, 2018.

MACHADO-ALBA, J.E. *et al.* Use of healthcare resources in a cohort of rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs or tofacitinibe. **Clinical Rheumatology**. v. 40, p.1273-1281, 2021.

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

MASKA, L; ANDERSON, J.; MICHAUD, K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis. Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). **Arthritis Care Res (Hoboken)**. V.63, Suppl. 11, p. S4-S13, 2011.

MOTA L.M.H.d., *et al.* Relatório distinto dos sorotipos do fator reumatoide na avaliação seriada de pacientes com artrite reumatoide inicial. **Rev. Bras. Reumatol**, v.49, p. 223-235, 2009.

MOTA, L.M.H.d., LAURINDO, I. M. M., NETO, L. L. d. S. Artrite reumatoide inicial - conceitos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n.2, p 227-229, 2010.

MOTA, L. M. H. d., *et al.* Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev. Bras. Reumatol**. v.52, n. 2, p. 152-174, 2012.

MOTA, L. M. H. d., *et al.* Diretrizes para o diagnóstico da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol**. v. 53, n. 2, p. 141-157, 2013.

MOTA, L.M.H.d., *et al.* Artigo de revisão Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Rev. Bras. de Reumatol.**, v. 55, n. 3, p.281-309, 2015a.

MOTA,L. M.H.d., *et al.* Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. V. 55, n. 6, p. 512-521, 2015b.

MOTA, L.M.H. d., KAKEHASI, A.M., GOMIDES, A.P.M. *et al.* 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Adv Rheumatol.** v. 58, n. 2, p.2018.

MOTA, D.M.; VIGO, Á.; KUCHENBECKER, R.de.S. Recomendação de códigos da CID-10 para vigilância de reações adversas e intoxicações a medicamentos. **Ciência & saúde coletiva.** Rio de Janeiro, v.23, n.9, Sept., 2018.

NASH, P.; LIM, I.; MARABANI,M. A comparison of Janus kinase inhibitor safety in rheumatoid arthritis. **Int. J Rheum Dis.** v. 24, Suppl. 1, p.3-14, 2021.

OLIVEIRA JUNIOR, H.A.d. *et al.* Profile of patients with rheumatic diseases undergoing treatment with anti-TNF agents in the Brazilian Public Health System (SUS), Belo Horizonte - MG. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** V.51, nº 3,p 709 - 719, Set., 2015.

OLIVEIRA JUNIOR, H.A.de. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos - uma coorte prospectiva. Tese de doutorado. Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance. **Safety Monitoring of medicinal products**, 48 p, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Chronic Rheumatic Conditions. Rheumatoid arthritis.** Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>/. Acesso em: 01 abr. 2020.

PAPPAS, D.A. *et al.* Comparative effectiveness of first-line tumor necrosis factor inhibitor versus non-tumor necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. **Ann Rheum Dis.**v. 80, p. 96-102, 2021.

PAYAKACHAT, N.; ALI, M.M; TILFORD, J.M. Can The EQ-5D Detect Meaningful Change? A Systematic Review. **Pharmacoeconomics.** v. 33, n. 11, p. 1137-1154, Nov., 2015.

PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatoide – por que e como empregá-los. **Rev. Bras. de Reumatol.**, v.47, n.5, 2007.

POPE,J. *et al.* Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. **Adv Ther.** v. 37, n. 5, p. 2356-2372. Apr., 2020.

RAZA, K.; FILER, A. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid

- arthritis:dose it ever close? **Ann Rheum Dis.** v. 74, n.5, p.793-794, 2015.
- RIBAS, S. A. *et al.* Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 56, n. 5, p.406-413, 2016.
- ROMA, I. *et al.* Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. **Revista brasileira de reumatologia.** v. 54, n. 4, p. 279-286, 2014.
- SANTOS, J.B.d. Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide. Dissertação de metrado. **Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica.** Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, 2015.
- SANTOS, J.B.d. Uso dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide no sistema único de saúde: uma análise epidemiológica e econômica. Tese de doutorado. **Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica.** Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, 2019.
- SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 376, p. 1094-1108, 2010.
- SENNA E.R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**; v. 31, n. 3, p. 594-7, 2004.
- SINGH, J.A. *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). **Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews.** v. 22, n. 8, p. 47, 2011.
- SINGH, J.A. *et al.* American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res.** v. 68, p. 1-25, 2015.
- SINGH, J.A., *et al.* Biologic or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). **Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews.** v. 5, 2017.
- SOLIMAN,M.M. *et al.* Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Care & Research.** v. 64, n.8, p 1108-1115, 2012.
- SMOLEN,J.S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis.** Jun 1; v.69, n.6, p. 964-975, 2010.

SMOLEN, J.S, *et al.* Rheumatoid arthritis. **Nat Rev Dis Primers.** v 4, 2018.

SMOLEN, J.S; ALETAHA, D.; MCINNES, I.B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 388, p. 2023-2038. 2016.

SOUSA, L.A.O. de. *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública.** v. 34, n. 4, 2018.

STRANDE, V. *et al.* Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. **RMD Open.** v. 5, 2019.

TANAKA, Y. *et al.* Tofacitinib Study I. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. **Arthritis Care Res.**, v. 63, p.1150-1158. 2011.

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

UGARTE-GIL, M.F.; SILVESTRE, A.M.R.; PONS-ESTEL, B.A. Access to an optimal treatment. Current situation. **Clin Rheumatol.**, v.34, Suppl. 1, p. S59-S66, 2015.

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

VALIM, J.M. d. L. *et al.* Switching biological therapies in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. **Future Sci OA.** v. 5, n. 1, 2019.

VIANA, B.A. Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais. Dissertação de mestrado. **Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica.** Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, 2016.

WINTHROP, K.L. *et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheumatol.**, v. 66, n. 10, p.2675-84, 2014.

ZARDO, B.Q *et al.* Perfil epidemiológico dos portadores de artrite reumatoide em um hospital terciário de Curitiba-PR. **Rev. Bras. de Reumatol.**, v. 57, Suppl. 1, p. S30-S31, 2017.

ZERBINI, C.A.F. *et al.* Biologic therapies and bone loss in rheumatoid arthritis on behalf of the IOF Chronic Inflammation and Bone Structure (CIBS) Working

Group, N.E. **Osteop Internat.**, v. 28, n. 2, p. 429-446, 2017.

## ANEXO A - FORMULÁRIO DE PESQUISA



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe, abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe, tofacitinibe e secuquinumabe 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"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></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										
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"/> 104-ginasial incompleto <input type="radio"/> 107-colegial completo <input type="radio"/> 102-primário incompleto <input type="radio"/> 105-ginasial completo <input type="radio"/> 108-superior incompleto <input type="radio"/> 103-primário completo <input type="radio"/> 106-colegial 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:										

# 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
13U - Abatacepte	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
13V - Certolizumabe pegol	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
13W - Golimumabe	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
13X - Tocilizumabe	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
13Y - Tofacitinibe	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
13Z - Secuquinumabe	<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 - Ibufrofeno	<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 - Meloxican	<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

**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**

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

**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:	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"/> -falha primária	<input type="radio"/> 2-falha secundária	<input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN

### 24 Comorbidades

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

### 25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

#### Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

#### 25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 \_\_\_\_\_ 10 Aval (0-10)  
 Sem atividade Atividade máxima

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

0 \_\_\_\_\_ 10 Aval (0-10)  
 Sem Atividade atividade máxima

#### 25E-Escala de dor

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

### 26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

26A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?		
0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	<input type="text"/>

26B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?		
0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	<input type="text"/>

26C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?		
0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	<input type="text"/>

26D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?		
0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	<input type="text"/>

26E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?		
0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	<input type="text"/>

26F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?					
0	30 min	1h	1h30	2h	Aval (0-10)
					<input type="text"/>

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente		
0	10	Aval (0-10)
Sem atividade	Atividade máxima	<input type="text"/>

Referência SAMPAIO-BARROS, P.D., AZEVEDO, V.F., BONFIGLIOLI, R. et al. Consenso Brasileiro de Espondilartropatias Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriática Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. Rev Bras Reumatol, v. 47, n.4, p. 233-242, jul/ago, 2007.

### 27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade

Você é capaz de

	Semqualquer	Comalguma	Com muita	Incapazdefazer
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				
<input type="checkbox"/> 27U1-Assento do vaso mais alto	<input type="checkbox"/> 27U4-Barras de apoio no chuveiro	<input type="checkbox"/> 27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)		
<input type="checkbox"/> 27U2-Banco no chuveiro	<input type="checkbox"/> 27U5-Objetos com cabo longo para alcance	<input type="checkbox"/> 27U7 Outros (especificar)		
<input type="checkbox"/> 27U3-Abridor de potes				
27V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS				
<input type="checkbox"/> 27V1-Higiene	<input type="checkbox"/> 27V3-Alcançar objetos			
<input type="checkbox"/> 27V2-Pegar e abrir objetos	<input type="checkbox"/> 27V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas			



### 28-EQ-5D

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

#### 28A-Mobilidade

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

#### 28B-Cuidados Pessoais

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

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

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

#### 28D- Dor/Mal Estar

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

#### 28E-Ansiedade/Depressão

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

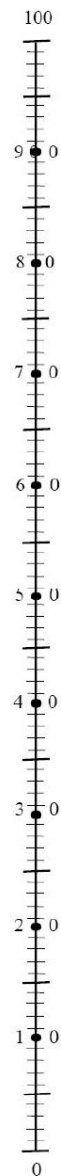
#### 28F-

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

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

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável



### 30 - Avaliação da pele - artrite psoriática

30A- Possui lesões ativas na pele?

- 1 - Sim
- 2 - Não
- 9 - IGN

30B- Se possui, houve melhora das lesões?

- 1 - Sim
- 2 - Não
- 9 - IGN

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

34N - Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
34O - Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
34P - Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
34Q - Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
34R - Outros	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
34S - Especificar:			<input type="radio"/> 8-NA

### 35-Troca de Medicamento

35- Se houve troca de medicamento, especificar o motivo da troca:	<input type="radio"/> falha primária	<input type="radio"/> falha secundária	<input type="radio"/> 3-eventos adversos	<input type="radio"/> 8-NA	<input type="radio"/> 9-IGN
35A- Se houve troca de medicamento, especificar qual o novo medicamento:				<input type="radio"/> 8-NA	

### 36-Eventos Adversos

36A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36GA- Especificar:			<input type="radio"/> 8-NA
36H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36N-Dispnéia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36O-Doença desmielinizante	<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**

36P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AB-Herpes zoster	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AS-Peritonite	<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**

36AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim	<input type="radio"/> 2-não	<input type="radio"/> 9-IGN
36BF-Especificar:			<input type="radio"/> 8-NA

## 37-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

## Avaliação Médica

37A-Direita					37B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
37A1-Ombro	0	1	0	1	37B1-Ombro	0	1	0	1
37A2-Cotovelo	0	1	0	1	37B2-Cotovelo	0	1	0	1
37A3-Punho	0	1	0	1	37B3-Punho	0	1	0	1
37A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	37B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
37A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	37B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
37A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	37B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
37A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	37B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
37A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	37B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
37A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	37B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
37A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	37B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
37A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	37B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
37A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	37B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
37A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	37B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
37A14-Joelho	0	1	0	1	37B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

## 37C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

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

## 37D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

## 37E-Escala de dor

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

### 38-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

38A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0	10	Aval (0-10)
Nenhum	Intenso	

38B- 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	

38C-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	

38D-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	

38E-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	

38F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

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

38G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

Referência SAMPAIO-BARROS, P.D., AZEVEDO, V.F., BONFIGLIOLI, R. et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriática Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. Rev Bras Reumatol, v. 47, n.4, p. 233-242, jul/ago, 2007.

### 39-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
<b>Você é capaz de</b>				
39A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
39B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
39C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
39D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
39E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
39F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
39G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
39H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
39I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
39J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
39K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
39L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
39M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
39N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
39O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
39P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
39Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
39R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
39S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
39T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3
39U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades				
<input type="radio"/> 39U1-Assento do vaso mais alto	<input type="radio"/> 39U4-Barras de apoio no chuveiro	<input type="radio"/> 39U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)		
<input type="radio"/> 39U2-Banco no chuveiro	<input type="radio"/> 39U5-Objetos com cabo longo para alcance	<input type="radio"/> 39U7 Outros (especificar)		
<input type="radio"/> 39U3-Abridor de potes				
39V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS				
<input type="radio"/> 39V1-Higiene	<input type="radio"/> 39V3-Alcançar objetos			
<input type="radio"/> 39V2-Pegar e abrir objetos	<input type="radio"/> 39V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas			

## 40-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.**

## 40A-Mobilidade

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

## 40B-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)

## 40C-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

## 40D- Dor/Mal Estar

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

## 40E-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)

## 40F-

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



#### 42 - Avaliação da pele - artrite psoriática

42A- Possui lesões ativas na pele?

- 1 - Sim
- 2 - Não
- 8 - IGN

42B- Se possui, houve melhora das lesões?

- 1 - Sim
- 2 - Não
- 8 - IGN



ANEXO





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

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Projeto

aprovado pelo Comitê de Ética - ETIC 0069.0.203.000-11)

**AValiação de Efetividade e Segurança dos Anticorpos Monoclonais Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Rituximabe, Abatacepte, Certolizumabe Pegol, Golimumabe, Tocilizumabe, Tofacitinibe e Secuquinumabe Utilizados no Tratamento da Artrite Reumatóide, Artrite Psoriática e Espondilite Anquilosante em Minas Gerais**

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso dos agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe, abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe, tofacitinibe e secuquinumabe 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.

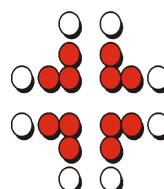
\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

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 B - Manual da pesquisa de campo



**GPES**  
Grupo de Pesquisa em  
Economia da Saúde - UFMG

## MANUAL

**Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe, abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe, tofacitinibe e secuquinumabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, 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 reumatoide, 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 reumatoide, 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 reumatoide, 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 reumatoide, 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 sociodemográficas
- 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 sociodemográficas

#### 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 reumatoide, 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 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, 19e31**

### **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, marque “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)**

- 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 reumatoide 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 <sub>Ç</sub> MD(0-10)
Sem Atividade	
Atividade máxima	

- 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 DÇ <sub>MD</sub> (0-10)
Sem Atividade atividade máxima	

- 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 e-mail **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 cetoadicose. 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 a 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 (sanguíneos) 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 dissecção 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 frequentes e relevantes: hemiparesia/hemiplegia, hemihipoestesia, afasia, disartria, apraxia; distúrbio do campo visual; diminuição do nível e consciência e/ou desorientação; diplopia, tontura, ataxia, nistagmo; cefaleia 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 consequências 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 - Hemiplegia 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 frequentemente 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 sobrevivência. 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 frequentes as de vértebras, fêmur e antebraço. Estas têm grande importância na sociedade brasileira considerando o seu envelhecimento progressivo com graves consequências 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 pelos 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 pelos 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 reumatoide 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- Cefaleia**

É o termo médico para dor de cabeça. A cefaleia 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 penicilinases-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- Diarreia**

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 frequentemente 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 *coirão* 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 microrganismos 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 microrganismos. 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).

#### **AK- 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- Linfopenia**

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 sequelas 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, sepse 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 glândlios linfáticos (escrófulo), os intestinos, os rins e o sistema nervoso. A tuberculose miliar consiste num alastramento da infecção 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 esôfago 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 infecção 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 C - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG**

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

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

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

**DECISÃO**

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

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

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

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

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

## **ANEXO D - Artigo: Efetividade clínica dos medicamentos biológicos e sintético alvo-específico no tratamento da artrite reumatoide**

### **Resumo**

**Objetivo:** avaliar a efetividade clínica dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos e sintético alvo-específico no tratamento da artrite reumatoide em pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais. **Metodologia:** Este estudo de coorte prospectivo incluiu pacientes que estavam em tratamento com MMCD biológicos anti-TNF, MMCD biológicos não anti-TNF e MMCD sintético alvo-específico. Nesse estudo o principal desfecho avaliado foi a efetividade pelo Índice de Atividade da Doença Clínica (CDAI). **Resultados:** Do total de 657 pacientes, 253 (38,5%) atingiram remissão ou atividade leve da doença e 404 (61,5%) permaneceram em atividade moderada a alta. **Conclusão:** Este estudo de vida real demonstrou que os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae foram capazes de reduzir a atividade da doença.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide. Biológico anti-TNF. Biológico não anti-TNF. Sintético alvo-específico.

### **Introdução**

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica e crônica que leva à deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e osso. Suas principais manifestações clínicas são: rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade das articulações [1].

A doença afeta as mulheres entre duas e três vezes mais que os homens. Também apresenta piores manifestações clínicas nas mulheres e sua incidência aumenta com a idade [2]. O histórico familiar pode aumentar o risco de desenvolver a doença de três a cinco vezes [3,4].

No Brasil, existem poucos estudos de prevalência, mas de acordo com estudo realizado em Minas Gerais no ano de 2004, a prevalência estimada foi de 0,46%. Outro estudo multicêntrico, realizado em 1993, verificou que a prevalência da doença em adultos variou de 0,2% a 1% nas macrorregiões brasileiras [5,6,7].

O diagnóstico e o tratamento precoce são essenciais para o manejo adequado da AR, podendo

evitar ou retardar a progressão do dano articular dos pacientes [8,9].

O tratamento dos pacientes com AR depende da atividade e gravidade da doença, variando de acordo com as características individuais e com a resposta aos regimes de tratamento anteriores [10,11].

Com o avanço no conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença, nos últimos anos, houve um aumento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença [12].

O tratamento farmacológico no sistema público de saúde do Brasil inclui os anti-inflamatórios não esteroidal (AINE), glicocorticoides e os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), podendo estes ser sintéticos convencionais (MMCDsc), biológicos (MMCDbio) ou sintético alvo-específico (MMCDsae).

Como alternativa terapêutica de MMCDbio foram incluídos os medicamentos adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe que agem inibindo o fator de necrose tumoral (anti-TNF); e os MMCDbio abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, agem respectivamente, bloqueando a coestimulação de células T; depletando células B e inibindo receptor da interleucina 6 (não anti-TNF) [13]. . Quanto aos MMCDsae o primeiro medicamento incluído no sistema público de saúde brasileiro no ano de 2017 foi o tofacitinibe que inibe as enzimas Janus Quinase especificamente JAK 1 e JAK 3 [14]. .

Apesar da introdução dos MMCDbio e MMCDsae no sistema de saúde brasileiro ser um grande avanço na terapia da AR, por possibilitar o acesso à um maior número de alternativas terapêuticas, eles contribuíram para o aumento dos gastos público de saúde [15,16]. Por serem medicamentos de custo elevado, o processo contínuo de avaliação dessas tecnologias em saúde é importante, uma vez que informações fidedignas orientam os profissionais de saúde e usuários em relação à segurança, aos benefícios e custos dos tratamentos [17].

Nesse contexto, o presente estudo pretende contribuir para o conhecimento e desenvolvimento de políticas públicas, avaliando principalmente a atividade da doença dos pacientes em uso destes medicamentos para o tratamento da AR.

## **Materiais e métodos**

### **Tipo de estudo**

Trata-se de uma coorte concorrente aberta realizada no período de março de 2011 a agosto de 2021.

### **Critérios de inclusão**

Pacientes maiores de 18 anos diagnosticados com AR classificados segundo critérios do American College of Rheumatology (ACR) e/ou American College of Rheumatology/*European League Against Rheumatism* ACR/EULAR (2010), que foram tratados com MMCDbio ou MMCDsae. A data da primeira dispensação dos MMCDbio ou MMCDsae foi definida como o primeiro dia de inclusão na coorte, porém a inclusão de pacientes que haviam usado os medicamentos por um período máximo de 3 meses foi permitido. A coorte foi iniciada em março de 2011 e os pacientes foram acompanhados durante 6 meses de tratamento.

### **Coleta de dados**

Foi elaborado um questionário para a coleta de dados sociodemográficos e clínicos dos participantes da pesquisa.

Os dados foram coletados na farmácia do Sistema Único de Saúde na cidade de Belo Horizonte e as entrevistas foram realizadas, por alunos de graduação e pós-graduação do curso de Farmácia da UFMG, previamente treinados. A primeira entrevista foi realizada no início do tratamento e a segunda após seis meses da utilização do medicamento.

Por meio das entrevistas realizadas foram coletadas informações sobre as características sociodemográficas (sexo, idade, raça, escolaridade e estado civil) e clínicas (tempo da doença, comorbidades, uso prévio e atual de medicamentos). Também foram coletadas no início e após

6 meses de tratamento informações sobre a atividade da doença, medida pelo Índice de Atividade da Doença Clínica (CDAI), a funcionalidade pelo Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), e a qualidade de vida foi avaliada por meio de do formulário, European Quality de Life Five-Dimensions (EQ-5D) e pela escala visual analógica (VAS).

Para a avaliação da atividade da doença por meio do CDAI, os medicamentos foram considerados efetivos quando o paciente atingisse o estado de remissão ou baixa atividade da doença (0 a 10), e não efetivos quando permanecessem em atividade moderada ou alta (>10-76) após seis meses de acompanhamento [18].

Na avaliação da funcionalidade, pacientes que alcançaram escores de HAQ entre 0 e 1 foram considerados em nível de incapacidade leve a moderada, quando estavam entre 1 e 2 se enquadravam em uma incapacidade moderada a intensa e quando obtinham um resultado de HAQ entre 2 e 3 foram considerados em nível de incapacidade intensa a muito intensa, esses foram os pontos de corte considerados para a funcionalidade [19].

E em relação ao EQ-5D e VAS, valores maiores ou iguais a 0,6 e 60, respectivamente, foram considerados como ponto de corte para avaliar melhor qualidade de vida.

Os grupos farmacológicos incluídos nesse estudo foram divididos por classe de medicamento da seguinte forma: MMCDbio anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), MMCDbio não anti-TNF (abatcepte, rituximabe e tocilizumabe) e MMCDsae (tofacitinibe).

Para avaliar a segurança dos medicamentos incluídos nas três classes, os pacientes relatavam em 6 meses de acompanhamento a presença ou ausência de algum evento adverso.

### **Análise estatística**

Foi feita a descrição das variáveis utilizadas neste estudo. As variáveis categóricas foram apresentadas por meio da distribuição da frequência e as variáveis contínuas por meio de média e desvio padrão.

O teste qui-quadrado de Pearson foi utilizado para as variáveis categóricas e a ANOVA, com

teste de Tukey para comparações múltiplas, para as variáveis contínuas.

Para avaliar se houve melhora da atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida após o uso dos medicamentos, foram comparadas as médias do início do tratamento e após seis meses de acompanhamento, por meio do teste T pareado para cada grupo.

Foi utilizado modelo de regressão logística para verificar os preditores de efetividade entre as variáveis sociodemográficas e clínicas. Variáveis com  $p < 0,20$  na análise univariada foram incluídas na análise multivariável. Variáveis com  $p < 0,05$  permaneceram no modelo final.

Para as análises estatísticas foi utilizado o Software SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) versão 22.

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

## **Resultados**

Um total de 657 pacientes estavam em tratamento com algum medicamento (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe ou tofacitinibe) para AR. Desses, 492 (74,9%) pacientes utilizaram MMCDbio anti-TNF, 105 (16,0%) utilizaram MMCDbio não anti-TNF, e 60 (9,1%) utilizaram MMCDsae.

A idade média foi de 53,9 anos (desvio padrão DP 12,8) e a média do tempo de diagnóstico da doença foi de 10,7 anos (DP 9,7). A maioria eram mulheres (89,3%), pardos (43,9%), casados ou em união estável (56,1%) e possuíam mais de 8 anos de escolaridade (65,1%). Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os três grupos para as variáveis idade, duração da doença e sexo no início do acompanhamento (Tabela 1).

Adicionalmente, 68,3% dos indivíduos estavam em uso atual de glicocorticoides, 33,6% em uso de AINEs, e 75,3% em uso de MMCDsc associado ao medicamento biológico. Quanto ao uso prévio de medicamentos, 96,2% e 33,6% relataram uso de MMCDsc e MMCDbio, respectivamente. Ao avaliar o uso prévio e atual de medicamentos, foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para o uso prévio de MMCDbio, e uso atual de

glicocorticosteroide, AINE, MMCDsc (Tabela 2).

Ao analisar as medidas clínicas basais dos pacientes em uso de MMCDbio e MMCDsae, foi observado que no geral o CDAI e HAQ estavam aumentados no início do estudo, e o EQ-5D e VAS estavam reduzidos. Além disso, no geral foi observada diferença estatisticamente significativa em todas as medidas clínicas (CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS) analisadas (Tabela 3).

Quanto a média das medidas clínicas por grupo, os pacientes apresentaram melhora após seis meses de uso dos MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae. Observou-se que houve a redução da média do CDAI de 26,95 (DP 17,57) para 18,11 (DP 16,01), indicando a redução da atividade da doença. Para o HAQ, houve a redução da média de 1,47 (DP 0,70) para 1,18 (DP 0,76), mostrando que houve uma melhora na capacidade funcional dos pacientes para o desempenho das atividades cotidianas (Tabela 4).

No EQ-5D e VAS, foi observado que houve o aumento das médias, de 0,60 (DP 0,19) para 0,69 (DP 0,20), e 60,96 (DP 20,50) para 70,48 (DP 19,72), respectivamente, indicando uma melhora da qualidade de vida dos pacientes. Para os três grupos de medicamentos, em todas as medidas avaliadas, foi observada diferença estatisticamente significativa na comparação entre o início do uso e em 6 meses de acompanhamento (Tabela 4).

Ao realizar a comparação entre os grupos, por meio da diferença das médias entre as medidas observadas no início e aos seis meses de tratamento, não foram observadas diferença estatisticamente significativa entre os grupos para CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS (Tabela 5).

Nesse estudo, também foi feito uma análise comparativa entre os medicamentos. Deste modo, quando comparados os nove medicamentos (adalimumabe, certolizumabe pegol etanercepte, golimumabe, infliximabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe e tofacitinibe), oito destes apresentaram redução estatisticamente significativa (valor-p < 0,05) nas médias do CDAI e HAQ-DI em 6 meses de acompanhamento, com exceção do infliximabe para o desfecho CDAI (p=0,617). Além disso, com relação à qualidade de vida, todos os medicamentos apresentaram diferenças estatisticamente significativas, com exceção do rituximabe (EQ-5D p=0,133, VAS p=0,385) e tocilizumabe (VAS p=0,113) (Tabela 6).

Ao comparar os nove medicamentos por meio da diferença das médias, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os medicamentos para nenhum desfecho avaliado (Tabela 7).

Aos seis meses de tratamento com os MMCDbio e MMCDsae, os eventos adversos mais comuns no geral foram: alopecia (18,4%), reação no local de aplicação (15,8%), cefaleia (15,2%) e náusea (11,9%). Também foram observados vários casos de infecção, incluindo gripe (10,8%), infecção urinária (9,3%), infecção do trato respiratório (8,0%) e infecção fúngica (1,8%). Além disso, a herpes zoster foi mais prevalente para o grupo de pacientes que estavam em tratamento com o MMCDsae (13,3 %) (Tabela 8).

O tratamento foi considerado efetivo em 253 (38,5%) deles, sendo que 207 (42,1%), 25 (23,8%) e 21 (35,0%) alcançaram a remissão ou atividade leve da doença usando um MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae, respectivamente (Figura 1). No geral, 404 (61,5%) pacientes estavam em atividade da doença moderada ou alta após seis meses de acompanhamento. Nos três grupos farmacológicos, foram observadas diferenças estatisticamente significativas na proporção de indivíduos que alcançou a efetividade do tratamento ( $p=0,002$ ). Essa diferença foi identificada entre os grupos MMCDbio anti-TNF e MMCDbio não anti-TNF ( $p=0,001$ ). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre MMCDbio anti-TNF e MMCDsae ( $p=0,293$ ), e MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae ( $p=0,123$ ).

### **Preditores de efetividade**

Ao analisar a relação entre as variáveis sociodemográficas e clínicas da linha de base com os resultados de efetividade em seis meses de acompanhamento foi possível observar, na análise univariada, que houve diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) para as características de sexo, comorbidades, uso de corticosteroides e AINE, uso prévio de medicamento biológico, uso atual de medicamento biológico anti-TNF, biológico não anti-TNF e sintético alvo-específico, HAQ, EQ-5D e VAS. Adicionalmente nas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa foi possível observar que o tratamento foi mais efetivo em pacientes do sexo masculino, naqueles que não tinham comorbidades; nos participantes do estudo que não estavam em uso de corticosteroides, AINE, MMCDsc associado e o não uso



prévio de medicamento biológico. Entre os três grupos de medicamento, o uso atual de MMCDbio anti-TNF foi o grupo mais efetivo na análise, e, os pacientes que se encontravam em um nível de incapacidade leve a moderada ou seja, um menor HAQ e que apresentaram uma melhor qualidade de vida (EQ-5D e VAS) o tratamento foi mais efetivo (Tabela 9).

Na análise multivariável, os fatores preditores de efetividade pelo CDAI aos seis meses foram o não uso de MMCDsc, melhor funcionalidade e qualidade de vida no início do acompanhamento e o uso de MMCDbio anti-TNF, quando comparado com MMCDbio não anti-TNF (Tabela 10).

## **Discussão**

Um total de 657 pacientes participaram do estudo e completaram seis meses de tratamento 74,9% utilizaram um MMCDbio anti-TNF, 16,0% utilizaram um MMCDbio não anti-TNF, e 9,1% estavam em tratamento com MMCDsae.

A maioria dos participantes eram mulheres, pardos, casados e possuíam mais de oito anos de estudo. A média de idade dos participantes foi de 53,9 anos e o tempo de diagnóstico da doença foi de 10,7 anos. Em estudos observacionais realizados no Brasil foram encontrados dados semelhantes, exceto para raça que predominou a branca para a maioria [20,21,22,23,24].

Em estudos internacionais o perfil dos participantes também foi semelhante [25,26].

Grande parte dos participantes do estudo fazia uso de corticosteroides e AINEs. Esse resultado também foi semelhante a literatura [27].

Quanto ao uso prévio de medicamentos, foi observado que 626 (96,2%) pacientes utilizaram um MMCDsc. Esse achado é coerente com as informações encontradas no PCDT, pois recomenda-se que o tratamento inicial da AR seja feito primeiramente com os MMCDsc. Em caso de falha da monoterapia inicial e após três meses de tratamento otimizado do medicamento usado, passa-se para troca simples de um MMCDsc ou a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDsc [7].

Nesse estudo também foi possível observar que 89 (84,8%) pacientes antes de iniciarem o

tratamento com um MMCDbio não anti-TNF fizeram uso prévio de algum medicamento biológico. Uma possível explicação para esse achado poderá estar relacionado com as recomendações registradas no protocolo clínico inseridas no ano de 2013. Esse protocolo recomendava que após o uso de MMCDsc, o paciente poderia dar sequência do tratamento com um MMCDbio anti-TNF, e caso houvesse falha da terapia poderia fazer a troca por outro MMCDbio anti-TNF ou MMCDbio não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). E o uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico era reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF e, também, ao abatacepte e tocilizumabe.

É importante ressaltar que as recomendações do PCDT são seguidas pelos pareceristas que analisam os processos recebidos pela Secretaria Estadual de Estado de Saúde de Minas Gerais. Dessa forma, o fato de ter uma maior proporção de pacientes no grupo de MMCDbio não anti-TNF que estavam em uso prévio de medicamentos biológicos, pode ter impacto pelo próprio regramento do PCDT, pois o uso de um MMCDbio não anti-TNF obrigatoriamente era utilizado no tratamento posteriormente a um MMCDbio anti-TNF, porque o protocolo recomendava o uso dos medicamentos biológicos não anti-TNF tardiamente. Atualmente, pode-se usar como medicamento de primeira escolha um MMCDbio ou MMCDsae, não necessitando mais aguardar o uso de MMCDbio anti-TNF e posteriormente um MMCDbio não anti-TNF. Porém, ainda o medicamento de última escolha é o rituximabe [2,28].

Os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae reduziram significativamente a atividade da doença medida pelo CDAI, e foi observada diferença estatisticamente significativa para remissão e atividade leve em seis meses de acompanhamento especificamente na proporção de pacientes que utilizaram um biológico anti-TNF quando comparado com um não anti-TNF. Adicionalmente, foi observado melhora significativa da funcionalidade e qualidade de vida, com redução da média do HAQ, além do aumento da média do EQ-5D e VAS aos seis meses de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) para todos os grupos. Em ensaios clínicos e coortes também foram verificadas melhora significativa dos pacientes com AR em uso dos MMCDbio anti-TNF, não anti-TNF e MMCDsae, com redução da atividade da doença e melhora da funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes [29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39].

Dos grupos avaliados no presente estudo, por meio da diferença das médias entre as medidas observadas no início e aos seis meses de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as medidas do CDAI, HAQ, EQ-5D e VAS. Em outro estudo também não foram observadas diferenças significativas entre os grupos biológico anti-TNF e não anti-TNF para CDAI, HAQ, EQ-5D. Nesse estudo, os medicamentos que pertenceram ao grupo não anti-TNF além dos biológicos foram: anakinra e tofacitinibe [40]. Em outro estudo, que incluiu somente biológicos anti-TNF, também não foi observada diferença estatisticamente significativa para as medidas de qualidade de vida (EQ-5D e VAS) [37].

Adicionalmente, o principal desfecho analisado foi o CDAI que avaliou a atividade da doença, mas pode-se levar em consideração outras ferramentas importantes que avaliam a melhora clínica do paciente, como por exemplo o HAQ e o EQ-5D que são instrumentos importantes que auxiliam e avaliam a funcionalidade e a qualidade de vida nos pacientes [19,43].

Também deve ser considerado que os participantes iniciam com uma atividade da doença muito alta e ao longo do tempo a média observada pelo CDAI apresenta uma redução da atividade da doença, entretanto essa redução não é grande o suficiente para alcançar o nível de atividade leve ou o estado de remissão, o que foi demonstrado no presente estudo. Assim, houve a redução da média do CDAI de 26,95 para 18,11, demonstrando que os pacientes permanecem em estado moderado de atividade da doença. Apesar deste estudo ter verificado que os pacientes permaneceram no estado moderado de atividade da doença, outros fatores podem ter sido levados em consideração para não haver a troca dos medicamentos, como por exemplo, a melhora da funcionalidade e da qualidade de vida. De acordo com outros estudos, apesar dos pacientes não atingirem a remissão ou atividade leve da doença, há melhora clinicamente significativa da funcionalidade e da qualidade de vida de pacientes com AR em uso dos MMCDbio e MMCDsae ([34,44, 45,46,47,48,49,50,51].

No presente estudo, o não uso de MMCDsc associado com MMCDbio ou MMCDsae foi um dos fatores preditores de efetividade encontrados. Na linha de base alguns pacientes não estavam em uso de MMCDsc com MMCDbio ou MMCDsae, dessa forma esses pacientes poderiam estar em melhor condição clínica para não fazer o uso associado desses medicamentos, porém

este fato não quer dizer que os pacientes nunca tiveram necessidade de fazer a associação de MMCDsc com MMCDbio ou MMCDsae. Ao contrário do encontrado no estudo, outros autores demonstraram que a terapia combinada foi associada a uma menor taxa de progressão da doença em comparação com a monoterapia [35].

Além disso, foi demonstrado que aqueles pacientes que tinham uma melhor funcionalidade e qualidade de vida no início do acompanhamento têm maiores chances de ter efetividade em seu tratamento, esse achado também foi demonstrado em outro estudo, entretanto, esse estudo incluiu somente medicamentos biológicos anti-TNF [52]. Diante desse contexto, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce para alcançar melhores resultados no tratamento [53].

Em relação a comparação dos grupos o uso de MMCDbio anti-TNF quando comparado com MMCDbio não anti-TNF também demonstrou ser fator preditor de efetividade pelo CDAI aos seis meses.

Nessa coorte, muitos pacientes queixaram principalmente de alopecia, reação no local de aplicação, cefaleia e náusea. Também foi observada a ocorrência de herpes zoster, principalmente naqueles pacientes que utilizaram tofacitinibe. Esse achado foi encontrado em ensaios clínicos randomizados e em revisão da literatura [54,55,56]. Além desses eventos adversos, foram observados casos de infecção como gripe, infecção urinária entre outros. Esse achado foi encontrado também em outros estudos [57,58,59].

### **Limitação**

Este estudo traz como principal limitação a heterogeneidade dos grupos na linha de base. Uma vez que não houve diferenciação de pacientes virgens de tratamento daqueles que utilizaram previamente um ou mais medicamentos biológicos ou tofacitinibe. Além disso, os pacientes foram inseridos à medida em que os medicamentos foram incorporados no PCDT, ou seja, a coleta dos dados foi realizada em períodos diferentes, mas todos os pacientes foram acompanhados por seis meses.

Outra limitação a ser considerada é o método de seleção dos participantes. Nele foram incluídos somente indivíduos que visitaram a farmácia da Superintendência Regional de Saúde

de Belo Horizonte, ou seja, provavelmente alguns pacientes graves não foram inseridos nessa pesquisa, devido à alguma dificuldade de acesso, incluindo a acessibilidade geográfica, que é suprida por representante legal.

Apesar das limitações apresentadas vale ressaltar que o estudo foi realizado em condições reais demonstrando a importância de se avaliar a real efetividade clínica dos MMCDbio e MMCDsae.

## **CONCLUSÃO**

A efetividade no tratamento com os MMCDbio anti-TNF, MMCDbio não anti-TNF e MMCDsae em seis meses de acompanhamento foi demonstrada em 38,5% dos pacientes e verificou-se que os medicamentos foram capazes de reduzir a atividade da doença, melhorar a funcionalidade e qualidade de vida dos pacientes com AR. Entretanto, foi possível observar que o percentual de pacientes que atingiram a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade da doença foi baixo.

Nesse sentido, tendo em vista o alto custo desses medicamentos para o SUS, ressalta-se a importância de monitorar o uso destes medicamentos na perspectiva de aumentar a efetividade clínica do tratamento da AR. Atualmente existem diversas opções de medicamentos biológicos e sintéticos alvo-específicos disponíveis para o tratamento da AR e cabe aos reumatologistas avaliarem a melhor alternativa para o tratamento de cada paciente para, dessa forma, evitar gastos irracionais para o sistema público de saúde brasileiro.

E por fim, pode-se concluir que os medicamentos foram bem tolerados e foi possível verificar que a herpes zoster foi mais prevalente naqueles pacientes que utilizaram um MMCDsae.

**Legendas de figuras/tabelas:**

Tabela 1 - Características basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae

Características	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
<b>Idade, média ± DP anos</b>	53,9 (12,8)	53,0 (12,6)	54,9 (13,3)	59,4 (11,8)	0,001*	0,340	0,001*	0,073
<b>Duração da doença, média (DP anos)</b>	10,7 (9,7)	9,6 (8,9)	13,2 (9,7)	15,1 (13,4)	<0,001*	0,001*	<0,001*	0,465
<b>Sexo</b>								
Mulheres n (%)	587 (89,3)	434 (88,2)	101 (96,2)	52 (86,7)	0,043*	0,015*	0,728	0,023*
Homens n (%)	70 (10,7)	58 (11,8)	4 (3,8)	8 (13,3)				
<b>Raça</b>								
Pardo	286 (43,9)	205 (41,9)	53 (52,0)	28 (46,7)	0,095	0,127	0,200	0,038*
Branco	271 (41,6)	211 (43,1)	31 (30,4)	29 (48,3)				
Preto	78 (12,0)	61 (12,5)	15 (14,7)	2 (3,3)				
Outros	16 (2,5)	12 (2,5)	3 (2,9)	1 (1,7)				
<b>Estado civil</b>								
Solteiros n (%)	286 (43,9)	216 (44,3)	49 (47,1)	23 (38,3)	0,550	0,595	0,382	0,275
Casados n (%)	366 (56,1)	272 (55,7)	55 (52,9)	37 (61,7)				
<b>Escolaridade</b>								
Até oito anos n (%)	228 (34,9)	161 (33,0)	45 (42,9)	22 (36,7)	0,150	0,054	0,569	0,436
Após oito anos n (%)	425 (65,1)	327 (67,0)	60 (57,1)	38 (63,3)				
<b>Comorbidades</b>								
Nenhuma	175 (26,6)	136 (27,6)	26 (24,8)	13 (21,7)	0,563	0,522	0,357	0,882
Uma	172 (26,2)	133 (27,0)	25 (23,8)	14 (23,3)				
Mais de duas	310 (47,2)	223 (45,3)	54 (51,4)	33 (55,0)				

\*Valor-p: <0,05. DP: Desvio Padrão. MMCDbio.anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae.

Tabela 2 - Dados clínicos basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae

Medicamentos	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
<b>Medicamento prévio</b>								
MMCDsc n (%)	626 (96,2)	468 (96,3)	102 (97,1)	56 (93,3)	0,450	0,671	0,271	0,243
MMCDbio n (%)	219 (33,6)	100 (20,5)	89 (84,8)	30 (50,0)	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Medicação atual</b>								
Corticosteroide n (%)	449 (68,3)	331 (67,3)	86 (81,9)	32 (53,3)	<0,001*	0,003*	0,032*	<0,001*
AINE n (%)	221 (33,6)	170 (34,6)	42 (40,0)	9 (15,0)	0,003*	0,290*	0,002*	0,001*
MMCDsc n (%)	495 (75,3)	377 (76,6)	68 (64,8)	50 (83,3)	0,012*	0,011*	0,241	0,011*
Adalimumabe n (%)	213 (32,4)	213 (43,3)	-	-	-	-	-	-
Etanercepte n (%)	130 (19,8)	130 (26,4)	-	-	-	-	-	-
Golimumabe n (%)	79 (12,0)	79 (16,0)	-	-	-	-	-	-
Certolizumabe n (%)	52 (7,9)	52 (10,6)	-	-	-	-	-	-
Infliximabe n (%)	18 (2,7)	18 (3,7)	-	-	-	-	-	-
Abatacepte n (%)	46 (7,0)	-	46 (43,8)	-	-	-	-	-
Tocilizumabe n (%)	43 (6,5)	-	43 (41,0)	-	-	-	-	-
Rituximabe n (%)	16 (2,4)	-	16 (15,2)	-	-	-	-	-
Tofacitinibe n (%)	60 (9,1)	-	-	60 (9,1)	-	-	-	-

Valor-p: <0,05. MMCDsc: Medicamento modificador do curso da doença sintético convencional. MMCDbio: Medicamento modificador do curso da doença biológico. AINE: Anti-inflamatório não esteroideal. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae.



**Tabela 3 - Medidas clínicas basais dos pacientes em uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae**

Medidas clínicas	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)	Valor-p	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
CDAI início (DP)	26,95 (17,56)	25,55 (16,87)	34,09 (18,88)	25,95 (17,91)	<0,001*	<0,001*	0,983	0,011*
HAQ início (DP)	1,47 (0,70)	1,44 (0,69)	1,64 (0,67)	1,47 (0,76)	0,023*	0,017*	0,889	0,322
EQ-5D início (DP)	0,60 (0,19)	0,60 (0,19)	0,57 (0,18)	0,65 (0,22)	0,029*	0,413	0,080	0,022*
VAS início (DP)	60,96 (20,50)	60,59 (20,50)	59,31 (21,57)	66,82 (17,68)	0,057*	0,830	0,068	0,061

\*Valor-p: <0,05. DP: Desvio Padrão. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment. EQ-5D: EuroQol Five Dimensions. VAS: visual analogic scale.

**Tabela 4 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento por grupo de medicamento**

Variável	Total (657)	MMCDbio anti-TNF (492)	MMCDbio não anti-TNF (105)	MMCDsae (60)
CDAI início (DP)	26,95 (17,57)	25,55 (16,88)	34,09 (18,88)	25,95 (17,91)
CDAI 6 meses (DP)	18,11 (16,01)	16,81 (15,25)	24,13 (18,05)	18,17 (16,21)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HAQ início (DP)	1,47 (0,70)	1,43 (0,69)	1,64 (0,67)	1,48 (0,76)
HAQ 6 meses (DP)	1,18 (0,76)	1,11 (0,75)	1,46 (0,75)	1,28 (0,81)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
EQ-5D início (DP)	0,60 (0,19)	0,60 (0,19)	0,57 (0,18)	0,65 (0,22)
EQ-5D 6 meses (DP)	0,69 (0,20)	0,70 (0,19)	0,63 (0,19)	0,74 (0,24)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
VAS início (DP)	60,96 (20,50)	60,59 (20,50)	59,31 (21,57)	66,82 (17,68)
VAS 6 meses (DP)	70,48 (19,72)	71,05 (19,94)	67,31 (19,31)	71,28 (18,38)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,008	< 0,001

\*Valor-p: teste t pareado, início comparando com seis meses de tratamento, <0,05. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; VAS: visual analogic scale.

**Tabela 5 - Diferença da média para as medidas clínicas por grupo de medicamento**

Variável	Total 657	MMCDbio anti-TNF 492	MMCDbio não anti-TNF 105	MMCDsae 60	Valor-p <sub>1</sub>	Valor-p <sub>2</sub>	Valor-p <sub>3</sub>
*CDAI início - 6 meses	8,84 (15,91)	8,74 (15,36)	9,96 (18,68)	7,78 (15,26)	0,753	0,901	0,676
*HAQ início - 6 meses	0,29 (0,59)	0,32 (0,60)	0,18 (0,49)	0,20 (0,61)	0,062	0,256	0,985
*EQ-5D início - 6 meses	0,09 (0,19)	0,09 (0,18)	0,06 (0,19)	0,08 (0,20)	0,110	0,728	0,766
*VAS início - 6 meses	9,52 (22,35)	10,46 (22,24)	8,00 (24,98)	4,46 (17,34)	0,561	0,122	0,591

\*Valor-p: <0,05. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, rituximabe e tocilizumabe. MMCDsae: Tofacitinibe. Valor-p<sub>1</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDbio não anti-TNF. Valor-p<sub>2</sub>: MMCDbio anti-TNF x MMCDsae. Valor-p<sub>3</sub>: MMCDbio não anti-TNF x MMCDsae. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; VAS: visual analogic scale

**Tabela 6 - Média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes por medicamento**

Variável	ADA (213)	ETA (130)	GOL (79)	CERT (52)	IFX (18)	ABA (46)	TOC (43)	RTX (16)	TOFA (60)
CDAI início	23,63 (15,67)	27,83 (17,58)	26,51 (19,08)	25,85 (16,49)	26,64 (15,54)	31,19 (17,82)	36,59 (21,29)	35,67 (14,26)	25,95 (17,91)
CDAI 6 meses	14,88 (14,06)	18,07 (16,08)	18,70 (16,68)	18,30 (16,29)	17,97 (11,50)	21,84 (17,40)	24,82 (18,66)	28,82 (18,26)	18,17 (16,21)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,617	< 0,001	0,005	0,038	< 0,001
HAQ início	1,38 (0,69)	1,51 (0,67)	1,46 (0,73)	1,40 (0,72)	1,51 (0,69)	1,53 (0,65)	1,77 (0,65)	1,62 (0,76)	1,48 (0,76)
HAQ 6 meses	1,02 (0,72)	1,16 (0,78)	1,26 (0,77)	1,10 (0,75)	1,21 (0,66)	1,44 (0,75)	1,48 (0,78)	1,46 (0,74)	1,28 (0,81)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,014	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
EQ-5D início	0,61 (0,19)	0,58 (0,19)	0,62 (0,18)	0,61 (0,21)	0,60 (0,22)	0,58 (0,19)	0,57 (0,19)	0,58 (0,16)	0,65 (0,22)
EQ-5D 6 meses	0,71 (0,19)	0,69 (0,20)	0,67 (0,19)	0,71 (0,18)	0,69 (0,20)	0,62 (0,21)	0,65 (0,18)	0,61 (0,15)	0,74 (0,24)
*Valor-p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,015	< 0,001	0,004	0,133	< 0,001
VAS início	61,75 (18,91)	58,73 (21,63)	61,65 (21,35)	60,40 (21,43)	56,33 (24,42)	60,48 (21,99)	58,47 (23,17)	58,25 (16,28)	66,82 (17,68)
VAS 6 meses	71,62 (18,04)	69,27 (22,89)	72,48 (18,87)	70,92 (20,46)	71,33 (22,82)	63,61 (20,52)	70,05 (19,60)	70,63 (13,14)	71,28 (18,38)
*Valor-p	< 0,001	0,008	< 0,001	0,005	0,042	0,043	0,113	0,385	< 0,001

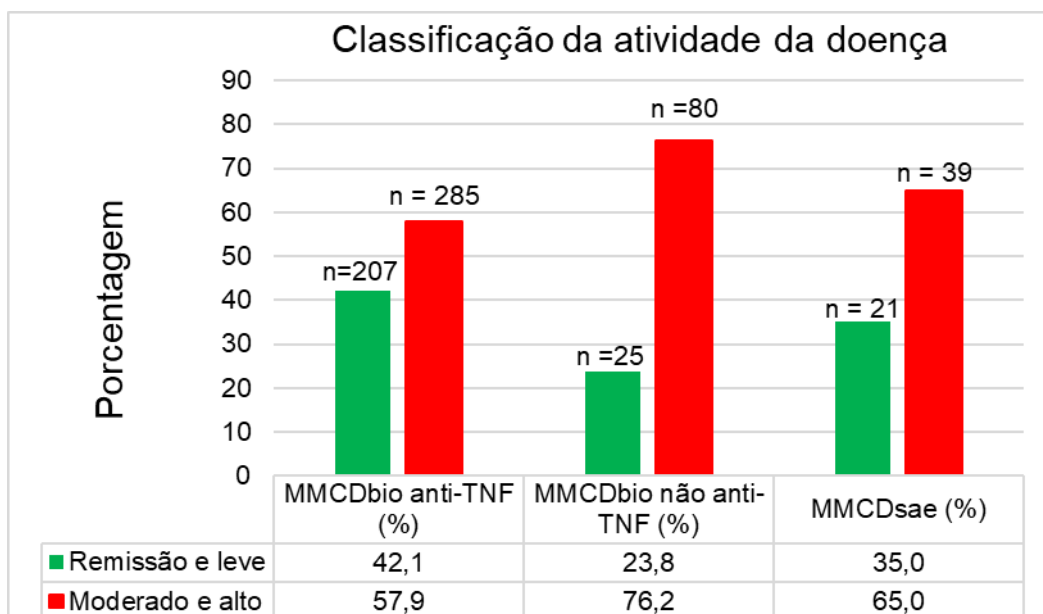
\*Valor-p: teste t pareado, início comparando com seis meses de tratamento, <0,05. ADA: Adalimumabe. ETA: Etanercepte. GOL: Golimumabe. CERT: Certolizumabe. IFX: Infliximabe. ABA: Abatacepte. TOC: Tocilizumabe. RTX: Rituximabe. TOFA: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; VAS: visual analogic scale.

**Tabela 7 - Diferença da média das medidas clínicas no início e após seis meses de acompanhamento dos pacientes - por medicamento**

Variável	ADA (213)	ETA (130)	GOL (79)	CERT (52)	IFX (18)	ABA (46)	TOC (43)	RTX (16)	TOFA (60)	Geral (657)	Valor-p (ANOVA)
*CDAI (início - 6 meses)	8,75 (14,48)	9,76 (17,09)	7,81 (16,02)	7,54 (12,38)	8,67 (18,12)	9,34 (16,69)	11,78 (21,54)	6,85 (16,27)	7,78 (15,26)	8,84 (15,92)	0,926
*HAQ (início - 6 meses)	0,36 (0,63)	0,35 (0,66)	0,20 (0,48)	0,30 (0,48)	0,30 (0,63)	0,09 (0,53)	0,28 (0,49)	0,16 (0,39)	0,20 (0,61)	0,29 (0,59)	0,089
*EQ-5D (início - 6 meses)	0,10 (0,18)	0,11 (0,19)	0,05 (0,17)	0,10 (0,18)	0,09 (0,19)	0,04 (0,19)	0,08 (0,20)	0,03 (0,17)	0,08 (0,20)	0,09 (0,19)	0,221
*VAS (início - 6 meses)	9,87 (21,18)	10,54 (24,11)	10,83 (21,14)	10,52 (23,26)	15,00 (24,04)	3,13 (25,19)	11,58 (26,42)	12,38 (18,39)	4,46 (17,34)	9,52 (22,34)	0,323

\*Teste t pareado. ADA: Adalimumabe. ETA: Etanercepte. GOL: Golimumabe. CERT: Certolizumabe. IFX: Infliximabe. ABA: Abatacepte. TOC: Tocilizumabe. RTX: Rituximabe. TOFA: Tofacitinibe. CDAI: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; VAS: visual analogic scale. ANOVA: Análise de variância.

**Figura 1 - Proporção de pacientes que alcançaram ou não a efetividade do tratamento com uso de MMCDbio anti-TNF e não anti-TNF, e MMCDsae**



**Tabela 8 - Eventos adversos relatados pelos pacientes em seis meses de acompanhamento**

<b>Eventos Adversos</b>	<b>Total (657)</b>	<b>MMCDbio Anti-TNF (492)</b>	<b>MMCDbio Não anti-TNF (105)</b>	<b>MMCDsae (60)</b>
Alopecia n (%)	121 (18,4)	83 (16,9)	26 (24,8)	12 (20,0)
Reação no local de aplicação n (%)	104 (15,8)	99 (20,1)	5 (4,8)	-
Cefaleia n (%)	100 (15,2)	69 (14,0)	25 (23,8)	6 (10,0)
Náusea n (%)	78 (11,9)	57 (11,6)	13 (12,4)	8 (13,3)
Gripe n (%)	71 (10,8)	61 (12,4)	7 (6,7)	3 (5,0)
Astenia n (%)	64 (9,7)	55 (11,2)	9 (8,6)	0 (0,0)
Infecção urinária n (%)	61 (9,3)	50 (10,2)	7 (6,7)	4 (6,7)
Infecção do trato respiratório superior/sinusite n (%)	49 (7,5)	36 (7,3)	11 (10,5)	2 (3,3)
Prurido n (%)	45 (6,8)	37 (7,5)	4 (3,8)	4 (6,7)
Hipertensão n (%)	40 (6,1)	31 (6,3)	7 (6,7)	2 (3,3)
Rash cutâneo n (%)	27 (4,1)	24 (4,9)	2 (1,9)	1 (1,7)
Diarreia n (%)	26 (4,0)	21 (4,3)	2 (1,9)	3 (5,0)
Febre n (%)	19 (2,9)	14 (2,8)	4 (3,8)	1 (1,7)
Herpes Zoster n (%)	17 (2,6)	5 (1,0)	4 (3,8)	8 (13,3)
Urticária n (%)	16 (2,4)	14 (2,8)	2 (1,9)	0 (0,0)
Rinite alérgica n (%)	15 (2,3)	12 (2,4)	1 (1,0)	2 (3,3)
Dor abdominal superior n (%)	13 (2,0)	11 (2,2)	2 (1,9)	0 (0,0)
Dor lombar n (%)	13 (2,0)	8 (1,6)	4 (3,8)	1 (1,7)
Infecção fúngica n (%)	12 (1,8)	11 (2,2)	1 (1,0)	0 (0,0)
Enxaqueca n (%)	11 (1,7)	7 (1,4)	2 (1,9)	2 (3,3)
Hipercolesterolemia n (%)	11 (1,7)	8 (1,6)	2 (1,9)	1 (1,7)
Artralgia n (%)	9 (1,4)	3 (0,6)	6 (5,7)	0 (0,0)
Osteoporose n (%)	6 (0,9)	3 (0,6)	1 (1,0)	2 (3,3)
Epistaxe n (%)	6 (0,9)	6 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronquite/asma n (%)	4 (0,6)	1 (0,2)	2 (1,9)	1 (1,7)
Hipotensão n (%)	4 (0,6)	0 (0,0)	3 (2,9)	1 (1,7)
Dispepsia n (%)	4 (0,6)	4 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fratura óssea n (%)	3 (0,5)	2 (0,4)	0 (0,0)	1 (1,7)
Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia n (%)	3 (0,5)	1 (0,2)	1 (1,0)	1 (1,7)
Pielonefrite n (%)	3 (0,5)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Celulite n (%)	2 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colelitíase n (%)	2 (0,3)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe. MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, tocilizumabe, rituximabe. MMCDsae: tofacitinibe.

**Tabela 9 - Preditores de efetividade em seis meses de acompanhamento - análise univariada**

<b>Univariada</b>				
<b>Características basais</b>	<b>n</b>	<b>Não efetivo n (%)</b>	<b>Efectivo n (%)</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Sexo</b>				
<i>Feminino</i>	587	376 (64,1)	211 (35,9)	<0,001*
<i>Masculino</i>	70	28 (40,0)	42 (60,0)	
<b>Raça</b>				
Pardo	286	188 (65,7)	98 (34,3)	0,214
Branco	271	155 (57,2)	116 (42,8)	
Preto	78	46 (59,0)	32 (41,0)	
Outros	16	10 (62,5)	6 (37,5)	
<b>Estado Civil</b>				
Casados	364	230 (63,2)	134 (36,8)	0,241
Solteiro	288	169 (58,7)	119 (41,3)	
<b>Escolaridade</b>				
≤ 8 anos	226	147 (65,0)	79 (35,0)	0,155
> 8 anos	423	251 (59,3)	172 (40,7)	
<b>Idade</b>				
≤ 54 anos	326	198 (60,7)	128 (39,3)	0,693
> 54 anos	331	206 (62,2)	125 (37,8)	
<b>Duração da doença</b>				
≤ 10 anos	410	248 (60,5)	162 (39,5)	0,496
> 10 anos	247	156 (63,2)	91 (36,8)	
<b>Comorbidades</b>				
Nenhuma	175	89 (50,9)	86 (49,1)	<0,001*
Um	172	102 (59,3)	70 (40,7)	
Mais de duas	310	213 (68,7)	97 (31,3)	
<b>Corticosteroides</b>				
Sim	449	293 (65,3)	156 (34,7)	0,004*
Não	208	111 (53,4)	97 (46,6)	
<b>AINEs</b>				
Sim	221	150 (67,9)	71 (32,1)	0,017*
Não	436	254 (58,3)	182 (41,7)	
<b>MMCDsc</b>				
Sim	495	314 (63,4)	181 (36,6)	0,074
Não	162	90 (55,6)	72 (44,4)	



**Tabela 9 - Preditores de efetividade em seis meses de acompanhamento - análise univariada (continuação)**

Univariada				
Características basais	n	Não efetivo n (%)	Efectivo n (%)	Valor-p
<b>MMCDsc prévio</b>				
Sim	626	387 (61,8)	239 (38,2)	0,854
Não	25	15 (60,0)	10 (40,0)	
<b>MMCDbio prévio</b>				
Sim	219	151 (68,9)	68 (31,1)	0,005*
Não	433	250 (57,7)	183 (42,3)	
<b>Tratamento atual</b>				
MMCDbio anti-TNF	492	285 (57,9)	207 (42,1)	0,002*
MMCDbio não anti-TNF	105	80 (76,2)	25 (23,8)	
MMCDsae	60	39 (65,0)	21 (35,0)	
<b>HAQ-DI</b>				
0 - 1	180	74 (41,1)	106 (58,9)	<0,001*
> 1 - 2	329	220 (66,9)	109 (33,1)	
> 2 - 3	148	110 (74,3)	38 (25,7)	
<b>EQ-5D</b>				
≤ 0,6	372	260 (69,9)	112 (30,1)	<0,001*
> 0,6	285	144 (50,5)	141 (49,5)	
<b>VAS</b>				
≤ 60	346	235 (67,9)	111 (32,1)	<0,001*
> 60	311	169 (54,3)	142 (45,7)	

Variables with p-value <0.20 presented in the univariate analysis were included in the multivariate analysis. \*P-value<0.05 NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs. scDMARD: disease-modifying antirheumatic drugs conventional synthetic. bDMARD: biological disease-modifying antirheumatic drugs. tsDMARD: target-specific disease-modifying antirheumatic drugs. *HAQ-DI*: Health Questionnaire Assessment Disability Index; *Eq-5D*: EuroQol 5 Dimensions; *VAS*: Visual Analogic Scale

**Tabela 10 - Características basais preditoras de efetividade em seis meses - análise multivariável**

Características Basais	Multivariável		
	OR	95% CI	Valor p
<b>Uso de MMCDsc</b>			
Sim	1		
Não	1,495	1,019-2,193	0,040
<b>HAQ</b>			
0 – 1	1		
> 1 – 2	0,407	0,269-0,614	<0,001
> 2 – 3	0,336	0,195-0,578	<0,001
<b>Uso atual de medicamentos</b>			
MMCDbio anti-TNF	1		
MMCDbio não anti-TNF	0,413	0,249-0,686	0,001
MMCDsae	0,686	0,380-1,238	0,211
<b>EQ-5D</b>			
≤ 0,6	1		
> 0,6	1,540	1,053-2,252	0,026

\*p<0,05 MMCD: medicamento modificador do curso da doença. MMCDsc: Medicamentos modificador do curso da doença sintético convencional. MMCDbio anti-TNF: adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe; MMCDbio não anti-TNF: abatacepte, tocilizumabe, rituximabe; MMCDsae: tofacitinibe; CDAl: Clinical Disease Activity Index. HAQ: Health Questionnaire Assessment; EQ-5D: EuroQol Five Dimensions; VAS: visual analogic scale.

**Referências:**

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358(9285), 903–911 (2001).
2. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. Brasil (2021).
3. Goeldner I, Skare TL, de Messias Reason IT, Nishihara RM, Silva MB, da Rosa Utiyama SR *et al.* Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. *Clin Rheumatol.* 30(7), 975-980 (2011).
4. Jiang X, Frisell T, Askling J, Karlson EW, Klareskog L, Alfredsson L *et al.* To what extent is the familial risk of rheumatoid arthritis explained by established rheumatoid arthritis risk factors? *Arthritis Rheumatol.* 67, 352-362 (2015).
5. Marques-neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol.* 33, 169-173 (1993).
6. Senna ER, De Barros AL, Silva EO *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 31, 594-597 (2004).
7. Dabés, CGS, Almeida A.M, Acurcio FA. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública.* 31(12), 2599-2609 (2015).
8. Mota LMHda, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB *et al.* Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 52(2), 152-174 (2012).
9. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA, Clinical Review & Education.* 320(13), 1360-1372 (2018).
10. Boletim brasileiro de avaliação de tecnologias em saúde. BRATS. Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide. ISSN 1983-7003, Ano VI, (19) (2012).
11. BRASIL. Ministério da saúde. Portaria Conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Revoga a Portaria nº 996/SAS/MS, de 30 de setembro de 2015. Brasil (2017).
12. Mota LMHda, Kakehasi AM, Duarte ALBP, Gomides APM, Boris A, Brenol CV *et al.* 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Adv Rheumatol.* 58(2), (2018).
13. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 388, 2023-2038. (2016).
14. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y *et al.* Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 37(5), 2356-2372 (2020).
15. Gomes, RKS, Pires FA, Nobre MRC, Marchi MFdeS, Rickli JCK. Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Rev. Bras. Reumatol.* 57(3), 204-209 (2017).

16. Mota LMHda, Cruz BA, Albuquerque CPde, Gonçalves DP, Laurindo IMM, Pereira IA *et al.* Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 55(6), 512-521 (2015).
17. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasil (2010).
18. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 23(39), 100-108 (2005).
19. Bruce B, Fries, JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. *Journal of Rheumatol*.30, 100-108 (2003).
20. Castelar-pinheiro GdaR, Vargas-Santos AB, Albuquerque C, Amorim R, Giorgi R, Radominski S *et al.* The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv Rheumatol*. 58(1), 9 (2018).
21. Gomides APM, Albuquerque CPde, Santos ABV, Bértolo MB, Louzada Júnior P, Giorgi RDN *et al.* Real-life data of survival and reasons for discontinuation of biological disease-modifying drugs 'in' rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Pharmacy*.43, 737-742 (2020).
22. Gomes RKS, Linhares Ade, Lersch LS. Prevalence and factors associated with diagnosis of early rheumatoid arthritis in the south of Brazil. *Advances in rheumatology*, 58(1), 35-35 (2018).
23. Zardo, BQ, Bisognin MB, Guimarães ABA, Zeni LB, Cunha JP, Enokawa MS *et al.* Perfil epidemiológico dos portadores de artrite reumatoide em um hospital terciário de Curitiba-PR. *Rev. Bras. de Reumatol*. 57(1), 30-31 (2017).
24. Oliveira junior HAde. Avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos - uma coorte prospectiva. Tese de doutorado. Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, (2018).
25. Machado-alba JE, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Reis JM, Gamboa NC. Use of healthcare resources in a cohort of rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs or tofacitinibe. *Clinical Rheumatology*. 40, 1273-1281 (2021).
26. Dargham SR, Zahirov S, Hammoudeh M, Al ES, Masri BK, Halabi H *et al.* Epidemiology and treatment patterns of rheumatoid arthritis in a large cohort of Arab patients. *Plos One*. 13(12) (2018).
27. Machado M A de A, Moura CSde, Guerra SF, Curtis JR, Abrahamowicz M, Bernatsky S. Effectiveness and safety of tofacitinib in rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 20(60) (2018).
28. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 17 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil (2013).
29. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM *et al.* Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with

- CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 413-416 (2010).
30. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich SH. Tofacitinib Study I. Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res.* 63, 1150-1158 (2011).
  31. Azevedo AFB, Petribu KCLde, Lima MdeN, Silva ASda, Rocha FJdeA, Mariano MHQdeA. Qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide em terapia biológica. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 61(2), 126-131 (2015).
  32. Santos JBd. Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide. Dissertação de metrado. Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG (2015).
  33. Viana BA. Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais. Dissertação de mestrado. Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG (2016).
  34. Singh JA, Hossain A, Ghogomu ET, Mudano AS, Maxwell LJ, Buchbinder R *et al.* Biologic or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis (Review). *Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews.* 5 (2017).
  35. Santos JBd. Uso dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide no sistema único de saúde: uma análise epidemiológica e econômica. Tese de doutorado. Programa de pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG (2019).
  36. Strand V, Mysler E, Moots RJ, Wallenstein GV, DeMasi R, Gruben D *et al.* Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. *RMD Open.* 5 (2019).
  37. Boyadzieva VV, Stoilov N, Stoilov RM, Tachkov K, Kamusheva M, Mitov K *et al.* Quality of life and cost study of rheumatoid arthritis therapy with biological medicine. *Frontiers in pharmacology.* 9, 797-794 (2018).
  38. Lee EB, Yamanaka H, Liu Y, Tsai WC, Chen C, Kowk K *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis in patients from the Asia-Pacific region: Post-hoc analyses of pooled clinical study data. *Int J Rheum Dis.* 22(6), 1094-1106 (2019).
  39. Cohen SB, Pope J, Haraoui B, Mysler E, Diehl A, Lukic T *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib modified-release 11 mg once daily plus methotrexate in adult patients with rheumatoid arthritis: 24-week open-label phase results from a phase 3b/4 methotrexate withdrawal non-inferiority study (ORAL Shift). *RMD Open.* 7(2), 001673 (2021).
  40. Pappas DA, St John G, Etzel CJ, Fiore S, Blachley T, Kimura T *et al.* Comparative effectiveness of first-line tumor necrosis factor inhibitor versus non-tumor necrosis factor inhibitor biologics and targeted synthetic agents in patients with rheumatoid arthritis: results from a large US registry study. *Ann Rheum Dis.* 80, 96-102 (2021).
  41. Finckh A, Bansback N, Marra CA, Anis AH, Michaud K, Lubin S *et al.* Treatment of Very Early Rheumatoid Arthritis With Symptomatic Therapy. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, or*

- Biologic Agents: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*.151(9), 612-621 (2009).
42. Raza K, Filer a. The therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis:dose it ever close? *Ann Rheum Dis*. 74(5), 793-794 (2015).
  43. EUROQOL GROUP. EuroQuol a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy* 16, 199-208 (1990).
  44. Eberhardt K, Sandqvist G, Geborek P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 37,109-112 (2008).
  45. Lagnocco A, Perella C, Naredo E, Meenagh G, Ceccarelli F, Tripodo E *et al*. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. *Clin Rheumatol*. 27, 491-496 (2008).
  46. Bazzani C, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A *et al*. Anti-TNF $\alpha$  therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients:Clinical outcomes. *Autoimmunity Reviews*. 8, 260-265 (2009).
  47. Soliman MM, Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Ashcroft DM. Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care & Research*. 64(8), 1108-1115 (2012).
  48. Kontodimopoulos N, Bozios P, Yfantopoulos J, Niakas D. Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Health Econ*. 14, 307-314 (2013).
  49. Dasgupta B, Combe B, Louw I, Wollehaupt J, Zerbini CAF, Beaulieu A *et al*. Patient and Physician Expectations of Add-On Treatment With Golimumab for Rheumatoid Arthritis: Relationships Between Expectations and Clinical and Quality of Life Outcomes. *Arthritis Care & Research*. 66(12), 1799-1807 (2014).
  50. Jorgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, Englund M, Turkiewicz A, Christensen R *et al*. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *Plos One*. 12(2), (2017).
  51. Lomonte ABV, Radominski SC, Marcolino FMD, Brenol CV, Zerbini CAF, García EG *et al*. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis Pooled efficacy and safety analyses. *Medicine*. 97(31), e11609 (2018).
  52. Ugarte-gil MF, Silvestre AMR, Pons-estel BA. Access to an optimal treatment. Current situation. *Clin Rheumatol*. 34(1), S59-S66 (2015).
  53. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K *et al*. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 73(7), 1108-1123 (2021).
  54. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S *et al*. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 66(10), 2675-84 (2014).
  55. Mota LMHda, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, Pinheiro GdaRC, Laurindo IMM *et al*. Artigo de revisão Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev. Bras. de Reumatol*. 55(3), 281-309 (2015).

56. Curtis, JRH, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 75(10), 1843-1847 (2016).
57. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Ghogomu ET, Maxwell L, Macdonald Jk *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews.* 22(8), 47 (2011).
58. Camargo MCde, Barros BCA, Fulone I, Silva MT, Silveira MSdoN, Camargo IA *et al.* Adverse events in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis receiving long-term biological agents in a real-life setting. *Frontiers in Pharmacology.* 10, 965 (2019).
59. Nash P, Lim I, Marabani M. A comparison of Janus kinase inhibitor safety in rheumatoid arthritis. *Int. J Rheum Dis.* 24(1), 3-14 (2021).