

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Farmácia

Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO
CURSO DE DOENÇA BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DE ESPONDILITE
ANQUILOSANTE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Belo Horizonte
2023

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO
CURSO DE DOENÇA BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DE ESPONDILITE
ANQUILOSANTE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

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.

Orientadora: Dra. Juliana Alvares Teodoro

Belo Horizonte

2023

S237a Santos, Bárbara Rodrigues Alvernaz dos.
Avaliação da efetividade dos medicamentos modificadores do curso de doença biológicos para o tratamento de espondilite anquilosante no Sistema Único de Saúde [recurso eletrônico] / Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos. – 2023.
1 recurso eletrônico (121 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. Inflamação – Teses. 2. Medicamentos – Teses. 3. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. 4. Minas Gerais – Teses. 5. Articulações – Doenças – Teses. I. Teodoro, Juliana Alvares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 615.14



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

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

BÁRBARA RODRIGUES ALVERNAZ DOS SANTOS

Realizou-se, no dia 20 de abril de 2023, às 14:00 horas, via plataforma virtual, a 157ª defesa de dissertação, intitulada *AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DE DOENÇA BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE*, apresentada por BÁRBARA RODRIGUES ALVERNAZ DOS SANTOS, número de registro 2020717071, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, à seguinte Comissão Examinadora: professores doutores Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG), Michael Ruberson Ribeiro da Silva (UFES), Grazielle Dias da Silva (SES/MG) e Marina Morgado Garcia (SES/MG).

A Comissão considerou a dissertação:

- Aprovada
 Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 20 de abril de 2023.

Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG)

Michael Ruberson Ribeiro da Silva (UFES)

Grazielle Dias da Silva (SES/MG)

Marina Morgado Garcia (SES/MG)



Documento assinado eletronicamente por **Marina Morgado Garcia, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 18:33, 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 **Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 23:31, 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 **GRAZIELLE DIAS DA SILVA, Usuário Externo**, em 01/05/2023, às 09:56, 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 05/05/2023, às 09:50, 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, informando o código verificador **2244812** e o código CRC **34811980**.



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

FOLHA DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DE DOENÇA BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

BÁRBARA RODRIGUES ALVERNAZ DOS SANTOS

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

Aprovada em 20 de ABRIL de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Juliana Alvares Teodoro - Orientadora (UFMG)
Michael Ruberson Ribeiro da Silva (UFES)
Grazielle Dias da Silva (SES/MG)
Marina Morgado Garcia (SES/MG)



Documento assinado eletronicamente por **Marina Morgado Garcia, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 18:33, 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 **Michael Ruberson Ribeiro da Silva, Usuário Externo**, em 20/04/2023, às 23:30, 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 **GRAZIELLE DIAS DA SILVA, Usuário Externo**, em 01/05/2023, às 09:56, 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 05/05/2023, às 09:50, 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, informando o código verificador **2244850** e o código CRC **B82B9799**.

AGRADECIMENTOS

É com imensa gratidão que expresso meus sinceros agradecimentos a todos que contribuíram para a realização desta dissertação de mestrado. Este momento marca o fim de uma jornada desafiadora e repleta de aprendizado, e não poderia deixar de reconhecer o apoio e a colaboração valiosa que recebi ao longo dessa trajetória.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a minha orientadora, Juliana Alvares, por sua orientação dedicada, conhecimento acadêmico e encorajamento constante. Sua expertise e orientação foram fundamentais para a condução desta pesquisa, e sou imensamente grata por ter tido a oportunidade de trabalhar sob sua supervisão.

Gostaria de expressar minha gratidão aos colegas e amigos que estiveram ao meu lado durante todo o processo. Suas discussões e apoio mútuo foram essenciais para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Sou grata pela troca de experiências e pela atmosfera colaborativa que nos cercou.

À minha família, meus pais, irmãos e minha avó Geni, que muitas vezes conseguiram compreender a minha ausência para realizar este sonho. Agradeço ao meu marido, Ramon, por ser tão positivo, motivador e amigo. Sem a sua insistência, jamais começaria este projeto!

Por fim, gostaria de expressar meu agradecimento a Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais pelo consentimento e fornecimento de dados para a condução desta pesquisa.

Agradeço a Deus pela oportunidade de chegar até esse momento, por todo caminho trilhado, pois sem Ele nada faria sentido.

RESUMO

Introdução: A espondilite anquilosante (EA) é o principal subtipo das espondiloartrites e atinge preferencialmente o esqueleto axial. A EA acomete adultos e jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos. No Sistema Único de Saúde (SUS), os medicamentos modificadores do curso de doença (MMCD) biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol e secuquinumabe encontram-se disponíveis como opções terapêuticas e são indicados como alternativa após falha com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoides e MMCD sintéticos. O acesso aos MMCD biológicos no SUS se dá por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e é regulamentado pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica da EA. Para acessar os medicamentos, médico e paciente devem abrir um processo administrativo e preencher o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) e anexar os documentos solicitados. Após análise de conformidade o processo pode ser deferido, devolvido ou indeferido. **Objetivo:** Avaliar a efetividade dos MMCD biológicos utilizados no tratamento de EA por pessoas que tiveram a solicitação de medicamento deferida pelo CEAF, em Minas Gerais (MG). **Métodos:** Trata-se de uma coorte aberta de pessoas diagnosticados com EA, construída a partir dos dados disponíveis no LME e exames laboratoriais anexados aos processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF, MG. Foram incluídos pessoas com a primeira prescrição de MMCD biológico realizada entre junho de 2018 e dezembro de 2021. Foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais, atividade da doença e informações sobre reações adversas, quando disponíveis. Foi coletado o tempo de utilização, sem interrupção, de cada medicamento. As causas de interrupção de uso, por troca ou descontinuação, foram analisadas. Foi feita análise descritiva por meio da distribuição de frequências para variáveis categóricas e medidas de tendência central para variáveis contínuas. A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar o tempo médio de persistência entre os MMCD biológicos. Para comparar as proporções de troca, descontinuação e persistência em 6 e 12 meses, entre os MMCD biológicos, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson. Para a avaliação da associação independente entre variáveis demográficas e clínicas com a persistência no tratamento foi feita análise multivariada, utilizando o modelo de regressão logística. **Resultados:** Dos 456 participantes acompanhados, 52,4% eram homens, com idade média de 45,2 anos de idade e tempo médio de diagnóstico de 6,5 anos. Do total, 93,9% apresentavam sacroiliíte e 73,2% eram positivos para o antígeno HLA-B27. O adalimumabe foi prescrito para 37,7% dos participantes como primeira linha de tratamento com MMCD biológicos, enquanto o etanercepte foi o anti-TNF com menor frequência de prescrição (5,0%). Cinquenta e um participantes descontinuaram a terapia e 74 trocaram de medicamento. Os participantes em uso de etanercepte apresentaram maior incidência de troca (30,4%) e descontinuação (17,4). Na análise multivariada, a presença do antígeno HLA-B27 e o tempo de doença não demonstraram associação de persistência, bem como os MMCD biológicos. **Conclusão:** Esta foi a maior coorte do estado de MG que acompanhou participantes com EA em uso de MMCD biológico. Através deste trabalho reforçamos a importância das evidências de mundo real para uma adequada avaliação de desempenho de tecnologias a partir de dados disponíveis no SUS. Por meio dos resultados de persistência ao tratamento, identificou-se que os MMCD biológicos são efetivos para o tratamento de EA. Estes resultados são úteis para compreender o tratamento e os preditores de efetividade, auxiliando o direcionamento adequado da terapia.

Palavras-chave: espondilite anquilosante; anti-TNF; IL-17; efetividade; medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; falha terapêutica; coorte; persistência; Sistema Único de Saúde (SUS); Minas Gerais.

ABSTRACT

Introduction: Ankylosing spondylitis (AS) is the main subtype of spondyloarthritis and preferentially affects the axial skeleton. AS affects adults and young people, with a peak incidence in men between 20 and 30 years of age. In the Brazilian Health Public System, the biological disease-modifying drugs (DMARDs) adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, and secukinumab are available as therapeutic options and are indicated as an alternative after failure with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, and synthetic DMARDs. Access to biological DMARDs in the Brazilian Health Public System is through the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance and is regulated by the AS Clinical Guideline. In order to access the medication, the doctor and the patient must open an administrative process and complete the Report for Request, Evaluation, and Authorization of Medications (LME) and attach the requested documents. After compliance analysis, the process can be approved, returned, or rejected. **Objective:** To evaluate the effectiveness of biological DMARDs used in the treatment of AS by patients whose medication request was granted by the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance, in Minas Gerais (MG). **Methods:** This is an open cohort of patients diagnosed with AS, built from data available in the LME and laboratory tests attached to the administrative processes for requesting medication at the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance, MG. Patients with the first prescription of biological DMARDs given between June 2018 and December 2021 were included. Demographic, clinical, laboratory data, disease activity and information on adverse reactions, when available, were collected. The time of use, without interruption, of each medication was collected. The causes of interruption of use, due to change or discontinuation, were analyzed. Descriptive analysis was performed using frequency distribution for categorical variables and measures of central tendency for continuous variables. Analysis of variance was used to compare the mean persistence time between biological DMARDs. To compare the proportions of switching, discontinuation and persistence at 6 and 12 months among biological DMARDs, Pearson's chi-square test was used. To assess the independent association between demographic and clinical variables with persistence in treatment, multivariate analysis was performed using the logistic regression model. **Results:** Of the 456 patients followed up, 52.4% were men, with a mean age of 45.2 years and a mean time since diagnosis of 6.5 years. Of the total, 93.9% had sacroiliitis and 73.2% were positive for the HLA-B27 antigen. Adalimumab was prescribed to 37.7% of patients as the first line of treatment with biological DMARDs, while etanercept was the anti-TNF with the lowest frequency of prescription (5.0%). Fifty-one patients discontinued therapy and 74 switched medications. Patients using etanercept had a higher incidence of switching (30.4%) and discontinuation (17.4%). In the multivariate analysis, the presence of the HLA-B27 antigen and the duration of the disease did not demonstrate a persistent association, as well the biological DMARDs. **Conclusion:** This was the largest cohort in the state of Minas Gerais that followed patients with AS using biological DMARDs. Through this work, we reinforce the importance of real-world evidence for an adequate assessment of the performance of technologies based on data available in the Brazilian Health Public System. Through the results of treatment persistence, it was identified that biological DMARDs are effective for the treatment of AS. These results are useful for understanding the treatment and the predictors of effectiveness, helping to guide the therapy accordingly.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Anti-TNF; IL-17; Effectiveness; Safety; Biological disease-modifying drugs; Therapy Failure; Cohort; Persistence; Brazilian Health Public System; Minas Gerais.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo tratamento de espondilite anquilosante no SUS.	23
Figura 2 - Fluxo para acesso aos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica.....	24
Figura 3 - Fluxograma de decisão terapêutica da EA manifestação periférica.	26
Figura 4 - Fluxograma de decisão terapêutica da EA manifestação axial.	27
Figura 5 - Agentes biológicos e marcadores envolvidos na patogênese da doença.	31
Figura 6 - Pontos de corte selecionados para estados de atividade da doença conforme escores ASDAS.	33
Figura 7 - Escala IDH.....	41
Figura 8 - Análise de persistência em 51 meses de uso do primeiro MMCD biológico.....	49
Figura 9. Perfil de utilização de MMCD biológicos	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios de Classificação ASAS para EpA Axiais.....	19
Quadro 2 - Critérios de Classificação Modificados de Nova Iorque para EA	20
Quadro 3 - Mecanismo de ação de medicamentos modificadores do curso de doença.	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Primeiro MMCD biológico prescrito.....	47
--	----

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Dados basais dos participantes com EA em tratamento com MMCD biológico. ...	44
Tabela 2 - Critérios ASAS.....	45
Tabela 3 - Critérios Modificados de Nova Iorque.....	46
Tabela 4 - Tempo de uso de MMCD biológico.....	47
Tabela 5 - Primeiro desfecho em relação ao uso MMCD biológico para o tratamento de EA.	48
Tabela 6 - Troca de MMCD biológicos para o tratamento de EA.	48
Tabela 7 - Descontinuação de MMCD biológicos para o tratamento de EA.	49
Tabela 8 - Teste de igualdade de distribuição de sobrevivência em 51 meses de uso de MMCD biológico	50
Tabela 9 - Transição de MMCD biológico durante o tratamento.....	50
Tabela 10 - Análise univariada com as características basais preditoras de persistência ao tratamento.	52
Tabela 11 - Modelo final de análise multivariada de características basais preditoras de persistência ao tratamento	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	American College Of of Rheumatology
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de Variância
Anti-TNF	Inibidor do Fator de Necrose Tumoral
AP	Artrite Psoriásica
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASAS-EULAR	Assessment of SpondyloArthritis international Society - European League Against Rheumatism
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Comissão de Ética e Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DAS	Disease Activity Score
EA	Espondilite Anquilosante
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EnA	Enteropática
EpA	Espondiloartrite
EVA	Escala Visual Analógica
FC	Receptor FC
FR	Fator Reumatóide

HLA	Antígeno Leucocitário Humano
HR	Hazard Ratio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
KS	Kolmogorov-Sminorv
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MG	Minas Gerais
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexato
N	Número de participantes
NK	Células Natural-Killers
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
OTA	Office of Technology AssesmentAssessment
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PNM	Política Nacional de Medicamento
PNUD	Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento
PPD	Purified Protein Derivative
RAM	Reação Adversa a Medicamento

ReA	Artrite reativa
RWE	Real World Evidence
SAF	Superintendência de Assistência Farmacêutica
SD	Desvio Padrão
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde.
SIGAF	Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Espondiloartropatias	15
2.2 Espondilite anquilosante	15
2.3 Patogênese	16
2.4 Epidemiologia	17
2.5 Diagnóstico	18
2.6 Sistema Único de Saúde e Tratamento da EA	21
2.6.1 <i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas</i>	22
2.7 Avaliação da atividade da doença	33
2.8 Efetividade e Segurança	34
2.9 Estudos de Mundo Real	34
3 OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo geral.....	38
3.2 Objetivos específicos.....	38
4 MÉTODOS.....	39
4.1 Tipo de estudo	39
4.2 População	39
4.3 Coleta de dados	39
4.4. Variáveis.....	40
4.5 Análise estatística.....	41
4.6 Imputação de dados (<i>missing data</i>)	42

5 RESULTADOS	44
5.1 Perfil de utilização	46
5.2 Fatores associados à persistência	52
6 DISCUSSÃO	55
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
REFERÊNCIAS	65
APÊNDICES.....	72

1 INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) são um grupo heterogêneo de doenças reumáticas de características inflamatórias crônicas que compartilham características clínicas, incluindo artrite periférica assimétrica, entesite, dactilite e tenossinovite (DUBA; MATHEW, 2018). Cinco subgrupos são diferenciados clinicamente: espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa, espondiloartrite associada com doença inflamatória intestinal e espondiloartrite indiferenciada (BRAUN; SIEPER, 2007; DUBA; MATHEW, 2018; MOLL et al., 1974). A prevalência global de EpA pode variar de 0,2% no Sudeste Asiático a 1,6% nas comunidades do norte Ártico (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016). A espondilite anquilosante ou ancilosante (EA) é o principal subtipo das EpA e atinge preferencialmente o esqueleto axial. A EA acomete adultos e jovens, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos. As manifestações clínicas relacionadas à EA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. O sintoma inicial costuma ser lombalgia, caracterizada por dor noturna, de início insidioso que não melhora com repouso, porém, melhora com exercícios físicos (BRASIL, 2018). A maioria das pessoas com EA possui o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27) positivo. STOLWIJK *et al.* (2015) descreveram que aproximadamente 90% das pessoas com EA de origem germânica e do norte europeu são HLA-B27 positivos. No Brasil, 60% das pessoas com EA são portadoras do antígeno HLA-B27 (BRASIL, 2018).

O diagnóstico da doença pode ser realizado com o uso de alguns instrumentos, como Avaliação da Sociedade Internacional de Espondiloartrite (ASAS – do inglês, *Assessment of SpondyloArthritis International Society*) e os Critérios Modificados de Nova Iorque. O ASAS é comumente utilizado nos estágios iniciais da doença, uma vez que a ferramenta permite a inclusão de pessoas que ainda não apresentam danos estruturais. Já os Critérios Modificados de Nova Iorque, permite a inclusão de pessoas que já possuem alterações radiográficas numa fase mais avançada da doença (BRASIL, 2018).

Alguns índices podem ser utilizados para acompanhar o tratamento e medir a atividade da doença. Atualmente, o índice mais empregado no acompanhamento do tratamento é o

Índice de atividade da doença anquilosante de Bath (BASDAI - do inglês, Ankylosing Disease Activity Index), por se tratar de um instrumento de fácil aplicação na prática clínica, uma vez que seu uso não está limitado aos resultados de exames laboratoriais (BRASIL, 2018; BRAUN *et al.*, 2003; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007; SIEPER *et al.*, 2009). O BASDAI é preenchido pelo próprio paciente e avalia sintomas como dor, fadiga e inflamação, em uma escala de 0 a 10. A ferramenta de Pontuação de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante (ASDAS – do inglês, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) é indicada pelo Consenso Internacional *Assessment of SpondyloArthritis international Society - European League Against Rheumatism – 2022* (ASAS-EULAR) para os casos de espondiloartite axial e sua análise está atrelada aos resultados de Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS), marcadores inflamatórios (RAMIRO *et al.*, 2023; VAN DER HEIJDE *et al.*, 2009).

O principal objetivo do tratamento da EA é o controle da atividade da doença e a redução dos sintomas, como dor e inflamação, além da manutenção da flexibilidade espinal e postural (DUBA; MATHEW, 2018; WARD *et al.*, 2016). O escore BASDAI pode ser utilizado para avaliar a atividade da doença desses pacientes. O escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa. De maneira geral, a resposta ao tratamento de EA axial ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI num período mínimo de 12 semanas.

O tratamento medicamentoso da EA é comumente realizado com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), glicocorticóides, medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos (MMCD sintéticos) e medicamentos modificadores do curso de doença biológicos (MMCD biológicos). Os MMCD biológicos utilizados no tratamento da EA pertencem às classes dos inibidores de fator de necrose tumoral- α (anti-TNF) e inibidores da interleucina 17-A (IL-17A).

A descoberta de que o fator de necrose tumoral- α (TNF) é superexpresso nas articulações sacroilíacas proporcionou uma forte razão para o uso dos anti-TNF. Terapias biológicas, incluindo terapia anti-TNF, são eficazes na redução do componente inflamatório da EA, melhoram a mobilidade e a função da coluna vertebral, reduzem a inflamação articular

periférica, entesite e dactilite, e podem controlar os sintomas da uveíte (BRAUN; SIEPER, 2007; MACHADO *et al.*, 2016).

Os IL-17A também demonstram ser eficazes no tratamento, uma vez que a IL-17 encontra-se envolvida no processo inflamatório e resposta imunológica da EA (BLAIR, 2019). O secuquinumabe foi o primeiro medicamento inibidor da IL-17A utilizados no tratamento da EA no Brasil (BLAIR, 2019; BRASIL, 2018).

No Sistema Único de Saúde (SUS), o tratamento da EA é realizado a partir das orientações preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT). O tratamento inicial da EA pode variar conforme o tipo de manifestação clínica, que pode ser periférica ou axial.

Pessoas com manifestação periférica (artrite ou entesite) devem iniciar o tratamento com infiltração intra-articular de glicocorticoide, enquanto pessoas com manifestação predominantemente axial (lombalgia inflamatória) devem iniciar o tratamento com AINES (BRASIL, 2018). Ademais, frente a falha ou contraindicação do uso de glicocorticoides no tratamento para manifestações predominantemente periféricas, o uso de AINES deve ser considerado. O uso de MMCD sintéticos, como sulfassalazina e metotrexato, está indicado quando o paciente com manifestação periférica da EA apresenta falha terapêutica ou contraindicação à terapia com glicocorticoides e AINES (BRASIL, 2018). Para manifestações com acometimento axial o uso de MMCD sintéticos não deve ser considerado e após falha terapêutica ou contraindicação aos AINES, o tratamento deve ser continuado com MMCD biológicos.

Os MMCD biológicos utilizados no tratamento de EA fazem parte do elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e foram incorporados pelo SUS a partir do ano de 2010 (BRASIL, 2010).

Os anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol encontram-se disponíveis como opção terapêutica em casos de doença ativa e grave, desde que confirmados por meio das ferramentas ASDAS >2,1, ou BASDAI 4 e dor na

coluna > 4 pela Escala Visual Analógica (EVA) de dor, ou frente a falha após o uso de AINES, glicocorticoides e MMCD sintéticos (BRASIL, 2018). Caso o paciente apresente falha terapêutica com anti-TNF, é indicada a troca da terapia para o inibidor da IL-17A, secuquinumabe.

Os últimos 20 anos têm sido marcados pela preocupação com a sustentabilidade dos sistemas de saúde, visto que a capacidade de se manter benefícios em saúde ao longo do tempo é determinante para a qualidade da atenção (RIBEIRO *et al.*, 2016). A incorporação dos MMCD biológicos representa avanço importante na qualidade do cuidado ofertado às pessoas com EA, no entanto, seu alto custo, associado às incertezas na manutenção de benefícios no médio e longo prazo, reforçam a necessidade de acompanhamento do uso e avaliação da efetividade clínica, no sentido de garantir a otimização do uso dos recursos públicos em saúde.

Apesar de todo conhecimento já produzido, no que diz respeito aos MMCD biológicos, ainda são necessários estudos de mundo real que possam contribuir com a avaliação da efetividade clínica e segurança destes medicamentos e reduzir as incertezas em torno das evidências de benefícios decorrentes dos estudos de eficácia.

Diante da relevância do tema, a realização de um estudo de mundo real, bem como a divulgação dos resultados, pode auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas, a fim de dar suporte aos gestores no processo de tomada de decisão quanto ao tratamento da EA e dos medicamentos MMCD biológicos disponibilizados pelo SUS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Espondiloartropatias

As EpA são um grupo de doenças reumáticas crônico-inflamatórias, que compartilham características clínicas, dentre elas a dor inflamatória na coluna vertebral, artrite periférica e assimétrica, entesite, dactilite e tenossinovite (DUBA; MATHEW, 2018; STOLWIJK et al., 2012).

Moll e colaboradores (1974) descreveram cinco subtipos distintos de espondiloartrites: EA; artrite psoriásica (AP); artrite reativa (ReA); artrite enteropática (EnA); e espondiloartrite indiferenciada. Dentre as EpA, a EA é o subtipo mais prevalente, seguido por AP (BRAUN; SIEPER, 2007; WARD *et al.*, 2016). Além das manifestações clínicas citadas anteriormente, a predisposição genética ao HLA-B27 e manifestações extra articulares podem ser identificadas em pessoas com EA (DUBA; MATHEW, 2018; MOLL, J.M.H. , HASLOCK, M.D., MACRAE, I.F, WRIGHT, 1974).

2.2 Espondilite anquilosante

A EA é uma doença inflamatória que afeta tipicamente o esqueleto axial e a entese. Dentre as manifestações clínicas da EA estão a dor inflamatória e rigidez, com sindesmófitos e anquilose espinhal, sendo essa uma das características mais marcantes da doença (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2019). As mudanças estruturais do esqueleto axial são causadas principalmente por osteoproliferação (HER; KAVANAUGH, 2016).

Por se tratar de uma EpA que afeta o esqueleto axial, causando dor lombar e sacroileíte, o dano estrutural na espinha dorsal tem como consequências a rigidez e perda de mobilidade lombar, resultando em importante impacto sobre a vida destas pessoas, dada a redução da funcionalidade e da qualidade de vida (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007a; BRAUN; SIEPER, 2007; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007b).

2.3 Patogênese

Os HLA são loci gênicos do complexo principal de histocompatibilidade classe 1 de genes no cromossomo que está presente em todas as células nucleadas. A principal função do HLA é apresentar antígenos endógenos, como por exemplo, de vírus ou patógenos intracelulares às células T citotóxicas (PARAMESWARAN; LUCKE, 2022). Parameswaran e Luck (2022) apontam que o mapeamento do genoma de alta densidade encontrado em doenças autoimunes mostrou que essas são geralmente poligênicas e possuem interpretação complexa, envolvendo fatores ambientais e genéticos.

A presença do antígeno HLA-B27 é frequente em pessoas com EA e outras EpA, porém, ainda não se sabe como o antígeno pode desencadear a doença, visto que sua presença não é essencial, mas está altamente associada ao desenvolvimento da EA (BOWNESS, 2002).

Após anos de estudo, algumas das primeiras hipóteses ainda permanecem sendo investigadas. A hipótese original, conhecida como “teoria do peptídeo artritogênico”, sugere que a apresentação de peptídeos bacterianos por HLA-B27 ou peptídeos de ligação de HLA-B27 que imitam certas bactérias, possam iniciar uma reação imunológica mediada por células, levando à EA (GARCIA-MONTOYA *et al.*, 2018).

A segunda hipótese relaciona-se a uma “resposta de proteína não dobrada”, que sugere que o antígeno HLA-B27 tende a se dobrar mal e se acumular no retículo endoplasmático e, conseqüentemente, desencadear uma resposta ao estresse, que resulta na liberação de IL-23 (MEAR *et al.*, 2022).

A terceira hipótese se apoia no modelo homodímero HLA-B27, que sustenta a ideia de que os homodímeros HLA-B27 têm uma interação anormal com as células natural-killers (NK) e células T CD4 (ALLEN *et al.*, 1999). Diferente da forma heterodimérica de HLA-B27, o homodímero é capaz de se ligar a certos receptores semelhantes a imunoglobulinas de células killer, que são expressos em células NK e células T, promovendo a liberação da interleucina-17 (IL-17) (GARCIA-MONTOYA *et al.*, 2018).

Apesar do fator genético ser o mais enfatizado, a contribuição de HLA-B27 para a herdabilidade da EA é de aproximadamente 20%, o que pode indicar outras influências genéticas (ZHU *et al.*, 2019). Com o avanço dos estudos genômicos, foram identificados genes não-HLA-B27 associados à EA nos últimos anos. A diferença entre várias etnias foram estudadas e comparadas, sendo possível identificar que o HLA-B60 está relacionado ao HLA-B27 negativo para EA, e, conseqüentemente, aumenta a susceptibilidade em 3 a 6 vezes para a ocorrência da doença (ZHU *et al.*, 2019).

Infecções bacterianas podem ser um fator desencadeante do hospedeiro inato do sistema imunológico e desenvolvimento de EA. Estudos sugerem que a infecção por *Klebsiella pneumoniae* – bactéria que atua como um patógeno oportunista no intestino humano – possa ser o agente exacerbante no processo autoimune da EA (ZHU *et al.*, 2019). Apesar disso, alguns pesquisadores discordam sobre a relação entre a carga de microbioma com *Klebsiella pneumoniae* e a atividade de EA. Outros levantam a hipótese de que esta influencie indiretamente o desenvolvimento de EA por meio da interação com o HLA-B27 (ZHU *et al.*, 2019).

Além das hipóteses de associação da patogênese com as infecções bacterianas e a presença do antígeno HLA-B27, foram encontradas associações com fatores endócrinos relacionados a EA. Os níveis de estradiol em pessoas com EA ativa são significativamente menores do que naqueles com EA inativa (GOOREN *et al.*, 2000). Outros achados demonstram que os hormônios sexuais apresentam um papel importante na EA. Os baixos níveis de hormônios sexuais, principalmente sulfato de dehidroepiandrosterona também podem contribuir para perda óssea em pessoas com EA (AYDIN *et al.*, 2021; ZHU *et al.*, 2019).

2.4 Epidemiologia

Dentre as doenças do grupo das EpA, a EA é a mais frequente e a que representa melhor o conjunto das manifestações clássicas das EpA (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013). Os primeiros sintomas de EA, em geral, começam durante a terceira década de vida e

raramente após os 45 anos de idade. (DEAN *et al.*, 2014; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013).

Stolwijk *et al.*, (2012), demonstraram por meio de uma revisão sistemática, a prevalência das EpA em diversas regiões geográficas. A prevalência global de EA é de 0,1% a 1,4%. As prevalências de EA encontradas pelo mundo são: Japão (0,00065%), China (0,11 - 0,41%), indígenas americanos Haida no Canadá (6,0 - 10,0%), Alemanha (0,9%), Estados Unidos (0,13%).

Quando avaliada a prevalência conforme o acometimento da doença (manifestações periféricas e axiais), foi evidenciado que a prevalência de sacroileíte radiográfica grave ou moderada em homens foi de 7,3/ 1.000 (0,73%), e 3,0/ 1.000 (0,3%) em mulheres (STOLWIJK *et al.*, 2012). Para manifestações extra articulares em pessoas com EA como os casos de uveíte aguda anterior, a prevalência foi de 29,5% (STOLWIJK *et al.*, 2012).

O antígeno HLA-B27 foi identificado em aproximadamente 90,0% das pessoas com EA de origem germânica e do norte europeu, enquanto no Brasil, o antígeno está presente em cerca de 60,0% dos casos (BRASIL, 2018; STOLWIJK *et al.*, 2012)

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da doença pode ser realizado pela aplicação de ferramentas, como ASAS, permitem a inclusão de pessoas ainda sem danos estruturais (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2017), e os Critérios Modificados de Nova Iorque que é capaz de incluir pessoas que apresentam alterações radiológicas em fase mais avançada da doença (LINDEN; VALKENBURG; CATS, 1984).

Considerando o diagnóstico inicial, os critérios ASAS são mais úteis para EpA axiais¹. Para classificar o paciente com EpA axial é necessária a presença do critério obrigatório e de pelo menos um dos critérios possíveis (

Quadro 1). Apesar disso, também é possível sua aplicação para os casos de EpA periféricas, nos quais os pessoas com até 45 anos de idade com quadro de lombalgia por mais de três meses, podem ser classificados como acometidos por EpA axial (BRASIL, 2018).

Quadro 1 - Critérios de Classificação ASAS para EpA Axiais

Critério obrigatório (i)	Lombalgia inflamatória por no mínimo 3 meses e idade de início da doença até 45 anos.
Critérios possíveis (ii ou iii)	ii) sacroileíte em exames de imagem e pelo menos 1 característica de Espondiloartrite. iii) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite.

Fonte: BRASIL (2018).

Entre os exames de imagem requeridos pela ferramenta ASAS, encontram-se radiografia simples com sacroileíte bilateral graus 2-4 ou unilateral grau 3 ou 4, e ressonância magnética das articulações sacroilíacas, com presença de edema de medula óssea. Em relação aos critérios possíveis no item iii, são consideradas características da EpA a lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, com boa resposta a AINEs e história familiar de EpA (BRASIL, 2018).

¹ O termo EpA axiais compreende todo o espectro de pessoas com sacroileíte radiográfica (EA ou EpA radiográfica) e sem sacroileíte radiográfica (EpA axial não radiográfica).

Já os Critérios Modificados de Nova Iorque são aplicados para os casos de diagnóstico de doença já estabelecida (Quadro 2). São considerados lombalgia, limitação de mobilidade axial e sacroileíte radiográfica (LINDEN; VALKENBURG; CATS, 1984; BRASIL, 2018). O paciente será classificado como portador da EA quando apresentar pelo menos um critério clínico e um critério radiográfico (RUDWALEIT *et al.*, 2009).

Quadro 2 - Critérios de Classificação Modificados de Nova Iorque para EA

Grupos de Critérios	Descrição
Clínicos	<p>i) Lombalgia inflamatória por três meses ou mais de duração.</p> <p>ii) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5cm)</p> <p>iii) Expansão torácica diminuída (inferior a 2,5cm).</p>
Radiográficos	<p>iv) Radiografia com detecção de sacroileíte bilateral graus 2-4</p> <p>v) Radiografia com detecção de sacroileíte unilateral graus 3 ou 4.</p>

Fonte: BRASIL (2018).

A dor lombar inflamatória abordada nos Critérios de Classificação Modificados de Nova Iorque pode ser caracterizada como dor que melhora com a realização de exercícios físicos e, em contrapartida, piora no repouso. A dor ocorre predominantemente à noite e tem início insidioso, frequentemente antes da quarta década de vida. O teste de Schober, indicado pela ferramenta, deve ser aplicado com a finalidade de avaliar a mobilidade da coluna lombar, uma vez que é utilizado para aferir o grau de restrição de flexão anterior da coluna. No teste é avaliado o desvio em flexão de dois pontos, sendo o ponto inferior ao nível da junção lombossacra e o ponto superior 10 cm acima desse nível. O teste de Schober é considerado alterado quando for observado desvio inferior a 5 cm (CAMPOS *et al.*, 2019).

2.6 Sistema Único de Saúde e Tratamento da EA

A Constituição Federal do Brasil estabelece por meio do Art. 196. “A saúde é direito de todos e dever do Estado, sendo garantida mediante políticas sociais e econômicas que visem 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” (BRASIL, 1998). A Lei Orgânica de Saúde nº 8.080/90 define entre os campos de atuação do SUS a execução de ações de assistência terapêutica integral, incluindo a assistência farmacêutica, que se formalizou por meio da Portaria nº 3.916, de outubro de 1998, que dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos (PNM) (BRASIL, 1998, 2011).

No SUS, o acesso aos medicamentos que fazem parte do CEAF é garantido mediante a pactuação entre a União, Estados, Distrito Federal e Municípios, conforme as diferentes responsabilidades definidas. O Art. 49 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 02, dispõe sobre o financiamento do CEAF (BRASIL, 2017). Os medicamentos do componente são divididos em três grupos: Grupo 1: medicamentos sob responsabilidade de financiamento pelo Ministério da Saúde (MS), sendo dividido em Grupo 1A: medicamentos com aquisição centralizada pelo MS; Grupo 1B: medicamentos financiados com transferência de recursos financeiros pelo MS; Grupo 2: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias Estaduais de Saúde, pelo financiamento, aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação; Grupo 3: medicamentos sob responsabilidade das Secretarias de Saúde do Distrito Federal e dos Municípios para aquisição, programação, armazenamento, distribuição e dispensação e que está estabelecida em ato normativo específico (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

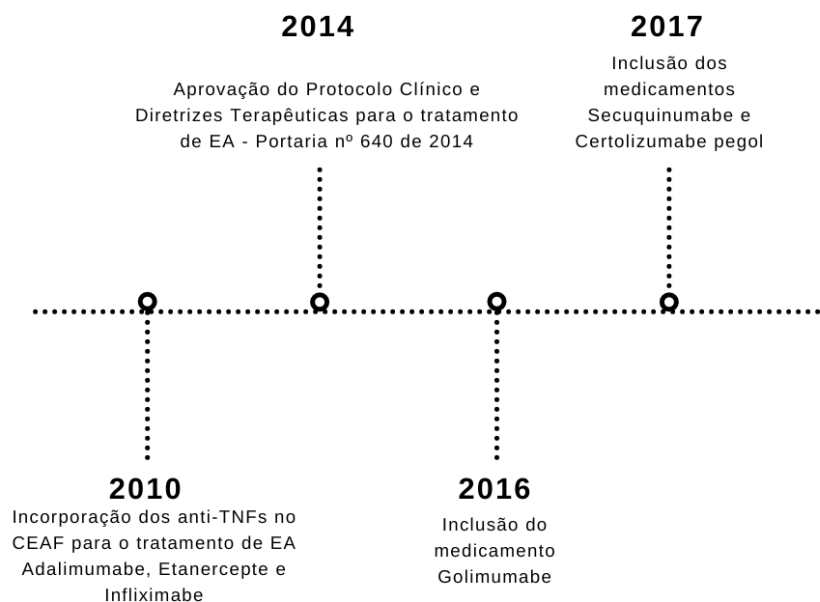
O tratamento da EA é contemplado por meio do componente básico e especializado da assistência farmacêutica. Pelo componente básico, são oferecidos os AINES, analgésicos e corticosteroides. Através do CEAF são oferecidos os MMCD sintéticos e biológicos. Os MMCD biológicos disponibilizados pelo CEAF fazem parte do grupo de medicamentos 1A.

2.6.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Os PCDT têm como objetivo estabelecer critérios para o diagnóstico de doenças ou agravos à saúde. No SUS, o documento foi normatizado por meio da Lei nº 12.401 de 2011. O tratamento é preconizado com medicamentos e/ou produtos apropriados e aprovados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Desta forma, o PCDT tem como alvo estabelecer o tratamento, diagnóstico, acompanhamento clínico e monitoramento de resultados. Para a sua construção, devem ser consideradas evidências científicas a partir de critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. (MEGA *et al.*, 2015).

Os medicamentos inicialmente preconizado para EA foram adalimumabe, etanercepte e infliximabe, disponíveis no CEAF desde 2010 (BRASIL, 2010). A partir do ano de 2014 por meio da Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014, foi aprovado o PCDT da EA (BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Ao longo dos anos o protocolo passou por atualizações e novos medicamentos foram incorporados. Em 2016, golimumabe passou a fazer parte do rol e, no ano seguinte, houve a incorporação dos medicamentos secuquinumabe e certoluzimabe pegol (Figura 1).

Figura 1 - Linha do tempo tratamento de espondilite anquilosante no SUS.



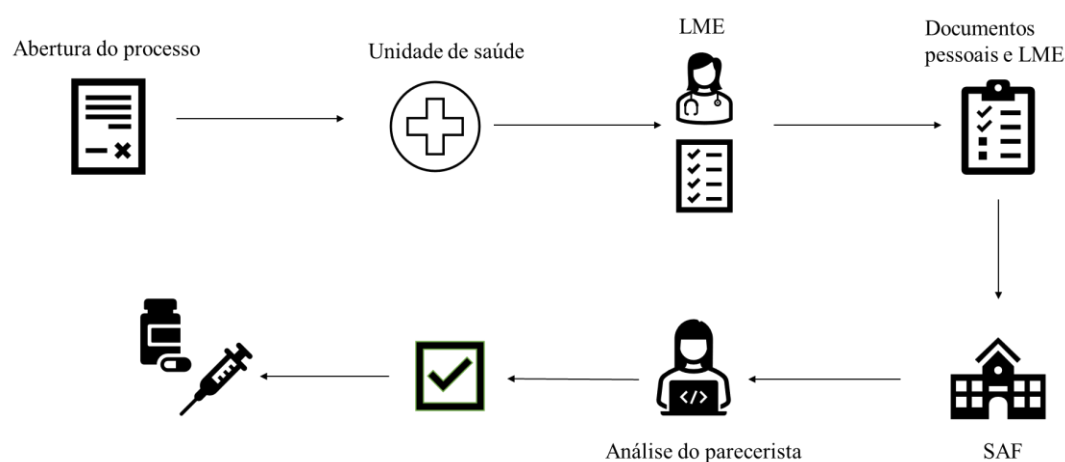
Fonte: Elaboração própria.

Para ter acesso aos MMCD biológicos disponíveis no PCDT para o tratamento da EA, o paciente ou seu responsável legal deve iniciar abertura do processo administrativo em uma unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Por meio do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), o médico prescriptor informa os medicamentos requeridos e o diagnóstico do paciente segundo a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Junto ao LME são anexados os documentos pessoais do paciente, bem como sua prescrição, relatório médico e, exames comprobatórios. Para a solicitação de MMCD biológico para o tratamento de EA pelo CEAF, o paciente deverá apresentar exames gerais, como PCR ou VHS, laudos de exames de imagem com áreas acometidas, hemograma com plaquetas e prova de Mantoux (teste tuberculínico-PPD).

Após a abertura do processo, os documentos são encaminhados à Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF) para avaliação e liberação do parecer técnico pelo analista designado pela Secretaria Estadual de Saúde (SES). Caberá aos analistas a

verificação da conformidade dos critérios estabelecidos no PCDT com os documentos apresentados. Se houver conformidade, o documento será deferido e o paciente irá receber o medicamento na farmácia de sua respectiva regional de saúde (Figura 2).

Figura 2 - Fluxo para acesso aos medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica



Fonte: Elaboração própria

2.6.2 Tratamento farmacológico

O cuidado com pessoas com EA pode incluir o uso de AINES, glicocorticoides e MMCDs sintéticos e biológicos. Os AINES são recomendados como tratamento de primeira linha para pessoas com EpA axial em atividade (BRASIL, 2018; SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2007). Segundo o PCDT para EA, aproximadamente 70% a 80% das pessoas com EA apresentam melhora significativa dos sintomas apenas com o uso de AINES (Figura 4).

O uso de glicocorticoides pode ser empregado na terapia por meio de injeções intra-articulares nas articulações sacroilíacas. Os benefícios podem ser alcançados a curto e médio prazo, sendo uma opção terapêutica adequada para os casos em que os AINES não

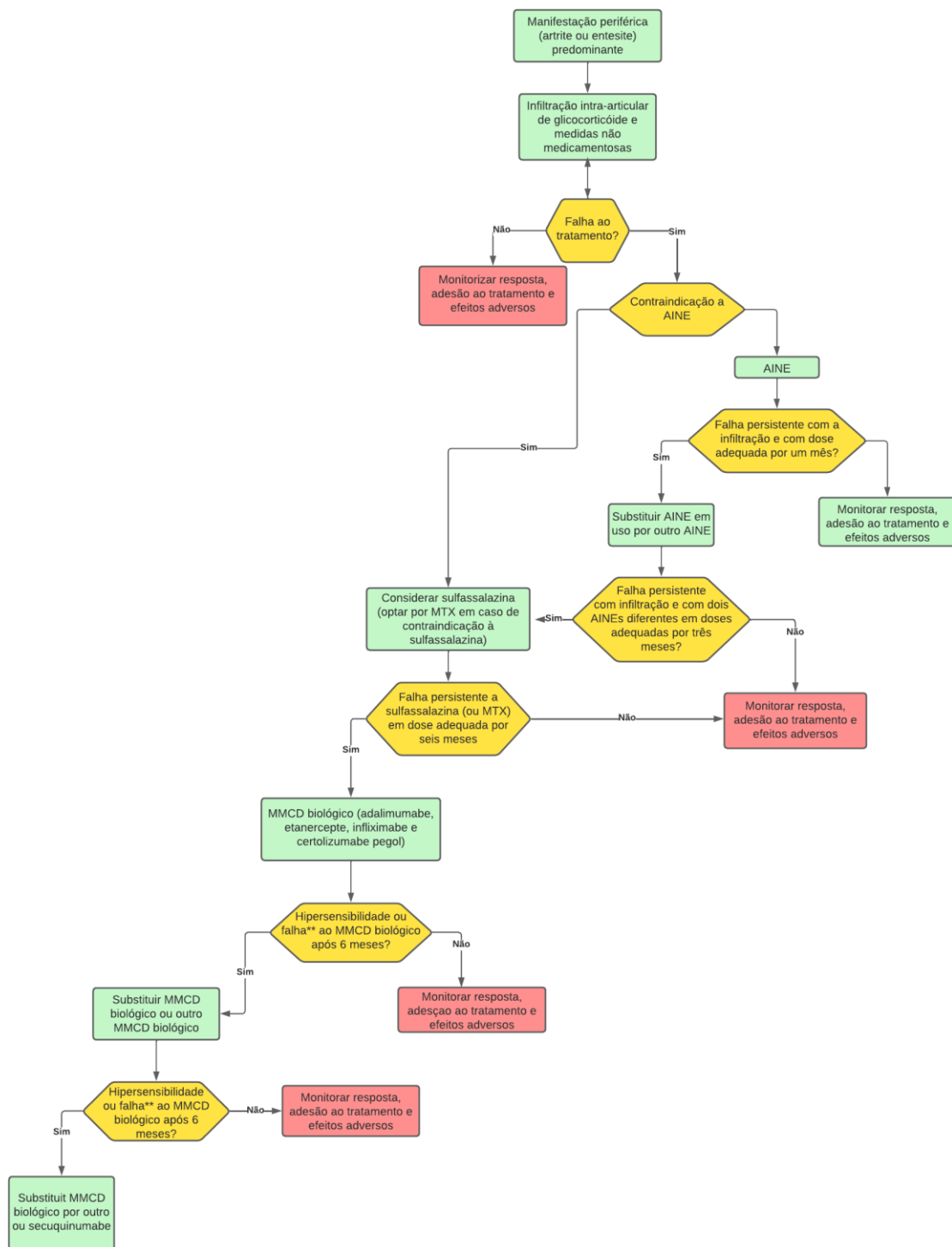
produzem resposta satisfatória e há dor isolada nas articulações sacroilíacas (BRASIL, 2018).

Os MMCD sintéticos são recomendados quando há identificação de manifestações periféricas, contraindicação ou ausência de redução da atividade da doença com o tratamento anterior, como o uso de AINES. Os MMCD sintéticos disponíveis no SUS e indicados para pessoas com EA são sulfassalazina e metotrexato (Figura 3).

O uso de MMCD biológicos está indicado quando há falha ou contraindicação das terapias citadas anteriormente. Os medicamentos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, golimumabe, certolizumabe pegol, e infliximabe, devem ser utilizados como primeira opção terapêutica. Somente em caso de falha da terapia anti-TNF, ou contraindicação de uso, o medicamento inibidor da IL-17A, secuquinumabe deve ser utilizado.

Segundo o PCDT da EA, o tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico. A seguir encontram-se os algoritmos de decisão terapêutica para EA, de acordo com o último PDCT publicado pelo MS, através da Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS nº 25 - 22/10/2018.

Figura 3 - Fluxograma de decisão terapêutica da EA manifestação periférica.



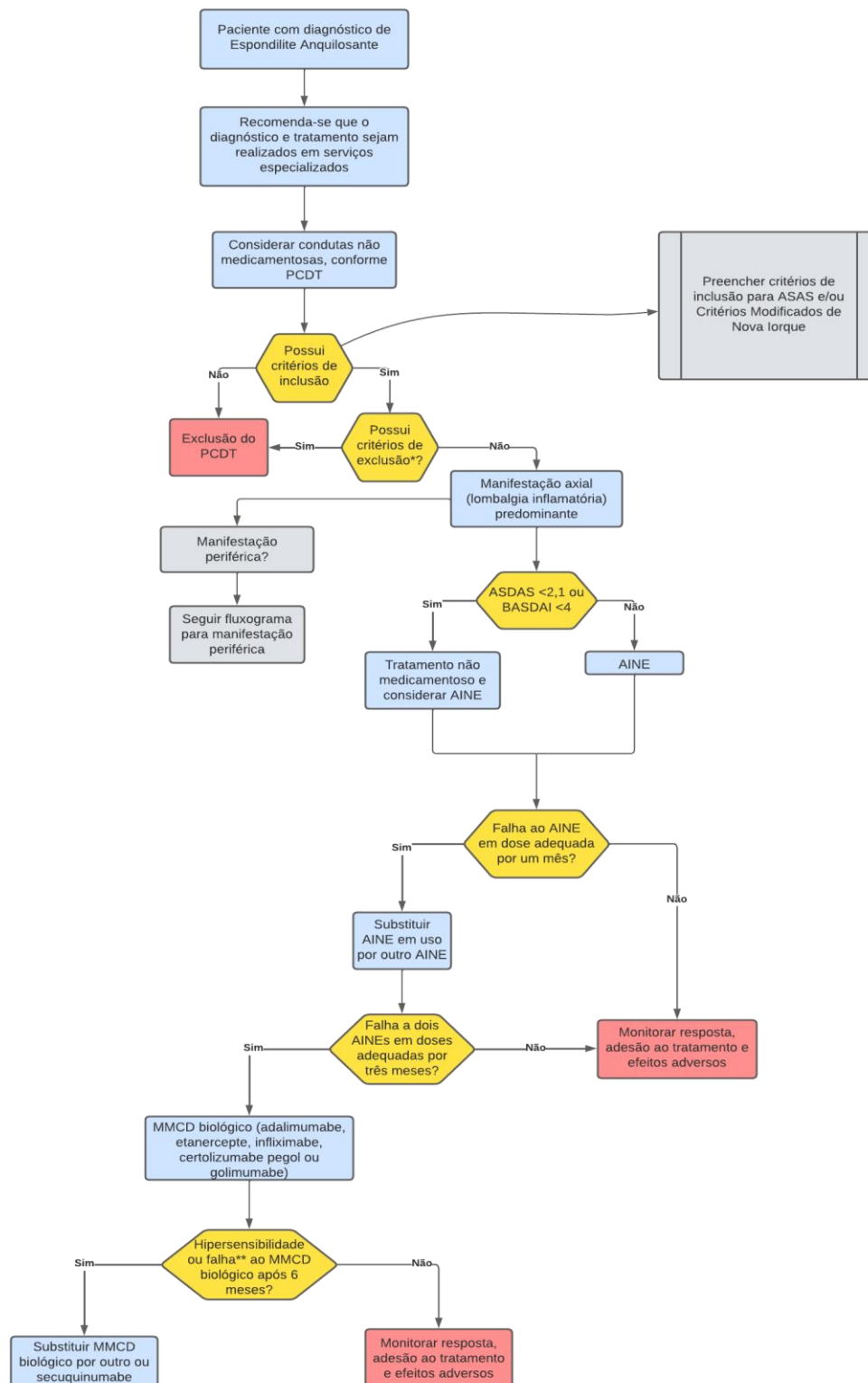
Legenda: MTX: Metotrexato.

* Considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento da artrite periférica ou da entesite.

**Falha: ASDAS $\geq 2,1$ ou BASDAI 4 e dor na coluna (escala visual analógica) >4

Fonte: Adaptado, BRASIL (2018).

Figura 4 - Fluxograma de decisão terapêutica da EA manifestação axial.



Legenda: *Critérios de exclusão: Hipersensibilidade ou contraindicação absoluta;
** Falha: ASDAS $\geq 2,1$ ou BASDAI 4 e dor na coluna (escala analógica) >4 .

Fonte: Adaptado, BRASIL (2018)

2.6.1.1 Mecanismo de ação – fator de necrose tumoral

O TNF desempenha um papel central na patogênese de diversas condições reumáticas. Em pessoas com EA foi identificada a superexpressão de TNF- α nas articulações (KLAVDIANOU; TSIAMI; BARALIAKOS, 2021). O TNF é produzido intracelularmente e principalmente por macrófagos ativados. O precursor do TNF é convertido em TNF solúvel após proteólise da célula convertora de TNF. Existem dois tipos de TNF, alfa e beta. As atividades de ambos os TNFs são mediadas pela ligação aos receptores de TNF I e II (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022).

A ligação do TNF ao TNF I e TNF II ativa vias de sinalização, dentre estas a ativação do fator de transcrição (fator nuclear- κ B), das proteases (caspases) e das proteínas quinases (c-Jun N-terminal quinase, MAP quinase). Tal sinalização leva à ativação da célula-alvo, levando à resposta inflamatória e imune pela liberação de várias citocinas e iniciação da via apoptótica (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022). Assim, os efeitos biológicos do TNF incluem a ativação de outras células (macrófagos, células T, células B), produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, produção de quimiocinas (IL-8), expressão de adesão (ICAM-1, E-selectina), inibição de células T reguladoras, regulação positiva da expressão de ligante RANK², produção de metaloproteinase de matriz e indução de apoptose (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022; SUNDARAM et al., 2007).

2.6.1.2 Anti-TNF

Dentre os medicamentos aprovados para uso pelo PCDT da EA, encontram-se os anticorpos monoclonais infliximabe, adalimumabe e golimumabe, que são obtidos a partir de uma imunoglobulina humana (conforme o Quadro 3). Esses medicamentos são capazes de formar complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e

² O ligante RANK (RANKL) é um membro da família TNF que é produzido por osteoblastos e células estromais no microambiente ósseo.

transmembranais do alfa-TNF, impedindo-o de se ligar aos seus receptores e reduzindo a resposta inflamatória (BENUCCI *et al.*, 2018; BRAUN; SIEPER, 2007; DEEKS, 2017). O medicamento etanercepte é uma proteína de fusão do receptor FC³ do TNF e tem como função impedir que aconteça a ligação dessa citocina à superfície celular (AZEVEDO *et al.*, 2015; DEEKS, 2017; MARZOCCHI-MACHADO; LUCISANO-VALIM, 2005; ZHANG *et al.*, 2020). O certolizumabe pegol, diferente dos outros medicamentos anti-TNF não possui ligação com o receptor FC, mas possui em sua estrutura a PEGuilação, o que prolonga seu tempo de meia-vida (LEBWOHL *et al.*, 2018) (Quadro 3).

Os anti-TNF são geralmente bem tolerados, com efeitos adversos comuns e sem necessidade de descontinuação na maioria dos casos. Apesar disso, as reações adversas (RAM) mais comuns são as infecções graves, como infecções bacterianas, fúngicas ou virais (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022; HER; KAVANAUGH, 2016). Tais infecções são comuns em pessoas que recebem vários agentes imunossupressores, como metotrexato ou corticosteroides combinados com anti-TNF (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022; HER; KAVANAUGH, 2016).

Diante da possibilidade de ocorrência de tais infecções, é recomendado o rastreio de tuberculose latente, visto que a reativação da doença pode ocorrer nos primeiros meses de tratamento com um anti-TNF. Pacientes com tuberculose latente devem receber tratamento prévio com agentes antituberculose antes de iniciar o tratamento com um anti-TNF (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022; HER; KAVANAUGH, 2016).

Uma vez que os agentes biológicos têm como alvo as citocinas, o bloqueio destas pode resultar em RAM relacionadas aos altos níveis de citocinas - tempestades de citocinas - tendo como consequências reações como, erupção cutânea, com quadro de eritema, reação no local da infusão, erupções tipo lúpus, vasculite de hipersensibilidade, urticária, psoríase, granuloma anular, eritema multiforme e linfoma cutâneo de células T (GERRIETS; GOYAL; KHADDOUR, 2022; HER; KAVANAUGH, 2016). Como os

³ Glicoproteínas presentes nas membranas de células mielóides e linfóides que se ligam a porção FC das imunoglobulinas. Os receptores FC participam da imuno-regulação de reações alérgicas, auto-ímmunes e inflamatórias.

agentes biológicos são grandes moléculas de proteína, eles podem ser intrinsecamente imunogênicos e podem levar a efeitos adversos imunológicos (AUBIN; CARBONNEL; WENDLING, 2013; LEE; KAVANAUGH, 2005).

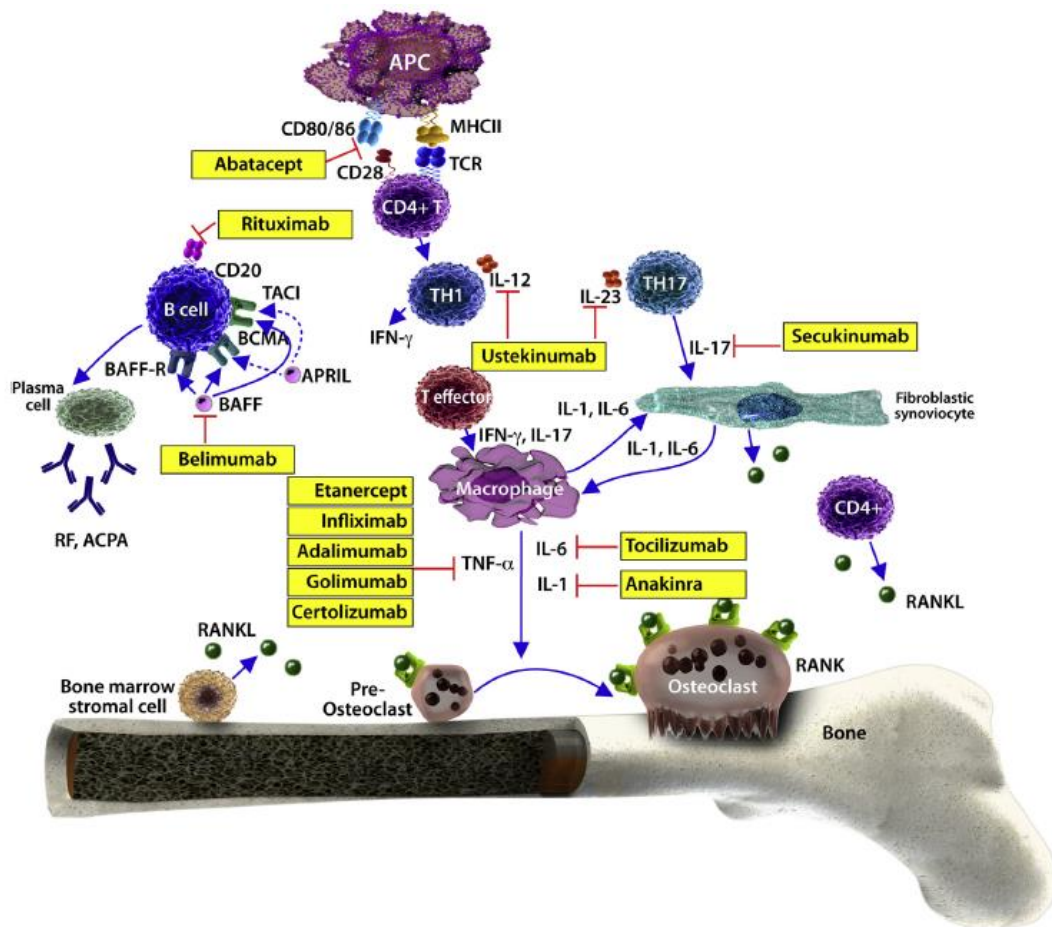
2.6.2.1 Inibidor IL-17A

A IL-17A faz parte da família IL-17, composta por citocinas envolvidas no processo inflamatório e resposta imunológica (BLAIR, 2019). Ao nível da interface cartilagem-osso subcondral observa-se grande número de células produtoras de IL-17, particularmente neutrófilos IL-17+. O medicamento secuquinumabe foi o primeiro inibidor da IL-17A incluído no tratamento da EA.

O secuquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que se liga seletivamente a IL-17A, neutralizando-a. O medicamento atua na IL-17A, inibindo a interação com o receptor da IL-17 (BLAIR, 2019; CONSETYX, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2018). Conseqüentemente, o secuquinumabe inibe a liberação de mediadores de dano tecidual, como as quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e reduz as contribuições inflamatórias mediadas pela IL-17A (BLAIR, 2019; CONSETYX, 2022).

Os agentes marcadores inflamatórios envolvidos na patogênese da doença encontram-se descritos na Figura 5. Em cada sítio inflamatório foram evidenciados os medicamentos e seus respectivos alvos.

Figura 5 - Agentes biológicos e marcadores envolvidos na patogênese da doença.



Legenda: ACPA: Anticorpo antipeptídeo citrulinado; APC: Célula apresentadora de antígeno; APRIL: Ligante indutor de proliferação; BCM: proteína de maturação de células B; Bone marrow stromal cell: Célula estromal da medula óssea; Bone: Osso; BAFF: fator ativador de células B; Fibroblastic synoviocyte: Fibroblasto sinoviotico; Macrophage: Macrófago; MHCII: MHC Classe II; Osteoclast: Osteoclasto; Plasma cell: Plasma celular; Pre-osteoclast: Pré-osteoclasto; RANK: ativador de receptor de núcleo fator kB; RANKL: ligante RANK; FR: fator reumatóide; TACI: ativador transmembrana; TCR: Receptor de células T.

Fonte: HER, KANAUGH (2016).

Quadro 3 - Mecanismo de ação de medicamentos modificadores do curso de doença.

Mecanismo de Ação	Medicamento	Tecnologia
Anti-TNF	Adalimumabe	Anticorpo monoclonal com recombinação humana IgG1, sendo formado por 1.330 aminoácidos específicos para o TNF. É idêntico em estrutura e função à IgG1 humana de ocorrência natural e, portanto, possui alta seletividade para TNF alfa e baixo potencial imunogênico. (ELLIS CR; AZMAT CE, 2022; TEBBEY <i>et al.</i> , 2015).
	Etanercepte	O etanercepte é um inibidor biológico do TNF. A droga atua como um receptor solúvel do TNF e liga-se ao TNF-alfa e ao TNF-beta. A estrutura do etanercepte consiste em dois receptores p75 TNF fundidos à porção FC da IgG humana. Este medicamento funciona bloqueando os efeitos do TNF-alfa, uma citocina pró-inflamatória que se torna elevada na espondilite anquilosante (PAN; GERRIETS, 2022; TRACEY <i>et al.</i> , 2008).
	Infliximabe	Anticorpo monoclonal IgG1 murino-humano que se liga à subunidade solúvel e à transmembrana precursora de TNF-alfa. Ele se liga com alta especificidade e afinidade ao TNF-alfa e por meio de sua ação inibitória, neutraliza as atividades citotóxicas (PAPAMICHAEL <i>et al.</i> , 2019).
	Golimumabe	Anticorpo monoclonal humano contra TNF que se liga com alta afinidade e especificidade para TNF solúvel e transmembrana (KAVANAUGH <i>et al.</i> , 2009).
	Certolizumabe pegol	É o único anti-TNF FC-livre e PEGuilado. Como a droga não possui uma região FC de IgG, não se liga ao receptor FC neonatal para IgG e conseqüentemente é esperado que não ultrapasse a placenta. A PEGuilação incorporada a molécula configura o aumento do tempo de meia-vida para 14 dias (LEBWOHL <i>et al.</i> , 2018).
IL-17A	Secuquinumabe	Anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga e neutraliza seletivamente a citocina proinflamatória IL-17A. Tem como alvo específico a IL-17A, bloqueando assim sua ligação com IL-17R e a expressão de citocinas. Esse bloqueio normaliza os processos inflamatórios e, assim, combate a hiperproliferação epidérmica, a infiltração de células T e a expressão excessiva de genes patogênicos (IL-17A) (FRIEDER; KIVELEVITCH; MENTER, 2018).

Legenda: TNF: Fator de necrose tumoral; IgG: Imunoglobulina G; IL: Interleucina.

2.7 Avaliação da atividade da doença

O PCDT da EA estabelece que o BASDAI e o ASDAS sejam utilizados para a avaliação da atividade da doença. O BASDAI é um instrumento que mede a atividade da doença relatada pelo paciente. A ferramenta foi divulgada pela primeira vez em 1994 e conta com uma EVA como suporte (ZOCHLING, 2011). A ferramenta inclui os níveis de dor nas costas, fadiga, inchaço, dor nas articulações periféricas, inchaço localizado, rigidez matinal e tempo de duração da rigidez relatados pelo paciente. A avaliação se dá por meio de um escore, em que o resultado igual ou superior a 4, na escala de 0 a 10, indica doença ativa. De modo geral, a resposta à terapia farmacológica ocorre quando há redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos no BASDAI, num período de 12 semanas após o início do tratamento (BRASIL, 2018).

A ferramenta para avaliação da atividade da doença ASDAS, foi desenvolvida pela sociedade ASAS e projetada em analogia a ferramenta Escore de Atividade da Doença - (DAS do inglês – *Disease Activity Score*) utilizada no tratamento da artrite reumatóide (LUKAS *et al.*, 2009; MACHADO *et al.*, 2011). O ASDAS é uma ferramenta composta por questões a partir do relato do paciente, resultados de exames laboratoriais como PCR e VHS. O escore ASDAS possui vantagem em relação ao BASDAI por permitir categorizar a atividade da doença em inativa, moderada, elevada ou muito elevada. A ferramenta possui três pontos de corte para diferenciar esses estados: 1,3; 2,1; e 3,5 (Figura 6). Uma redução maior ou igual a 1,1 ponto representa melhora clínica relevante. A principal desvantagem da ferramenta é a necessidade de calculadoras específicas para a obtenção do resultado.

Figura 6 - Pontos de corte selecionados para estados de atividade da doença conforme escores ASDAS.



Fonte: Adaptado ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

2.8 Efetividade e Segurança

Os conceitos de efetividade e eficácia são comumente confundidos. Eficácia pode ser definida como a probabilidade de um indivíduo em uma determinada população adquirir benefícios na aplicação de uma tecnologia em saúde, em condição controlada de uso. Quando se trata de efetividade, o escritório de avaliação de tecnologia (OTA – do inglês, *office of technology assessment*) (1978) a define como a probabilidade de que pessoas de uma determinada população obtenham um benefício da aplicação de uma tecnologia em saúde, direcionada a um determinado problema, em condições reais de uso. Ao passo que segurança pode ser definida como risco aceitável em uma situação específica (ROBBINS, 1978).

Na contramão da efetividade, a não persistência ao tratamento leva à redução dos resultados clínicos e sobrecarga do sistema de saúde uma vez que esse processo pode afetar diretamente pacientes e profissionais de saúde (SOUZA *et al.*, 2021). Andrade *et al.*, (2006) demonstram que a não persistência ao tratamento resulta em aumento da morbidade e mortalidade por uma ampla variedade de doenças. Diante disso, a persistência ao tratamento pode ser considerada uma maneira de avaliação de efetividade, visto que trata-se de uma medida composta por segurança, efetividade e boa tolerabilidade ao tratamento (ANDRADE *et al.*, 2006; RIBEIRO DA SILVA *et al.*, 2019).

2.9 Estudos de Mundo Real

As evidências de mundo real (RWE – *do inglês, Real World Evidencie*), referem-se aos resultados de estudos sobre cuidados em saúde que podem ser derivados de múltiplas fontes além das pesquisas clínicas típicas. As informações utilizadas para o desenvolvimento dos estudos de mundo real podem ser extraídas de registros eletrônicos de saúde, registros de produtos e doenças. Essas informações tornam-se determinantes para compreender a utilidade das evidências do mundo real e, inclusive, apreciar seu potencial como complemento aos conhecimentos já adquiridos nos ensaios clínicos tradicionais, cujas conhecidas limitações tornam difícil generalizar os resultados (SHERMAN *et al.*, 2016).

Os fundamentos de RWE vêm atribuindo maior importância aos estudos de efetividade, apesar disso, estudos observacionais envolvendo pessoas com EA em uso de MMCD biológicos que avaliem a efetividade e segurança ainda são escassos. Neste sentido, a maior parte das evidências acerca dos riscos e benefícios destes medicamentos são provenientes dos ensaios clínicos, que possuem limitações inerentes ao próprio desenho do estudo, como por exemplo a seleção da amostra, tempo de acompanhamento e ambiente controlado. Diante disso, os estudos observacionais do tipo coorte são fundamentais para a avaliação da efetividade e segurança em condições reais de uso dos MMCD biológicos.

A seguir serão apresentados alguns estudos observacionais que avaliaram a efetividade e segurança da terapia biológica no tratamento de EA.

Rudwaleit *et al.* (2009), avaliaram por meio de uma coorte com duração de até 20 semanas, 1.250 pessoas com EA que fizeram uso de adalimumabe. Foram avaliados os desfechos segurança e efetividade por meio do BASDAI e ASDAS. Dos participantes que iniciaram o estudo, 1.159 (92,7%) completaram 12 semanas de tratamento. Na 12^a semana, 57,2% dos participantes atingiram uma redução de BASDAI de 50%, 53,7% tiveram redução de 40% na ferramenta ASDAS e 27,7% alcançaram remissão parcial ASDAS, redução menor que 20% na escala.

Heinonen *et al.* (2015) conduziram um estudo de coorte durante julho de 2004 e dezembro de 2011. Foram acompanhados 543 pessoas com EA que iniciaram o uso dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Os desfechos avaliados foram efetividade e tempo de sobrevida até a descontinuação da terapia com anti-TNF. A resposta ao tratamento foi medida como uma melhora de 50% após 6 meses do início do tratamento em comparação com a pontuação inicial do BASDAI. Dos 543 participantes acompanhados inicialmente, 123 iniciaram um segundo anti-TNF durante o seguimento. A resposta ao BASDAI em 6 meses foi atingida por 57% dos usuários de etanercepte, 47% dos usuários de adalimumabe e 49% dos usuários de infliximabe. Dos participantes que utilizaram apenas um anti-TNF, 25% descontinuaram o tratamento em 24 meses. Cerca de 28% dos participantes que fizeram uso do segundo anti-TNF descontinuaram em 24 meses. A análise de sobrevida concluiu que o medicamento etanercepte $HR = 0,42$

(IC 95% 0,29-0,62) e adalimumabe HR = 0,48 (IC 95% 0,30-0,77) foram associados a uma melhor sobrevida em comparação com o infliximabe. Além disso, o uso concomitante de sulfassalazina HR = 0,70 (IC 95% 0,49-0,99) diminuiu o risco de descontinuação do tratamento.

Krüger *et al.* (2018) avaliaram a efetividade e segurança do medicamento golimumabe em pessoas com AR, AP e EA por meio de uma coorte com duração de 24 meses. Foram incluídos 1.613 pessoas, dos quais 1.458 foram elegíveis e apenas 664 completaram o estudo em 24 meses. Dos 483 participantes com EA, 66,5% eram do sexo masculino, com idade média de 43,6 anos. Do total, 61,0% não haviam utilizado MMCD biológico anteriormente. A pontuação média no escore BASDAI foi reduzida de 5,1 para 2,4 ($p < 0,0001$) no grupo com EA. Não foram identificados eventos adversos graves notificáveis. O medicamento golimumabe mostrou-se efetivo e seguro nos casos avaliados e a sua administração subcutânea uma vez por mês foi considerada um fator positivo para os participantes.

Baraliakos *et al.* (2021) avaliaram, por meio de uma coorte com duração de 12 meses, a efetividade e segurança do certolizumabe pegol no tratamento da EpA axial em participantes diagnosticados e separados em subpopulações de acordo com o acometimento da doença, com ou sem doença radiográfica. Foram acompanhados 672 participantes, dos quais 564 foram incluídos na análise de efetividade ao final do estudo. O desfecho primário avaliado foi a alteração na linha de base do BASDAI na 52ª semana para a população geral e para as subpopulações de participantes com EpA com ou sem doença radiográfica. Os desfechos secundários foram a mudança na linha de base do BASDAI nas semanas 12 e 24, e o ASDAS foi avaliado em todas as populações. Para os 439 participantes que completaram o tratamento até a 52ª semana, foi observada uma mudança média (SD) na linha de base no BASDAI de 2,3 ($n = 439$ na população geral). Na população de participantes com doença radiográfica e sem doença radiográfica, foi observada uma alteração para 2,2 ($n = 301$) e 2,4 ($n = 137$), respectivamente ($p < 0,0001$). No total, 37,9% (255/672) dos participantes apresentaram eventos adversos e 1,8% (12/672) apresentaram mais de um evento adverso grave.

Kapoor *et al.* (2019) evidenciaram, por meio de uma coorte, a efetividade e tolerabilidade do adalimumabe biossimilar em 308 pessoas com EA na Índia. A efetividade do medicamento foi avaliada durante 24 semanas, sendo o desfecho resposta avaliado por meio da ferramenta BASDAI. Dos 308 participantes, a idade mediana foi de 35,0 anos e 19% eram mulheres. Entre os participantes com dados completos analisados, houve uma diminuição gradual e significativa ($p < 0,001$) nas pontuações de desfecho da doença. A pontuação média do BASDAI ($n = 107$) passou de $6,2 \pm 1,54$ para $2,1 \pm 0,64$, e a pontuação da escala analógica visual mediana ($n = 101$) de 8 para 2 após 24 semanas de tratamento. A pontuação BASDAI foi inferior a 4 em 94% dos participantes após 24 semanas de terapia e 95% dos participantes obtiveram redução de pelo menos 50% do BASDAI. A avaliação geral da efetividade e tolerabilidade foi considerada "boa" a "excelente" para a maioria dos participantes ($\geq 98\%$), segundo médicos e participantes. A terapia foi bem tolerada e não houve novas RAM inesperadas com o uso do biossimilar durante o estudo.

Kömel Pimenta *et al.* (2021) realizaram uma coorte prospectiva acompanhando 160 pessoas com EA entre agosto de 2011 e junho de 2018. O estudo avaliou a efetividade e segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercept e infliximabe nas doses recomendadas pelo PCDT da EA. Foram avaliados dados de atividade da doença por meio da ferramenta BASDAI e aplicação de questionários a respeito de funcionalidade e qualidade de vida. Os desfechos foram avaliados no início, 6 e 12 meses de acompanhamento. Os dados de segurança foram avaliados aos 6 e aos 12 meses de uso do anti-TNF. Foi identificada melhora estatisticamente significativa na atividade da doença, com redução da média do BASDAI aos 6 e 12 meses ($p < 0,05$). Todos os domínios do BASDAI apresentaram diferenças estatisticamente significativas aos 6 e 12 meses, em comparação com o início do seguimento ($p < 0,05$). Acerca dos dados de segurança, em 6 meses de acompanhamento, 128 RAM foram relatadas. O adalimumabe foi o medicamento com maior incidência de RAM em 6 e 12 meses, 76% e 75%, respectivamente. Em geral, os anti-TNF utilizados no tratamento de EA demonstraram eficácia por meio da redução da atividade da doença, bem como melhora na qualidade de vida.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a efetividade dos MMCD biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe e secuquinumabe) utilizados para o tratamento da EA, em indivíduos adultos atendidos pelo SUS nas 28 regionais de saúde do estado de Minas Gerais.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil demográfico e clínico dos participantes e o perfil de utilização dos MMCD biológicos;
- Avaliar a persistência do uso dos MMCD biológicos e os fatores a ela associados;
- Descrever as RAM relatadas nos processos administrativos.

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

O projeto de pesquisa “Avaliação da efetividade dos medicamentos modificadores do curso de doença biológicos para o tratamento de EA no Sistema Único de Saúde”, tem como base uma coorte aberta de pessoas com EA em tratamento com MMCD biológicos no SUS em Minas Gerais, que tiveram seus processos administrativos deferidos pela SES-MG, a partir de junho de 2018 nas 28 regionais de saúde do estado.

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CEP) no dia 05 de novembro de 2020, sob o número – 4.382.036.

4.2 População

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos nesse estudo pessoas diagnosticados com EA, no CID-10 M45, que preencheram os critérios ASAS e Nova Iorque, tiveram seus processos administrativos de solicitação de medicamentos aprovado e iniciaram o uso de MMCD biológicos a partir de junho de 2018, fornecidos pelo CEAF do SUS em Minas Gerais, nas 28 regionais de saúde do estado.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pessoas menores de 18 anos ou com diagnóstico de outra condição reumática que não EA e/ou que não faziam uso de algum dos MMCD biológicos anteriormente relacionados.

4.3 Coleta de dados

Os dados foram coletados em formulário próprio padronizado, criado a partir das informações presentes no LME de solicitação de medicamentos do CEAF SES-MG. No

Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF) foram obtidos os dados de dispensação dos medicamentos. Os dados de dispensação foram coletados até agosto de 2022, o que permitiu o acompanhamento de cada paciente por no mínimo de 6 meses a partir da data de abertura do processo de solicitação do medicamento. As informações foram registradas em planilhas de Excel e posteriormente analisadas no software IBM SPSS Statistics, versão 26.

4.4. Variáveis

Foram coletados dados demográficos (sexo e idade), clínicos, laboratoriais, escores de ferramentas para mensuração da atividade da doença como ASDAS e BASDAI, além de informações sobre as RAM, quando registradas.

A persistência ao tratamento foi definida como a manutenção do uso do medicamento biológico, sem interrupção, até a data da última análise deste estudo, agosto de 2022. A persistência foi avaliada por meio dos registros de dispensação de medicamentos do SIGAF, a partir dos dados de troca e descontinuação.

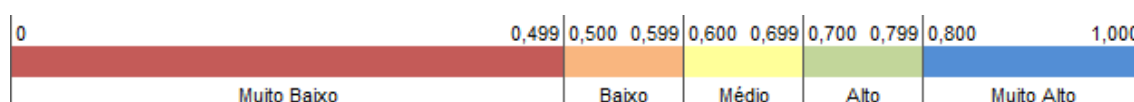
A descontinuação foi definida como a não retirada dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol em até 90 dias (DOS SANTOS *et al.*, 2019; SOUZA *et al.*, 2021). Esse período compreende o prazo para renovação do tratamento pelo SUS, por meio de prescrição médica e formulário de solicitação de medicamentos (BRASIL, 2018). Para os participantes em uso de infliximabe foi considerado descontinuação da terapia quando não houve retirada do medicamento por pelo menos 120 dias devido a periodicidade de administração do medicamento, a cada 60 dias.

A troca medicamentosa foi definida como mudança de MMCD biológico durante o período do estudo.

O tempo de persistência no uso do primeiro MMCD biológico utilizado foi calculado a partir da data da primeira dispensação até a descontinuação, troca ou término do período de acompanhamento.

Uma vez que foram coletados os dados das 28 regionais de saúde do estado de Minas Gerais e os municípios de residência, optou-se por avaliar as características socioeconômicas dos participantes desta coorte a partir do Índice de Desenvolvimento Humano⁴ (IDH) dos municípios de residência. O resultado do IDH foi obtido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a partir do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) através da apuração 2010. Os municípios foram classificados por meio da escala conforme Figura 7.

Figura 7 - Escala IDH



Fonte: Atlas Socioeconômico, 2020.

O Índice de Gini foi utilizado como medida estatística de desigualdade econômica na população conforme município. A medida é amplamente utilizada como forma de mensurar a distribuição de renda. O Índice de Gini é mensurado de 0 a 1, sendo 0 considerado como igualdade perfeita e 1 como máxima desigualdade entre as populações (GUIASU; GUIASU, 2014; MEDEIROS, [s.d.]).

4.5 Análise estatística

Foi realizada análise descritiva de todas as variáveis utilizadas neste estudo. Para as variáveis categóricas foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis contínuas foram realizadas medidas de tendência central e de variabilidade.

A análise de variância (ANOVA) foi utilizada para comparar o tempo médio de persistência entre os MMCD biológicos.

⁴ O IDH é uma medida do progresso a longo prazo em três dimensões básicas do desenvolvimento humano: renda, educação e saúde.

Para comparar as proporções de troca, descontinuação e persistência em 6 e 12 meses, entre os MMCD biológicos, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson.

A análise de sobrevida foi realizada para comparar o tempo de persistência entre os MMCD biológicos, pelo método de Kaplan-Meier e considerou o T₀ o início do tratamento com MMCD biológico para todos os participantes. O evento foi considerado como a não persistência ao MMCD biológico. Os testes de hipóteses para comparação inferencial dos subgrupos foram Geahn-Breslow, que estabelece pesos maiores para os eventos que ocorrem no início da observação; Tarone-Wire sensível aos eventos do meio da observação; e Log-rank (Mantel-Cox) favorecendo as diferenças observadas ao final do acompanhamento.

Para a avaliação da existência de associação entre variáveis demográficas e clínicas com a persistência no tratamento, foram conduzidas análises univariadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson.

Para a avaliação da associação independente entre variáveis demográficas e clínicas com a persistência no tratamento, que apresentaram valor-p < 0,20 na análise univariada, foi feita na análise multivariada, utilizando o modelo de regressão logística. Foi seguido o método de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final. Por meio do teste de Hosmer Lemeshow foi avaliada a adequação do modelo. Utilizou-se a regressão logística para as variáveis demográficas e clínicas durante todo período de acompanhamento.

Foi utilizado nível de significância de 0,05 para a análise multivariada, ANOVA e teste qui-quadrado de Pearson.

4.6 Imputação de dados (*missing data*)

A ocorrência de dados faltantes (*missing data*) é um problema comum em investigações científicas. A determinação de uma abordagem analítica adequada para conjuntos de dados com observações incompletas deve ser cuidadosamente avaliada, visto que métodos inadequados podem levar a conclusões erradas sobre o fenômeno da população (NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2009).

Para contornar os problemas identificados com a falta de dados, podem ser empregadas técnicas de imputação única e múltipla de dados. A primeira técnica, envolve métodos como a substituição dos dados faltantes pela média, mediana, por interpolação ou por regressão linear (NUNES; KLÜCK; FACHEL, 2009). Tais técnicas permitem preencher os dados faltantes por meio da imputação única. A imputação múltipla de dados trata-se de uma técnica que possibilita a inclusão da incerteza da imputação nos resultados, corrigindo os problemas associados a imputação única de dados (HARRELL, 2001).

Segundo Harreal Jr (2001) e Nunes *et al.*, (2009) a proporção para definição da melhor técnica a ser empregada deve ser definida com base na proporção de dados faltantes. Proporção $\leq 0,05$ pode ser usada a imputação única de dados ou analisar somente os dados completos; Proporção entre 0,05 a 0,15 imputação única pode ser utilizada sem problemas, contudo, o uso da imputação múltipla também é indicado e; Proporção $\geq 0,15$ a imputação múltipla é indicada.

Os dados clínicos ausentes para a mensuração da atividade da doença, como BASDAI e ASDAS, antes do tratamento, foram tratados por meio de imputação única de dados, uma vez que a proporção de dados faltantes não foi superior a 0,05. Dos 456 participantes, 11 não possuíam valores de atividade da doença de BASDAI ou ASDAS, representando 2,41% de dados faltantes. A imputação única de dados foi realizada utilizando a média da atividade da doença da população.

5 RESULTADOS

No período de junho de 2018 a dezembro de 2021 foram avaliados 470 processos administrativos de pessoas que solicitaram MMCD biológicos para tratamento de EA no SUS, em Minas Gerais. Foram excluídos 14 participantes, sendo 7 participantes com processos deferidos para os quais não há registro de dispensação de medicamento pela SES-MG, 1 paciente com menos de 18 anos e 6 participantes com dados duplicados, totalizando uma coorte com 456 participantes.

Dos 456 participantes incluídos na análise final, 52,4% eram do sexo masculino, 35,3% se autodeclaravam brancos e 20,2% pardos. A idade média dos participantes foi 45,2 anos e o tempo médio da doença até a prescrição do primeiro MMCD biológico foi de 6,5 anos. O BASDAI médio dos participantes dessa coorte foi de 6,9 o que indica doença ativa. Resultado semelhante foi identificado para a média ASDAS 4,8 que caracteriza uma atividade da doença alta a muito alta, desta maneira justificando a necessidade de uso do medicamento biológico (Tabela 1). A respeito dos resultados dos exames laboratoriais da linha de base o valor médio de PCR e VHS antes do uso do biológico foi de 14,81mg/L e 24,08mm/h respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados basais dos participantes com EA em tratamento com MMCD biológico.

Características de base	<i>n</i> (456)	%	
Sexo	Feminino	217	47,6
	Masculino	239	52,4
Raça	Branca	161	35,3
	Informação ignorada	192	42,1
	Pardo	92	20,2
	Preta	11	2,4
Idade (Média ± desvio padrão)	45,2 ± 12,9		
Faixa etária	18-29 anos	54	11,8
	30-39 anos	100	21,9
	40-49 anos	141	30,9
	50-59 anos	95	20,8

	≥60 anos	66	14,5
IDH ^a (Média ± desvio padrão)		0,9 ± 3,2	
Índice de Gini (Média ± desvio padrão)		0,5 ± 0,1	
Tempo de doença ^b (Média ± desvio padrão)		6,5 ± 8,0	
ASDAS antes do uso do biológico (Média ± desvio padrão)		4,8 ± 2,4	
BASDAI antes do uso do biológico (Média ± desvio padrão)		6,9 ± 1,6	
PCR antes do uso do biológico (Média ± desvio padrão)		14,8±23,4	
VHS (antes do início do biológico (Média ± desvio padrão)		24,1 ± 24,4	

IDH: Índice de desenvolvimento humano; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. PCR: Proteína C Reativa; VHS: Volume de Hemossedimentação.

^a As escalas do IDH compreendem em: muito baixo: 0-0,499; baixo:0,500-0,599; médio: 0,600-0,699; alto: 0,700-0,799; muito alto: 0,800-1,00.

^b Mensurado em anos.

*Teste de normalidade: Shapiro-Wilker e Kolmogorov-Sminorv e os histogramas demonstraram normalidade.

Para este estudo foi utilizada a classificação ASAS para EpA axiais, os critérios avaliados foram lombalgia inflamatória com início anterior aos 45 anos, presença de sacroileíte em exames de imagem, pelo menos uma característica de espondiloartrite e presença de antígeno HLA-B27. Nesta ocasião, 432 (94,7%) participantes apresentaram lombalgia inflamatória crônica de início anterior à quarta década de vida. Dos 456 participantes acompanhados 428 (93,9%) apresentaram sacroileíte e 334 (73,2%) apresentaram antígeno HLA-B27 positivo (Tabela 2).

Tabela 2 - Critérios ASAS

Critério ASAS		n (%)
Lombalgia inflamatória com início anterior aos 45 anos	Sim	432 (94,7)
	Não	12 (2,6)
	Não informado	12 (2,6)
Sacroileíte em exames de imagem	Sim	428 (93,9)
	Não	12 (2,6)
	Não informado	16 (3,5)
Presença de antígeno HLA-B27	Sim	334 (73,2)
	Não	87 (19,1)
	Não informado	35 (7,7)

*Não informado: aplicado ferramenta Critérios Modificados de Nova Iorque.

A respeito dos resultados encontrados pela ferramenta Critérios Modificados de Nova Iorque, 87,1% dos participantes apresentaram lombalgia inflamatória por mais de três meses, seguido pela limitação dos movimentos da coluna lombar 68,4% e radiografia com detecção de sacroileíte bilateral de graus 3-4 (64,7%) (Tabela 3).

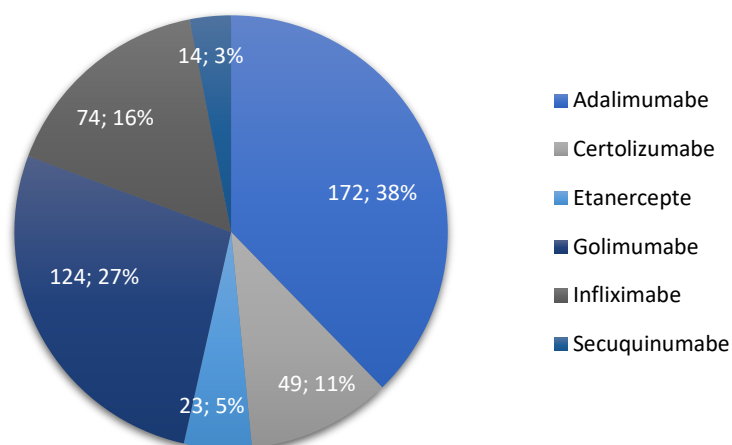
Tabela 3 - Critérios Modificados de Nova Iorque

Critérios modificados de Nova Iorque		n (%)
Lombalgia por mais de 3 meses	Sim	397 (87,1)
	Não	14 (3,1)
	Não informado	45 (9,8)
Limitação dos movimentos da coluna lombar	Sim	312 (68,4)
	Não	96 (21,0)
	Não informado	48 (10,6)
Expansão torácica diminuída	Sim	156 (34,2)
	Não	240 (52,6)
	Não informado	60 (13,2)
Radiografia com detecção de sacroileíte bilateral de graus 3-4	Sim	295 (64,7)
	Não	80 (17,3)
	Não informado	81 (18)
Radiografia com detecção de sacroileíte unilateral grau 3 ou 4	Sim	86 (18,9)
	Não	228 (50,0)
	Não informado	142 (31,1)

*Não informado: aplicado ferramenta ASAS.

5.1 Perfil de utilização

O medicamento adalimumabe foi a primeira escolha para 172 (37,7%), enquanto o etanercepte foi o anti-TNF com menor frequência de prescrição (5,0%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Primeiro MMCD biológico prescrito

Os participantes foram acompanhados por, no mínimo, 6 meses. O tempo médio de uso do primeiro biológico prescrito foi de 12,9 meses, com tempo mínimo de 1 mês e máximo de 51 meses. Embora não seja recomendado o uso do secuquinumabe como primeira escolha para o tratamento da EA, foram identificadas 14 prescrições do medicamento para participantes virgens de tratamento, com tempo máximo de uso de 24 meses. Os medicamentos com maior tempo médio de uso, após o secuquinumabe, foram adalimumabe e etanercepte, com 13,8 meses, respectivamente. Os participantes em uso de certolizumabe pegol tiveram o menor tempo médio de uso (11,5 meses). A Tabela 4 mostra o tempo médio de uso de cada medicamento.

Tabela 4 - Tempo de uso de MMCD biológico

Medicamento	Frequência	Tempo de uso (meses)*			
		Média	Desvio padrão	Mínimo	Máximo
Adalimumabe	172	13,8	8,1	1	51
Certolizumabe	49	11,5	4,7	1	21
Etanercepte	23	13,8	9,8	1	42
Golimumabe	124	12,0	5,7	1	27
Infliximabe	74	12,6	5,9	1	27
Secuquinumabe	14	14,2	4,9	8	24
Total	456	12,9	6,9	1	51

* Valor-p $\leq 0,05$.

Dos 456 participantes que iniciaram o tratamento, 51 (11,2%) descontinuaram a terapia com MMCD biológico, ou seja, a dispensação foi interrompida antes do final do tempo de acompanhamento da coorte. Houve troca de medicamento para 74 (16,2%) participantes. Os participantes em uso de etanercepte apresentaram maior incidência de troca (30,4%). Em geral, durante os quatro anos de acompanhamento, os participantes em uso de infliximabe apresentaram maior proporção de persistência ao tratamento (77,0%), quando comparado com outros anti-TNF (Tabela 5).

Tabela 5 - Primeiro desfecho em relação ao uso MMCD biológico para o tratamento de EA.

Medicamento	Total	Troca (%)	Descontinuação (%)	Persistência (%)
Adalimumabe	172	32 (18,6)	20 (11,6)	120 (69,8)
Golimumabe	124	17 (13,7)	13 (10,5)	94 (75,8)
Infliximabe	74	8 (10,8)	9 (12,2)	57 (77,0)
Certolizumabe pegol	49	8 (16,3)	5 (10,2)	36 (73,5)
Etanercepte	23	7 (30,4)	4 (17,4)	12 (52,2)
Secuquinumabe	14	2 (14,3)	0 (0)	12 (85,7)
Total	456	74 (16,2)	51 (11,2)	331 (72,6)

A Tabela 6 mostra que, das 74 trocas observadas na coorte, 32 (43,2%) ocorreram em até 6 meses de tratamento. O golimumabe foi o medicamento com maior ocorrência de troca em até 6 meses de acompanhamento (58,8%). Na Tabela 7 observa-se que das 51 descontinuações, 27 (53,0%) ocorreram em até 6 meses de tratamento. Cerca de 75% das descontinuações relacionadas ao etanercepte também ocorreram neste mesmo período.

Tabela 6 - Troca de MMCD biológicos para o tratamento de EA.

Medicamento	Troca total (%)	Troca em até 6 meses (%)	Troca em até 12 meses (%)
Adalimumabe	32	13 (40,6)	7 (21,9)
Etanercepte	7	2 (28,6)	2 (28,6)
Infliximabe	8	3 (37,5)	2 (25,0)
Certolizumabe	8	4 (50,0)	3 (37,5)
Golimumabe	17	10 (58,8)	5 (29,4)
Secuquinumabe	2	0 (0,0)	2 (100,0)
Total	74	32 (43,2)	21 (28,4)

*Valor-p >0,05.

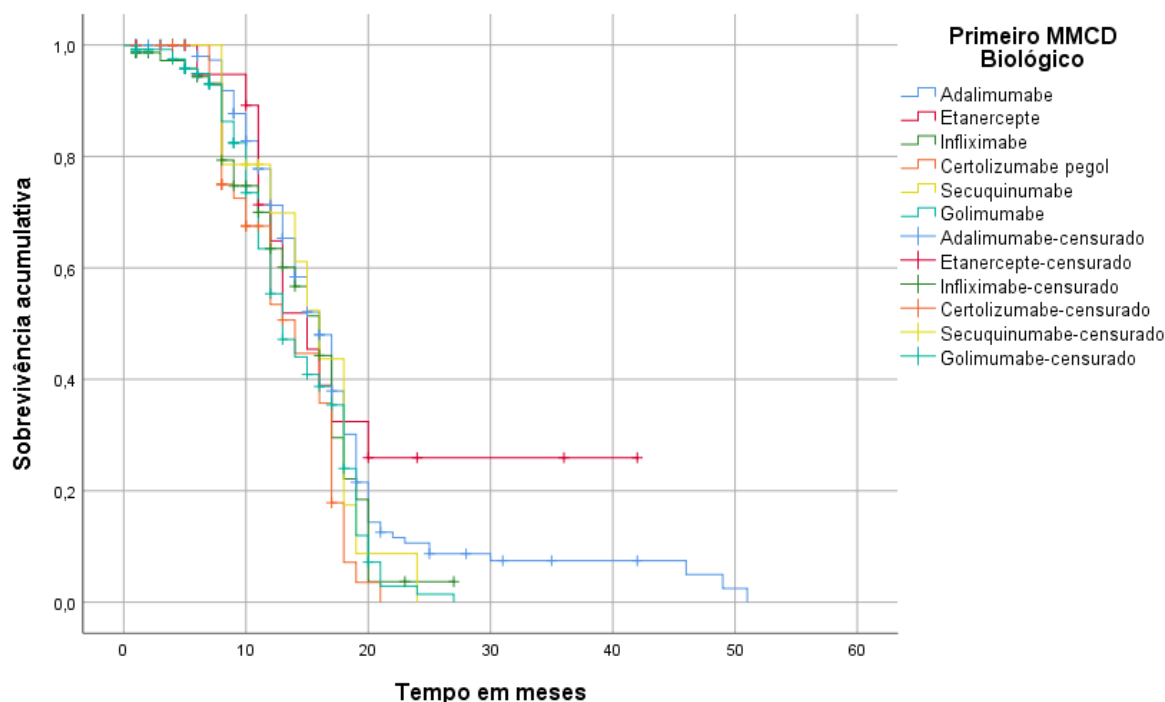
Tabela 7 - Descontinuação de MMCD biológicos para o tratamento de EA.

Medicamento	Descontinuação total	Descontinuação em 6 meses (%)	Descontinuação em 12 meses (%)
Adalimumabe	20	13 (65,0)	2 (10,0)
Etanercepte	4	3 (75,0)	0 (0,0)
Infliximabe	9	4 (44,4)	3 (33,3)
Certolizumabe	5	1 (20,0)	3 (60,0)
Golimumabe	13	6 (46,1)	3 (23,1)
Secuquinumabe	0	0 (0,0)	0 (0,0)
Total	51	27 (53,0)	11 (21,5)

*Valor-p >0,05.

Na análise de tempo de persistência observa-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos que usaram diferentes medicamentos biológicos (Figura 8). Os casos de troca e descontinuação foram definidos como não persistência à terapia. A censura à direita representa o fim do tempo de acompanhamento. Nota-se que os participantes em uso de adalimumabe e etanercepte apresentaram maior persistência ao tratamento na análise.

Figura 8 - Análise de persistência em 51 meses de uso do primeiro MMCD biológico



Fonte: Elaboração própria

Foram realizados os testes de Log-Rank, Breslow e Tarone de modo que contemplasse todos os períodos avaliados na curva.

Tabela 8 - Teste de igualdade de distribuição de sobrevivência em 51 meses de uso de MMCD biológico

Teste	Qui-quadrado	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	14,785	5	0,011
Breslow (Generalized Wilcoxon)	10,159	5	0,071
Tarone-Ware	11,327	5	0,045

Teste de igualdade de distribuições de sobrevivência para os diferentes níveis da variável Primeiro Biológico.

Dos participantes que iniciaram uso de MMCD biológico, 74 trocaram de terapia frente à presença de falha terapêutica. Para 12 participantes foi prescrito um terceiro MMCD biológico durante o período de acompanhamento. O medicamento adalimumabe, mais prescrito como primeira opção terapêutica, foi o medicamento menos escolhido após a primeira falha. Observou-se que secuquinumabe foi o medicamento mais prescrito como segunda e terceira opções terapêuticas, correspondendo a 26,0% e 75,0%, respectivamente (Tabela 9).

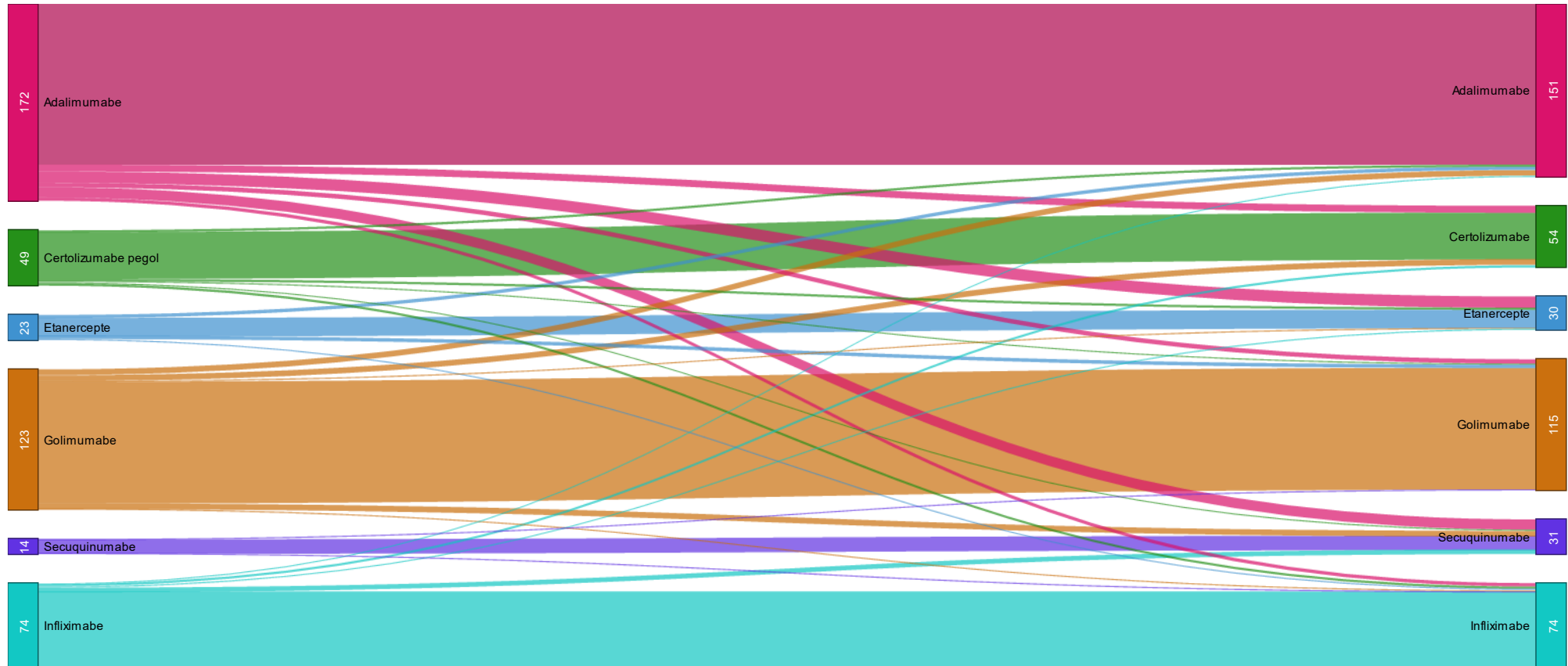
Tabela 9 - Transição de MMCD biológico durante o tratamento

Medicamento	Primeira troca^a	Segunda troca^b
	n (%)	n (%)
Adalimumabe	11 (15,0)	0 (0,0)
Certolizumabe pegol	13 (17,0)	0 (0,0)
Etanercepte	14 (19,0)	1 (8,3)
Golimumabe	9 (12,0)	1 (8,3)
Infliximabe	8 (11,0)	1 (8,3)
Secuquinumabe	19 (26,0)	9 (75,0)
Total	74 (100,0)	12 (100,0)

^a segundo MMCD biológico utilizado.

^b terceiro MMCD biológico utilizado.

A partir dos dados de uso dos medicamentos, foi delineado o caminho terapêutico percorrido pelos participantes ao longo do período de acompanhamento. A Figura 9 representa por meio do Diagrama de Sankey o esquema terapêutico utilizado no início da coorte e ao final do acompanhamento. As linhas que cruzam representam a troca da terapia medicamentosa.

Figura 9. Perfil de utilização de MMCD biológicos

Fonte: Elaboração própria

5.2 Fatores associados à persistência

Analisando a relação das variáveis demográficas e clínicas da linha de base com a persistência durante todo período de acompanhamento, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes em participantes com a presença de HLA-B27 ($p < 0,001$), tempo de doença em anos ($p = 0,005$). Não foi observada diferença estatisticamente significantes entre os MMCD biológicos. Observa-se que os agravos da doença, como lombalgia inflamatória por mais de três meses, limitações dos movimentos da coluna lombar, expansão torácica diminuída e sacroileíte não foram associadas à persistência ao tratamento ($p > 0,05$) (Tabela 10).

Tabela 10 - Análise univariada com as características basais preditoras de persistência ao tratamento.

Variável	Persistência		Valor-p
	Sim n (%)	Não n (%)	
Idade			
18-29 anos	45 (83,3)	9 (16,7)	
30-39 anos	70 (70,0)	30 (30,0)	
40-49 anos	104 (73,8)	37 (26,2)	0,366
50-59 anos	66 (69,5)	29 (30,5)	
60 anos +	46 (69,7)	20 (30,3)	
Sexo			
Feminino	152 (70,0)	65 (30,0)	
Masculino	179 (74,9)	60 (25,1)	0,246
IDH cidade de residência			
Alto - muito alto	89 (78,1)	25 (21,9)	
Médio - muito baixo	242 (70,8)	100 (29,2)	0,130
HLA-B27 positivo			
Sim	264 (79,0)	70 (21,0)	
Não	67 (54,9)	55 (45,1)	<0,0001
Tempo de doença em anos			
0-5 anos	79 (84,0)	15 (16,0)	
≥ 6 anos	252 (69,6)	110 (30,4)	0,005
Lombalgia inflamatória por mais de 3 meses			
Sim	294 (74,1)	103 (25,9)	
Não	37 (62,7)	22 (37,3)	0,068
Limitações dos movimentos da coluna lombar			
Sim	227 (72,8)	85 (27,2)	
Não	104 (72,2)	40 (27,8)	0,905
Expansão torácica diminuída			
Sim	110 (70,5)	46 (29,5)	
Não	220 (73,6)	79 (26,4)	0,650

Radiografia com detecção de sacroileíte bilateral			
Sim	217 (73,6)	78 (26,4)	0,529
Não	114 (70,8)	47 (29,2)	
Radiografia com detecção de sacroileíte unilateral			
Sim	64 (74,4)	22 (25,6)	0,673
Não	267 (72,2)	103 (27,8)	
Primeiro MMCD biológico			
Adalimumabe	120 (69,8)	52 (30,2)	0,150
Etanercepte	12 (52,2)	11 (47,8)	
Infliximabe	57 (77,0)	17 (23,0)	
Certolizumabe	36 (73,5)	13 (26,5)	
Golimumabe	94 (75,8)	30 (24,2)	
Secuquinumabe	12 (85,7)	2 (14,3)	

IDH: Índice de desenvolvimento humano; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. MMCD: medicamento modificador do curso de doença. HLA-B27: antígeno leucocitário humano.

A Tabela 11 apresenta os resultados da análise multivariada. No modelo, os participantes com HLA-B27 têm menores chances de persistência terapêutica OR (*odds ratio*) 0,35 (IC 95% 0,218-0,546; $p < 0,001$). Participantes com tempo de doença 0 a 6 anos também demonstraram ter menores chances de persistência OR 0,52 (IC 95% 0,281-0,968; $p = 0,039$). A análise por medicamento demonstra que não existem diferenças estatisticamente significantes para o desfecho persistência.

Tabela 11 - Modelo final de análise multivariada de características basais preditoras de persistência ao tratamento

Variáveis	p-valor ^a	Odds Ratio (IC 95%)
HLA-B27 positivo	< 0,001	0,35 (0,224-0,553)
Tempo de doença 0-6 anos	0,039	0,52 (0,281-0,968)
Adalimumabe ^a	1	-
Etanercepte	0,059	0,41 (0,165-1,034)
Infliximabe	0,425	1,30 (0,679-2,503)
Certolizumabe pegol	0,511	1,28 (0,611-2,692)
Golimumabe	0,157	3,11 (0,646-14,975)
Secuquinumabe	0,335	1,306 (0,759-2,248)

HLA-B27: antígeno leucocitário humano.

^a categoria de referência.

As RAM descritas nos relatórios médicos disponibilizados na LME foram analisadas. Foram identificadas três RAM relacionadas aos MMCD biológicos, uma reação de

necrose epidérmica bolhosa após o uso de adalimumabe; uma reação infusional grave após administração de infliximabe; e uma reação infusional muito grave relacionada ao medicamento adalimumabe. Em todos os casos os medicamentos foram suspensos e realizada a troca por outra opção terapêutica.

6 DISCUSSÃO

Este trabalho foi realizado com a maior coorte de pessoas diagnosticadas com EA em uso de MMCD biológicos disponibilizados pelo CEAF do SUS em Minas Gerais. A partir de dados administrativos necessários para o acesso a esses medicamentos, foi possível coletar informações sobre as características de acometimento da doença e o perfil clínico dos participantes que iniciam o uso do MMCD biológico. Além disso, foi possível traçar possíveis perfis relacionados à baixa persistência ao tratamento, tornando-os alvos para intervenções futuras a fim de aumentar sua adesão à terapia medicamentosa. Foram apresentados os resultados de efetividade por meio da persistência e dos principais eventos adversos dos usuários de MMCD biológicos no SUS.

Os participantes que compuseram esta coorte possuíam idade média de 45 anos e 52% eram do sexo masculino. Estas características também foram encontradas em outros estudos realizados no Brasil (ÁVILA MACHADO *et al.*, 2016; DABÉS; ALMEIDA; ACURCIO, 2015; KÖMEL PIMENTA *et al.*, 2021; OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015). O tempo médio de doença foi de 6,5 anos, valor aproximado a outras coortes brasileiras, onde o tempo médio da doença foi de 7,6 anos (KÖMEL PIMENTA *et al.*, 2021; MACHADO *et al.*, 2016). Os resultados deste trabalho reforçam os dados encontrados na literatura, em que a doença acomete principalmente o sexo masculino. A idade média dos participantes desta coorte confirma que a doença tem início aproximadamente na terceira década de vida e que seu agravamento ocorre em média após 6 anos do diagnóstico. O tratamento inicial para EA, preconizado pelo PCDT, são os AINES, glicocorticoides e MMCD sintéticos. O uso dos MMCD biológicos, só é recomendado diante da ausência de resposta aos tratamentos convencionais. O tempo de tratamento e idade média alta encontrados nesta coorte reforçam o seguimento dessas linhas de tratamento, com o início do uso dos MMCD biológicos em um estágio mais avançado da doença.

Do total de participantes, 35,3% se autodeclararam brancos. Em 42,1% dos processos analisados essa informação não estava disponível. Os dados disponíveis atualmente sobre a epidemiologia da doença apontam para maior prevalência em pessoas brancas, no entanto, a maior parte desses estudos foram conduzidos em países europeus e norte-americanos. Nesse sentido, a ausência dos dados sobre a cor da pele prejudica o

entendimento sobre o acometimento da doença na população brasileira, já que se trata de uma população miscigenada, pouco comparável com as populações europeias e norte americanas. Entender como a doença ocorre no Brasil pode contribuir para o alcance de melhores desfechos terapêuticos, já que, a partir desse conhecimento, é possível pensar em diagnóstico precoce e estratégias de tratamento mais efetivas.

Com intuito de solucionar questões como estas, a Portaria MS nº 344 de 01/02/2017, estabeleceu como obrigatório o preenchimento das informações de raça e cor nos formulários do sistema de informação em saúde. A medida tem como finalidade fortalecer os estudos epidemiológicos que possam trabalhar com dados mais assertivos sobre as características raciais da população. No ano de 2022, foi realizada a atualização das bases de dados nacionais Sistema de Informação Ambulatorial (SIA), Sistema de Informação Hospitalar (SIH), Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e outros subsistemas. Um dos objetivos da atualização, foi a remoção do campo “ignorar informação” que estava disponível no campo para declaração racial. Desta forma, o preenchimento da declaração racial torna-se obrigatório em todo território nacional.

O uso dos MMCD biológicos tem como objetivo o controle da doença com alcance de uma baixa atividade da doença ou remissão. Assim, um dos critérios de uso dos MMCD biológicos para o tratamento da EA pelo SUS, é a presença de doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS $\geq 2,1$ ou BASDAI ≥ 4 (BRASIL, 2018). Entretanto, assim como foram identificadas ausência do preenchimento de informações sobre a declaração racial, foram identificados 11 participantes sem informações de BASDAI e ASDAS. O não seguimento dos critérios estabelecidos pelo PCDT para o uso de MMCD biológicos no tratamento da EA pode ter implicações negativas para a avaliação clínica e terapêutica dos participantes. A ausência de informações sobre a atividade da doença, definida pelos critérios de BASDAI e ASDAS, pode dificultar a identificação dos participantes que realmente necessitam dos MMCD biológicos para controlar a doença. Além disso, o não cumprimento dos critérios estabelecidos pelo PCDT pode levar ao uso inadequado dos MMCD biológicos, desperdiçando recursos públicos e privados. Portanto, é importante que sejam adotadas medidas para garantir o cumprimento dos critérios estabelecidos pelo PCDT.

As características clínicas dos participantes dessa coorte reforçam a predominância de sintomas que caracterizam o agravamento da doença, conforme os resultados apresentados sobre as ferramentas de diagnóstico ASAS e Critérios Modificados de Nova Iorque. Cerca de 95% dos participantes apresentaram lombalgia inflamatória e entesite, número superior ao encontrado por Vastesaeger *et al.* (2011), de 63,5%. A diferença significativa entre os participantes que apresentaram lombalgia e entesite neste estudo *versus* o estudo de Vastesaeger *et al.* (2011), pode estar relacionada à idade média dos participantes. Em Vastesaeger *et al.* (2011), a idade média dos participantes foi 39 anos, seis anos a menos que os participantes desta coorte, o que pode indicar o menor agravamento da doença.

A respeito das características laboratoriais, 73,3% dos participantes são positivos para a presença do antígeno HLA-B27. O resultado mostrou-se de acordo com os achados em literatura. Uma revisão sistemática conduzida por Chen *et al.* (2016), resumiu os resultados de países europeus e norte-americanos, neste estudo 70,0% a 93,9% das pessoas com EA tinham a presença do HLA-B27. Benavent *et al.* (2022) por meio de uma coorte conduzida na Espanha, observou que 74,7% dos participantes também possuem a presença do antígeno. Dentre as análises realizadas neste trabalho, destaca-se que a presença do antígeno HLA-B27 foi associada como fator de não persistência terapêutica. Diferentes autores discutem o papel do antígeno HLA-B27 na patogênese da doença, no entanto, poucas publicações abordam a relação entre a presença do antígeno HLA-B27 e um pior prognóstico da doença. Recentemente, um estudo observacional conduzido na Argentina, com 150 participantes com diagnóstico de EpA axial demonstrou que participantes com a presença de antígeno HLA-B27 apresentaram pior prognóstico da doença e início dos sintomas antecipado (GARCÍA-SALINAS *et al.*, 2022). Resultado semelhante foi encontrado em um estudo observacional conduzido na Espanha com 1.235 participantes. Os resultados do estudo também reforçam que a presença do antígeno HLA-B27 está relacionada ao início precoce da doença (ARÉVALO *et al.*, 2018). Os resultados encontrados nesta coorte podem sugerir que indivíduos com HLA-B27 apresentam pior prognóstico da doença, o que implica o não alcance do objetivo terapêutico e consequentemente na descontinuação ou troca terapêutica.

A partir de informações sobre o município de residência dos participantes foi possível identificar que em geral, a maioria dos processos administrativos procedem de municípios com IDH muito alto. Isto pode sugerir que participantes com maior poder aquisitivo e melhor acesso à saúde sejam os principais usuários dessas terapias, visto que estão munidas informações mais completas e precisas sobre as opções de tratamento disponíveis e podem buscar atendimento médico especializado com maior facilidade. Rover e colaboradores (2021) avaliaram o perfil de acesso ao CEAF e observaram que os estados das regiões Sul e Sudeste apresentavam maior proporção de usuários atendidos pelo componente. Nestes estados é possível associar uma maior cobertura de planos de saúde, o que contribui ao acesso a estes medicamentos (ROVER *et al.*, 2021). No entanto, é importante observar que essa associação entre MMCD biológico e nível socioeconômico mais alto pode não indicar necessariamente que esses medicamentos não sejam acessíveis a indivíduos com renda ou educação mais baixa. Outros fatores, como disponibilidade de profissionais de saúde e conhecimento das opções de tratamento, também podem contribuir para o padrão observado (MATTA *et al.*, 2018; MONTEIRO *et al.*, 2016; OLIVEIRA; NASCIMENTO; LIMA, 2019). Além disso, o uso de MMCD biológicos pode ser influenciado pela gravidade da doença e pela resposta a outros tratamentos, que podem não estar diretamente relacionados ao nível socioeconômico. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor as relações complexas entre o uso de MMCD biológico, condição socioeconômica e outros fatores que podem afetar os resultados do tratamento.

Acerca do perfil de utilização de medicamentos, os dados demonstram que o adalimumabe foi o medicamento mais prescrito como primeira escolha (37,3%), em seguida o golimumabe (27,2%). Quando avaliamos a prescrição do primeiro MMCD biológico, verificamos que o adalimumabe permaneceu ao longo dos anos como medicamento mais prescrito na primeira linha de tratamento da EA. O mesmo perfil se repete em outros estudos (DE ÁVILA MACHADO *et al.*, 2016; GRIFFITHS *et al.*, 2022; KÖMEL PIMENTA *et al.*, 2021; OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015). A manutenção do medicamento adalimumabe como primeira opção de escolha para o tratamento da EA reforça a preferência dos prescritores neste tratamento e os benefícios alcançados com o seu uso no cenário nacional e internacional (GRIFFITHS *et al.*, 2022b; ZAGNI *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2019).

O PCDT da EA estabelece que o início da terapia com MMCD biológico seja realizado com um anti-TNF, entretanto, foram identificados 14 casos de prescrição do secuquinumabe como primeira escolha de tratamento. De modo geral, as justificativas para uso do medicamento foram atreladas aos casos de resultado positivo de prova tuberculínica, manifestações extra-articulares, falha ao uso de AINES e MMCD sintéticos. Apesar dos poucos casos que fogem ao preconizado na primeira linha de tratamento do PCDT, o secuquinumabe foi o MMCD biológico mais prescrito como segunda e terceira opção terapêutica. Este comportamento reforça o cumprimento dos critérios do PCDT em 97% dos casos. Alguns estudos relatam o uso do IL-17A na primeira linha de tratamento e os benefícios do uso do medicamento, dentre eles a maior persistência e melhora do BASDAI (WILLIAMS *et al.*, 2020). As recomendações internacionais *Assessment of SpondyloArthritis international Society - European League Against Rheumatism* (ASAS-EULAR) de 2016, inicialmente aprovaram o uso da terapia com IL-17A somente em pessoas com EpA com sacroileíte radiográfica. Na atualização ASAS-EULAR de 2022, o critério foi alterado e é permitido o uso do IL-17A como primeira linha de tratamento para EpA (RAMIRO *et al.*, 2023). A atualização do critério reforça que o medicamento secuquinumabe vem se destacando no tratamento da doença demonstrando ser efetivo e seguro tanto quanto os anti-TNF.

A terapia anti-TNF tem sido amplamente utilizada como um tratamento eficaz para diversas doenças reumáticas, incluindo a EA. No entanto, uma parcela significativa de pessoas pode desenvolver resistência aos medicamentos anti-TNF, o que limita a eficácia desses tratamentos a longo prazo (BARTELDS *et al.*, 2011). A resistência terapêutica pode ser definida como a falha do medicamento em atingir o objetivo terapêutico, mesmo em doses adequadas e após tempo de tratamento adequado (BARTELDS *et al.*, 2011; JUNG *et al.*, 2014). A resistência aos medicamentos anti-TNF é um fenômeno complexo que pode ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo a produção de anticorpos neutralizantes, alterações nas vias de sinalização intracelular e mudanças no perfil de citocinas (JUNG *et al.*, 2014; VAN SCHOUWENBURG; RISPENS; WOLBINK, 2013). Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de resistência aos medicamentos anti-TNF é a presença de anticorpos anti-TNF, que podem neutralizar a ação do medicamento e diminuir sua eficácia (BARTELDS *et al.*, 2011). A presença de

anticorpos anti-TNF está associada a uma menor resposta ao tratamento e uma maior probabilidade de falha terapêutica, ocasionando a troca ou descontinuação.

Em relação ao desfecho troca de medicamento, observa-se que os participantes em uso de etanercepte apresentaram maior frequência de troca quando comparado a outros anti-TNF. Quando avaliado o total de trocas realizadas, observa-se que em até 12 meses de tratamento, pelo menos 57% dos participantes em uso do medicamento trocaram de terapia ainda no primeiro ano de uso. Em seis meses de tratamento, 58,8% dos participantes em uso de golimumabe trocaram de terapia. O PCDT da EA, estabelece que a troca terapêutica deve estar condicionada a falha terapêutica, com tentativa mínima de seis meses de uso do MMCD biológico ou em casos de ocorrência de RAM. Apesar do estabelecido, neste estudo, apenas três trocas foram fundamentadas em RAM. O que dificulta a relação-causal entre RAM e falha terapêutica.

Ao todo, a descontinuação terapêutica foi evidenciada principalmente nos participantes em uso de etanercepte (17,4%) e infliximabe (12,2%). Cerca de 80,0% das descontinuações relacionadas ao certolizumabe pegol ocorreram ainda no primeiro ano de tratamento. Dos participantes que descontinuaram o tratamento com etanercepte, 78,0% ocorreram em até 6 meses de tratamento. O tempo médio de uso dos medicamentos nesta coorte foi de 12,9 meses. O estudo de Acurcio *et al.* (2020) a partir de uma coorte com 19.319 pessoas com EA, identificou que o tempo médio de persistência dos participantes em uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe foi de 293 dias, aproximadamente dez meses. As diferenças encontradas entre este estudo e a coorte de Acurcio *et al.* (2020) podem estar relacionadas as diferenças populacionais entre os estudos como idade média e número de participantes.

Persistência ao tratamento pode ser considerada um indicador de efetividade, segurança, tolerância e adesão à terapia medicamentosa (ANDRADE *et al.*, 2006; RIBEIRO DA SILVA *et al.*, 2019). Entre os anti-TNF avaliados, adalimumabe e etanercepte apresentaram maior tempo médio de persistência (13,8 meses) e tempo máximo de tratamento de 51 meses, aproximadamente 4 anos. Neste trabalho pelo menos 60% dos participantes em uso de MMCD biológico seguiram o tratamento até aproximadamente o 12º mês, ao passo que ao final de dois anos de tratamento a persistência foi inferior a

20%. Em um estudo de coorte conduzido por De Ávila Machado *et al.* (2016) com 1.251 participantes com EA, a proporção de indivíduos com EA que persistiram no primeiro ano de acompanhamento foi de 80,0% e 60,0% ao final do segundo ano. No estudo de Acurcio *et al.* (2020) foi evidenciado que aproximadamente 52,2% a 64,8% dos participantes em uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe persistiram até o primeiro ano de tratamento. Apesar das diferenças encontradas entre os estudos, observa-se que os participantes com EA tendem a não persistir com o tratamento por mais de um ano. Os questionamentos acerca da não persistência devem ser voltados a possível não efetividade destes medicamentos após um ano de uso e a resistência terapêutica à estes medicamentos biológicos.

A análise univariada não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos avaliados e o desfecho de persistência. Um estudo australiano conduzido com 2.597 pessoas que iniciaram uso de MMCD biológicos, evidenciou que os participantes em uso golimumabe apresentaram persistência mediana mais longa quando comparado aos outros MMCD biológicos utilizados (GRIFFITHS *et al.*, 2022). Este resultado vai de encontro com a proporção de participantes persistentes em uso de golimumabe, 75,8%. Apesar disso, no estudo de Griffiths *et al.* (2022), os participantes em uso de infliximabe apresentaram pior persistência em relação aos demais anti-TNF. Isto não foi observado nesta coorte e uma possível razão pode ser a relação de comodidade acerca da frequência de administrações, a cada 60 dias. Além disso, a disponibilidade de centros ambulatoriais e hospitais do SUS para administração do medicamento, garantindo o acesso facilitado.

A persistência terapêutica pode ser desafiadora, especialmente em pessoas com doenças crônicas que requerem tratamento e acompanhamento a longo prazo. A variedade de resultados acerca da persistência no uso de MMCD biológicos na EA pode ser explicada pela complexidade do tratamento, que envolve fatores como tolerabilidade, escolha do paciente pelo tratamento conforme as suas preferências e possibilidades de acesso a serviços especializados para infusão como ambulatórios e hospitais, além das características da doença. Desta forma, entendendo que persistir no tratamento caracteriza efetividade da terapia medicamentosa, entende-se que a partir dos resultados deste

trabalho a utilização dos MMCD biológicos pode oferecer benefícios clínicos ao tratamento de EA.

O PCDT da EA não estabelece critérios de interrupção do tratamento, desta forma é recomendado o uso dos MMCD biológicos enquanto houver benefícios clínicos, já que a não adesão ao tratamento pode resultar em progressão da doença. As recomendações ASAS-EULAR de 2022, recomendam a redução gradual do MMCD biológico quando identificada a remissão sustentada da doença, definida como doença inativa no escore ASDAS <1,3 na 32^a ou 36^a semana de tratamento (RAMIRO *et al.*, 2023). Estudos demonstram que a retirada abrupta do MMCD biológico pode levar ao aumento considerável da atividade da doença, enquanto a sua redução gradual demonstrou benefícios na manutenção do tratamento (LANDEWÉ *et al.*, 2020; RAMIRO *et al.*, 2023). Assim, a redução gradual das doses de MMCD biológico pode inclusive reduzir o ônus relacionado aos custos do tratamento. Neste estudo acredita-se que as descontinuações observadas não estão associadas ao alcance da remissão da doença, já que o tempo de interrupção da terapia em alguns casos é precoce, antecedendo 20 semanas de tratamento.

A EA é uma doença reumática ainda pouco conhecida pela população geral, o que dificulta e atrasa o início do tratamento. É necessária a disseminação da informação sobre a doença por profissionais de saúde a fim de possibilitar um rápido diagnóstico. Além disso, o aconselhamento familiar para participantes diagnosticados com EA e portadores de HLA-B27, deveria ser abordado PCDT, já que se trata de uma doença hereditária. É importante que pessoas com EA estreitem a relação com o médico prescritor a fim de desenvolver um tratamento individualizado que atenda as características clínicas da doença e suas necessidades específicas, como a disponibilidade de acesso a ambulatórios e hospitais para infusão de medicamentos. A partir do manejo adequado da terapia medicamentosa é possível alcançar a remissão da doença (RAMIRO *et al.*, 2023).

Por fim, conclui-se que a incorporação dos MMCD biológicos representa um avanço importante na qualidade do cuidado ofertado às pessoas com EA. Contudo, ainda é necessário o acompanhamento, para fins de avaliação da efetividade clínica, no sentido de garantir a otimização da aplicação dos recursos públicos em saúde. O monitoramento

e avaliação de desempenho destas tecnologias devem ser priorizados, para que a sustentabilidade do SUS não seja comprometida. Desta forma, a condução de estudos de mundo real tende a ser o caminho mais efetivo para avaliação da real condição de uso de novas tecnologias.

Limitações

Os dados coletados para essa coorte são provenientes de processos administrativos de solicitação de medicamentos de alto custo, feitas pelos participantes e prescritores ao CEAF da SES-MG. O preenchimento de informações que não são obrigatórias foi um fator limitante, como por exemplo a análise das ferramentas de mensuração da atividade da doença como BASDAI e ASDAS após a solicitação de um novo medicamento. O preenchimento da autodeclaração racial também não foi observado em 42,0% dos participantes, o que pode prejudicar na descrição das características de base da população.

A inexistência de critérios de interrupção no PCDT da EA reforça que a persistência ao tratamento deve ser mantida para manutenção da atividade da doença. Desta forma, uma investigação a fim de compreender as possíveis causas de descontinuação até o sexto mês de tratamento se faz necessária para entender as necessidades destes participantes. Em geral, os estudos relatam que condição socioeconômica, escolaridade, idade, BASDAI, uso de MMCD sintético associado ao tratamento e tempo de doença, são preditores de persistência a terapia medicamentosa com MMCD biológicos (ACURCIO *et al.*, 2020; ADVANI *et al.*, 2019; CALIP *et al.*, 2017; DE ÁVILA MACHADO *et al.*, 2016; GLINTBORG *et al.*, 2010; KÖMEL PIMENTA *et al.*, 2021). O preenchimento obrigatório destas informações na LME forneceria dados de melhor qualidade para condução de estudos para avaliação do desempenho de tecnologias.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em geral, os MMCD biológicos são efetivos e ao que tudo indica seguros para pessoas com EA. Seu perfil de efetividade foi avaliado por meio da persistência terapêutica na primeira linha de tratamento com MMCD biológico.

A falta de dados obrigatórios na LME como BASDAI e ASDAS para cada troca de terapia medicamentosa, bem como a apresentação de resultados atualizados de exames laboratoriais PCR e VHS, tornam-se fatores impeditores para análise mais assertiva sobre a efetividade destes medicamentos. A avaliação e a documentação da atividade da doença em diferentes períodos devem ser rigorosamente cumpridas para que desta forma auxiliem na avaliação de desempenho dos MMCD biológicos. A ausência destes dados prejudica diretamente na qualidade dos estudos de mundo-real e conseqüentemente nos subsídios de informações para a tomada de decisão de gestores de saúde.

Apesar de todo conhecimento já produzido, no que diz respeito aos MMCD biológicos, ainda são necessários estudos de mundo real que possam contribuir com a avaliação da efetividade e segurança destes medicamentos de modo a reduzir as incertezas em torno das evidências de benefícios decorrentes dos estudos de eficácia.

REFERÊNCIAS

- ACURCIO, F. DE A. *et al.* Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 36, n. 4, p. 677–686, 2020.
- ADVANI, A. S. *et al.* SWOG 1312 Final Results: a Phase 1 Trial of Inotuzumab in Combination with CVP (Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone) for Relapsed/Refractory CD22+ Acute Leukemia. **Blood**, v. 134, p. 227-, 2019.
- ALLEN, R. L. *et al.* The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. **Immunogenetics** 1999 **50:3**, v. 50, n. 3, p. 220–227, 1999.
- ANDRADE, S. E. *et al.* Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 15, n. 8, p. 565–574, 2006.
- ARÉVALO, M. *et al.* Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. **Arthritis Research & Therapy**, v. 20, n. 1, 3 out. 2018.
- AUBIN, F.; CARBONNEL, F.; WENDLING, D. The complexity of adverse side-effects to biological agents. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 4, p. 257–262, 2013.
- ÁVILA MACHADO, M. A. *et al.* Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 22 ago. 2016.
- AYDIN, M. *et al.* Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Transplantation and Cellular Therapy**, v. 27, n. 12, p. 1004.e1-1004.e8, 2021.
- AZEVEDO, V. F. *et al.* Etanercept biosimilars. **Rheumatology International**, v. 35, n. 2, p. 197, 1 fev. 2015.
- BARALIAKOS, X. *et al.* Effectiveness and safety of 12-month certolizumab pegol treatment for axial spondyloarthritis in real-world clinical practice in Europe. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 60, n. 1, p. 113–124, 2021.
- BARTELDS GEERTJE. *et al.* Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association. **JAMA internal medicine**, v. 305, n. 14, p. 1460–1468, 2011.
- BENAVENT, D. *et al.* Achievement rate and predictive factors of the recommended therapeutical target in patients with axial spondyloarthritis who remain on biological therapy: A prospective cohort study in Spain. **BMJ Open**, v. 12, n. 4, p. 1–7, 2022.
- BENUCCI, M. *et al.* Ankylosing spondylitis treatment after first anti-TNF drug failure. **Israel Medical Association Journal**, v. 20, n. 2, p. 119–122, 2018.
- BLAIR, H. A. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. **Drugs**, v. 79, n. 4, p. 433–443, 2019.
- BOWNESS, P. HLA B27 in health and disease: a double-edged sword? **Rheumatology**, v. 41, n. 8, p. 857–868, 1 ago. 2002.

BRASIL.; MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 640, DE 24 DE JULHO DE 2014. **Diário Oficial da União**, 2014.

BRASIL. PORTARIA Nº 3.916, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998. **Diário Oficial da União**, 1998.

BRASIL. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. [s.l: s.n.]. v. 4

BRASIL. Lei n. 12401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, n. 28 de abril, 2011.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. **Ministério da Saúde**, Brasília. 2018.

BRASIL, M. DA S. Portaria de consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. **Diário Oficial da União**, 2017.

SAMPAIO-BARROS, *et al.* CONSENSO BRASILEIRO DE ESPONDILOARTROPATIAS. First Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Spondyloarthropathies: Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. v. 47, n. 4, p. 233–242, jul. 2007.

BRAUN, J. *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 9, p. 817, 1 set. 2003.

BRAUN, J.; SIEPER, J. Ankylosing spondylitis. **The Lancet**, v. 369, p. 1379–1390, 2007.

CALIP, G. S. *et al.* Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 47, n. 2, p. 157–164, 1 out. 2017.

CAMPOS, C.C.C., SILVA, F.R.F.C., SILVA, I. K. Avaliação Da Amplitude Da Flexão Anterior De Tronco Em Indivíduos Submetidos A Crochetagem: Um Estudo Piloto. **Revista EletRônica Estácio Recife**, v. 5, n. 1, 2019.

CHEN, C. *et al.* Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 11, p. 1–11, 2016.

CONSETYX. **Secuquinumabe**. Disponível em:

<<https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-COSETYX-Solucao-Injetavel-Medico.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

DABÉS, C. G. E S.; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. DE A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil TT - Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Ger. **Cad. saúde pública**, v. 31, n. 12, p. 2599–2609, 2015.

DEAN, L. E. *et al.* Global prevalence of ankylosing spondylitis. **Rheumatology**

(United Kingdom), v. 53, n. 4, p. 650–657, 2014.

DEEKS, E. D. GP2015: An Etanercept Biosimilar. **BioDrugs**, v. 31, n. 6, p. 555–558, 2017.

DOS SANTOS, J. B. R. *et al.* First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 12, n. 4, p. 363–370, 2019.

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

ELLIS CR; AZMAT CE. Adalimumab. **Journal of the Dermatology Nurses' Association**, v. 8, n. 3, p. 216–220, 3 dez. 2022.

FRIEDER, J.; KIVELEVITCH, D.; MENTER, A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. **Therapeutic Advances in Chro**, v. 9, n. 1, p. 5–21, 2018.

GARCIA-MONTOYA, L. *et al.* Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management [version 1; peer review: 2 approved]. v. 7, p. 1512, 2018.

GARCIÁ-SALINAS, R. *et al.* The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. **Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases**, v. 28, n. 2, p. E619–E622, 1 mar. 2022.

GERRIETS, V.; GOYAL, A.; KHADDOUR, K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. **StatPearls**, 2022.

GLINTBORG, B. *et al.* Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: Results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 11, p. 2002–2008, 2010.

GOOREN, L. J. G. *et al.* Gonadal and adrenal sex steroids in ankylosing spondylitis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 26, n. 4, p. 969–987, 2000.

GRIFFITHS, H. *et al.* Persistence to Biologic Therapy Among Patients With Ankylosing Spondylitis: An Observational Study Using the OPAL Dataset. 2022a.

GRIFFITHS, H. *et al.* Persistence to Biologic Therapy Among Patients With Ankylosing Spondylitis: An Observational Study Using the OPAL Dataset. **The Journal of Rheumatology**, v. 49, n. 2, p. 150–156, 1 fev. 2022b.

GUIASU, R. C.; GUIASU, S. Weighted Gini-Simpson Quadratic Index of Biodiversity for Interdependent Species. **Natural Science**, v. 6, p. 455–466, 2014.

HARRELL, F. E. **Regression Modeling Strategies with applications to linear models, logistic regression and survival analysis**. New York: [s.n.].

HEINONEN, A. V. *et al.* Effectiveness and drug survival of TNF inhibitors in the treatment of ankylosing spondylitis: A prospective cohort study. **Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 12, p. 2339–2346, 2015.

HER, M.; KAVANAUGH, A. Alterations in immune function with biologic therapies

for autoimmune disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 137, n. 1, p. 19–27, 2016.

JUNG, S. M. *et al.* Immunogenicity of anti-tumour necrosis factor therapy in Korean patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. **International Immunopharmacology**, v. 21, n. 1, p. 20–25, 2014.

KAPOOR, S. *et al.* Real-life Tolerability and Effectiveness of Adalimumab Biosimilar in Ankylosing Spondylitis: the Adalimumab Biosimilar Patient Registry Data. **ACR Open Rheumatology**, v. 1, n. 8, p. 480–484, 2019.

KAVANAUGH, A. *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety Results of a randomized, placebo-controlled study. **Arthritis and Rheumatism**, v. 60, n. 4, p. 976–986, abr. 2009.

KLAVDIANOU, K.; TSIAMI, S.; BARALIAKOS, X. New developments in ankylosing spondylitis - status in 2021. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 60, p. VI29–VI37, 2021.

KÖMEL PIMENTA, P. R. *et al.* Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis: a real-world study. **Journal of comparative effectiveness research**, v. 10, n. 6, p. 509–517, 1 abr. 2021.

KRÜGER, K. *et al.* Effectiveness and safety of golimumab in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under real-life clinical conditions: Non-interventional GO-NICE study in Germany. **BMJ Open**, v. 8, n. 6, p. 1–10, 2018.

LANDEWÉ, R. B. M. *et al.* Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 7, p. 920, 1 jul. 2020.

LEBWOHL, M. *et al.* Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 79, n. 2, p. 266- 276.e5, 2018.

LEE, S. J.; KAVANAUGH, A. Adverse reactions to biologic agents: Focus on autoimmune disease therapies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 116, n. 4, p. 900–905, 2005.

LINDEN, S. VAN DER; VALKENBURG, H. A.; CATS, A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 27, n. 4, p. 361–368, 1984.

LUKAS, C. *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 68, n. 1, p. 18–24, 1 jan. 2009.

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

MACHADO, P. *et al.* Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. **Annals of**

the Rheumatic Diseases, v. 70, n. 1, p. 47–53, 1 jan. 2011.

MARZOCCHI-MACHADO, C. M.; LUCISANO-VALIM, Y. M. Receptores para imunoglobulina G (Fcγ R) receptors for immunoglobulin G (FcγR). **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 38, n. 1, p. 82–95, 2005.

MATTA, S. R. *et al.* Sources of medicines for chronic patients using the Brazilian unified national health system. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 3, p. 1–13, 2018.

MEAR, J. P. *et al.* Misfolding of HLA-B27 as a Result of Its B Pocket Suggests a Novel Mechanism for Its Role in Susceptibility to Spondyloarthropathies. 2022.

MEDEIROS, M. Medidas de Desigualdade e Pobreza. Universidade de Brasília. 2012.

MEGA, T. P. *et al.* Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas no SUS: histórico, desafios e perspectivas. **Revista Eletronica Gestão & Saúde**, v. 6, n. 4, p. 3275, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante. **Relatório de recomendação n° 318**, p. 85, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Elenco de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/horus/modulo-especializado/arquivos/2020/elenco-de-medicamentos-do-ceaf-junho2020.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2023.

MOLL, J.M.H. , HASLOCK, M.D., MACRAE, I.F, WRIGHT, M. . **Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and behcet’s syndrome.** , 1974.

MONTEIRO, C. N. *et al.* Acesso a medicamentos pelo Sistema Único de Saúde e equidade: Inquéritos de base populacional em São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, n. 1, p. 26–37, 2016.

NUNES, L. N.; KLÜCK, M. M.; FACHEL, J. M. G. Uso da imputação múltipla de dados faltantes: uma simulação utilizando dados epidemiológicos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 268–278, 2009.

OLIVEIRA, L. C. F. DE; NASCIMENTO, M. A. A. DO; LIMA, I. M. S. O. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. **Saúde em Debate**, v. 43, n. spe5, p. 286–298, 2019.

OLIVEIRA JUNIOR, H. A. DE *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, n. 3, p. 709–720, 2015.

PAN, A.; GERRIETS, V. Etanercept. **Biologics in General Medicine**, p. 32–41, 25 jul. 2022.

PAPAMICHAEL, K. *et al.* Infliximab in inflammatory bowel disease. **Therapeutic advances in chronic disease**, v. 10, 2019.

PARAMESWARAN, P.; LUCKE, M. HLA B27 Syndromes. **StatPearls**, 24 jul. 2022.

RAMIRO, S. *et al.* ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 1, p. 19–

34, 1 jan. 2023.

RIBEIRO DA SILVA, M. R. *et al.* Medication persistence for psoriatic arthritis in a Brazilian real-world setting. **Future Science OA**, v. 5, n. 2, 2019.

RIBEIRO, R. A. *et al.* Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil Methodological guidelines for economic evaluation studies of health technologies in Brazil ARTIGO ORIGINAL Palavras-chave: diretrizes, análises de custo-efetividade, economia da saúde. **J Bras Econ Saúde**, v. 8, n. 3, p. 174–184, 2016.

ROBBINS, F. Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies. **Assessing the Efficacy and Safety of Medical Technologies**, n. September, p. 1–133, 1978.

ROVER, M. R. M. *et al.* Access to high-priced medicines: Inequalities in the organization and the results among Brazilian states. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 26, n. 11, p. 5499–5508, 2021.

RUDWALEIT, M. *et al.* Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. **Journal of Rheumatology**, v. 36, n. 4, p. 801–808, 2009.

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

SAMPAIO-BARROS, P. D. *et al.* Recommendations for the management and treatment of ankylosing spondylitis. **Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)**, v. 53, n. 3, p. 242–257, 2013.

SHERMAN, R. E. *et al.* Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 23, p. 2293–2297, 8 dez. 2016.

SIEPER, J. *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68 Suppl 2, n. SUPPL. 2, jun. 2009.

SOUZA, A. F. *et al.* Medication adherence and persistence of psoriatic arthritis patients treated with biological therapy in a specialty pharmacy in Brazil: A prospective observational study. **Pharmacy Practice**, v. 19, n. 2, p. 2312–2312, 2021.

STOLWIJK, C. *et al.* Epidemiology of Spondyloarthritis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 38, n. 3, p. 441–476, 2012.

STOLWIJK, C. *et al.* Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 74, n. 1, p. 65–73, 2015.

SUNDARAM, K. *et al.* RANK ligand signaling modulates the matrix metalloproteinase-9 gene expression during osteoclast differentiation. **Experimental Cell Research**, v. 313, n. 1, p. 168–178, 1 jan. 2007.

TEBBEY, P. W. *et al.* Consistency of quality attributes for the glycosylated monoclonal antibody Humira® (adalimumab). **mAbs**, v. 7, n. 5, p. 805–811, 2015.

TRACEY, D. *et al.* Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A

comprehensive review. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 117, n. 2, p. 244–279, 2008.

VAN DER HEIJDE, D. *et al.* ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68, n. 12, p. 1811–1818, dez. 2009.

VAN DER HEIJDE, D. *et al.* Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 58, n. 3, p. 388–400, 2019.

VAN SCHOUWENBURG, P. A.; RISPENS, T.; WOLBINK, G. J. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 9, n. 3, p. 164–172, 2013.

VASTESAEGER, N. *et al.* Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 6, p. 973–981, 2011.

WARD, M. M. *et al.* American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. **Arthritis and Rheumatology**, v. 68, n. 2, p. 282–298, 1 fev. 2016.

WILLIAMS, T. *et al.* Real-world experience of secukinumab treatment for ankylosing spondylitis at the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath. **Clinical Rheumatology**, v. 39, n. 5, p. 1501–1504, 1 maio 2020.

ZAGNI, E. *et al.* Pharmaco-utilization of biologic drugs in patients affected by psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in an Italian real-world setting. **Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 0, n. 0, p. 491–497, 2020.

ZHANG, P. *et al.* TNF Receptor: Fc Fusion Protein Downregulates RANKL/OPG Ratio by Inhibiting CXCL16/CXCR6 in Active Ankylosing Spondylitis. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 22, n. 2, p. 305–316, 2020.

ZHAO, S. S. *et al.* Concise report Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. **Rheumatology (Oxford)**, v. 58, p. 2025–2030, 2019.

ZHU, W. *et al.* Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. **Bone Research**, v. 7, n. 1, 2019.

ZOCHLING, J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. **Arthritis Care and Research**, v. 63, n. SUPPL. 11, p. S47–S58, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Formulário de Pesquisa



Avaliação da efetividade dos medicamentos modificadores do curso de doença biológicos para o tratamento de espondilite anquilosante no sistema único de saúde

1- Iniciais do paciente:
2- Data de nascimento (99/99/9999):
3- CPF (somente números):
4- Carteira Nacional de Saúde (CNS) (somente números):
5- Sexo: <input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino
6- Raça/ cor/ etnia: <input type="checkbox"/> branca <input type="checkbox"/> pardo <input type="checkbox"/> preto <input type="checkbox"/> amarelo <input type="checkbox"/> indígena <input type="checkbox"/> informação ignorada
7- Regional de Saúde:
<input type="checkbox"/> Alfenas
<input type="checkbox"/> Barbacena
<input type="checkbox"/> Belo Horizonte
<input type="checkbox"/> Coronel Fabriciano
<input type="checkbox"/> Diamantina
<input type="checkbox"/> Divinópolis
<input type="checkbox"/> Governador Valadares
<input type="checkbox"/> Itabira
<input type="checkbox"/> Ituiutaba
<input type="checkbox"/> Januária
<input type="checkbox"/> Juiz de Fora
<input type="checkbox"/> Leopoldina
<input type="checkbox"/> Manhumirim
<input type="checkbox"/> Montes Claros
<input type="checkbox"/> Passos
<input type="checkbox"/> Patos de Minas
<input type="checkbox"/> Pouso Alegre
<input type="checkbox"/> Ponte Nova
<input type="checkbox"/> Pirapora
<input type="checkbox"/> Pedra Azul
<input type="checkbox"/> São João Del Rey
<input type="checkbox"/> Sete Lagoas
<input type="checkbox"/> Teófilo Otoni
<input type="checkbox"/> Ubá
<input type="checkbox"/> Uberaba
<input type="checkbox"/> Uberlândia
<input type="checkbox"/> Unaí
<input type="checkbox"/> Varginha
8- Cid-10 (somente número)
9- Ano de diagnóstico da doença
10- Data do processo
11- Características clínicas da doença
<input type="checkbox"/> Sacroilíte
<input type="checkbox"/> Uveíte
<input type="checkbox"/> Acometimento bilateral
<input type="checkbox"/> Entesite
<input type="checkbox"/> Lombalgia inflamatória
<input type="checkbox"/> Rigidez matinal
<input type="checkbox"/> Dactilite
12- Acometimento da doença
<input type="checkbox"/> Lombalgia inflamatória
<input type="checkbox"/> Entesite
<input type="checkbox"/> Artrite Periférica
13- Critérios de ASAS
<input type="checkbox"/> lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início de doença até os 45 anos
<input type="checkbox"/> Sacroilíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite
<input type="checkbox"/> HLA B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite
14- Critérios de Nova Iorque
<input type="checkbox"/> Lombalgia inflamatória por três meses ou mais de duração;
<input type="checkbox"/> Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (média variação bilateral dedo-chão inferior a 10cm) e frontal (teste de Schober inferior a 5cm)

Radiografia com detecção de sacroiliíte bilateral graus 2-4;
 Radiografia com detecção de sacroiliíte unilateral graus 3 ou 4.
 Expansão torácica diminuída (inferior a 2,5cm)

15- BASDAI antes do uso do biológico

16- ASDAS antes do uso do biológico

17- Valor PCR antes do início do tratamento

18- Valor VHS antes do início do tratamento (tempo em 60 minutos)

19- HLA B27
 Positivo
 Negativo

20- Tratamento prévio
 Metotrexato
 Sulfassalazina
 Leflunomida
 Hidroxicloroquina ou Cloroquina
 Anti-inflamatório
 Corticóides

21- Motivo de troca
 Falha terapêutica
 Reação adversa
 Não informado

22- Paciente apresentou reação adversa relacionada a medicamento? Qual?
 Metotrexato
 Sulfassalazina
 Leflunomida
 Hidroxicloroquina
 Cloroquina
 Anti-inflamatório
 Corticóides
 Não se aplica

23- Se positivo para reação adversa relacionada a medicamento, descrever reação:

24- Primeiro biológico solicitado:
 Adalimumabe
 Etanercepte
 Infliximabe
 Secuquinumabe
 Certolizumabe pegol
 Golimumabe

25- PCR (após 1ª utilização)

26- VHS (após 1ª utilização)

27- BASDAI (após 1º biológico)

28- ASDAS (após 1º biológico)

29- Data primeira dispensação do 1º biológico (99/99/9999)

30- Data última dispensação bio 1 (99/99/9999)

31- Total de semanas de dispensação 1º biológico (somente números)

32- Troca do 1º biológico?
 sim
 não

33- Motivo de troca 1
 falha primária
 falha secundária
 reação adversa
 não relatado

34- Se positivo para reação adversa relacionada a medicamento, descrever reação:

35- Segundo biológico solicitado: <input type="checkbox"/> Adalimumabe <input type="checkbox"/> Etanercepte <input type="checkbox"/> Infliximabe <input type="checkbox"/> Secuquinumabe <input type="checkbox"/> Certolizumabe pegol <input type="checkbox"/> Golimumabe
36- PCR (após 2ª utilização)
37- VHS em 60 minutos (após 2ª utilização)
38- BASDAI (após 2º biológico)
39- ASDAS (após 2º biológico)
40- Data primeira dispensação 2º biológico (99/99/9999):
41- Data última dispensação 2º biológico (99/99/9999):
42- Total de semanas de dispensação 2º biológico (somente números)
43- Troca do 2º biológico? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
44- Motivo de troca 2º biológico: <input type="checkbox"/> Falha primária <input type="checkbox"/> Falha secundária <input type="checkbox"/> Reação Adversa <input type="checkbox"/> Não relatado
45- Se positivo para reação adversa relacionada a medicamento, descrever reação: _____ _____
46- Terceiro biológico solicitado: <input type="checkbox"/> Adalimumabe <input type="checkbox"/> Etanercepte <input type="checkbox"/> Infliximabe <input type="checkbox"/> Secuquinumabe <input type="checkbox"/> Certolizumabe pegol <input type="checkbox"/> Golimumabe
47- PCR (após 3ª utilização)
48- VHS (após 3ª utilização)
49- BASDAI (após 3º biológico)
50- ASDAS (após 3º biológico)
51- Data primeira dispensação 3º biológico
52- Data última dispensação 3º biológico
53- Total de semanas de dispensação 3º biológico (somente números)
54- Troca do 3º biológico? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não
55- Motivo de troca 3: <input type="checkbox"/> Falha primária <input type="checkbox"/> Falha secundária <input type="checkbox"/> Reação adversa <input type="checkbox"/> Não relatado
56- Se positivo para reação adversa relacionada a medicamento, descrever reação: _____ _____
57- Quarto biológico solicitado <input type="checkbox"/> Adalimumabe <input type="checkbox"/> Etanercepte <input type="checkbox"/> Infliximabe <input type="checkbox"/> Secuquinumabe

- Certolizumabe pegol
 Golimumabe

58- Data primeira dispensação 4º biológico (99/99/9999):

59- Data última dispensação 4º biológico (99/99/9999):

60- Total de semanas de dispensação 4º biológico (somente números):

APÊNDICE B - Formulário Específico – Espondilite Ancilosante



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

RELAÇÃO DE DOCUMENTOS E EXAMES PARA SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO(S)

ESPONDILITE ANCILOSANTE E SACROILEÍTE		
DOCUMENTOS PESSOAIS A SEREM APRESENTADOS		
<input type="checkbox"/> Cópia da Carteira de Identidade (ou Documento de Identificação com foto) <input type="checkbox"/> Cópia do Cadastro de Pessoa Física (CPF) <input type="checkbox"/> Cópia do Cartão Nacional de Saúde (CNS) <input type="checkbox"/> Cópia do Comprovante de Residência		
DOCUMENTOS A SEREM EMITIDOS PELO MÉDICO		
→ SOLICITAÇÃO INICIAL	→ RENOVAÇÃO DO TRATAMENTO (A CADA 6 MESES)	→ REAVALIAÇÃO (TROCA OU INCLUSÃO DE NOVO MEDICAMENTO)
<input type="checkbox"/> LME - Laudo para Solicitação de Medicamentos do CEAF <input type="checkbox"/> Prescrição Médica <input type="checkbox"/> Formulário Específico: Espondilite Ancilosante	<input type="checkbox"/> LME Laudo para Solicitação de Medicamentos do CEAF <input type="checkbox"/> Prescrição Médica	<input type="checkbox"/> LME - Laudo para Solicitação de Medicamentos do CEAF <input type="checkbox"/> Prescrição Médica <input type="checkbox"/> Formulário Específico: Espondilite Ancilosante
EXAMES		
→ SOLICITAÇÃO INICIAL: EXAMES GERAIS		
<input type="checkbox"/> Proteína C Reativa ou VHS (Último exame realizado) <input type="checkbox"/> Laudo de Exame de Imagem de Áreas Acometidas (Radiografia, Ressonância ou Ultrassom) (Último exame realizado) <input type="checkbox"/> Hemograma com Plaquetas (Validade 3 meses)		
→ SOLICITAÇÃO INICIAL: EXAMES ESPECÍFICOS CONFORME MEDICAMENTO REQUERIDO		
Para Naproxeno, Metotrexato e Sulfasalazina		
<input type="checkbox"/> Creatinina Sérica (Validade 3 Meses) <input type="checkbox"/> TGO/AST e TGP/ALT (Validade 3 Meses)		
Para Metotrexato, Sulfasalazina, Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Certolizumabe e Secuquinumabe		
<input type="checkbox"/> Prova de Mantoux (Teste Tuberculínico-PPD)* *Observação: - Exames com resultado ≥ 5 mm ou pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da tuberculose: (Último exame realizado) - Exames com resultado < 5 mm, enquanto paciente estiver em tratamento: (Validade de 1 ano)		
→ REAVALIAÇÃO (TROCA OU INCLUSÃO DE NOVO MEDICAMENTO): EXAMES ESPECÍFICOS CONFORME NOVO MEDICAMENTO REQUERIDO		
Para todos os medicamentos	Para Naproxeno, Metotrexato e Sulfasalazina	
<input type="checkbox"/> Hemograma com Plaquetas (Validade 3 meses)	<input type="checkbox"/> Creatinina Sérica (Validade 3 Meses) <input type="checkbox"/> TGO/AST e TGP/ALT (Validade 3 Meses)	
Para Metotrexato, Sulfasalazina, Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe, Golimumabe, Certolizumabe e Secuquinumabe		
<input type="checkbox"/> Prova de Mantoux (Teste Tuberculínico-PPD)* *Observação: - Exames com resultado ≥ 5 mm ou pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da tuberculose: (Último exame realizado) - Exames com resultado < 5 mm, enquanto paciente estiver em tratamento: (Validade de 1 ano)		
OBSERVAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO		
Não se aplica		
DATA:	LOCAL:	
_____ NOME LEGÍVEL DO RESPONSÁVEL PELA CONFERÊNCIA		

Atualizado em 26/02/2021



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

FORMULÁRIO ESPECÍFICO – ESPONDILITE ANCILOSANTE

1	NOME DO PACIENTE: _____						
2	INFORMAR características clínicas e evolução da doença: _____ _____ _____ _____ _____						
3	ACOMETIMENTO (indicar a manifestação musculoesquelética predominante): <input type="checkbox"/> Lombalgia inflamatória e entesite <input type="checkbox"/> Artrite periférica						
4	<p>DIAGNÓSTICO (preencher peelo menos um dos Critérios de Classificação abaixo):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critério de classificação ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) <ol style="list-style-type: none"> a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> b) Sacroilíte em exames de imagem e, pelo menos, 1 característica de espondiloartrite: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> • Critérios de classificação modificados de Nova lorque <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Grupos de critérios</th> <th style="text-align: center;">Descrição</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Clínicos</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> a) Lombalgia inflamatória por três meses ou mais de duração: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> c) Expansão torácica diminuída (inferior a 2,5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">Radiográficos</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> d) Radiografia com detecção de sacroilíte bilateral graus 2-4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> e) Radiografia com detecção de sacroilíte unilateral graus 3 ou 4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> </td> </tr> </tbody> </table>	Grupos de critérios	Descrição	Clínicos	<ol style="list-style-type: none"> a) Lombalgia inflamatória por três meses ou mais de duração: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> c) Expansão torácica diminuída (inferior a 2,5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> 	Radiográficos	<ol style="list-style-type: none"> d) Radiografia com detecção de sacroilíte bilateral graus 2-4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> e) Radiografia com detecção de sacroilíte unilateral graus 3 ou 4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>
Grupos de critérios	Descrição						
Clínicos	<ol style="list-style-type: none"> a) Lombalgia inflamatória por três meses ou mais de duração: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober inferior a 5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> c) Expansão torácica diminuída (inferior a 2,5cm): SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> 						
Radiográficos	<ol style="list-style-type: none"> d) Radiografia com detecção de sacroilíte bilateral graus 2-4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> e) Radiografia com detecção de sacroilíte unilateral graus 3 ou 4: SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> 						
5	<p>INFORMAR PELO MENOS UM ÍNDICE de atividade da doença:</p> <p>BASDAI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index</i> - 0 a 10): _____</p> <p>ASDAS (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>): _____</p>						



6	<p>TRATAMENTOS PRÉVIOS (detalhar recidivas, resistência a tratamentos anteriores ou contraindicações)</p> <p>Acometimento axial: relatar uso de AINES</p> <p>Acometimento periférico: relatar uso de INFILTRAÇÃO COM GLICOCORTICOIDE, AINES E MMCD SINTÉTICOS</p> <p style="text-align: center;">É NECESSÁRIO CITAR MEDICAMENTOS, DOSE E TEMPO DE USO DE TODOS OS MEDICAMENTOS</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>																																																			
7	<p>INFORMAR se o paciente apresenta alguma das condições abaixo:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Sangramento gastrointestinal não controlado</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Úlcera gastroduodenal:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Terapia dialítica crônica:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção fúngica ameaçadora à vida:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção por herpes-zoster ativa:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tuberculose sem tratamento:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gestante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Lactante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Porfiria:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Artrite reumatoide juvenil sistêmica:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Obstrução urinária ou intestinal:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Depleção da medula óssea:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Insuficiência renal moderada a grave:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Doença neurológica desmielinizante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Sangramento gastrointestinal não controlado	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Úlcera gastroduodenal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Terapia dialítica crônica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção fúngica ameaçadora à vida:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção por herpes-zoster ativa:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Tuberculose sem tratamento:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Gestante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Lactante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Porfiria:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Artrite reumatoide juvenil sistêmica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Obstrução urinária ou intestinal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Depleção da medula óssea:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Insuficiência renal moderada a grave:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Doença neurológica desmielinizante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Sangramento gastrointestinal não controlado	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Úlcera gastroduodenal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Terapia dialítica crônica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção fúngica ameaçadora à vida:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção por herpes-zoster ativa:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Tuberculose sem tratamento:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Gestante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Lactante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Porfiria:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Artrite reumatoide juvenil sistêmica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Obstrução urinária ou intestinal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Depleção da medula óssea:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Insuficiência renal moderada a grave:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Doença neurológica desmielinizante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
8	<p>INFORMAR presença ou ausência de Hepatite B e C:</p> <p>O paciente apresenta Hepatite B aguda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO</p> <p>O paciente apresenta Hepatite C aguda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO</p>																																																			
9	<p>PARA SOLICITAÇÃO DE IMUNOBIOLOGICO, CASO NÃO TENHA SIDO POSSÍVEL REALIZAR A PROVA DE MANTOUX (TESTE TUBERCULÍNICO), JUSTIFICAR:</p> <hr/> <hr/>																																																			
10	<p>OUTRAS OBSERVAÇÕES PERTINENTES:</p> <hr/>																																																			
11	<p>Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.</p> <p>Data de preenchimento: ____ / ____ / ____</p> <p>Assinatura e carimbo: _____</p> <p style="text-align: right;">Médico</p>																																																			



6	<p>TRATAMENTOS PRÉVIOS (detalhar recidivas, resistência a tratamentos anteriores ou contraindicações)</p> <p>Acometimento axial: relatar uso de AINES</p> <p>Acometimento periférico: relatar uso de INFILTRAÇÃO COM GLICOCORTICOIDE, AINES E MMCD SINTÉTICOS</p> <p style="text-align: center;">É NECESSÁRIO CITAR MEDICAMENTOS, DOSE E TEMPO DE USO DE TODOS OS MEDICAMENTOS</p> <hr/> <hr/> <hr/>																																																			
7	<p>INFORMAR se o paciente apresenta alguma das condições abaixo:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Sangramento gastrointestinal não controlado</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Úlcera gastroduodenal:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Terapia dialítica crônica:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção fúngica ameaçadora à vida:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Infecção por herpes-zoster ativa:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Tuberculose sem tratamento:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Gestante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Lactante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Porfiria:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Artrite reumatoide juvenil sistêmica:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Obstrução urinária ou intestinal:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Depleção da medula óssea:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Insuficiência renal moderada a grave:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Doença neurológica desmielinizante:</td> <td style="text-align: center;">SIM <input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">NÃO <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Sangramento gastrointestinal não controlado	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Úlcera gastroduodenal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Terapia dialítica crônica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção fúngica ameaçadora à vida:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Infecção por herpes-zoster ativa:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Tuberculose sem tratamento:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Gestante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Lactante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Porfiria:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Artrite reumatoide juvenil sistêmica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Obstrução urinária ou intestinal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Depleção da medula óssea:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Insuficiência renal moderada a grave:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>	Doença neurológica desmielinizante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
Sangramento gastrointestinal não controlado	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Úlcera gastroduodenal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Terapia dialítica crônica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção bacteriana com indicação de uso de antibióticos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção fúngica ameaçadora à vida:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Infecção por herpes-zoster ativa:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Tuberculose sem tratamento:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Gestante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Lactante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Porfiria:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Artrite reumatoide juvenil sistêmica:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Obstrução urinária ou intestinal:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Depleção da medula óssea:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Insuficiência renal moderada a grave:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Doença linfoproliferativa nos últimos cinco anos:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
Doença neurológica desmielinizante:	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>																																																		
8	<p>INFORMAR presença ou ausência de Hepatite B e C:</p> <p>O paciente apresenta Hepatite B aguda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO</p> <p>O paciente apresenta Hepatite C aguda? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO</p>																																																			
9	<p>PARA SOLICITAÇÃO DE IMUNOBIOLOGICO, CASO NÃO TENHA SIDO POSSÍVEL REALIZAR A PROVA DE MANTOUX (TESTE TUBERCULÍNICO), JUSTIFICAR:</p> <hr/> <hr/>																																																			
10	<p>OUTRAS OBSERVAÇÕES PERTINENTES:</p> <hr/>																																																			
11	<p>Assumo integral responsabilidade pela veracidade das informações prestadas.</p> <p>Data de preenchimento: ____ / ____ / ____</p> <p>Assinatura e carimbo: _____</p> <p style="text-align: right;">Médico</p>																																																			

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

*CAMPOS DE PREENCHIMENTO OBRIGATÓRIO



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

REQUERIMENTO DE MEDICAMENTO(S) DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

NOME COMPLETO DO PACIENTE:	
CPF:	TELEFONES(S) PARA CONTATO:

Campos de informações pessoais.

PREENCHIMENTO PELO MUNICÍPIO	
MUNICÍPIO:	TELEFONE PARA CONTATO:
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO:	

Campos a serem preenchidos quando os documentos são entregues nas Unidades de Saúde da SMS.

PREENCHIMENTO PELA UNIDADE SOLICITANTE	
UNIDADE SOLICITANTE:	TELEFONE PARA CONTATO:
RESPONSÁVEL PELO PREENCHIMENTO:	

Campos a serem preenchidos pelas Unidades Regionais de Saúde (URS)/SES-MG ou estabelecimentos credenciados.

<input type="checkbox"/> Li e concordo com todas as informações apresentadas no Termo de Adesão.	
DATA:	LOCAL:
<hr style="width: 80%; margin: 0 auto;"/> ASSINATURA DO(A) PACIENTE OU RESPONSÁVEL	

Campos a serem preenchidos pelo usuário.

SEI Nº:	
URS REFERENTE AO MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA DO USUÁRIO:	



GOVERNO DO ESTADO DE MINAS GERAIS
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUPERINTENDÊNCIA DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

TERMO DE ADESÃO

Estou ciente que esta solicitação foi cadastrada no programa de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e que será emitido parecer pela equipe de analistas da SES/MG podendo ser **DEFERIDO**, **INDEFERIDO** ou **DEVOLVIDO** de acordo como os critérios estabelecidos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, nas Portarias e nas Resoluções Estaduais.

Atesto ter sido esclarecido sobre os normas do programa do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, sendo:

- Para a renovação da continuidade do tratamento é obrigatório ao paciente apresentar LME e prescrição a cada 180 dias;
- Caso a solicitação necessite de reavaliação periódica, encaminhar a documentação necessária à farmácia para continuidade do tratamento e atendimento (LME, prescrição e documentos de monitoramento). Caso o paciente não a apresente, o fornecimento do medicamento poderá ser suspenso;
- Para medicamentos sujeitos a controle especial, apresentar nova prescrição médica mensalmente;
- Será considerada interrupção ou abandono de tratamento, quando o paciente, responsável ou representante não retirar o medicamento por 6 meses consecutivos, sem justificativa médica prévia;
- Se configurado abandono ou interrupção de tratamento, para ser inserido novamente no CEAF o paciente deverá fazer nova solicitação de medicamentos;
- Caso o tratamento tenha que ser suspenso, deve-se apresentar relatório médico com o motivo da suspensão, e ao retorno LME e prescrição;
- Caso o paciente não possa comparecer à farmácia para retirar o medicamento, deverá indicar os representantes por meio da Declaração Autorizadora;
- Todos os documentos relativos às solicitações de medicamento(s), uma vez protocolados, passam a pertencer à Secretaria Estadual de Saúde. Caso necessário, o usuário/representante poderá solicitar cópias dos mesmos.

Nome do paciente:	
Data do protocolo:	Nº do protocolo:
<hr/> ASSINATURA DO(A) RESPONSÁVEL PELO RECEBIMENTO	
Medicamentos solicitados:	
Observações:	

**APENDICE C - Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index – BASDAI
(Versão validada para português)**

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

1. Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 cm

Nenhum _____ Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum _____ Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum _____ Intenso

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

0 _____ 10 cm

Nenhum _____ Intenso

5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 cm

Nenhum _____ Intenso

6. Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0h _____ 30min _____ 1h _____ 1h 30min _____ 2h

Cálculo do BASDAI (cm): ["1" + "2" + "3" + "4" + (média de "5" e "6")]/5

APENDICE D - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS

Fórmulas para cálculo do escore ASDAS por proteína C reativa (PCR) e por velocidade de hemossedimentação (VHS) em calculadora específica:

ASDAS – PCR	$0.12 \times \text{Dor axial} + 0.06 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação Global do Paciente} + 0.07 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.58 \times \text{Ln (PCR+1)}$
ASDAS - VHS	$0.08 \times \text{Dor axial} + 0.07 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação Global do Paciente} + 0.09 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.29 \times v(\text{VHS})$

$v(\text{VHS})$, raiz quadrada da velocidade de hemossedimentação (mm/h); Ln (PCR+1) , logaritmo natural da proteína C reativa mg/L)+1.

Dor axial, avaliação global do paciente, duração da rigidez matinal e dor/edema periféricos são avaliados em escala analógica (de 0 a 10 cm) ou em uma escala numérica (de 0 a 10).

Dor axial (questão 2 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?"

Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASDAI): "Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?"

Avaliação do paciente: "Quão ativa esteve a sua espondilite em média na última semana*?"

Dor/edema periférico (questão 3 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas, região lombar e quadril?"

Doença inativa	< 1,3
Atividade de doença moderada	1,4 -2,0
Atividade de doença alta	2,1 – 3,5
Atividade de doença muito alta	>3,5

*Tradução literal para o português validada pela Sociedade Brasileira de Reumatologia]

APÊNDICE E - Aprovação Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) para o tratamento das doenças reumáticas no âmbito do SUS

Pesquisador: Juliana Alvares

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 36874120.5.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.382.036

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa cujo delineamento é uma coorte retrospectiva com avaliação de dados secundários presentes em processos administrativos de solicitação de medicamentos protocolados pelos pacientes diagnosticados com artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA) na Secretaria Estadual de Saúde do Estado de Minas Gerais (SES MG) e deferidos pela instituição para a disponibilidade dos medicamentos. O projeto de pesquisa visa identificar e descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados com AR, AP e EA, assim como o perfil de utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) fornecidos pelo SUS nas farmácias públicas de MG com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança dos MMCD para o tratamento das doenças reumáticas na perspectiva do SUS.

Serão coletados dados secundários dos pacientes com diagnóstico de AR, AP e EA que tiveram seus processos administrativos de solicitação de medicamentos deferidos pelo Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais (SES MG) a partir de 2018 nas 28 regionais de saúde por meio do Sistema Eletrônico de Informações (SEI).

As informações que serão coletadas compreendem os dados de atividade da doença e a descrição de ocorrência de eventos adversos a medicamentos descritos no Laudo de solicitação, avaliação e autorização de medicamentos (LME) e laudo médico presentes nos processos administrativos de

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.382.036

solicitação de medicamentos.

O projeto solicita dispensa de TCLE, pois os dados coletados dos processos administrativos de solicitação de medicamentos do SEI da SES MG. Os pesquisadores garantem que os dados serão mantidos em sigilo e um código de identificação (ID) para cada paciente será adotado, sem divulgação de quaisquer dados pessoais dos pacientes incluídos na pesquisa.

Critério de Inclusão:

Serão incluídos pacientes com diagnóstico de AR, AP e EA que estão com processos deferidos e que vão realizar o seu tratamento com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, secuquinumabe e tocilizumabe) e sintéticos (tofacitinibe e baricitinibe).

Critério de Exclusão:

Pacientes com diagnóstico de outra condição reumática que não seja AR, AP e EA e/ou que não fazem o uso de algum dos medicamentos relacionados nos critérios de inclusão.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo principal do projeto é avaliar a efetividade e segurança dos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD).

Objetivo Secundário: Realizar uma análise retrospectiva das características demográficas e clínicas dos pacientes diagnosticados com AR, AP e EA, assim como do perfil de utilização dos medicamentos dos pacientes em acompanhamento ambulatorial e que recebem os medicamentos pelas unidades do Sistema Único de Saúde (SUS) do Estado de Minas Gerais no período de 2018 a 2022

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Ausência de informações nos processos administrativos; Processos com documentação incompleta; Instabilidade do SEI no momento da tabulação; Ausência de processos por não serem tramitados pelo SEI

Benefícios:

Os resultados encontrados poderão subsidiar tomadores de decisão no que tange às políticas públicas de saúde relacionadas ao acesso aos medicamentos

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 4.382.036

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa relevante conforme parecer departamental. Os riscos descritos são riscos da pesquisa e não riscos aos participantes (risco de quebra de confidencialidade), no entanto, os pesquisadores apresentam o TCUD e garantem o anonimato dos dados. Não apresenta impedimentos éticos e toda a documentação necessária foi apresentada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

Parecer aprovado em Câmara Departamental

Folha de rosto devidamente assinada

Informações básicas do projeto

TCUD

Projeto completo

Carta de intenção de realização da pesquisa da pesquisadora principal

Recomendações:

Recomenda-se incluir riscos ao participante (quebra de confidencialidade) no projeto completo e na Plataforma Brasil.

Em próximas submissões, atentar-se ao fato de que a descrição de riscos no protocolo deve considerar os riscos AO PARTICIPANTE e não ao andamento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

SMJ, somos favoráveis à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad Si 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 4.382.036

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588799.pdf	13/08/2020 08:57:36		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD.pdf	10/08/2020 12:42:08	Juliana Alvares	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	PARECER_FACUL_FARMACIA_UFMG.pdf	21/07/2020 12:14:14	Juliana Alvares	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	CARTA_INTENCAO_PESQUISADOR.pdf	21/07/2020 12:12:34	Juliana Alvares	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Curriculo_Lattes_Juliana_Alvares_Teodoro.pdf	21/07/2020 12:10:51	Juliana Alvares	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COORTE_HISTORICA.pdf	21/07/2020 12:09:17	Juliana Alvares	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_COEP.pdf	06/07/2020 22:19:18	Juliana Alvares	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 05 de Novembro de 2020

Assinado por:
Críssia Carem Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE F – ARTIGO

Submetido a Revista Ciência & Saúde Coletiva no dia 15 de junho de 2023

Perfil de utilização e persistência terapêutica na espondilite anquilosante: estudo de mundo real usando dados do Sistema Único de Saúde

Use profile and therapeutic persistence in ankylosing spondylitis: a real-world study using Brazilian Public Health data

Autores: SANTOS, B.R.A¹., GARCIA, M.M³., SANTOS, J.B.R²., SILVA, G³., ARAUJO, G¹., ACURCIO, A.F¹., GUERRA-JUNIOR, A.A¹., ALVARES-TEODORO, J¹.

¹Universidade Federal de Minas Gerais – Departamento de Farmácia Social

²Universidade Federal do Espírito Santo

³Secretaria Estadual da Saúde do estado de Minas Gerais

RESUMO

O perfil sociodemográfico e clínico da espondilite anquilosante (EA) e padrão de prescrição de medicamentos biológicos foram avaliados neste estudo. Por meio de uma coorte aberta, usando dados administrativos de solicitação de medicamentos, foram coletados dados demográficos, clínicos, laboratoriais e de atividade da doença. A persistência, troca e descontinuação dos medicamentos foram analisadas, e uma análise multivariada foi realizada para avaliar a associação entre variáveis demográficas e clínicas com a persistência ao tratamento. Dos 456 participantes, 52,4% eram homens e com idade média de 45,2 anos. O adalimumabe foi o medicamento mais prescrito (37,7%). Cinquenta e um participantes descontinuaram a terapia e 74 trocaram de medicamento. A análise mostrou que os pacientes em uso de etanercepte apresentaram maior incidência de troca e descontinuação. A presença de HLA-B27 e o tempo de doença

não se associaram à persistência no tratamento. Este estudo foi realizado com a maior coorte do estado de MG de pacientes com EA em uso de medicamentos biológicos. O estudo destaca a importância dos dados de mundo real para avaliar a efetividade dessas terapias. Os resultados mostram que os medicamentos biológicos são efetivos no tratamento da EA, auxiliando no direcionamento adequado da terapia.

Palavras-chave: Espondilite Anquilosante; Efetividade; Biológicos; Persistência; SUS.

ABSTRACT

The sociodemographic and clinical profile of ankylosing spondylitis (AS) and the pattern of prescription of biological drugs were evaluated in this study. Data were obtained from an open cohort using administrative drug order data. Demographic, clinical, laboratory and disease activity data were collected. Medication persistence, switching, and discontinuation were analyzed, and a multivariate analysis was performed to assess the association between demographic and clinical variables with treatment persistence. Of the 456 participants, 52.4% were men, with a mean age of 45.2 years. Adalimumab was the most prescribed medication (37.7%). Fifty-one participants discontinued therapy and 74 switched medications. The analysis showed that patients using etanercept had a higher incidence of switching and discontinuation. The presence of HLA-B27 and disease duration were not associated with persistence in treatment. This study was carried out with the largest cohort of patients with AS in the state of Minas Gerais using biological drugs. The study highlights the importance of real-world data to assess the effectiveness of these therapies. The results show that biological drugs are effective in the treatment of AS, helping to guide the therapy accordingly.

Keywords: Ankylosing Spondylitis; Effectiveness; Biological; Persistence; SUS.

INTRODUÇÃO

As espondiloartrites (EpA) são um grupo heterogêneo de doenças reumáticas de características inflamatórias crônicas que compartilham características clínicas, incluindo artrite periférica assimétrica, entesite, dactilite e tenossinovite ¹. A prevalência global de EpA pode variar de 0,2% no Sudeste Asiático a 1,6% nas comunidades do norte Ártico ^{2,3}. A espondilite anquilosante (EA) é o principal subtipo das EpA e acomete principalmente jovens e adultos, com pico de incidência em homens dos 20 aos 30 anos. As manifestações clínicas relacionadas à EA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite.

O diagnóstico da doença pode ser realizado com o uso de alguns instrumentos, como ASAS - Assessment of SpondyloArthritis International Society e os Critérios Modificados de Nova Iorque. Para mensuração da atividade da doença as ferramentas BASDAI - Ankylosing Disease Activity Index e ASDAS - Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score são as mais utilizadas ⁴⁻⁶.

O tratamento da EA é comumente realizado com anti-inflamatório, glicocorticóides, medicamentos modificadores do curso de doença sintéticos (MMCD sintético) e medicamentos modificadores do curso de doença biológicos (MMCD biológico), dentre os MMCD biológicos capazes de tratar a doença, estão os anti-TNF e os inibidores da interleucina 17-A (IL-17A). No Sistema Único de Saúde (SUS) os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol e secuquinumabe estão elencados para o tratamento da doença e são disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que viabiliza o acesso a medicamentos considerados de alto custo. Para acessar estes medicamentos é necessário

que o paciente faça abertura de um processo administrativo e preencha os critérios de inclusão estabelecidos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da EA.

Os estudos de mundo real a partir de dados de sistemas públicos de saúde têm ganhado cada vez mais relevância na avaliação da efetividade e segurança⁷⁻⁹. Esses estudos são realizados a partir de banco de dados, como em sistemas de informações em saúde, permitindo uma avaliação mais abrangente e representativa da efetividade dos tratamentos em populações reais. Além disso, esses estudos são capazes de avaliar aspectos relacionados à prática clínica, como a adesão aos tratamentos, a utilização de medicamentos e a ocorrência de eventos adversos⁷⁻⁹. No SUS, grande parte dos sistemas de informação utilizados tem finalidade administrativa, porém são ferramentas valiosas para a realização de estudos de mundo real, permitindo o monitoramento do desempenho de tecnologias incorporadas, uma melhor compreensão da saúde da população e auxiliando na tomada de decisões em saúde pública.

Este estudo tem como objetivos descrever o perfil sociodemográfico e clínico das pessoas com EA, avaliar o padrão de prescrição, a persistência, a troca e a descontinuação dos medicamentos biológicos para o tratamento da EA.

METODOLOGIA

Trata-se de uma coorte histórica aberta, que tem como fonte de dados os processos administrativos de solicitação de medicamentos do CEAF no estado de Minas Gerais, Brasil. Os dados foram coletados entre junho de 2018 a dezembro de 2021. Neste estudo foram incluídos adultos, diagnosticados com EA, CID-10 M45, que preencheram os

critérios ASAS e Nova Iorque e tiveram seus processos administrativos de solicitação de medicamentos aprovados para iniciar o uso de MMCD biológicos.

As informações sobre dados demográficos e clínicos dos participantes foram coletados em formulário próprio padronizado, criado a partir das informações presentes no Laudo de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) para solicitação de medicamentos do CEAF na Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Pelo Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF) foram obtidos os dados de dispensação dos medicamentos. A dispensação foi atualizada até agosto de 2022, o que permitiu o acompanhamento de cada paciente por no mínimo de 6 meses a partir da data de abertura do processo de solicitação do medicamento.

A descontinuação foi definida como a não retirada dos medicamentos em até 90 dias^{10,11,12}. A troca medicamentosa foi considerada como mudança de MMCD biológico durante o período do estudo. A persistência ao tratamento foi definida neste estudo como a continuidade do uso do medicamento biológico, sem interrupção, até a data da última análise. A não persistência ao tratamento foi considerada quando ocorreu a troca ou descontinuação do medicamento em qualquer momento durante o estudo. Essa definição permitiu analisar a proporção de persistência dos participantes e identificar aqueles que não persistiram com o tratamento proposto.

O tempo de uso do primeiro MMCD biológico utilizado foi calculado a partir da data da primeira dispensação até a descontinuação, troca ou término do período de acompanhamento.

As características socioeconômicas dos participantes desta coorte foram avaliadas a partir do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) dos municípios de residência. O resultado do IDH foi obtido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a partir do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD) por meio da apuração 2010 ¹³.

O cálculo de tamanho da amostra foi realizado a partir das estimativas de pessoas em benefício do PCDT da EA, entre o período de 2008 a 2019, disponibilizado pelo Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS) ¹⁴.

Foram adotadas medidas para evitar risco de viés relacionado a informação. Para isso, foi realizada a conferência em duplicata das variáveis de exposição e desfecho.

Análise estatística

Para comparar as proporções de troca ou descontinuação em 6 e 12 meses, entre os MMCD biológicos, foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson.

Para a avaliação da existência de associação entre variáveis demográficas e clínicas com a persistência no tratamento, foram conduzidas análises univariadas utilizando o teste qui-quadrado de Pearson.

A análise multivariada foi realizada utilizando o modelo de regressão logística. Para montagem do modelo foram utilizadas as variáveis demográficas e clínicas com a persistência ao tratamento que apresentaram valor-p <0,20 na análise univariada. Foi

seguido o método de deleção de variáveis até a obtenção do modelo final. Por meio do teste de Hosmer Lemeshow foi avaliada a adequação do modelo.

Foi utilizado nível de significância de 0,05 para a análise multivariada, ANOVA e teste qui-quadrado de Pearson.

Todas as análises foram realizadas pelo software IBM SPSS Statistics, versão 26.

RESULTADOS

Foram incluídos 456 participantes no estudo, dos quais 52,4% eram do sexo masculino, 35,3% se autodeclaravam brancos e 20,2% pardos. A idade média dos participantes foi de 45,2 anos, o tempo médio de doença até a prescrição do primeiro MMCD biológico foi de 6,5 anos e o tempo médio de uso dos MMCD biológicos foi de 12,9 meses. O BASDAI médio dos participantes nesta coorte foi de 6,9 pontos, o que indica doença ativa. Resultados semelhantes foram identificados para a média de ASDAS, que foi de 4,8, caracterizando uma atividade alta a muito alta da doença e justificando a necessidade de uso do MMCD biológico (Tabela 1). Em relação aos resultados dos exames laboratoriais da linha de base, o valor médio de PCR e VHS antes do uso do biológico foi de 14,81mg/L e 24,08mm/h, respectivamente (Tabela 1).

Em relação a classificação ASAS, 432 (94,7%) participantes apresentaram lombalgia inflamatória crônica de início anterior à quarta década de vida, 428 (93,9%) sacroileíte e 334 (73,2%) antígeno HLA-B27 positivo. A respeito dos resultados encontrados pela ferramenta Critérios Modificados de Nova Iorque, 87,1% dos participantes apresentaram lombalgia inflamatória por mais de três meses, seguido pela limitação dos movimentos

da coluna lombar em 68,4% e radiografia com detecção de sacroileíte bilateral de graus 3-4 em 64,7% dos participantes (Tabela 1).

Entre os MMCD biológicos disponíveis no SUS para o tratamento da EA, o adalimumabe foi a primeira escolha para 37,7% participantes, enquanto o etanercepte foi o anti-TNF com menor frequência de prescrição 5,0% (Tabela 2).

Dos participantes que iniciaram o uso de MMCD biológico, 74 (16,2%) trocaram para um segundo MMCD biológico. Os participantes em uso de etanercepte apresentaram maior incidência de troca (30,4%). Para 12 participantes foi prescrito um terceiro MMCD biológico durante o período de acompanhamento. Observou-se que secuquinumabe foi o medicamento mais prescrito como segundo e terceiro MMCD biológico, correspondendo a 25,7% e 75,0% dos medicamentos selecionados, respectivamente (Tabela 2). Um total de 51 participantes (11,2%) descontinuaram a terapia com MMCD biológico. Em geral, durante os quatro anos de acompanhamento, os participantes em uso de infliximabe apresentaram maior proporção de persistência ao tratamento (77,0%) quando comparado com outros anti-TNF (Tabela 3).

A troca e descontinuação da terapia medicamentosa foi considerada como medida de não persistência terapêutica e foi avaliada para os participantes que tiveram a oportunidade de serem acompanhados por pelo menos seis e 12 meses. Na coorte aberta, dos 456 participantes acompanhados por pelo menos seis meses, 59 (12,9%) trocaram ou descontinuaram de terapia em até seis meses de tratamento, sendo o medicamento adalimumabe o de maior frequência para estes eventos. Cerca de 5,7% dos participantes em uso de adalimumabe não persistiram com o tratamento por mais de seis meses. Setenta

e um participantes foram acompanhados por pelo menos 12 meses, dos quais 35,2% em uso de adalimumabe não persistiram com o tratamento por mais de um ano (Tabela 4).

Analisando a relação das variáveis demográficas e clínicas da linha de base com a persistência durante todo período de acompanhamento, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes em participantes com a presença de HLA-B27 ($p < 0,001$) e tempo de doença ($p = 0,005$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os MMCD biológicos ($p = 0,150$). Observou-se no modelo univariado que os agravos da doença, como lombalgia inflamatória por mais de três meses ($p = 0,068$), limitações dos movimentos da coluna lombar ($p = 0,905$), expansão torácica diminuída ($p = 0,650$) e sacroileíte ($p = 0,529$) não estão associados à persistência ao tratamento.

O modelo final da análise multivariada indica que os participantes com HLA-B27 (OR - *odds ratio* - 0,35; IC 95% 0,218-0,546; $p < 0,001$) e com tempo de doença 0 a 6 anos (OR 0,52; IC 95% 0,281-0,968; $p = 0,039$) têm menores chances de persistência terapêutica. A análise por medicamento demonstra que não existem diferenças estatisticamente significantes para o desfecho persistência entre eles (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Com base nos dados dos processos administrativos para o acesso aos MMCD biológicos pelo CEAF em Minas Gerais, Brasil, foi possível coletar informações sobre o perfil clínico dos participantes que iniciaram o uso do MMCD biológico e os preditores de não persistência terapêutica.

Os participantes que compuseram esta coorte possuíam idade média de 45 anos e 52,0% eram do sexo masculino. Estas características também foram encontradas em outros

estudos realizados no Brasil ¹⁵⁻¹⁸. O tempo médio de doença foi de 6,5 anos, valor aproximado a outras coortes brasileiras, onde o tempo médio da doença foi de 7,6 anos ^{19,20}. Os resultados deste estudo reforçam os dados encontrados na literatura, em que a doença acomete principalmente o sexo masculino ^{21,22}. A idade média dos participantes dessa coorte confirma que a doença tem início aproximadamente na terceira década de vida e que seu agravamento ocorre em média após 6 anos do diagnóstico.

O tratamento inicial para EA, preconizado pelo PCDT, são os AINES, glicocorticoides e MMCD sintéticos. O uso dos MMCD biológicos só é recomendado após a falta de resposta aos tratamentos convencionais ¹². O tempo de tratamento e a idade média alta encontrados nesta coorte reforçam a continuação dessas linhas de tratamento, com o início do uso dos MMCD biológicos em um estágio mais avançado da doença.

Do total de participantes, 35,3% se autodeclararam brancos. Em 42,1% dos processos analisados, essa informação não estava disponível. Os dados disponíveis atualmente sobre a epidemiologia da doença apontam para uma maior prevalência em pessoas brancas. No entanto, a maior parte desses estudos foi conduzida em países europeus e norte-americanos. Nesse sentido, a ausência de dados sobre a cor da pele prejudica a compreensão do impacto da doença na população brasileira, uma vez que se trata de uma população miscigenada, pouco comparável com as populações europeias e norte-americanas. Compreender como a doença ocorre no Brasil pode contribuir para alcançar melhores resultados terapêuticos, uma vez que, a partir desse conhecimento, é possível considerar o diagnóstico precoce e estratégias de tratamento mais eficazes.

O uso de MMCD biológicos tem como objetivo o controle da EA com alcance de uma baixa atividade da doença ou remissão. Para tanto, é necessário que sejam seguidos os critérios estabelecidos pelo PCDT da EA, que incluem a presença de doença ativa e grave, definida clinicamente como ASDAS $\geq 2,1$ ou BASDAI ≥ 4 ¹². Por meio dos dados deste estudo foram identificadas algumas lacunas importantes na documentação dos participantes em uso de MMCD biológicos, como a falta de preenchimento das ferramentas BASDAI e ASDAS, tanto na primeira solicitação quanto durante a troca de terapia, bem como a ausência de apresentação de resultados atualizados de exames laboratoriais como PCR e VHS. A ausência destes dados pode ser justificada por meio do período pandêmico, onde a avaliação clínica para dispensação dos medicamentos do CEAF foi suspensa nos anos de 2020 a 2022, retornando apenas em 2023.

A ausência de informações acerca da atividade da doença implica no descumprimento dos critérios estabelecidos pelo PCDT e pode ter implicações negativas para a avaliação clínica e terapêutica dos pacientes. A falta destas informações pode dificultar a identificação dos pacientes que realmente necessitam dos MMCD biológicos para controlar a doença. Além disso, o não cumprimento dos critérios estabelecidos pelo PCDT pode levar a um uso inadequado dos MMCD biológicos, desperdiçando recursos públicos e privados. É essencial que a avaliação e a documentação da atividade da doença em diferentes momentos sejam rigorosamente cumpridas para fornecer subsídios mais robustos para a avaliação do desempenho destes medicamentos em um contexto de mundo-real. A ausência desses dados pode comprometer a qualidade dos estudos e, conseqüentemente, prejudicar a tomada de decisão dos gestores de saúde.

A respeito das características laboratoriais, 73,3% dos participantes são positivos para a presença do antígeno HLA-B27. O resultado mostrou-se de acordo com os achados em literatura. Uma revisão sistemática conduzida por Chen *et al.*, (2016), resumiu os resultados de países europeus e norte-americanos, neste estudo 70% a 93,9% dos participantes com EA tinham a presença do HLA-B27²³. Benavent *et al.*, (2022) por meio de uma coorte conduzida na Espanha, observou que 74,7% dos participantes também possuem a presença do antígeno. Dentre as análises realizadas neste trabalho, destaca-se que a presença do antígeno HLA-B27 foi identificada como um preditor de não persistência ao tratamento. Diferentes autores discutem o papel do antígeno HLA-B27 na patogênese da doença, no entanto, poucas publicações abordam a relação entre a presença do antígeno HLA-B27 e um pior prognóstico da doença. Recentemente, um estudo observacional conduzido na Argentina, com 150 participantes com diagnóstico de EpA axial demonstrou que participantes com a presença de antígeno HLA-B27 apresentaram pior prognóstico da doença e início dos sintomas antecipado²⁵. Resultado semelhante foi encontrado em um estudo observacional conduzido com 1.235 participantes espanhóis. Os resultados do estudo também reforçam que a presença do antígeno HLA-B27 está relacionada ao início precoce da doença²⁶.

A partir de informações sobre o município de residência dos participantes foi possível identificar que, em geral, a maioria dos processos administrativos procedem de municípios com IDH muito alto. Isto pode sugerir que pessoas com maior poder aquisitivo e melhor acesso à saúde sejam os principais usuários dessas terapias, visto que estão munidas de informações mais completas e precisas sobre as opções de tratamento disponíveis e podem buscar atendimento médico especializado com maior facilidade. Diferente dos componentes básico e estratégico da assistência farmacêutica, que para

solicitação do medicamento é necessário uma prescrição por um profissional de saúde, no exercício regular de suas funções no SUS²⁷. O CEAF não possui exigências acerca da origem da prescrição, o que facilita o acesso aos pacientes de planos de saúde²⁸. Rover *et al.*, (2021) avaliaram o perfil de acesso ao CEAF e observaram que os estados das regiões Sul e Sudeste apresentavam maior proporção de usuários atendidos pelo componente. Nestes estados é possível associar uma maior cobertura de planos de saúde, o que contribui ao acesso a estes medicamentos²⁹. No entanto, é importante observar que essa associação entre MMCD biológico e nível socioeconômico mais alto pode não indicar, necessariamente que, esses medicamentos não sejam acessíveis a indivíduos com renda ou educação mais baixa. Outros fatores, como disponibilidade de profissionais de saúde e conhecimento das opções de tratamento, também podem contribuir para o padrão observado³⁰⁻³². Além disso, o uso de MMCD biológicos pode ser influenciado pela gravidade da doença e pela resposta a outros tratamentos, que podem não estar diretamente relacionados ao nível socioeconômico. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor as relações entre o uso de MMCD biológico, condição socioeconômica e outros fatores que podem afetar os resultados do tratamento.

Em relação ao perfil de utilização de medicamentos, os dados demonstram que o adalimumabe foi o medicamento mais prescrito como primeira escolha (37,7%). O mesmo perfil se repete em outros estudos^{15,16,18,33}. A manutenção do medicamento adalimumabe como primeira opção de escolha está de acordo com o estabelecido pelo PDCT para o tratamento da EA e reforça a preferência dos prescritores neste tratamento e os benefícios alcançados com o seu uso no cenário nacional e internacional³³⁻³⁵.

Foram identificados 14 casos de prescrição do secuquinumabe como primeira escolha, apesar dos critérios estabelecidos no PCDT de EA acerca da primeira linha de tratamento com MMCD biológico. De modo geral, as justificativas para uso do medicamento foram atreladas aos casos de resultado positivo de prova tuberculínica, manifestações extra-articulares, falha ao uso de AINES e MMCD sintéticos. O PCDT da EA recomenda o uso do IL-17A somente após a falha terapêutica com um anti-TNF. Esta recomendação foi seguida em 97% dos casos, onde o medicamento foi o mais prescrito como segunda e terceira linha terapêutica. Alguns estudos relatam o uso do IL-17A na primeira linha de tratamento e os benefícios relacionados ao uso do medicamento, dentre eles a maior persistência e melhora do BASDAI³⁶. As recomendações internacionais *Assessment of SpondyloArthritis international Society - European League Against Rheumatism (ASAS-EULAR)* de 2016, inicialmente aprovaram o uso da terapia com IL-17A somente em participantes com espondiloartrite axial com sacroileíte radiográfica. Na atualização ASAS-EULAR de 2022, o critério foi alterado e é permitido o uso do IL-17A como primeira linha de tratamento para espondiloartrite axial³⁷. A atualização do critério reforça que o medicamento secuquinumabe vem se destacando no tratamento da doença demonstrando ser efetivo e seguro tanto quanto os anti-TNF.

Em relação ao desfecho troca de medicamento, observa-se que os participantes em uso de etanercepte apresentaram maior frequência de troca quando comparado a outros anti-TNF. O PCDT da EA, estabelece que a troca terapêutica deve estar condicionada a falha terapêutica, com tentativa mínima de seis meses de uso do MMCD biológico ou em casos de ocorrência de RAM¹². Apesar do estabelecido, neste estudo, apenas três trocas foram fundamentadas em RAM. O que pode não traduzir uma realidade acerca destes medicamentos, visto que os anti-TNF estão associados a eventos adversos como infecções

graves, infecções bacterianas, fúngicas ou virais^{38,39}. Tais infecções são comuns em indivíduos que recebem vários agentes imunossupressores, como metotrexato ou corticosteroides combinados com anti-TNF^{38,39}. Desta forma, o baixo número de notificações sobre RAM pode dificultar a farmacovigilância e a relação-causal entre troca medicamentosa por falha terapêutica. Uma outra hipótese para a troca de medicamentos, são os problemas logísticos como a aquisição e distribuição destes medicamentos, o que poderia ser um fator impulsionador de troca pelo prescritor. Entretanto, em análise dos dados de abastecimento disponibilizados pela SES-MG, com apuração de 2019 a 2022, observa-se que a falta de medicamento foi pontual, não estendendo por mais de 1 mês, o que não justifica a ocorrência de troca.

O PCDT da EA não estabelece critérios para interrupção do tratamento e é conhecido que a descontinuação terapêutica pode levar ao aumento da atividade da doença^{37,40}. Nesta coorte, foram identificados 51 casos de descontinuação terapêutica e os participantes em uso de etanercepte e infliximabe representaram 17,4% e 12,2% destas descontinuações respectivamente. A taxa de descontinuação neste estudo mostrou-se menor quando comparado a outros estudos^{15,41}. Tilton *et al.*, (2011) identificou que a principal causa das descontinuações (50%) estão relacionadas a ineficiência terapêutica, enquanto 30% a RAM. A descontinuação da terapia pode ocasionar no aumento de gastos públicos, visto o possível agravamento destes pacientes. Assim, a disseminação da informação para os prescritores acerca dos riscos que envolvem a descontinuação terapêutica pode ser uma abordagem efetiva.

Persistência ao tratamento pode ser considerada um indicador de efetividade, tolerância e adesão à terapia medicamentosa^{42,43}. O tempo médio de uso de MMCD biológico

durante de toda coorte foi 12,9 meses. O estudo de Acurcio *et al.*, (2020), com uma coorte de 19.319 pessoas com EA, identificou que o tempo médio de persistência dos participantes em uso de adalimumabe, etanercepte e infliximabe foi de, aproximadamente, 293 dias, equivalente a cerca de dez meses. Esse estudo evidenciou que aproximadamente 52,2% a 64,8% dos participantes em uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe persistiram até o primeiro ano de tratamento ⁴⁴.

Durante os quatro anos de acompanhamento desta coorte, ocorreram 125 eventos de troca ou descontinuação do tratamento, sendo que 12,9% deles ocorreram em até seis meses de tratamento. Dos participantes acompanhados por pelo menos 12 meses (71), 74,6% trocaram ou descontinuaram a terapia em até 12 meses de tratamento. Em outro estudo de coorte conduzido por De Ávila Machado *et al.*, (2016), com 1.251 participantes com EA, a proporção de indivíduos com EA que persistiram no primeiro ano de acompanhamento foi de 80,0% e no final do segundo ano foi de 60,0%. Apesar das diferenças encontradas entre os estudos, observa-se que os participantes com EA tendem a não persistir com o tratamento por mais de um ano. Essa falta de persistência levanta questionamentos sobre a possível falta de efetividade terapêutica desses medicamentos após um ano de uso e a resistência terapêutica a esses fármacos.

A análise univariada não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos avaliados e o desfecho de persistência. Um estudo australiano conduzido com 2.597 participantes que iniciaram uso de MMCD biológicos, evidenciou que os participantes em uso golimumabe apresentaram persistência mediana mais longa quando comparado aos outros MMCD biológicos utilizados ⁴⁵. Este resultado vai de encontro com a proporção de participantes persistentes ao uso de golimumabe nesta

coorte (75,8%). Apesar disso, no estudo de Griffiths *et al.*, (2022), os participantes em uso de infliximabe apresentaram pior persistência em relação aos demais anti-TNF. Isto não foi observado nesta coorte e uma possível razão pode ser a relação de comodidade acerca da frequência de administrações, a cada 60 dias.

A incorporação dos MMCD biológicos representa um avanço importante na qualidade do cuidado ofertado às pessoas com EA. Contudo, ainda são necessários outros acompanhamentos, para fins de avaliação da efetividade clínica, no sentido de garantir a otimização da aplicação dos recursos públicos em saúde. O monitoramento e avaliação de desempenho destas tecnologias devem ser priorizados, para que a sustentabilidade do SUS não seja comprometida. Desta forma, a condução de estudos de mundo real se apresenta como caminho possível para avaliação da real condição de uso de novas tecnologias.

Os dados administrativos do SUS têm se mostrado uma fonte valiosa de informações para estudos do mundo real em saúde. Esses dados são coletados rotineiramente pelos serviços de saúde públicos e privados em todo o país, o que permite uma visão ampla e detalhada da realidade epidemiológica e clínica dos participantes. A análise desses dados pode fornecer informações importantes sobre a efetividade e segurança dos tratamentos, além de contribuir para a tomada de decisões em saúde pública, apesar das limitações inerentes à fontes de dados cujos objetivos sejam administrativos e não de evidências clínicas sobre as terapias adotadas. Além disso, a disponibilidade de dados em grande escala permite a realização de estudos populacionais mais precisos e representativos, incluindo a identificação de desfechos de saúde e a análise de fatores de risco e proteção. Portanto, o

uso de dados administrativos do SUS tem se mostrado importante para o avanço do conhecimento em saúde e para a melhoria da qualidade do cuidado oferecido à população.

REFERÊNCIAS

1. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care - Clin Off Pract* [Internet]. 2018;45(2):271–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.005>
2. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jan 31];68(2):282–98. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.39298>
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007;369:1379–90.
4. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361–8.
5. Van Der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van Den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Oct 18];76(6):978–91. Available from: <https://ard.bmj.com/content/76/6/978>
6. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11):S47–58.
7. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2023 Jan 31];375(23):2293–7. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMs1609216>
8. Khosla S, Tepie MF, Nagy MJ, Kafatos G, Seewald M, Marchese S, et al. The Alignment of Real-World Evidence and Digital Health: Realising the Opportunity. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2021;55(4):889–98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-021-00288-7>
9. Orsini LS, Berger M, Crown W, Daniel G, Eichler HG, Goettsch W, et al. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing—Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency Initiative. *Value Heal* [Internet]. 2020;23(9):1128–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.04.002>

10. dos Santos JBR, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Almeida AM, Acurcio F de A, Alvares-Teodoro J. First line of biological drugs in rheumatoid arthritis: a medication persistence analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2019;12(4):363–70. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1586533>
11. Souza AF, DA SILVA MR, Dos Santos JB, Almeida AM, Acurcio F de A, Alvares-Teodoro J. Medication adherence and persistence of psoriatic arthritis patients treated with biological therapy in a specialty pharmacy in Brazil: A prospective observational study. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(2):2312–2312.
12. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante. Ministério da Saúde. 2018;
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Índice de Desenvolvimento Humano - Brasil 2010 [Internet]. 2010. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/>
14. SABEIS. SABEIS - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Espondilite Ancilosante. Estimativa 2008 a 2019 [Internet]. [cited 2023 May 15]. Available from: https://labxss.shinyapps.io/sabeis_pcdt3/
15. Ávila Machado MA, de Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, de Assis Acurcio F. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2023 Jan 31];50. Available from: <http://www.scielo.br/j/rsp/a/WsVXfBhSD5XhJV4vW5tr5MR/?lang=en>
16. Kömel Pimenta PR, Ribeiro Da Silva MR, Ribeiro Dos Santos JB, Kakehasi AM, Assis Acurcio F De, Alvares-Teodoro J. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis: a real-world study. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jan 31];10(6):509–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728937/>
17. Dabés CG e S, Almeida AM, Acurcio F de A. Não adesão à terapia biológica em pacientes com doenças reumáticas no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil TT - Non-adherence to biological therapy in patients with rheumatic diseases in the Brazilian Unified National Health System in Minas Ger. *Cad saúde pública* [Internet]. 2015;31(12):2599–609. Available from: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015001402599
18. Oliveira Junior HA de, Almeida AM, Acurcio FA, Santos JB dos, Kakehasi AM, Alvares J, 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 J Pharm Sci*. 2015;51(3):709–20.
19. Kömel Pimenta PR, Ribeiro Da Silva MR, Ribeiro Dos Santos JB, Kakehasi AM, Assis Acurcio F De, Alvares-Teodoro J. Effectiveness and safety of anti-TNF therapy for ankylosing spondylitis: A real-world study. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Apr 28];10(6):509–17. Available from: <https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2020-0275>
20. de Ávila Machado MA, de Moura CS, Ferré F, Bernatsky S, Rahme E, de Assis

- Acurcio F. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica*. 2016;50:1–9.
21. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. *Am J Med Sci*. 2011;341(4):287–8.
 22. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012 Aug;38(3):441–76.
 23. Chen C, Zhang XL, Xiao L, Zhang XS, Ma XL. Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: A systematic review and a network meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(11):1–11.
 24. Benavent D, Franco-Gómez K, Plasencia-Rodríguez C, Novella-Navarro M, Bogas P, Nieto R, et al. Achievement rate and predictive factors of the recommended therapeutical target in patients with axial spondyloarthritis who remain on biological therapy: A prospective cohort study in Spain. *BMJ Open*. 2022;12(4):1–7.
 25. Garcíá-Salinas R, Ruta S, Chichande JT, Magri S. The Role of HLA-B27 in Argentinian Axial Spondyloarthritis Patients. *J Clin Rheumatol [Internet]*. 2022 Mar 1 [cited 2023 Mar 7];28(2):E619–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145202/>
 26. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther [Internet]*. 2018 Oct 3 [cited 2023 Mar 7];20(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6235234/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145202/)
 27. BRASIL. DECRETO Nº 7.508, DE 28 DE JUNHO DE 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras p [Internet]. 2011. Available from: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm
 28. Brasil M da S. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017. 2017;
 29. Rover MRM, Faraco EB, Vargas-Peláez CM, Colussi CF, Storpirtis S, Farias MR, et al. Access to high-priced medicines: Inequalities in the organization and the results among Brazilian states. *Cienc e Saude Coletiva*. 2021;26(11):5499–508.
 30. Oliveira LCF de, Nascimento MAA do, Lima IMSO. O acesso a medicamentos em sistemas universais de saúde – perspectivas e desafios. *Saúde em Debate*. 2019;43(spe5):286–98.
 31. Matta SR, Bertoldi AD, Emmerick ICM, Fontanella AT, Costa KS, Luiza VL, et al. Sources of medicines for chronic patients using the Brazilian unified national health system. *Cad Saude Publica*. 2018;34(3):1–13.
 32. Monteiro CN, Gianini RJ, Barros MB de A, Cesar CLG, Goldbaum M. Acesso a medicamentos pelo Sistema Único de Saúde e equidade: Inquéritos de base populacional em São Paulo, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2016;19(1):26–37.
 33. Griffiths H, Smith T, Mack C, Leadbetter J, Butcher B, Acar M, et al. Persistence

- to Biologic Therapy Among Patients With Ankylosing Spondylitis: An Observational Study Using the OPAL Dataset. *J Rheumatol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Mar 10];49(2):150–6. Available from: <https://www.jrheum.org/content/49/2/150>
34. Zagni E, Colombo D, Fiocchi M, Perrone V, Sangiorgi D, Andretta M, et al. Pharmaco-utilization of biologic drugs in patients affected by psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in an Italian real-world setting. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* [Internet]. 2020;0(0):491–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1800456>
 35. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Concise report Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatol* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 1];58:2025–30. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology>
 36. Williams T, Wadeley A, Bond D, Cavill C, Freeth M, Sengupta R. Real-world experience of secukinumab treatment for ankylosing spondylitis at the Royal National Hospital for Rheumatic Diseases, Bath. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Mar 12];39(5):1501–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-04944-5>
 37. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Mar 12];82(1):19–34. Available from: <https://ard.bmj.com/content/82/1/19>
 38. Gerriets V, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *StatPearls* [Internet]. 2022 Jul 4 [cited 2023 Mar 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482425/>
 39. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 15];137(1):19–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26768759/>
 40. Landewé RBM, Landewé RBM, Van Der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van Den Bosch FE, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 23];79(7):920. Available from: </pmc/articles/PMC7307216/>
 41. Tifton DC, Silveira IG, Louzada-junior P, Hayata AL, Carvalho HMS, Ranza R, et al. Registro Brasileiro de Biológicos : preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reum.* 2011;51(2):145–60.
 42. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):565–74.
 43. Ribeiro Da Silva MR, Ribeiro Dos Santos JB, Almeida AM, Itria A, Kakehasi AM, Alvares Teodoro J, et al. Medication persistence for psoriatic arthritis in a Brazilian real-world setting. *Futur Sci OA* [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct

- 18];5(2). Available from: [/pmc/articles/PMC6391629/](#)
44. Acurcio F de A, Guerra Junior AA, da Silva MRR, Pereira RG, Godman B, Bennie M, et al. Comparative persistence of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis patients: a multicenter international study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020;36(4):677–86. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1722945>
 45. Griffiths H, Smith T, Mack C, Leadbetter J, Butcher B, Acar M, et al. Persistence to Biologic Therapy Among Patients With Ankylosing Spondylitis: An Observational Study Using the OPAL Dataset. 2022 [cited 2023 Mar 10]; Available from: www.jrheum.org

Tabela 12. Características sociodemográficas, clínicas e perfil de utilização dos participantes com espondilite anquilosante em uso dos MMCD biológicos (n =456)

Características		n	%
Sexo	Masculino	239	52,4
	Feminino	217	47,6
Raça	Informação ignorada	192	42,1
	Branca	161	35,3
	Pardo	92	20,2
	Preta	11	2,4
Idade (Média ± desvio padrão)		45,2 ± 12,9	
Faixa etária	18-29 anos	54	11,8
	30-39 anos	100	21,9
	40-49 anos	141	30,9
	50-59 anos	95	20,8
	≥60 anos	66	14,5
IDH (Média ± desvio padrão) ^a		0,9 ± 3,2	
Tempo de doença em anos (Média ± DP)		6,5 ± 8,0	
Tempo de uso primeiro MMCD biológico ^b (Média ± DP)		12,9±6,9	
ASDAS antes do uso do biológico (Média ± DP)		4,8 ± 2,4	
BASDAI antes do uso do biológico (Média ± DP)		6,9 ± 1,6	
PCR antes do uso do biológico (Média ± DP)		14,8 ± 23,4	
VHS (antes do início do biológico (Média ± DP)		24,1 ± 24,4	
Lombalgia inflamatória com início anterior aos 45 anos ^c		432	94,7
Sacroileíte em exames de imagem ^c		428	93,9
Presença de HLA-B27 ^c		334	73,2
Lombalgia por mais de três meses ^d		397	87,1
Limitação dos movimentos da coluna lombar ^d		312	68,4
Expansão torácica diminuída ^d		156	34,2
Radiografia com detecção de sacroileíte bilateral de graus 3-4 ^d		295	64,7
Radiografia com detecção de sacroileíte unilateral de graus 3 ou 4 ^d		86	18,9

IDH: Índice de desenvolvimento humano; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. PCR: Proteína C Reativa; DP: Desvio Padrão; VHS: volume de hemossedimentação.

^a O IDH pode ser classificado em muito baixo (0-0,499), baixo (0,500-0,599), médio (0,600-0,699), alto (0,700-0,799), muito alto (0,800-1,00)

^b Mensurado em meses.

^c Critérios Assessment of SpondyloArthritis International Society - ASAS

^d Critérios Modificados de Nova Iorque

*Teste de normalidade: Shapiro-Wilker e Kolmogorov-Sminorv e os histogramas demonstraram normalidade. Valor- $p \leq 0,05$.

Tabela 2. Perfil de utilização dos MMCD biológicos

Medicamento	Primeiro biológico (%)	Segundo biológico (%)	Terceiro biológico (%)
Adalimumabe	172 (37,7)	11 (14,9)	0 (0,0)
Certolizumabe pegol	49 (10,7)	13 (17,6)	0 (0,0)
Etanercepte	23 (5,0)	14 (18,9)	1 (8,3)
Golimumabe	124 (27,2)	9 (12,2)	1 (8,3)
Infliximabe	74 (16,2)	8 (10,8)	1 (8,3)
Secuquinumabe	14 (3,1)	19 (25,7)	9 (75,0)
Total	456 (100,0)	74 (100,0)	12 (100,0)

Tabela 3. Desfecho em relação ao uso do primeiro MMCD biológico para o tratamento da espondilite anquilosante

Medicamento	Troca (%)	Descontinuação (%)	Persistência (%)	Total
Adalimumabe	32 (18,6)	20 (11,6)	120 (69,8)	172 (100,0)
Certolizumabe pegol	8 (16,3)	5 (10,2)	36 (73,5)	49 (100,0)
Etanercepte	7 (30,4)	4 (17,4)	12 (52,2)	23 (100,0)
Golimumabe	17 (13,7)	13 (10,5)	94 (75,8)	124 (100,0)
Infliximabe	8 (10,8)	9 (12,2)	57 (77,0)	74 (100,0)
Secuquinumabe	2 (14,3)	0 (0)	12 (85,7)	14 (100,0)
Total	74	51	331	456

Tabela 4. Troca e descontinuação terapêutica em 6 e 12 meses de acompanhamento

Medicamento	Troca / descontinuação em 6 meses (n=456)	Troca / descontinuação em 12 meses (n=71)
Adalimumabe	29 (5,7)	25 (35,2)
Certolizumabe	5 (1,1)	4 (5,6)
Etanercepte	6 (1,1)	4 (5,6)
Golimumabe	22 (3,5)	13 (18,3)
Infliximabe	11 (1,5)	6 (8,5)
Secuquinumabe	0 (0,0)	1 (1,4)
Total	59 (12,9)	53 (74,6)

(%); Valor-p >0,05.

Tabela 5. Modelo final de análise multivariada de características basais preditoras de persistência ao tratamento

Variáveis	p-valor ^a	Odds Ratio (IC 95%)
HLA-B27 positivo	< 0,001	0,35 (0,224-0,553)
Tempo de doença 0-6 anos	0,039	0,52 (0,281-0,968)
Adalimumabe ^a	1	-
Etanercepte	0,059	0,41 (0,165-1,034)
Infliximabe	0,425	1,30 (0,679-2,503)
Certolizumabe pegol	0,511	1,28 (0,611-2,692)
Golimumabe	0,157	3,11 (0,646-14,975)
Secuquinumabe	0,335	1,306 (0,759-2,248)

HLA-B27: antígeno leucocitário humano.

^a categoria de referência.

Material Suplementar

Tabela S1. Análise univariada com as características basais preditoras de persistência ao tratamento

Variável	Persistência		Valor-p
	Sim n (%)	Não n (%)	
Idade			
18-29 anos	45 (83,3)	9 (16,7)	
30-39 anos	70 (70,0)	30 (30,0)	
40-49 anos	104 (73,8)	37 (26,2)	0,366
50-59 anos	66 (69,5)	29 (30,5)	
60 anos +	46 (69,7)	20 (30,3)	
Sexo			
Feminino	152 (70,0)	65 (30,0)	
Masculino	179 (74,9)	60 (25,1)	0,246
IDH cidade de residência ^a			
Alto - muito alto	89 (78,1)	25 (21,9)	
Médio - muito baixo	242 (70,8)	100 (29,2)	0,130
HLA-B27			
Sim	264 (79,0)	70 (21,0)	
Não	67 (54,9)	55 (45,1)	< 0,0001
Tempo de doença			
0-5 anos	79 (84,0)	15 (16,0)	
≥ 6 anos	252 (69,6)	110 (30,4)	0,005
Lombalgia inflamatória por mais de 3 meses			
Sim	294 (74,1)	103 (25,9)	0,068

Não	37 (62,7)	22 (37,3)	
Limitações dos movimentos da coluna lombar			
Sim	227 (72,8)	85 (27,2)	
Não	104 (72,2)	40 (27,8)	0,905
Expansão torácica diminuída			
Sim	110 (70,5)	46 (29,5)	
Não	220 (73,6)	79 (26,4)	0,650
Radiografia com detecção de sacroileíte bilateral			
Sim	217 (73,6)	78 (26,4)	
Não	114 (70,8)	47 (29,2)	0,529
Radiografia com detecção de sacroileíte unilateral			
Sim	64 (74,4)	22 (25,6)	
Não	267 (72,2)	103 (27,8)	0,673
Primeiro MMCD biológico			
Adalimumabe	120 (69,8)	52 (30,2)	
Etanercepte	12 (52,2)	11 (47,8)	
Infliximabe	57 (77,0)	17 (23,0)	
Certolizumabe	36 (73,5)	13 (26,5)	0,150
Golimumabe	94 (75,8)	30 (24,2)	
Secuquinumabe	12 (85,7)	2 (14,3)	

IDH: Índice de desenvolvimento humano; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. MMCD: medicamento modificador do curso de doença. HLA-B27: antígeno leucocitário humano.

^a As escalas do IDH compreendem em: muito baixo: 0-0,499; baixo:0,500-0,599; médio: 0,600-0,699; alto: 0,700-0,799; muito alto: 0,800-1,00