

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da
espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral
(TNF)**

MARINA AMARAL DE ÁVILA MACHADO

Belo Horizonte – MG

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da
espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral
(TNF)**

MARINA AMARAL DE ÁVILA MACHADO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Pública da Universidade Federal de
Minas Gerais como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor em Saúde Pública,
área de concentração Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio
Co-orientador: Dr. Cristiano Soares de Moura

Belo Horizonte – MG

2015

M149a Machado, Marina Amaral de Ávila.
Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) [manuscrito]. / Marina Amaral de Ávila Machado. -- Belo Horizonte: 2015.
176f.: il.
Orientador: Francisco de Assis Acurcio.
Co-Orientador: Cristiano Soares de Moura.
Área de concentração: Saúde Pública.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.
1. Espondilite Anquilosante/terapia. 2. Avaliação de Custo-Efetividade. 3. Avaliação da Tecnologia Biomédica. 4. Estudos de Coortes. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Moura, Cristiano Soares de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 725

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Prof^ª. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof^ª. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Thomáz G. da Matta Machado

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^ª. Sandhi Maria Barreto

Sub-Coordenadora

Prof^ª Ada Ávila Assunção

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Prof^ª. Ada Ávila Assunção

Prof^ª. Cibele Comini César

Prof^ª. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof^ª. Eliane Costa Dias Macedo Gontijo

Prof^ª. Flávia Soares Peres

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^ª. Laura Monteiro de Castro Moreira

Prof^ª. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa

Prof^ª. Mariangela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Prof^ª. Sandhi Maria Barreto

Prof^ª. Valéria Maria de Azeredo Passos



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA



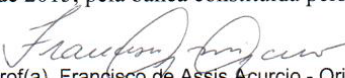
FOLHA DE APROVAÇÃO

Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF)


MARINA AMARAL DE AVILA MACHADO


Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

Aprovada em 10 de julho de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Francisco de Assis Acurcio - Orientador
UFMG


Prof(a). Juliana Alvares
UFMG


Prof(a). Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia


Prof(a). Nery Cunha Vital
FUNED


Prof(a). Alessandra Maciel Almeida
FCMMG


Prof(a). Cristiano Soares de Moura
McGill University

Belo Horizonte, 10 de julho de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA



ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA MARINA AMARAL DE AVILA MACHADO

Realizou-se, no dia 10 de julho de 2015, às 09:30 horas, no Auditório CETES, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada *Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF)*, apresentada por MARINA AMARAL DE AVILA MACHADO, número de registro 2011714987, graduada no curso de FARMACIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Francisco de Assis Acurcio - Orientador (UFMG), Prof(a). Juliana Alvares (UFMG), Prof(a). Marisa da Silva Santos (Instituto Nacional de Cardiologia), Prof(a). Nery Cunha Vital (FUNED), Prof(a). Alessandra Maciel Almeida (FCMMG), Prof(a). Cristiano Soares de Moura (McGill University).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 10 de julho de 2015.

Prof(a). Francisco de Assis Acurcio (Doutor)

Prof(a). Juliana Alvares (Doutor)

Prof(a). Marisa da Silva Santos (Doutora)

Prof(a). Nery Cunha Vital (Doutor)

Prof(a). Alessandra Maciel Almeida (Doutora)

Prof(a). Cristiano Soares de Moura (Doutor)

Dedico esse trabalho aos pacientes com espondilite anquilosante, a seus familiares, aos profissionais responsáveis pelo seu cuidado e aos gestores do Sistema Único de Saúde.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo apoio e compreensão nas decisões que tomei para concluir essa tese.

Ao Professor Francisco de Assis Acurcio pela orientação dedicada e cuidadosa, pela disponibilidade e confiança para desenvolvimento do trabalho.

Ao Cristiano Moura pela paciência e por me incomodar com questionamentos que me fizeram ser mais crítica e também questionadora. A ele e a sua família agradeço também pela agradável acolhida durante o estágio doutoral no Canadá.

À Alessandra Almeida pelas contribuições indispensáveis e pelos incentivos constantes.

Ao Felipe Ferre pela dedicação nas atividades com as bases do DATASUS, por estimular meu aprendizado e prazer no trabalho com bases de dados e por sua amizade.

À Adriana Kakehasi por trazer o olhar clínico da reumatologia aos dados e aos números da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação de Saúde Pública da Faculdade de Medicina e aos Grupos de Pesquisa em Economia da Saúde e Farmacoepidemiologia, da Faculdade de Medicina e da Faculdade de Farmácia. Agradeço a todos os professores, pesquisadores e colegas com os quais tive a oportunidade de conviver, aprender e que foram importantes para a construção desse trabalho.

Às professoras Elham Rahme e Sasha Bernatsky por me receberem na Universidade McGill e pelas contribuições no trabalho.

Aos amigos, que mesmo com minhas ausências estiveram presentes. Obrigada por me proporcionar momentos do tipo “não quero pensar na minha tese hoje”.

E por fim, a Montreal, uma cidade onde me (re)descobri e que me acolheu calorosamente mesmo durante seu inverno com sensações térmicas inimagináveis, e às pessoas queridas que por lá encontrei.

RESUMO

Introdução. A espondilite anquilosante (EA) é uma doença crônica, que afeta principalmente a coluna vertebral e é caracterizada por dor e inflamação na região lombar. No Sistema Único de Saúde (SUS) estão disponíveis para o tratamento da EA, no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), entre eles infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Os agentes anti-TNF são indicados quando o paciente persiste com atividade da doença por três meses após o tratamento convencional com anti-inflamatórios não esteroidais. O anti-TNF golimumabe não está incorporado ao SUS para a terapia da EA. **Objetivos.** Avaliar a eficácia, efetividade, segurança, custo e custo-utilidade do tratamento da EA com os agentes anti-TNF infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe. **Métodos.** Foram realizadas uma revisão sistemática com metanálises de ensaios clínicos randomizados para avaliar eficácia e segurança e uma coorte prospectiva de 12 meses de seguimento para avaliar efetividade e segurança do tratamento da EA com os agentes anti-TNF. A eficácia e efetividade foram avaliadas por medidas de atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida. Foi estabelecida uma coorte histórica de 3,5 anos de seguimento de pacientes com EA em Minas Gerais com bases de dados administrativas do SUS. A partir dessa coorte, foram avaliados a persistência a terapia com agentes anti-TNF e MMCD e o gasto mediano mensal por indivíduo de acordo com o esquema de tratamento. Uma coorte histórica de âmbito nacional com bases administrativas do SUS de 8 anos de seguimento foi conduzida para avaliar o risco de hospitalização por infecção associado a exposição de anti-TNF e MMCD em pacientes com EA e artrite reumatoide (AR), considerando a exposição à terapia medicamentosa uma variável tempo-dependente. Foi realizada uma análise de custo-utilidade na perspectiva do SUS que compara o etanercepte e o golimumabe. O modelo de análise foi desenvolvido com horizonte temporal de 5 e 25 anos e desconto de 5% nos custos e benefícios. Foram considerados os custos médicos diretos e uma análise de sensibilidade foi conduzida para garantir a robustez dos resultados. Para todas as análises, adotou-se um nível de significância de 5%. A metanálise foi conduzida no Review Manager® 5.1, as análises estatísticas dos estudos observacionais foram realizadas utilizando-se SAS 9.4 e o modelo econômico foi realizado no TreeAge Pro 2014. **Resultados.** A revisão sistemática incluiu dezoito estudos e as metanálises mostraram que pacientes tratados com os agentes anti-TNF apresentaram maior chance de resposta ASAS 20 em 12/14 semanas (risco relativo RR 2,21; intervalo de confiança IC 95% 1,91; 2,56) e em 24 semanas (RR 2,68; IC 95% 2,06; 3,48) em relação ao grupo controle. As metanálises de segurança e perda de acompanhamento não mostraram resultados com significância estatística. No estudo prospectivo, foram incluídos 98 pacientes sendo que 64,9% deles tiveram boa resposta clínica em 6 meses de acompanhamento e 93 reações adversas foram relatadas. Na coorte histórica de Minas Gerais, foram analisados 1.251 pacientes com EA. No primeiro ano de acompanhamento, 79,0% do grupo anti-TNF (+/-MMCD) e 41,1% do grupo MMCD persistiram no tratamento. O custo mediano mensal foi de R\$65 para MMCD e de R\$4.314 para o tratamento com anti-TNF e, entre estes, o etanercepte apresentou menor custo. Na coorte histórica de âmbito nacional, 86.398 pacientes com EA e AR foram incluídos e a taxa da primeira hospitalização por infecção foi de 6,08, 7,62, 4,83 e 7,57 por 1000 pacientes-ano para não uso, exposição corrente de de MMCD, de anti-TNF e de anti-TNF+MMCD,

respectivamente. O hazard ratio (HR) ajustado (IC 95%) foi de 1,27 (1,10; 1,47) para uso corrente de MMCD e de 0,85 (0,67; 1,09) para uso corrente de anti-TNF em comparação com não uso. O HR ajustado da combinação anti-TNF e MMCD comparado com o não uso foi de 1,36 (0,90; 2,05). No estudo de custo-utilidade, em 5 e 25 anos o golimumabe apresentou menor custo e menor efetividade comparado com o etanercepte e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi R\$311.341,41 e R\$157.185,80 por anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) em 5 e 25 anos, respectivamente. **Conclusões.** Os agentes anti-TNF são eficazes e efetivos na terapia da EA e estão associados a ocorrência de infecções e outras reações adversas. Entretanto, o risco de infecção grave associado a exposição com anti-TNF não diferiu da exposição não uso. Esses medicamentos contribuem expressivamente para o elevado gasto no tratamento da EA e a terapia com etanercepte apresentou menor custo por paciente comparado com adalimumabe e infliximabe. O golimumabe foi considerado uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS, entretanto esse resultado possui um certo grau de incerteza e estudos adicionais devem ser conduzidos antes da incorporação da tecnologia no SUS.

Palavras-chave: espondilite anquilosante, bloqueador do fator de necrose tumoral (TNF), estudo de coorte, estudo de custo-efetividade, avaliação de tecnologia de saúde

ABSTRACT

Introduction. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic disease that primarily affects the spine and is characterized by inflammation and pain. In the Brazilian Health System (SUS) the disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) and the tumor necrosis factor (TNF) blockers, including infliximab, etanercept and adalimumab, are available for the treatment of AS. The anti-TNF are recommended for patients with persistent disease activity despite therapy with nonsteroidal anti-inflammatories for three months. The anti-TNF agent golimumab is not incorporated into the SUS for AS therapy. **Objectives.** To assess the efficacy, effectiveness, safety, cost and cost-utility of the AS therapy with anti-TNF agents infliximab, etanercept, adalimumab, and golimumab. **Methods.** A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials were performed to evaluate efficacy and safety and a 12-month follow-up prospective cohort was carried out to evaluate effectiveness and safety of AS therapy with anti-TNF agents. The efficacy and effectiveness was assessed by measures of disease activity, functionality and quality of life. A 3.5-year follow-up retrospective cohort of AS patients was conducted with data obtained from administrative databases of the SUS in Minas Gerais. The persistence on therapy with anti-TNF agents and DMARDs and the drug monthly cost per individual were estimated. A 8-year follow-up retrospective cohort with SUS administrative databases in Brazil was conducted to assess the risk of hospitalization for infections associated with anti-TNF therapy and DMARD exposure in patients with AS and rheumatoid arthritis (RA), considering drug exposure a time-dependent variable. The cost-utility analysis from the SUS perspective comparing etanercept and golimumab was performed with 5 and 25-year time horizon and 5% discount on costs and benefits. Only direct medical costs were included and sensitivity analyses were performed to ensure the robustness of results. For all analyses a 5% significance level was adopted. The meta-analysis was conducted on Review Manager® 5.1, the statistical analyses of observational studies were performed on SAS 9.4 and the TreeAge Pro 2014 was used to run the economic model. **Results.** The systematic review included eighteen studies and the meta-analyses showed that patients treated with anti-TNF agents were more likely to achieve ASAS 20 response at 12/14 weeks (relative risk RR 2.21; confidence interval CI 95% 1.91; 2.56) and at 24 weeks (RR 2.68; CI 95% 2.06; 3.48) compared to control group. Meta-analyses of safety outcomes and withdrawal showed non-statistical results. The prospective study included 98 patients and 64.9% achieved good clinical response at 6 months of follow-up and 93 adverse reactions were reported. The retrospective cohort of Minas Gerais included 1,251 AS patients. At the first year of follow-up, 79.0% of the anti-TNF (+/-DMARD) group and 41.1% of DMARD-only group persisted on therapy. The monthly median cost was R\$60 for DMARD therapy and R\$3,956 for anti-TNF therapy. Among the anti-TNF agents, etanercept had the lowest cost. The nationwide retrospective cohort included 86,398 patients with AS or RA and the rate of first hospitalization for infections was 6.08, 7.62, 4.83 and 7.57 per 1000 patient-years for non-user, DMARD, anti-TNF and anti-TNF+DMARD exposure, respectively. The adjusted hazard ratio (HR) (95% CI) was 1.27 (1.10; 1.47) to current DMARD exposure and 0.85 (0.67; 1.09) to current anti TNF exposure compared with non-use exposure. The adjusted HR of current anti-TNF+DMARD exposure compared to the non-use exposure was 1.36 (0.90; 2.05). The cost-utility model indicated that at 5 and 25 years golimumab is less costly and less effective compared to etanercept and the incremental cost-effectiveness ratio

(ICER) was R\$311,341.41 and R\$157,185.80 per years of quality-adjusted life (QALY) in 5 and 25 years, respectively. **Conclusions.** The anti-TNF agents are effective in AS therapy and are associated with the occurrence of infections and other adverse reactions. However, the risk of serious infections associated to anti-TNF exposure did not differ from non-use. These drugs largely contribute to the high therapy cost of AS. The therapy with etanercept showed lower cost per patient compared to adalimumab and infliximab. Golimumab was considered a cost-effective alternative in the SUS perspective, however, this result shows considerable uncertainty and further studies should be conducted before the incorporation of this technology in the SUS.

Keywords: ankylosing spondylitis, tumor necrosis factor (TNF) blocker, cohort study, cost-effectiveness study, health technology assessment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Modelo econômico composto pela árvore de decisão e modelo de Markov.	51
Figura 2. Diagrama dos artigos recuperados nas buscas, excluídos por tipo de motivo e incluídos na revisão sistemática.	58
Figura 3. Metanálise da resposta ASAS 20 em 12/14 semanas de acompanhamento	64
Figura 4. Metanálise da resposta ASAS 20 em 24/30 semanas de acompanhamento.	65
Figura 5. Metanálise da resposta BASDAI 50 em 12/14 semanas de acompanhamento.	67
Figura 6. Metanálise da resposta BASDAI 50 em 24 semanas de acompanhamento.	67
Figura 7. Curvas de sobrevida da persistência dos medicamentos.	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Probabilidades e dados de efetividade usados no modelo econômico.	52
Tabela 2. Custos médicos diretos usados no modelo econômico.	54
Tabela 3. Dados utilizados na análise de sensibilidade do modelo econômico.	55
Tabela 4. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.	59
Tabela 5. Classificação dos estudos quanto à qualidade metodológica e ao risco de viés.	63
Tabela 6. Resultados das metanálises de desfechos de eficácia em 12/16 e 24 semanas.	66
Tabela 7. Resultados das metanálises de BASDAI, BASFI e BSAMI em 12 e 24/30 semanas.	66
Tabela 8. Resultados das metanálises de segurança e perda de acompanhamento em 12 e 24/30 semanas.	69
Tabela 9. Característica basais dos pacientes incluídos na coorte prospectiva (n=87).	70
Tabela 10. Uso de medicamentos no início do estudo, 6 e 12 meses de acompanhamento.	71
Tabela 11. Dados clínicos dos pacientes no início do estudo (n=98).	71
Tabela 12. Dados clínicos dos pacientes após 6 meses de acompanhamento (n=57).	72
Tabela 13. Dados clínicos dos pacientes após 12 meses de acompanhamento (n=26).	72
Tabela 14. Reações adversas reportadas no estudo prospectivo (total= 93).	73
Tabela 15. Características basais dos pacientes incluídos na coorte histórica de Minas Gerais de acordo com terapia inicial, 2010-2013 (n=1.251).	74
Tabela 16. Perfil de utilização de medicamentos dos pacientes da coorte histórica em Minas Gerais, 2010-2013.	75
Tabela 17. Número de pacientes atendidos e os custos dos medicamentos de 2010 a 2013 para pacientes com espondilite anquilosante.	77
Tabela 18. Custo total e custo mensal per capita com medicamentos estratificados por medicamento, sexo e faixa etária para espondilite anquilosante durante 2010-2013.	77
Tabela 19. Características dos pacientes incluídos na coorte histórica de abrangência nacional, 2003- 2010 (n=86.398).	78
Tabela 20. Taxa da primeira hospitalização por infecção e duração da internação por grupo de exposição corrente.	79
Tabela 21. Resultados da regressão de Cox para a primeira hospitalização por infecção.	80
Tabela 22. Motivos da hospitalização por infecção por grupos de exposição corrente, N (%).	81
Tabela 23. Resultados das análises de custo-efetividade com horizonte temporal de 5 e 25 anos.	81
Tabela 24. Resultados das análises de custo-efetividade com variações dos custos dos medicamentos com horizonte temporal de 25 anos.	82
Tabela 25. Resultados da análise de sensibilidade com horizonte temporal de 25 anos.	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Instrumentos para avaliação de pacientes com espondilite anquilosante.....	26
Quadro 2. Critérios para avaliação dos pacientes portadores de espondilite anquilosante definidos pelo grupo Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).....	27
Quadro 3. Grupos de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e os medicamentos disponíveis para o tratamento da espondilite anquilosante.	30
Quadro 4 Características de estudos de custo-efetividade no tratamento da espondilite anquilosante em diversos países	35
Quadro 5. Recursos em saúde usados por pacientes com espondilite anquilosante em terapia com anti-TNF.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
AR	Artrite reumatoide
ASAS	<i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i>
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade de vida
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BIOBADA BRASIL	Registro Brasileiro de Biológicos
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CID-10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Desvio padrão
EA	Espondilite anquilosante
ECR	Ensaio clínico randomizado
EQ-5D	EuroQol-5D
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IIQ	Intervalo interquartil
IPCA	Índice Nacional de Preço ao Consumidor Amplo
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MS	Ministério da Saúde
mSASSS	<i>Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> modificado
MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RAM	Reação adversa a medicamentos
RBE	Registro Brasileiro de Espondiloartrites
RCE	Razão custo-efetividade
RCEI	Razão custo-efetividade incremental
RESPONDIA	Registro Ibero-Americano de Espondiloartrites
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</i>
SAI	Sistema de Informação Ambulatorial
SIH	Sistema de Informação Hospitalar
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
2. REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1 Sintomas, diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante	24
2.2 Espondilite anquilosante no Sistema Único de Saúde	29
2.3 Farmacoeconomia	31
3. OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	38
3.2 Objetivos específicos	38
4. MÉTODOS	39
4.1 Revisão Sistemática e metanálise: eficácia e segurança da terapia anti-TNF	40
4.2 Estudo de efetividade e segurança da terapia anti-TNF	43
4.3 Estudo de utilização e gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais	44
4.4 Estudo de hospitalização por infecção associada à terapia anti-TNF e MMCD	47
4.5 Análise de custo-utilidade da terapia anti-TNF	49
4 RESULTADOS	56
5.1 Eficácia e segurança da terapia anti-TNF	57
5.2 Efetividade e segurança da terapia anti-TNF	69
5.3 Utilização da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais	74
5.4 Gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais	76
5.5 Hospitalização por infecção associada à terapia anti-TNF e MMCD	78
5.6 Custo-utilidade da terapia anti-TNF	81
5 DISCUSSÃO	84
6 CONCLUSÕES	103
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	106
APÊNDICES	122
Apêndice A – Projeto apresentado na seleção de doutorado	123
Apêndice B - Estratégias de busca utilizadas na revisão sistemática	128
ANEXOS	131
Anexo A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa	132
Anexo B – Caderno de questionários da coorte prospectiva	134
Anexo C - Aprovação no exame de qualificação	168

1. INTRODUÇÃO

O Sistema Único de Saúde (SUS) garante a universalidade, igualdade e integralidade das ações e serviços de saúde, incluindo a assistência terapêutica integral, que consiste na dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde e na oferta de procedimentos terapêuticos em regime domiciliar, ambulatorial e hospitalar (BRASIL, 1990, 2011). A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos devem ser embasadas por informação de qualidade. Dessa forma, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem como objetivo fornecer aos tomadores de decisão informações sobre os impactos e consequências de uma nova tecnologia ou de mudanças em uma tecnologia estabelecida. A ATS busca responder as seguintes perguntas: 1) a tecnologia é efetiva e segura? 2) qual sua disponibilidade e factibilidade? 3) qual o custo? 4) como se compara com alternativas disponíveis? (BRASIL, 2008).

Essas perguntas são respondidas na ótica da medicina baseada em evidências, prática que busca e produz a melhor evidência disponível por meio de estudos clínicos e epidemiológicos, revisões sistemáticas e avaliações econômicas. Na conjuntura atual em que há um desenvolvimento acelerado do complexo industrial da saúde, com a inclusão no mercado de novas tecnologias sanitárias que agregam alto custo, torna-se iminente avaliar os benefícios nos desfechos clínicos e na qualidade de vida dos pacientes frente ao aumento dos gastos, comparando com as alternativas existentes. Essa abordagem permitirá o uso judicioso e racional das estratégias terapêuticas e dos recursos financeiros, buscando a eficiência alocativa. Além disso, a pesquisa em saúde deve acompanhar as prioridades estabelecidas pelas políticas públicas de saúde e compor agendas públicas de saúde.

O Departamento de Informática do SUS (DATASUS) em diversas bases de dados gerencia as informações financeiras e informações em saúde como indicadores de morbidade e mortalidade, informações epidemiológicas, informações sobre a rede de cuidados de saúde, indicadores demográficos e socioeconômicos. Bancos de dados administrativos têm sido amplamente aplicados em investigações epidemiológicas no Brasil e em outros países, devido seu potencial de retratar o contexto da vida real dos pacientes e de aumentar o poder amostral (SCHNEEWEISS; AVORN, 2005). Dessa forma, as bases de dados do DATASUS figuram como importante instrumento para pesquisas em saúde.

Essa tese tem como propósito norteador produzir informação para subsidiar o processo de tomada de decisão do gestor de saúde. Utilizando-se métodos de ATS e de avaliações econômicas propostas pelo Ministério da Saúde, em consonância com agências internacionais de ATS, e amparadas pela medicina baseada em evidência, apresenta-se uma análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante (EA). A primeira parte do estudo consiste em uma análise de eficácia e segurança do tratamento com os agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe por meio de uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. A segunda parte abrange uma análise de efetividade do tratamento do infliximabe, etanercepte e adalimumabe por pacientes acompanhados em uma coorte prospectiva em Minas Gerais. A terceira parte apresenta resultados de uma coorte histórica de pacientes em uso de infliximabe, etanercepte, adalimumabe e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) registrados no DATASUS. A partir de dados de Minas Gerais, foram analisados o perfil de utilização e gastos desses medicamentos e, com dados nacionais, realizou-se uma análise do risco de hospitalização por infecção associado à terapia medicamentosa. Excepcionalmente, a análise de hospitalização por infecção foi conduzida com pacientes com EA ou artrite reumatoide (AR). Por fim, a quarta parte trata de uma análise de custo-utilidade sob a perspectiva do SUS do etanercepte e golimumabe.

A EA é uma doença reumática inflamatória que afeta o esqueleto axial e causa dor lombar e sacroiliíte. O dano estrutural na espinha dorsal leva a rigidez e perda de mobilidade lombar, portanto, possui impacto importante sobre a vida dos pacientes, devido a redução da funcionalidade e qualidade de vida. À medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais, que podem resultar na perda de produtividade em curto e longo prazo e, portanto, aumento dos custos indiretos para a sociedade e Estado (BOONEN et. al., 2001; BRAUN; SIEPER, 2007; PALLA et. al., 2012; SAMPAIO-BARROS et al., 2007). Estima-se que a prevalência da EA seja em torno de 0,5-1% (STOLWIJK et. al., 2012) e que, no Brasil em 2006, o custo direto médio anual seja RS6.575¹ por paciente, sendo que 90% correspondem aos gastos com medicamentos (TORRES; FERRAZ; CICONELLI, 2010).

¹ Custo foi originalmente apresentado em dólar americano. Utilizou-se a cotação do dia 20/03/2015 para conversão em reais (1 dólar americano = 3,2423003 reais).

Os agentes anti-TNF são recomendados para os pacientes que permanecem com alta atividade da doença apesar da terapia de primeira linha e foram incorporados no SUS em 2010 (BRASIL, 2014; BRAUN et al., 2011a; SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

O Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE) e o Registro Brasileiro de Biológicos (BIOBADA BRASIL) fornecem dados epidemiológicos, clínicos e relativos à exposição a medicamentos de pacientes com EA. O RBE compõe o Registro Ibero-Americano de Espondiloartrites (RESPONDIA), constituído por nove países latino-americanos e da península Ibérica (Argentina, Brasil, Costa Rica, Chile, Equador, México, Peru, Uruguai, Venezuela, Espanha e Portugal) (KOHEN; BORTOLUZZO; GONÇALVES, 2014; SAMPAIO-BARROS et. al., 2008; TITTON et al., 2011). Entretanto, estudos com foco na utilização de medicamentos no contexto do SUS ou que tenham estimado o risco de reações adversas empregando métodos de análise de sobrevivência na população brasileira não foram publicados. Em relação a estudos farmacoeconômicos, Torres; Ferraz; Ciconelli (2010) descrevem gastos em pacientes atendidos em um hospital universitário em um período que o uso dos agentes anti-TNF na terapia da EA era incipiente e não há análises econômicas completas da terapia da EA sob a perspectiva do SUS. Portanto, essa tese possui caráter inovador.

Esse trabalho integra o projeto “Avaliação epidemiológica dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”, conduzido pelos Grupos de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) da Faculdade de Farmácia e em Economia da Saúde (GPES) da Faculdade de Medicina – UFMG. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG, processo ETIC 0069.0.203.000-11, Anexo A).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sintomas, diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante

A espondilite anquilosante é o subtipo principal de um conjunto de doenças reumáticas denominado espondiloartropatias que consiste em doenças que possuem em comum o comprometimento da coluna espinhal, artrite periférica e comprometimento extra-articulares. Além da EA, incluem artrite psoriática, artrite reativa, artrite relacionada com síndrome do intestino irritável e um subgrupo de artrite idiopática juvenil (DOUGADOS; BAETEN, 2011). A EA é uma doença crônica, afeta principalmente a coluna vertebral e articulação sacroilíaca, caracterizada por dor e inflamação na região lombar. A dor ocorre de forma insidiosa, piora com repouso e é aliviada com exercício e com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (SAMPAIO-BARROS et al., 2007). A inflamação e o dano estrutural na coluna vertebral levam a rigidez e perda de mobilidade lombar, o que compromete a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente. A doença também se manifesta por inflamação em outros locais do esqueleto axial, artrite periférica, entesite e comprometimento de outros órgãos, como uveíte anterior e inflamação intestinal crônica (BRAUN; SIEPER, 2007).

A causa da EA e de outras espondiloartropatias permanece desconhecida, sabe-se que há um efeito genético marcante e um terço desse efeito é explicado pelo alelo HLA-B27. O risco de desenvolver EA em pessoas portadoras desse alelo é de 5% e 90 a 95% dos pacientes são HLA-B27 positivos (BRAUN; SIEPER, 2007). Um estudo transversal no Brasil com pacientes com espondiloartropatias (72% tinham diagnóstico de EA) estimou que 70% daqueles testados eram HLA-B27 positivos. Além disso, artrite nas extremidades inferiores ou superiores ocorreu em 13 a 38% dos pacientes. A proporção de homens era majoritária (77%) e a idade de início da doença foi de 27,7 anos (desvio padrão 11,4), padrão observado em estudos de outros países (BRAUN; SIEPER, 2007; SAMPAIO-BARROS et al., 2008).

A prevalência da EA parece seguir a distribuição do HLA-B27, mas essa relação é bastante diversificada nas regiões do mundo. Na Europa e no Japão varia de 0,01% a 1,8%, enquanto que a incidência varia de 0,44 / 100.000 para 7,3 / 100.000 pessoas-ano (STOLWIJK et al., 2012). Nos países da América Latina, a prevalência varia de 0,03% a 0,19% (DEAN et al., 2014), porém esta estimativa não foi calculada para a população

brasileira. Pacientes com EA apresentam risco de mortalidade 1,5 a 2 vezes maior a que população geral, principalmente devido a doenças cardiovasculares que é uma manifestação extra-articular da doença. Outras causas de morte identificadas foram câncer e infecções (BAKLAND; GRAN; NOSSENT, 2011; LEHTINEN et al., 1993).

A fibromialgia é uma comorbidade presente em aproximadamente 15% dos pacientes com EA e três vezes mais frequente no sexo feminino (AZEVEDO et al., 2010; CARVALHO et al., 2012). Outra comorbidade associada é a osteoporose que pode acometer 15% dos pacientes, enquanto que até 50% podem ter densidade mineral óssea reduzida e osteopenia (DAVEY-RANASINGHE; DEODHAR, 2013; VAN DER WEIJDEN et al., 2012). Esses pacientes também possuem risco aumentado de ocorrência de fraturas espinhais, mesmo após traumas de baixo impacto. Em geral, o prognóstico dessa fratura é pior no paciente com EA que na população geral devido ao atraso no diagnóstico da fratura, pois o paciente tem dificuldade de distinguir entre a dor lombar de uma fratura e a dor relacionada a doença. Ademais, a interpretação de uma radiografia de um paciente com EA não é trivial devido a pré-existência de alterações radiográficas (WESTERVELD; VERLAAN; ONER, 2009).

Os critérios modificados de Nova Iorque de 1984 são frequentemente usados para o diagnóstico de EA que se define como presença de um critério clínico acompanhado de sacroiliíte grau maior que 2 bilateral ou grau 3-4 unilateral. Os critérios clínicos são dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso, limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital e expansibilidade torácica diminuída (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Para avaliação do paciente e do progresso do tratamento foram desenvolvidos instrumentos que auxiliam a quantificação da atividade da doença, do comprometimento funcional, do grau de lesão estrutural, da evolução do paciente e da qualidade de vida (Quadro 1). O grupo *Assessment of SpondyloArthritis international Society* (ASAS) definiu quatro domínios para avaliação: avaliação global do paciente (escala visual analógica - EVA 0-100), dor lombar (EVA 0-100), funcionalidade e inflamação (duração média e gravidade da rigidez matinal). A resposta ASAS 20 e outras medidas usadas a partir desses domínios são indicadas no Quadro 2. A proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) são parâmetros laboratoriais e apresentam valores aumentados em 50 a 60% dos pacientes. Dessa forma não são utilizados

isoladamente para o diagnóstico, mas podem auxiliar na determinação do grau da atividade inflamatória (EUROQOL GROUP, 2000; SAMPAIO-BARROS et al., 2007; SHINJO; GONÇALVES; GONÇALVES, 2006; SIEPER, 2011; TORRES; CICONELLI, 2006).

Quadro 1. Instrumentos para avaliação de pacientes com espondilite anquilosante.

Escala		Características
<i>Bath Spondylitis Activity Index</i> (BASDAI)	<i>Ankylosing Disease Index</i>	Avalia atividade da doença. Escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) É útil para acompanhar os pacientes, pois reflete situações sensíveis ao tratamento: fadiga, dor axial inflamatória, dor e inflamação articular (excluindo-se a coluna vertebral) e intensidade e duração da rigidez matinal.
<i>Bath Spondylitis Index</i> (BASFI)	<i>Ankylosing Functional Index</i>	Avalia o grau de limitação funcional. EVA de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) Mensura atividades da vida diária dos pacientes e a capacidade de integração do paciente nas atividades cotidianas.
<i>Bath Spondylitis Index</i> (BASMI)	<i>Ankylosing Metrology Index</i>	Avalia a mobilidade vertebral. EVA de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim) Rotação cervical, teste de Schober modificado (extensibilidade do esqueleto axial), flexão lombar lateral, distância parede-tragus, distância máxima intermaleolar.
<i>Health Questionnaire</i> (HAQ)	<i>Assessment</i>	Instrumento avalia funcionalidade e é composto de 20 itens subdivididos em oito categorias e cada questão varia de zero (sem comprometimento funcional) a três (tarefa incapacitante) avaliando questões da vida diária, como vestir-se, comer, andar, entre outras.
<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Form</i> (SF-36)		Instrumento de qualidade de vida composto por oito domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, aspecto emocional, saúde mental, aspectos sociais, vitalidade, dor e percepção geral de saúde.
EuroQol-5D (EQ-5D)		Instrumento composto por duas partes. Sistema descritivo com cinco dimensões de saúde, mobilidade, cuidado pessoal, atividades cotidianas, dor/mal-estar e ansiedade/depressão, para construção da medida de utilidade de vida. EVA para medir o estado geral de saúde de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável)
<i>Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> modificado (mSASSS)		Avalia mudanças radiográficas. Cada vértebra é avaliada: 0 (normal), 1 (erosão ou esclerose), 2 (sindesmofito) ou 3 (sindesmofito em ponte).

Fonte: EUROQOL GROUP, 2000; SAMPAIO-BARROS et al., 2007; SHINJO; GONÇALVES; GONÇALVES, 2006; TORRES; CICONELLI, 2006

Quadro 2. Critérios para avaliação dos pacientes portadores de espondilite anquilosante definidos pelo grupo Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS).

Domínios dos critérios ASAS	
Avaliação global do paciente	EVA 0-100
Dor lombar	EVA 0-100
Funcionalidade	Escala BASFI
Inflamação	Duração média e gravidade da rigidez matinal (questões 5 e 6 da escala BASDAI)
Melhora nos critérios ASAS (EVA 0-100)	
ASAA 20	≥20% e 10 unidades em 3 domínios sem piora de ≥20% e 10 unidades no quarto domínio
ASAS 40	≥40% e 20 unidades em 3 domínios sem piora no quarto domínio
Remissão parcial	≤20 unidades nos quatro domínios
ASAS 5/6: melhora (≥20%) em pelo menos 5 domínios	
Avaliação global do paciente	EVA 0-100
Dor lombar	EVA 0-100
Função	Escala BASFI (EVA 0-100)
Inflamação	Duração média e gravidade da rigidez matinal (questões 5 e 6 da escala BASDAI)
Proteína C reativa (ou velocidade de hemossedimentação)	
Mobilidade vertebral	Flexão lombar vertebral e escala BASMI

EVA: escala visual analógica. BASFI: *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. BASMI: *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*. PCR: Proteína C reativa. VHS: velocidade de hemossedimentação. Adaptado de Sieper (2011)

A fisioterapia é a estratégia não farmacológica mais importante na terapia da EA, cujo objetivo é prevenir ou retardar a restrição de movimento vertebral e o posterior desenvolvimento de incapacidades, além de melhorar sintomas de dor e rigidez (SIEPER, 2011). Resultados de revisões sistemáticas mostram que a fisioterapia comparada com nenhuma intervenção melhora desfechos de funcionalidade e mobilidade vertebral, apesar da baixa qualidade de evidência devido à heterogeneidade entre estudos e ao reduzido número de participantes, e que adição de atividade física ao tratamento farmacológico melhora mobilidade e dor (DAGFINRUD; KVIEN; HAGEN, 2008; RIBEIRO et al., 2007).

A farmacoterapia inclui AINE, corticosteroides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e terapia biológica com os agentes anti-TNF. Os AINE são a primeira linha de tratamento e devem ser usados continuamente pelos pacientes com atividade da doença. Analgésicos, como paracetamol e opioides, podem ser considerados para alívio

de dor nos casos em que os pacientes não respondem ao tratamento com AINE, ou há contraindicação ou intolerância e reações adversas. Corticosteróides podem ser úteis quando aplicados diretamente nas articulações comprometidas, enquanto o uso sistêmico não possui evidências de benefícios (BRAUN et al., 2011a; SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane não mostram evidências que suportem o uso de MMCD no tratamento do componente axial da EA (CHEN; LIU, 2006; CHEN; LIN; LIU, 2014). A sulfasalazina, na dose de 30 a 50 mg/kg/dia, apresenta resposta mais significativa na artrite periférica e na prevenção de surtos recorrentes de uveíte. O metotrexato, na dose de 7,5 a 25 mg semanal, por via oral ou intramuscular, também apresenta melhor resposta nos pacientes com EA com comprometimento periférico. Estudos demonstram falta de eficácia da leflunomida mesmo na doença periférica (BRAUN et al., 2011a; SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Medicamento biológico é um produto farmacêutico manufaturado por meio de processos de biotecnologia, geralmente envolvendo organismos biológicos vivos ou componentes destes (SMITH, 2009). Os agentes anti-TNF são medicamentos biológicos indicados quando o paciente persiste com atividade da doença por três meses mesmo após o tratamento convencional. Pode-se considerar EA em atividade quando o paciente mantém BASDAI > 4. Não há evidência que justifique o uso combinado de agentes anti-TNF com MMCD e também que demonstre diferença de eficácia entre os medicamentos anti-TNF (BRAUN et al., 2011a; SAMPAIO-BARROS et al., 2007). Esses medicamentos melhoram os sinais e sintomas em uma alta porcentagem de pacientes e podem ser capazes de interromper a destruição óssea. Há evidências também, menos robustas, que esses medicamentos melhoram artrite periférica e entesites (SIEPER, 2011).

A justificativa do uso dos agentes anti-TNF baseia-se na evidência de que o TNF, que são citocinas pró-inflamatórias, são largamente expressas nas articulações sacroilíacas de pacientes com EA (BRAUN; SIEPER, 2007). O infliximabe, o adalimumabe e o golimumabe são anticorpos monoclonais recombinantes que se ligam ao TNF-alfa de forma a interferir na ligação dessa citocina ao seu receptor e nos subsequentes processos inflamatórios. O etanercepte é uma proteína de fusão do recetor Fc do TNF, impedindo, portanto, a ligação dessa citocina à superfície celular (LACY et al., 2007). O certolizumabe pegol é um outro medicamento biológico inibidor do TNF, não registrado

no Brasil para tratar a EA, mas que demonstrou eficácia comparado com placebo em um ensaio clínico randomizado de pacientes com espondiloartropatias, sendo 55% pacientes com EA (LANDEWÉ et al., 2014; SIEPER et al., 2015).

Produtores indicam o uso do infliximabe por via intravenosa na dose de 5 mg/Kg nas semanas 0, 2 e 6 seguido por dose de manutenção de 5 mg/Kg a cada 6 semanas, do etanercepte por via subcutânea (SC) na dose de 50 mg por semana, do adalimumabe SC na dose de 40 mg a cada duas semanas e do golimumabe SC na dose de 50 mg por mês (ABBVIE INC, 2015; IMMUNEX CORPORATION, 2015; JANSSEN BIOTECH INC, 2015a, 2015b).

Devido a atividade imunossupressora, os agentes anti-TNF predispõem a ocorrência de infecções graves, infecções oportunistas e malignidades em pacientes com doenças reumáticas (BAETEN et al, 2003; FOUQUE-AUBERT et al, 2010; SINGH et al., 2011). Estudos de segurança com pacientes com espondilite anquilosante são menos comuns em relação a aqueles com pacientes com artrite reumatoide. O perfil de segurança não restringe expressivamente seu uso, mas é necessário rastreamento de infecções latentes no início do tratamento e acompanhamento dos pacientes para prevenir e controlar os possíveis problemas relacionados a farmacoterapia (BRASIL, 2014).

2.2 Espondilite anquilosante no Sistema Único de Saúde

No SUS, o tratamento farmacológico da espondilite anquilosante está contemplado no Componente Básico e no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). No primeiro são oferecidos analgésicos, AINE e corticosteroides, enquanto no segundo, MMCD e agentes anti-TNF. O CEAF é regulamentado pela Portaria GM/MS no 2.981, de 26 de novembro de 2009 e suas atualizações e substituiu em 1º de março de 2010 o antigo Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. O CEAF busca garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos estão divididos em três grupos de acordo com as responsabilidades de financiamento e aquisição (BRASIL,

2010) (Quadro 3). As dispensações dos medicamentos dos Grupos 1 e 2 são registradas no Sistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) que integra o Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) (BRASIL, 2010).

A espondilite anquilosante foi incorporada no CEAF em março de 2010 quando os medicamentos descritos no Quadro 3 passaram a ser disponibilizados. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS) da EA define que o uso de agentes anti-TNF deve ser iniciado após falha terapêutica com 2 AINEs diferentes por 3 meses. Em caso de falha com anti-TNF após 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro. Na falha ao segundo anti-TNF, pode ser considerado um terceiro anti-TNF, embora as evidências em favor dessa conduta sejam escassas. Na ausência de resposta com o terceiro anti-TNF utilizado por, pelo menos, 6 meses, deve haver interrupção dessa terapia. A resposta ao tratamento consiste na redução mínima de 50% ou de 2 pontos (valor absoluto) no escore BASDAI e espera-se que essa resposta seja alcançada em 3 meses (BRASIL, 2014). Em novembro de 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) avaliou o uso do golimumabe na EA e decidiu pela não incorporação desse medicamento no SUS (BRASIL, 2012).

Quadro 3. Grupos de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e os medicamentos disponíveis para o tratamento da espondilite anquilosante.

Grupos	Financiamento e aquisição	Medicamentos para espondilite anquilosante
Grupo 1	Financiamento é responsabilidade exclusiva da União	-
Grupo 1 ^a	Adquiridos pelo Ministério da Saúde	Adalimumabe: seringa preenchida de 40 mg Etanercepte: frasco-ampola de 25 e 50 mg Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg/10 ml
Grupo 1B	Adquiridos pelos estados com recursos da União	-
Grupo 2	Financiamento é responsabilidade das Secretarias Estaduais da Saúde	Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frasco com 50 mg/2 ml
Grupo 3	Financiamento é tripartite A dispensação é responsabilidade dos municípios. Os fármacos desse Grupo estão presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) e são a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas no CEAF	Anti-inflamatórios não esteroides Ácido acetilsalicílico: comprimidos de 500 mg. Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/ml. Naproxeno: comprimidos de 250 mg e 500 mg

O PCDT do MS não recomenda o uso dos agentes anti-TNF em caso de doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos, insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV e doença neurológica desmielinizante. Em caso de tuberculose latente, o paciente deve receber quimioprofilaxia e, em seguida, iniciar uso de anti-TNF. A presença de outras infecções também é investigada e infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico, infecção fúngica grave, infecção por *herpes-zóster* ativa e hepatites B ou C agudas são contraindicações absolutas para a terapia anti-TNF (BRASIL, 2014).

2.3 Farmacoeconomia

Economia da saúde estuda a melhor maneira de distribuir os recursos disponíveis para garantir à população o melhor estado de saúde possível e integra conhecimentos das áreas econômica, social, clínica e epidemiológica. A farmacoeconomia aplica as ferramentas da economia da saúde no campo da assistência farmacêutica (BRASIL, 2013). A farmacoeconomia identifica, mede e compara os custos, os riscos e os benefícios da terapia medicamentosa para os sistemas de saúde e a sociedade. É útil para selecionar os medicamentos mais custo-efetivos para formulários nacionais, como a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), mas também para compor a evidência usada em guias e protocolos terapêuticos e, dessa forma, auxiliar e influenciar os padrões de prescrição (TRASK, 2011).

A sociedade deseja ter acesso a melhor combinação de produtos e serviços, empregando de maneira eficiente os recursos econômicos disponíveis. Como resultado, cada sociedade tem de fazer escolhas difíceis sobre a produção e o consumo de produtos e serviços, pois os recursos são escassos ou limitados. Escassez não é sinônimo de pobreza, mas significa que algo é objeto de uma escolha, que para tê-lo a sociedade deve abrir mão de outra alternativa. Em um contexto de demandas ilimitadas e escassez de recursos, como o caso do setor saúde, é imprescindível fazer escolhas. Na economia, o custo de oportunidade refere-se ao valor da melhor alternativa não concretizada devido à utilização dos recursos escassos na produção de um outro bem ou serviço. O custo de oportunidade ocorre quando se disponibiliza à sociedade uma tecnologia sanitária e, conseqüentemente, os recursos empregados ficam indisponíveis para outros fins. Custos de oportunidade são inevitáveis

e podem envolver escolhas difíceis, como entre prevenção e tratamento, ou entre homens (câncer de próstata) e mulheres (câncer de mama) (SANTERRE; NEUN, 2010; SMITH, 2009).

No contexto da espondilite anquilosante, as avaliações econômicas possuem um papel extremamente importante, pois os custos com o manejo da doença e do tratamento com os medicamentos biológicos são elevados. Os custos tendem a aumentar à medida que a doença progride, pois há prejuízo de funcionalidade e qualidade de vida e são agregados gastos com o manejo de complicações e dos custos indiretos relacionados a perda de produtividade e incapacidade de trabalhar (KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006b).

Portanto, o tratamento que tiver a maior capacidade de prevenir ou retardar a progressão da doença, reduzir a perda de funcionalidade e a atividade da doença tem o maior potencial de ser custo-efetivo. Em curto prazo os custos diretos irão aumentar, sobretudo com o tratamento com os agentes anti-TNF que possuem preços mais elevados que o tratamento convencional (AINE). Por outro lado, em longo prazo, os custos adicionais poderão ser contrabalanceados com os benefícios clínicos obtidos com o tratamento. Além disso, o paciente em melhor estado de saúde tem maior chance de permanecer empregado e de não precisar de afastamento médico (ARA; REYNOLDS; CONWAY, 2007; BARRA; POPE; PAYNE, 2009; KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006b; MCLEOD et al., 2007; MOOTS; NAISBETT-GROET, 2012; WARD, 2002).

No Brasil em 2006, foi estimado que os custos médios direto e indireto do tratamento da EA foram de US\$2.065 e US\$2.531 por paciente/ano, respectivamente. Aproximadamente 80% dos custos indiretos relacionavam-se com pacientes aposentados e 90% dos custos diretos correspondiam às despesas com medicamentos, sendo que apenas 13% dos pacientes usaram anti-TNF (infliximabe ou etanercepte) (TORRES; FERRAZ; CICONELLI, 2010).

Boonen et al. (2002) estimaram que o custo indireto médio por paciente/ano foi de €8.862, €3.188 e €3.609, na Holanda, França e Bélgica, respectivamente. A média do custo direto nos três países foi de €2.640 por paciente/ano, sendo que os custos médicos corresponderam a 82% e desses 13% foram referentes a medicamentos. Nos Estados

Unidos da América (EUA), a média de custo direto e indireto anual por paciente foi US\$1.775 e US\$4.945, respectivamente. Os medicamentos foram responsáveis por 42% dos custos diretos e a incapacidade para o trabalho esteve relacionada a 86% dos custos indiretos (WARD, 2002). No Canadá, o custo médio anual foi de C\$9.008 por paciente, sendo 38% de custos indiretos (KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006a). No México, estimou-se que o custo direto médio anual por paciente foi de US\$1.710, e consultas médicas com reumatologistas (52%) e medicamentos (23%) impactaram majoritariamente os custos médicos (MOULD-QUEVEDO et al., 2008). Ressalta-se que nesses estudos não foi registrado uso de agentes anti-TNF e a maioria dos pacientes estavam em uso de AINE. Nos EUA o custo médio anual da terapia com agentes anti-TNF em indivíduos com doenças reumáticas (4,3% pacientes com EA) variou de US\$21.612 a US\$25.608 por paciente (BONAFEDE et al., 2012a; SCHABERT et al., 2013).

Os custos indiretos contribuem substantivamente com os custos da EA, pois a doença possui alta prevalência em adultos em idade produtiva e a perda de funcionalidade pode acarretar em ausência no trabalho e até mesmo aposentadoria por invalidez. No Canadá, 20% dos pacientes pesquisados estavam aposentados devido a EA, enquanto outros reduziram a jornada de trabalho (9,5%) ou mudaram de emprego (8,4%) também como consequência da doença (KOBELT KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006a). Boonen et al. (2002) observaram na França, Bélgica e Holanda que 47 a 52% dos pacientes relataram licença médica em algum momento durante os 2 anos do estudo e que a incapacidade para o trabalho variou de 9 a 41%, enquanto na população geral, essa taxa varia de 0,3 a 7,0%. Além disso, verificou-se que a qualidade de vida (EQ-5D) foi pior no grupo que apresentou incapacidade para o trabalho.

As variações nas taxas de pacientes empregados e incapacidade para trabalho refletem a heterogeneidade das populações estudadas, as diferenças nas definições de cada situação de trabalho e as distintas taxas de desemprego de cada país. Da mesma forma, o impacto da EA na participação da força de trabalho e nos custos de produtividade é influenciado pelas características sociodemográficas, pelas diferenças entre os sistemas de saúde e de seguridade social e da economia de cada local (BOONEN et al., 2001, 2002). Algumas características dos pacientes, como idade avançada, pior funcionalidade e mobilidade, maior atividade da doença, estão relacionados com a incapacidade para o trabalho

(BOONEN et al., 2001). Maior duração de doença, baixo nível educacional, pior funcionalidade e maior atividade da doença foram associados a altos custos, tanto na perspectiva da sociedade, quanto do sistema de saúde (BOONEN et al., 2003; KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006a; WARD, 2002).

Na literaturam existem alguns estudos de custo-efetividade dos medicamentos biológicos no contexto da EA, considerando a perspectiva da sociedade ou do sistema de saúde. A maioria comparou o anti-TNF à terapia convencional, constituída pelo AINE ou fisioterapia ou associação de ambos. O perfil de pacientes na maioria das vezes mimetizava a população de ensaios clínicos, fonte de dados comumente usada, e era composto por indivíduos com atividade da doença (BASDAI \geq 4). Exceto estudos de Fautrel et al. (2010), Barra et al. (2009) e Jois et al. (2006), os autores construíram modelos econômicos para representar o percurso terapêutico dos pacientes que mais se assemelhava a realidade da prática clínica. Os resultados variaram com a perspectiva adotada, os pressupostos do nível de progressão da doença, os preços dos medicamentos, o horizonte temporal e os custos considerados nas análises (Quadro 4). Os agentes anti-TNF mostraram-se custo-efetivos em relação à terapia convencional, considerando o limiar de custo-efetividade incremental aceitável em cada país. Entretanto, na Holanda, a razão custo-efetividade incremental aproximou-se do limiar considerado (£18.000) somente quando o preço do etanercepte foi reduzido em um quarto e do infliximabe em um quinto (Boonen et al., 2006). Quando foi aplicado o pressuposto de que os pacientes em uso do agente anti-TNF não apresentaram progressão da doença, foram encontradas razões custo-efetividade incrementais menores comparado com o cenário em que todos os pacientes tiveram agravamento na funcionalidade ao longo dos anos (KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006b; KOBELT et al., 2007; KOBELT et al., 2008).

Quadro 4 Características de estudos de custo-efetividade no tratamento da espondilite anquilosante em diversos países (continua).

Estudo, País	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de efetividade	Dados de custos	Razão custo efetividade incremental
Kobelt et al., 2004 Inglaterra	IFX vs. AINE	Sistema de saúde e sociedade 30 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, cuidados em saúde, custos indiretos	Sociedade US\$52.817/QALY Sistema saúde US\$109.364/QALY
Jois et al., 2006 Inglaterra	IFX 3 mg/kg a cada 8 semanas vs. IFX 5 mg/kg a cada 6–8 semanas	Prestador de serviço 1 ano	BASDAI, BASFI, resposta ASAS 20, ASAS 40 e ASAS 5/6	Custo de medicamentos	Diferença de custo para obter mesma eficácia: US\$334.635
Boonen et al., 2006 Holanda	INF vs. terapia convencional ETA vs. terapia convencional*	Sociedade 5 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, triagem e profilaxia para TB e custos indiretos	Etanercepte US\$127.369/AVAQ Infliximabe US\$204.577/AVAQ
Kobelt; Andlin-Sobocki; Maksymowych, 2006b Canadá	IFX vs. AINE	Sistema de saúde e sociedade 30 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, do tratamento de reações adversas, custos indiretos	Sociedade US\$29.757/QALY Sistema saúde US\$36.326/QALY
Ara et al., 2007 Inglaterra	ETA + AINE vs. AINE	Sistema de saúde 25 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos e recursos hospitalares	US\$33.874/AVAQ
Botteman et al., 2007 Inglaterra	ADA vs. AINE	Sistema de saúde 30 anos	BASDAI, BASFI, score de dor lombar	Custos de medicamentos, serviços de saúde, triagem para TB, do tratamento de reações adversas	US\$34.461/AVAQ
Kobelt et al., 2007 Inglaterra	IFX vs. AINE	Sistema de saúde e sociedade <i>Lifetime</i>	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, do tratamento de reações adversas, cuidados em saúde, custos indiretos	Sociedade IFX foi dominado Sistema saúde US\$42.271/AVAQ

Quadro 4. Características de estudos de custo-efetividade no tratamento da espondilite anquilosante em diversos países (conclusão).

Estudo, País	Intervenção	Perspectiva e horizonte temporal	Dados de efetividade	Dados de custos	Razão custo efetividade incremental
Kobelt et al., 2008 Espanha	IFX vs. AINE	Sociedade e sistema de saúde 40 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, cuidados em saúde, custos indiretos	Sociedade IFX foi dominado Sistema saúde US\$16.357/AVAQ (ensaio clínico) US\$5.727/AVAQ (estudo aberto)
Barra et al., 2009 Canadá	ETA, ADA, IFX Pacientes com AR, EA e AP	Prestador de serviço 3 anos	NNT calculado com base no escore de qualidade (HAQ)	Custos de medicamentos	Razão custo efetividade US\$17.155**
Neilson et al., 2010 Alemanha	ETA + AINE vs. AINE	Sistema de saúde e sociedade 25 anos	BASDAI, BASFI, EQ-5D	Custos de medicamentos, cuidados em saúde, custos indiretos	Sistema saúde US\$43.507/AVAQ Sociedade US\$23.901/AVAQ
Fautrel et al., 2010 França	IFX 5 mg/kg a cada 6 semanas vs. IFX dose de acordo com atividade da doença	Sistema de saúde 2 anos	Reposta ASAS 20	Custos custos de medicamentos, cuidados em saúde, custos indiretos	US\$54.780/AVAQ

*Terapia convencional: AINE ou fisioterapia ou AINE+fisioterapia. **Custo do tratamento anti-TNF no terceiro ano para se obter uma redução clinicamente significativa no escore HAQ. TB: tuberculose. HAQ: *Health Assessment Questionnaire*. AR: artrite reumatoide. EA: espondilite anquilosante. AP: artrite psoriática. AINE: anti-inflamatórios não esteroidais. IFX: infliximabe. ADA: adalimumabe. ETA: etanercepte. GOL: golimumabe.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Realizar uma análise epidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os medicamentos bloqueadores do TNF infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe.

3.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a eficácia, efetividade e segurança do tratamento da espondilite anquilosante com infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe.
- b) Analisar o perfil do uso de medicamentos por pacientes com espondilite anquilosante atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Minas Gerais.
- c) Estimar o gasto do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica referente ao tratamento da espondilite anquilosante em Minas Gerais.
- d) Estimar o risco de hospitalização por infecção associado ao uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe em pacientes com espondilite anquilosante e artrite reumatoide no Brasil.
- e) Realizar uma avaliação econômica do tratamento da espondilite anquilosante com etanercepte e golimumabe.

4. MÉTODOS

4.1 Revisão Sistemática e metanálise: eficácia e segurança da terapia anti-TNF

A revisão sistemática foi conduzida seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e relatada de acordo com as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (GREEN et al., 2011; LIBERATI et al., 2009).

I. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) em pacientes adultos com diagnóstico de espondilite anquilosante segundo os critérios de Nova Iorque modificados e doença ativa (VAN DER LINDEN; VALKENBURG; CATS, 1984). Foram considerados estudos nos idiomas português, inglês e espanhol, comparando infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol² isolados ou combinados com outros medicamentos versus grupo controle.

II. Busca de estudos

A busca dos artigos foi conduzida nas bases de dados EMBASE, MEDLINE, *Cochrane Controlled Trials Register* e LILACS (setembro/2012). Foram utilizadas combinações de termos referentes à doença, às intervenções e ao tipo de estudo, de acordo com a base eletrônica. Na MEDLINE foram usados os termos MESH (*Medical Subject Headings*) e busca sensível para ensaios clínicos. As estratégias completas de busca estão disponíveis no Apêndice B. Foi realizada busca manual nas referências dos estudos recuperados e de revisões sistemáticas.

Foi realizada busca de estudos na literatura cinzenta: resumos dos congressos do *American College of Rheumatology* (2010 e 2011) e da *European League Against Rheumatism* (2010, 2011 e 2012); ensaios clínicos registrados no *ClinicalTrials.gov*, *Pharmaceutical Industry Clinical Trials database*, *Center Watch Clinical Trials Listing Service*, *Community Research & Development Information Service*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*, *European Union Clinical Trials Register*

² O certolizumabe pegol foi incluído na revisão sistemática como sugestão do editor da revista que publicou o artigo referente a esse estudo.

e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos; teses e dissertações arquivadas na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP e *ProQuest Dissertation & Theses Database*.

III. Seleção de estudos e coleta de dados

A seleção dos estudos recuperados nas buscas foi realizada em três etapas por dois revisores independentes – análise de títulos, resumos e textos completos. Os resultados discordantes foram resolvidos por um terceiro revisor. A coleta de dados foi conduzida por dois pesquisadores independentes e utilizou-se um formulário padronizado contendo informações sobre características do desenho do estudo e da população, duração da doença, uso prévio ou concomitante de MMCD, AINE e corticosteróides, intervenções e desfechos. Quando necessário, os autores foram contactados para fornecimento de informações adicionais.

O principal desfecho foi a resposta ASAS 20 e os desfechos secundários foram resposta ASAS 40 e resposta ASAS 5/6. Outros desfechos secundários foram remissão parcial segundo critérios ASAS, escala BASDAI, resposta BASDAI 50 (50% de melhora na escala), escala BASFI, escala BASMI, perda de acompanhamento e segurança.

IV. Qualidade metodológica e risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foi realizada de maneira independente por dois revisores e as discordâncias foram resolvidas por consenso. A qualidade metodológica foi verificada pela escala de Jadad modificada, na qual o estudo é pontuado de 0 a 6, sendo 6 a nota dada aos ensaios de melhor qualidade. A avaliação do risco de viés seguiu as recomendações da Colaboração Cochrane em que cada critério é classificado em baixo, alto ou risco incerto de viés (quando as informações contidas no relato são insuficientes para classificar como alto ou baixo risco). Esses dois instrumentos avaliam aspectos metodológicos, como randomização, mascaramento e perda de acompanhamento (WOODROFFE et al., 2005; HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2011). As concordâncias inter-examinadores foram substanciais, kappa=0,73 (DP = 0,70) e kappa=0,77 (DP = 0,75) para escala de Jadad modificada e risco de viés, respectivamente (LANDIS; KOCH, 1977).

V. *Metanálise*

A metanálise foi conduzida no software Review Manager® 5.1. Para desfechos contínuos foi utilizada a diferença da média e para dados dicotômicos o risco relativo, ambos com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Os motivos de uma possível heterogeneidade clínica foram analisados de acordo com diferenças na qualidade metodológica, características de participantes e de intervenção. Por isso, foi assumido o pressuposto de que a heterogeneidade clínica estava presente entre os estudos incluídos por causa das diferenças relacionadas ao tipo de anti-TNF, duração da doença, medicamentos permitidos durante o estudo e escores de qualidade. Dessa forma, o modelo de efeitos aleatórios foi escolhido para a análise por produzir uma estimativa mais conservadora dos resultados. Foi considerada a existência de heterogeneidade estatística se o teste qui quadrado apresentasse $p < 0,10$ e/ou estatística I^2 maior que 40%. Em casos positivos, os potenciais fatores que influenciaram a heterogeneidade foram investigados (DEEKS; HIGGINS; ALTMAN, 2011).

Foram realizadas metanálises por tempo de seguimento, até 12/14 semanas e até 24/30 semanas, e com subgrupos para cada anti-TNF. Análise de sensibilidade foi conduzida para verificar a influência dos seguintes aspectos nos resultados: conflitos de interesse, escore Jadad modificado menor que 5, alto risco ou risco incerto de viés quanto a geração aleatória da sequência de alocação e sigilo da alocação, tempo de duração da doença, uso concomitante de outros medicamentos e pacientes com falha de tratamento a AINE. A existência do viés de publicação das metanálises foi verificada pelo gráfico de funil.

VI. *Qualidade da evidência*

A qualidade da evidência produzida pela revisão sistemática foi verificada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para o desfecho primário (considerando os estudos incluídos na metanálise), em que se avalia o risco de viés dos estudos incluídos, a precisão e consistência dos resultados, a presença de evidência indireta e de viés de publicação (GUYATT et al., 2008a, 2008b).

4.2 Estudo de efetividade e segurança da terapia anti-TNF

Foi conduzida uma coorte prospectiva aberta de pacientes com EA atendidos nas farmácias de dispensação de medicamentos do CEAF em Belo Horizonte e Juiz de Fora, no estado de Minas Gerais, no período de agosto de 2011 a novembro de 2014. A população estudada foi constituída de todos os indivíduos com 18 anos ou mais de idade, que tiveram processos aprovados referentes à solicitação de infliximabe, etanercepte ou adalimumabe com data após o início da coorte e aceitaram participar do estudo. Foram incluídos no estudo apenas pacientes sem uso prévio de qualquer agente anti-TNF. O acompanhamento iniciou-se na data da primeira dispensação do agente anti-TNF e os pacientes foram novamente avaliados em aproximadamente 6 e 12 meses depois. As entrevistas foram conduzidas por uma equipe composta por médicos residentes em reumatologia e farmacêuticos treinados para coleta de dados por meio de um questionário padronizado (Anexo B). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram registradas características sócio-demográficas como idade, sexo, município de residência, escolaridade, estado civil e raça autodeclarada. Além disso, os pacientes informaram o período de tempo desde o diagnóstico da doença pelo médico, uso no momento e uso prévio de medicamentos para EA e comorbidades. A atividade da doença foi medida pela avaliação global da atividade da doença pelo paciente e pela escala BASDAI e seus componentes: fadiga, dor lombar, dor e edema em articulações periféricas, entesite e duração da rigidez matinal. Foi aplicada a escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 para essas medidas. Além disso, foi avaliado se os pacientes obtiveram boa resposta clínica, definida como melhora de 50% ou de 2 unidades da escala BASDAI. A funcionalidade e a qualidade de vida foram avaliadas pelas escalas HAQ validada para o Brasil (FERRAZ et al., 1990) e EQ-5D versão em português, respectivamente. Os dois componentes do EQ-5D foram descritos: o escore de utilidade e a EVA de 0 a 100 que representa o estado de saúde do paciente. A utilidade foi calculada baseada em estados de saúde estimados pelo método *time trade off* usando a população de Minas Gerais (ANDRADE et al, 2013). Além disso, a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) foi relatada.

Foi realizada uma análise descritiva com distribuição de frequências, medianas e intervalos interquartis (IIQ) das características dos pacientes na data da entrada da coorte e os desfechos medidos em 6 e 12 meses. A comparação das características na entrada da coorte entre pacientes com $BASDAI \geq 4$ e $BASDAI < 4$ no início do acompanhamento foi realizada pelo teste t de student ou teste Mann-Whitney quando as variáveis não seguiam distribuição normal. As diferenças entre as medidas clínicas observadas em 6 e 12 meses e aquelas do início do estudo foram avaliadas pelo teste t pareado ou o teste da soma dos sinais de Wilcoxon quando as variáveis não seguiam distribuição normal. Regressão logística e razão de chances (RC) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram utilizados para identificar fatores preditores de boa resposta clínica em 6 meses. Foram consideradas como variáveis contínuas o tempo de duração da doença e valores no início do estudo da avaliação global da atividade da doença pelo paciente, fadiga, dor lombar, dor e edema em articulações periféricas, entesite e duração da rigidez matinal e das escalas HAQ, EQ-5D EVA e EQ-5D (utilidade), enquanto que variáveis categóricas foram sexo, idade categorizada em quartis, escolaridade, raça, agente anti-TNF, uso de AINE, MMCD e corticosteróides no início do estudo além de uso prévio de MMCD. Adotou-se um nível de significância de 5% e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

4.3 Estudo de utilização e gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais

Uma coorte histórica foi construída com dados do DATASUS de Minas Gerais. Foram utilizadas duas bases de dados: 1) o sistema APAC do SIA a partir de janeiro de 2008 até setembro de 2013, que registra as dispensações do CEAF do SUS; 2) o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) no período de janeiro de 2006 até julho de 2011. Os registros de um mesmo paciente nessas bases foram relacionados por meio da técnica de relacionamento determinístico/probabilístico, que permite encontrar registros diferentes de um mesmo paciente em bases de dados distintas ou em uma mesma base. O relacionamento determinístico utiliza uma chave unívoca para encontrar registros equivalentes, enquanto que o relacionamento probabilístico aplica uma combinação de campos e classifica pares de registros de acordo com a probabilidade de os mesmos serem

verdadeiros ou falsos (CHERCHIGLIA et al., 2007; QUEIROZ et al., 2009). O relacionamento interno da APAC permitiu a construção do histórico de dispensações dos pacientes nessa base de dados.

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais e com diagnóstico de EA identificados na base de dados APAC/SIA de acordo com o código da Classificação Internacional de Doenças 10^a Revisão (CID-10) M45. A primeira data de dispensação de MMCD ou de agentes anti-TNF foi definida como a data de entrada da coorte e foram considerados dois grupos de acordo com a terapia dispensada no início do estudo: anti-TNF (+/-MMCD) e MMCD (monoterapia ou associação de dois ou mais MMCD). Os pacientes que iniciaram anti-TNF combinado com MMCD no início da coorte foram considerados no grupo anti-TNF (+/-MMCD). A análise foi baseada em novos usuários, ou seja, apenas os pacientes que começaram a terapia medicamentosa a partir de 1º de março de 2010 (data em que os medicamentos passaram a ser disponibilizados) a 30 de junho de 2013 foram considerados para o estudo. Pacientes que usaram MMCD um ano antes da entrada na coorte foram excluídos do grupo MMCD. Enquanto que pacientes que utilizaram terapia anti-TNF um ano antes do início da coorte foram excluídos do grupo de anti-TNF (+/-MMCD). Durante o período do estudo, os agentes anti-TNF infliximabe, etanercepte e adalimumabe, e os MMCD metotrexato e sulfassalazina estavam disponíveis no SUS.

Os pacientes foram descritos de acordo com a idade de ingresso na coorte, sexo e renda per capita. A renda mensal per capita foi obtida a partir do relacionamento entre o código postal disponível no banco de dados APAC/SIA com os setores censitários utilizados no Censo de 2010. Os pacientes do estudo foram classificados em oito categorias de renda de acordo com o critério da Secretaria de Assuntos Estratégicos do Governo Federal.

I. Uso de medicamentos

A utilização de medicamentos foi descrita para o primeiro ano e para os dois primeiros anos de acompanhamento. Todos os pacientes foram acompanhados até a primeira das seguintes datas: data de óbito, data do fim de um ano de acompanhamento (ou de dois anos) ou data do final do estudo (30 de setembro de 2013). Para o grupo anti-TNF (+/-MMCD), definiu-se descontinuação da terapia como a ausência de uma dispensação de medicamento igual a terapia inicial no prazo de 30 dias após o esgotamento dos dias da dispensação anterior. Para o grupo MMCD, a interrupção por um prazo maior que 30 dias

da terapia com MMCD foram considerados descontinuação da terapia. A persistência no tratamento foi definida como a duração do tempo entre o início até a descontinuação da terapia.

Calculou-se a proporção de pacientes persistentes no primeiro ano dividindo-se o número de pacientes com persistência na terapia por um ano pelo total de pacientes que tiveram um ano ou mais de acompanhamento. Similarmente, calculou-se a proporção de pacientes persistentes nos dois primeiros anos pela divisão do número de pacientes com persistência na terapia por dois anos pelo número de pacientes que tiveram dois anos ou mais de acompanhamento. As taxas de posse de medicamentos de um e dois anos foram obtidas pela razão entre o número total de dias de fornecimento de medicamento em um e dois anos por 365 e 730 dias, respectivamente. Assim, o numerador corresponde ao número total de dias de fornecimento de medicamento, independente se houve ou não intervalos entre as dispensações. Para o grupo MMCD, também se descreveu a proporção de pacientes que iniciaram a terapia anti-TNF durante o acompanhamento, se durante o uso de MMCD ou após a descontinuação de MMCD.

II. Gastos com medicamentos

A análise de gastos foi realizada sob a perspectiva do SUS. Todos os pacientes foram acompanhados até a primeira das duas datas: data de óbito ou data do final do estudo (30 de setembro de 2013). Apenas os custos diretos com medicamentos foram incluídos, de acordo com as dispensações registradas na base APAC/SIA. Foram calculados o custo anual e mensal por ano calendário durante o período de estudo, bem como o custo total e o custo mediano mensal per capita. O custo foi estratificado por medicamentos, sexo e faixa etária.

Os preços dos agentes anti-TNF, que são adquiridos pelo Ministério da Saúde, foram pesquisados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) do Banco de Preços em Saúde, que registra as compras públicas federais. Os preços dos MMCD, que são adquiridos pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, foram pesquisados no Portal de Compras do Estado de Minas Gerais. Os preços foram ajustados para fevereiro de 2015 de acordo com o Índice Nacional de Preços ao Consumidor (IPCA).

III. Análise estatística

Foram calculadas as distribuições de frequência para as variáveis categóricas e médias e desvios padrão (DP) ou medianas e IIQ para as variáveis contínuas. Foram calculadas a diferença da média e da proporção entre os grupos em relação à utilização de medicamentos e os respectivos IC 95%. Além disso, a curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para a persistência do tratamento foi elaborada e foi realizado o teste de log-rank para comparar persistência na terapia entre os grupos do estudo. No estudo de gastos, as variáveis contínuas não apresentaram distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk e foram comparadas com testes não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Adotou-se um nível de significância de 5% e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

4.4 Estudo de hospitalização por infecção associada à terapia anti-TNF e MMCD

Foi construída uma coorte histórica de abrangência nacional a partir de três bases de dados do DATASUS referentes ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010: a base APAC/SIA, o Sistema de Informações Hospitalares (SIH), que registra dados sobre internações no SUS e em hospitais conveniados, e o SIM. Também foi aplicada a técnica de relacionamento determinístico/probabilístico para identificar registros de um mesmo paciente nas bases.

Foram incluídos pacientes, maiores de 18 anos, com diagnóstico de AR e EA identificados na base APAC/SIA pelos códigos CID-10 M45, M05.x e M06.x. A primeira data de dispensação de MMCD ou agentes anti-TNF (os medicamentos de interesse) foi definida como a data de entrada da coorte e o estudo foi restrito aos pacientes que iniciaram a terapia entre 1º de janeiro de 2003 a 30 de setembro de 2010. No caso da EA, o início do acompanhamento se deu a partir de 1º de março de 2010. A análise foi baseada em novos usuários; dessa forma, foram excluídos pacientes com registro de dispensação de agentes anti-TNF um ano antes da entrada na coorte. Dentre os pacientes que iniciaram terapia com MMCD, também foram excluídos aqueles com registros desses medicamentos no ano prévio ao início da coorte.

A exposição aos medicamentos de interesse foi tratada como uma variável tempo-dependente. Esta abordagem permite representar adequadamente mudanças de valor da variável ao longo do período de acompanhamento. Dessa forma, foram criados quatro grupos de acordo com a exposição corrente: a) não uso; b) MMCD; c) agentes anti-TNF; d) associação de MMCD com agentes anti-TNF. O grupo não uso corrente corresponde ao período de tempo no qual o paciente não estava exposto nem ao MMCD nem ao anti-TNF; refere-se ao período de exposição após a interrupção da terapia com medicamentos de interesse ou entre os intervalos de dispensação. A definição de exposição corrente considerou todos os períodos de duração da dispensação. Em caso de interrupção/término da terapia, os pacientes foram considerados expostos à terapia anterior por um período de até 90 dias após a duração da última dispensação. Dessa forma, um indivíduo que interrompeu a terapia com MMCD após 180 dias de exposição, foi considerado exposto ao medicamento até o 270º dia. Este período de 90 dias foi permitido porque alguns efeitos residuais dos medicamentos do estudo poderiam se estender além do último dia de uso e, também, devido a não adesão e erros ou registros incompletos na base de dados (BONAFEDE et al., 2012b; STRANGFELD et al., 2011). Durante o período do estudo, os agentes anti-TNF infliximabe, etanercepte e adalimumabe, e os MMCD azatioprina, ciclosporina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, metotrexato e sulfassalazina estavam disponíveis no SUS.

O desfecho de interesse, infecção grave, foi identificado em registros de internação na base SIH, cujo diagnóstico principal compreendia um dos códigos CID-10 A00-B99 (algumas doenças infecciosas e parasitárias) ou J00-J22 (doença infecciosa do sistema respiratório). A infecção que leva a uma hospitalização foi considerada um caso de infecção grave (BARBER; LACAILLE; FORTIN, 2013; BERNATSKY, et al. 2013).

Os pacientes foram descritos segundo idade de ingresso na coorte, sexo, renda per capita (conforme descrito na seção 4.3), ano de entrada na coorte, região geográfica de residência, diagnóstico, terapia inicial, índice de comorbidades (índice de Charlson) e hospitalizações prévias. Doenças pré-existentes, evidenciadas pelo registro nas bases APAC/SIA e SIH nos três anos anteriores à entrada na coorte, foram recuperadas para o cálculo do índice de comorbidade de Charlson (QUAN et al., 2005, 2011). O número de dias de internação hospitalar por qualquer motivo nos dois anos prévios à entrada na coorte foi estimado e considerado um índice geral de fragilidade (NEOVIUS et al., 2015). Foram calculadas as distribuições de frequência para as variáveis categóricas e medianas

e IIQ para as variáveis contínuas. Foram descritas ainda a mediana (IIQ) do número de dias de internação da primeira hospitalização por infecção e a frequência dos diagnósticos correspondentes.

As taxas de infecção grave foram calculadas a partir do número observado da primeira infecção grave dividido pelo número de pacientes-ano de exposição para cada grupo de exposição. Para estudar a associação entre o tipo de terapia, de acordo com os grupos de exposição apresentados, e o desfecho de interesse foi utilizada a análise de sobrevivência (PUTTER, FIOCCO e GESKUS, 2007). Nessa análise, foi considerado o tempo transcorrido entre o início da terapia corrente e a ocorrência da primeira internação por infecção grave. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estimar a taxa de risco de infecção grave (hazard ratio, HR) com o IC 95% para a terapia corrente, adotando-se o grupo não uso como referência (SASIENI, 2005). Para a estimativa da taxa ajustada e do IC 95%, um modelo multivariado foi ajustado levando em conta as variáveis contínuas índice de Charlson e índice geral de fragilidade e as variáveis categóricas sexo, quartis da idade, período de entrada na coorte, região de residência e renda dicotomizada em renda baixa (extremamente pobre, pobre, vulnerável, baixa classe média e média classe média) e renda alta (alta classe média, baixa classe alta e alta classe alta). Indivíduos que não experimentaram o evento de interesse foram censurados em caso de óbito ou na data do final do estudo (31 de dezembro de 2010). Adotou-se um nível de significância de 5% e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

4.5 Análise de custo-utilidade da terapia anti-TNF

A análise econômica foi realizada em conformidade com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009) para comparar duas alternativas no tratamento da EA, etanercepte 50 mg por semana e golimumabe 50 mg por mês.

I. Modelo

De acordo com o PCDT do MS, os agentes anti-TNF são indicados para pacientes com doença ativa e resposta inadequada a terapia com AINE (BRASIL, 2014). Portanto, o modelo econômico compara o custo-utilidade das alternativas para esse perfil de pacientes. Foi desenvolvido um modelo matemático de decisão composto por duas partes, com um horizonte temporal de 5 e 25 anos. A primeira parte constitui uma árvore de decisão referente aos primeiros seis meses de tratamento contendo um nó de decisão (etanercepte ou golimumabe) e nós de probabilidades nos períodos de 3 e 6 meses. A segunda parte é um modelo de Markov para os anos seguintes do tratamento com ciclos de 1 ano. Aplicou-se taxa de desconto de 5% ao ano para efetividade e custos e a perspectiva adotada foi a do SUS como prestador público de serviços. A análise econômica foi realizada no programa TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

Na árvore de decisão, após iniciar uso do etanercepte ou golimumabe, o paciente pode permanecer em uso do medicamento se atingir resposta ASAS 20 ou descontinuar a terapia. Ao descontinuar a terapia, o paciente permanece em terapia com AINE (terapia convencional) e no modelo de Markov há dois estágios possíveis: permanecer na terapia convencional e óbito. Para os pacientes que completaram seis meses de tratamento com o agente anti-TNF, inicia-se a modelagem de Markov com três estágios: terapia anti-TNF, descontinuação do anti-TNF (permanece em terapia convencional) e óbito. A Figura 1 mostra a estrutura do modelo econômico elaborado, que foi a mesma tanto para o etanercepte quanto para o golimumabe.

Os pressupostos do modelo são:

- pacientes que descontinuaram o agente anti-TNF e estão em uso de AINE não retornam a terapia com anti-TNF;
- 30% de todos os pacientes estão em uso de MMCD. Dos pacientes em terapia com anti-TNF, 30% estão em uso de AINE;
- a descontinuação da terapia com anti-TNF a curto prazo (3 e 6 meses) foi considerada quatro vezes maior no grupo golimumabe em relação ao etanercepte (ARMSTRONG et al., 2013);
- a descontinuação da terapia com anti-TNF a longo prazo foi considerada equivalente para as duas alternativas.

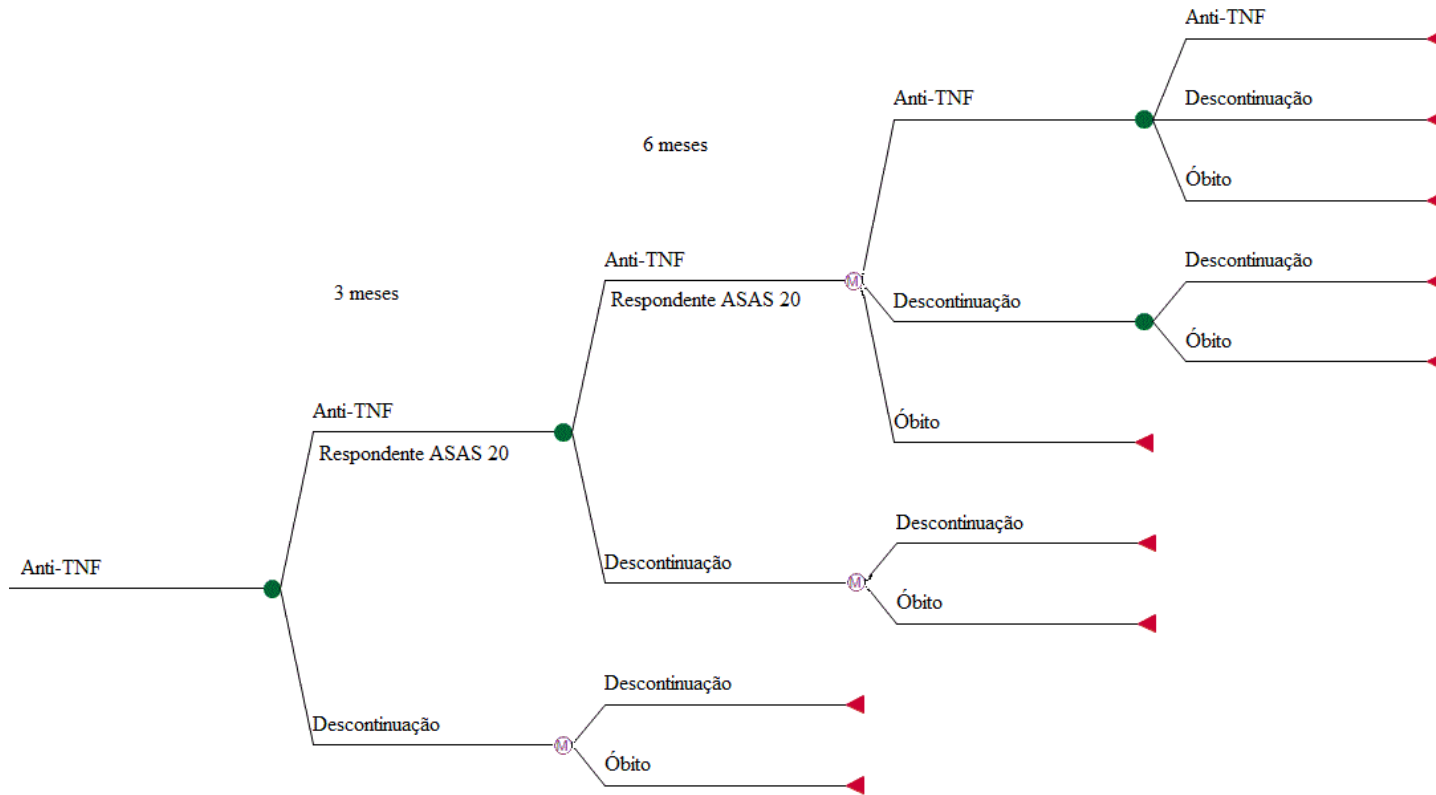


Figura 1. Modelo econômico composto pela árvore de decisão e modelo de Markov.

II. Efetividade

Para compor a árvore de decisão, foram selecionados ECR recuperados na revisão sistemática (seção 5.1) que incluíram pacientes com doença ativa e resposta inadequada a terapia com AINE. Dois estudos do etanercepte (BRAUN et al., 2011; DOUGADOS et al., 2011; DOUGADOS et al., 2012) e um do golimumabe (INMAN et al., 2008; BRAUN et al., 2012) foram incluídos. Os indivíduos dos estudos em tratamento com anti-TNF tinham EA segundo os critérios modificados de Nova Iorque, 75% eram do sexo masculino, com idade média de 40 anos e tempo médio desde o diagnóstico de 5,5 a 19 anos e mais de 70% eram de etnia branca.

Para o modelo de Markov, utilizou-se taxa de descontinuação de 20% ao ano conforme verificado na análise da coorte histórica (seção 5.3). Em relação à mortalidade, aplicou-se a taxa geral obtida para a população brasileira do censo de 2010, considerando adultos de 40 anos de ambos os sexos e ajustada para os pacientes com EA, que possuem risco 1,5 vezes maior de mortalidade (BAKLAND; GRAN; NOSSENT, 2011; LEHTINEN et al., 1993). As escalas BASDAI e BASFI foram usadas para estimar a medida de utilidade *Health Utilities Index 3* (HUI-3) conforme a seguinte função: $HUI3 = 0,932136 - (0,041528 * BASDAI) - (0,034481 * BASFI)$ (BOTTEMAN et al., 2007). O escore=0 representa morte e escore=1 representa saúde perfeita e considera-se que diferenças de 0,03 ou mais são relevantes (HORSMAN et al., 2003).

Tabela 1. Probabilidades e dados de efetividade usados no modelo econômico.

Variável	Etanercepte [†]	Golimumabe [¥]
Probabilidades		
Descontinuação – 3 meses	0,01	0,04
Descontinuação – 6 meses	0,01	0,04
Resposta ASAS 20 – 3 meses	0,71	0,59
Resposta ASAS 20 – 6 meses	0,84	0,55
Efetividade		
BASDAI - inicial	6,13	6,13
BASDAI – 3 meses	4,17	3,53
BASDAI – 6 meses	2,37	2,33
BASFI - inicial	5,43	5,43
BASFI – 3 meses	3,81	4,03
BASFI – 6 meses	2,54	3,83

RAM: Reação Adversa a Medicamentos. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis international Society. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. † Dougados et al. (2011), Dougados et al. (2012), Braun et al. (2011). ¥ Inman et al. (2008), Braun et al. (2012).

Foi considerado que pacientes não respondentes a terapia anti-TNF apresentaram progressão natural da doença e, portanto, tiveram aumento de 0,07 ao ano na escala BASFI (escala 0-10) no primeiro e subsequentes anos no modelo de Markov (KOBELT et al., 2004; RIEMSMA et al., 2012). Pacientes persistentes na terapia anti-TNF tiveram os valores de BASDAI e BASFI projetados para os anos seguintes. Aos pacientes que descontinuaram a terapia, foram atribuídos valores referentes ao período anterior disponível, p.ex: pacientes que descontinuaram o tratamento com anti-TNF em 6 meses tiveram valores de utilidade referentes ao período de 3 meses. A Tabela 1 indica as probabilidades e os valores de efetividade aplicados no modelo.

III. Custos

A análise foi limitada aos custos médicos diretos, incluindo medicamentos anti-TNF, AINE (ibuprofeno) e MMCD, exames laboratoriais e radiológicos, fisioterapia e consultas com reumatologista (Quadro 5). Os preços do etanercepte, do golimumabe e do ibuprofeno foram extraídos da tabela do SIASG do Banco de Preços em Saúde e o preço da terapia com MMCD foi obtida da análise da coorte histórica (seção 5.4). Os outros custos médicos diretos foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Todos os valores foram atualizados para fevereiro de 2015 pelo IPCA e são apresentados na Tabela 2.

Quadro 5. Recursos em saúde usados por pacientes com espondilite anquilosante em terapia com anti-TNF.

Recursos em saúde
Investigação de tuberculose latente e outras infecções antes do tratamento (BRASIL, 2014): Teste tuberculínico Radiografia de tórax Exames de hepatites virais B e C e de infecção pelo HIV
Exames laboratoriais 4 vezes por ano (BRASIL, 2014): Velocidade de hemossedimentação Proteína C reativa Hemograma, plaquetas, creatinina, TGO e TGP
Terapia concomitante*: 30% dos pacientes em uso de AINE 30% dos pacientes em uso de MMCD
Radiografias simples de articulações sacroilíacas, bacia, coluna dorsal e lombossacra a cada 2 anos (BRASIL, 2014)
Consulta a reumatologista 4 vezes por ano (BRASIL, 2014; TORRES; FERRAZ; CICONELLI, 2010)
Fisioterapia 6 vezes por ano (TORRES; FERRAZ; CICONELLI, 2010)

* Dados obtidos da coorte prospectiva (seção 5.2). AINE: anti-inflamatórios não esteroidais. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença. TGO: transaminase glutâmico oxalacética. TGP: transaminase glutâmico pirúvica.

Tabela 2. Custos médicos diretos usados no modelo econômico.

Recursos em saúde	Valor (R\$)	Fonte
Tratamento etanercepte/mês	4.388,94 (3.667,95-	SIASG/Banco de Preços
Média (mínimo, máximo)	6.875,83)	em Saúde
Tratamento golimumabe/mês	2.734,28 (1.469,73-	SIASG/Banco de Preços
Média (mínimo, máximo)	2.794,76)	em Saúde
Tratamento MMCD/mês	65,00	Coorte histórica
Tratamento ibuprofeno/mês	9,65	SIASG/Banco de Preços
		em Saúde
Exames pré-tratamento	150,62	SIGTAP
Consultas e exames/ano	191,69	SIGTAP

SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

IV. *Análise dos dados*

Foram calculados para cada alternativa o custo, o custo incremental, a efetividade em termos de anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), a efetividade incremental e a razão custo-efetividade (RCE). Por fim, estimou-se a razão custo-efetividade incremental (RCEI) definida como o custo adicional dividido pelo benefício clínico adicional comparado à alternativa de menor custo. Adotou-se limiar de custo-efetividade sugerido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de um a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita de 2013 (R\$24.065,00 a R\$72.195,00) por AVAQ (WHO, 2015).

V. *Análise de sensibilidade*

Análise de sensibilidade foi conduzida para verificar o impacto da variabilidade dos dados e da incerteza nos resultados finais. Realizou-se uma análise de sensibilidade em que se variou os valores dos medicamentos etanercepte e golimumabe, considerando os valores mínimo e máximo. Além disso, foram modelados seis cenários. O cenário 1 com 0% de taxa de desconto e o cenário 2 com taxa de desconto de 10%. O cenário 3, utilizou o preço máximo de venda ao governo (PMVG) do etanercepte e golimumabe obtido na lista de fevereiro de 2015 da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Tabela 3). No cenário 4, foi considerado que todos os pacientes apresentaram progressão da doença a partir do segundo ano (aumento na escala BASFI de 0,07 ao ano). No cenário 5, utilizou-se a resposta BASDAI 50 ao invés da resposta ASAS 20 para definir resposta clínica em 3 e 6 meses (Tabela 3). E por fim, o cenário 6 mostra o uso da escala EQ-5D

ao invés do HUI-3, estimada a partir dos valores de BASDAI e BASFI (ARA; REYNOLDS; CONWAY, 2007): $EQ5D=0,9235-(0,040*BASDAI)-(0,043*BASFI)$.

Tabela 3. Dados utilizados na análise de sensibilidade do modelo econômico.

Variáveis	Etanercepte	Golimumabe
Custo tratamento/mês – CMED (R\$)	3862,13	2020,08
Resposta BASDAI 50 – 3 meses	0,47 [†]	0,46 [¥]
Resposta BASDAI 50 – 6 meses	0,66 [†]	0,51 [¥]

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. † Dougados et al. (2011), Dougados et al. (2012), Braun et al. (2011). ¥ Inman et al. (2008), Braun et al. (2012).

4 RESULTADOS

5.1 Eficácia e segurança da terapia anti-TNF

Na revisão sistemática, foram recuperados 1382 artigos nas bases eletrônicas e dois pela busca manual. Após a eliminação de duplicatas e análise pelos revisores, 27 artigos foram incluídos, que representam 18 ensaios clínicos randomizados. Dois ensaios compararam adalimumabe com placebo, sete avaliaram etanercepte em relação ao placebo e um etanercepte em relação à sulfassalazina. Cinco estudos avaliaram infliximabe versus placebo e outro estudou infliximabe associado ao metotrexato versus metotrexato mais placebo. Um estudo avaliou o golimumabe em relação ao placebo e outro comparou infliximabe e etanercepte. Nenhum estudo sobre o certolizumabe pegol foi incluído (Figura 2).

Todos os estudos incluídos foram randomizados e, com exceção do estudo Giardina et al. (2010), todos foram duplo-cegos. O tempo de duração da doença dos pacientes variou de 7 a 20 anos. Esse dado não está disponível no estudo de Barkham et al. (2010), somente a informação de que os pacientes apresentaram aproximadamente um ano de dor lombar no início do estudo. O estudo Giardina et al. (2010) apresentou o maior tempo de seguimento, 104 semanas, enquanto os outros ensaios variaram entre 6 e 30 semanas. O uso de outros medicamentos além dos agentes anti-TNF foram permitidos quando os pacientes já estivessem utilizando-os na entrada do estudo, geralmente mantendo-se as doses estáveis. Houve variação dos tipos de medicamentos usados de acordo com o estudo e dentre os pacientes de cada ensaio (Tabela 4). Os estudos Canadian AS Study (LAMBERT et al., 2007; MAKSYMOWYCH et al., 2005), ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012), SPINE (DOUGADOS et al., 2011) e de Maksymowych et al. (2010) incluíram pacientes com falha a AINE. O estudo GO-RAISE (INMAN et al., 2008) incluiu indivíduos com resposta inadequada a AINE ou MMCD, enquanto os outros não relataram esse critério de inclusão. Nenhum estudo considerou pacientes com falha terapêutica a agente anti-TNF.

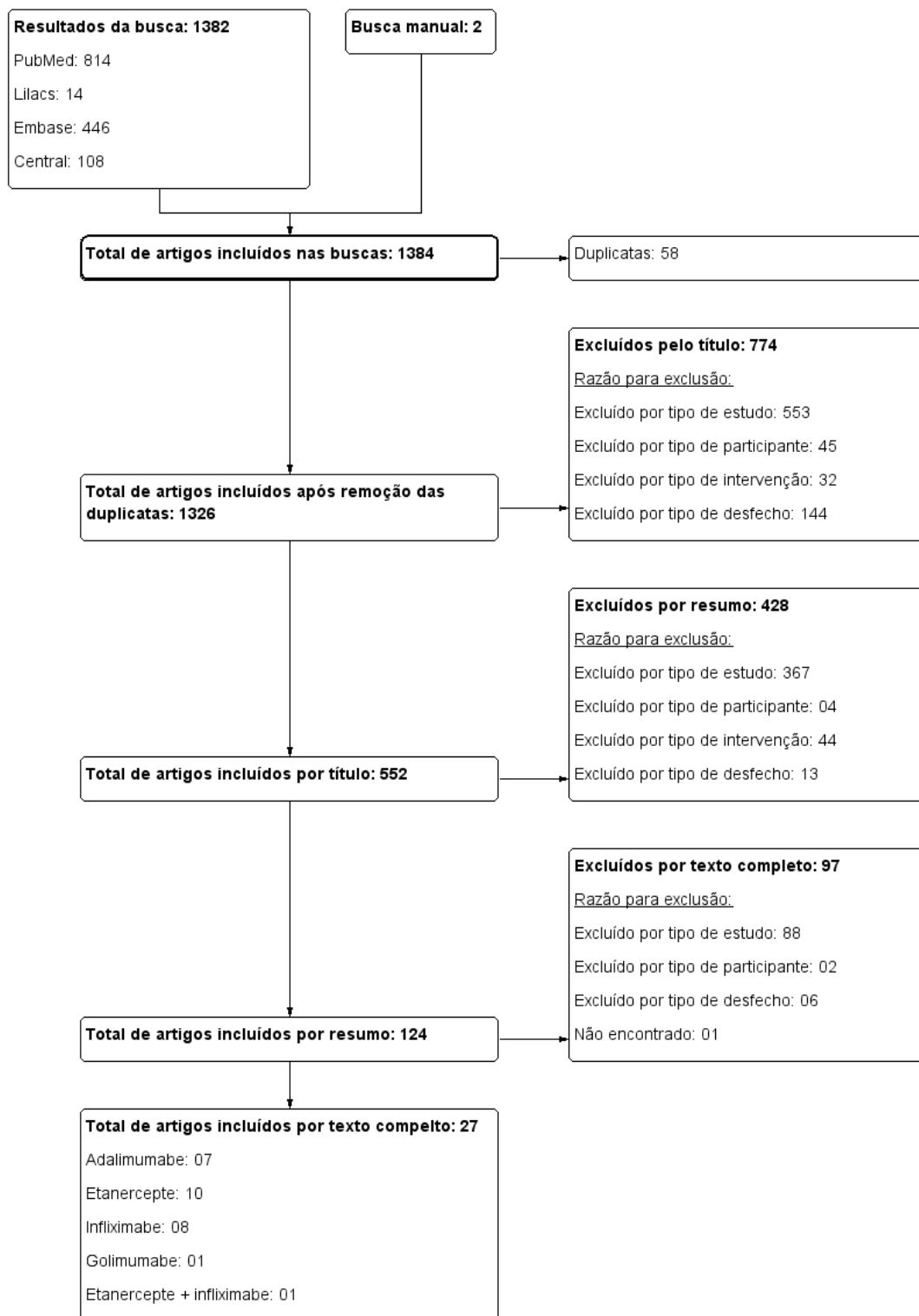


Figura 2. Diagrama dos artigos recuperados nas buscas, excluídos por tipo de motivo e incluídos na revisão sistemática.

Tabela 4. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática (continua).

Estudos	Número de Pacientes	Idade (anos)	Sexo masculino N (%)	Tempo de duração da doença (anos)	Tempo de seguimento (semanas)	Medicamentos permitidos durante estudo
Adalimumabe						
ATLAS (DAVIS et al., 2007; DOUGADOS et al., 008; REVICKI et al., 2008; VAN DER HEIJDE et al., 2006a, 2009)	315				24	MMCD, corticosteroides, AINE
ADA 40mg a cada 2 semanas	208	41,7(11,69)	157 (75,5)	11,3(9,99)		
Placebo	107	43,4(11,32)	79 (73,8)	10,0(8,34)		
Canadian AS Study (LAMBERT et al., 2007; MAKSYMOWYCH et al., 2005)	82				24	MMCD, corticosteroides, AINE
ADA 40mg a cada 2 semanas	38	41,9 (11,1)	29 (76,3)	14,5 (9,0)		
Placebo	44	40,0 (10,9)	36 (81,8)	12,1 (8,7)		
Etanercepte						
Gormam <i>et al.</i> (2002)	40					
ETA 25 mg 2x semana	20	38 (10)*	13 (65,0)	15 (10)*	16	MMCD, corticosteroides, AINE
Placebo	20	39 (10)*	18 (90,0)	12 (9)*		
Davis <i>et al.</i> (2003)	277					
ETA 25 mg 2x semana	138	42,1 (24-70) [£]	105 (76,1)	10,1 (0-30,7) [£]	24	MMCD, corticosteroides, AINE
Placebo	139	41,9 (18-65) [£]	105 (76,5)	10,5 (0-35,3) [£]		
Brandt <i>et al.</i> (2003)	30					
ETA 25 mg 2x semana	14	39,8 (9,1)	10 (71,4)	14,9 (8,3)	6	AINE
Placebo	16	32,0 (7,5)	12 (75,0)	11,4 (8,8)		
Calin <i>et al.</i> (2004)	84					
ETA 25 mg 2x semana	45	45,3 (9,5)	36 (80,0)	15,0 (8,8)	12	MMCD, corticosteroides, AINE
Placebo	39	40,7 (11,4)	30 (76,9)	9,7 (8,2)		

Tabela 4. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática (continua).

Estudos	Número de Pacientes	Idade (anos)	Sexo masculino N (%)	Tempo de duração da doença (anos)	Tempo de seguimento (semanas)	Medicamentos permitidos durante estudo
Etanercepte						
van der Heijde <i>et al.</i> (2006b)/Braun <i>et al.</i> (2007)	356					
ETA 25 mg 2x semana	150	39,8 (10,7)	114 (76,0)	10,0 (9,1)	12	MMCD, corticosteroides, AINE
ETA 50 mg 1x semana	155	41,5 (11,0)	109 (70,3)	9,0 (8,7)		
Placebo	51	40,1 (10,9)	40 (78,4)	8,5 (6,8)		
Barkham <i>et al.</i> (2010)	40					
ETA 25 mg 2x semana	20	40,8 (9,7)	15 (75,0)	11(2-45)†	12	AINE e MMCD
Placebo	20	39,4 (10,1)	17 (85,0)	20(0,6-30)†		
SPINE (DOUGADOS <i>et al.</i> , 2011)	82					
ETA 50 mg 1x semana	39	46 (11)	37 (94,8)	19 (10)	12	AINE e MMCD
Placebo	43	48 (10)	39 (90,6)	23 (11)		
ASCEND (BRAUN <i>et al.</i> , 2011b, 2012)	566					
ETA 50 mg 1x semana	379	40,7 (11,7)	279 (73,6)	7,5 (9,5)	16	AINE, paracetamol e tramadol
Sulfassalazina	187	40,9 (12,2)	140 (74,9)	8,0 (8,9)		
Infliximabe						
Braun <i>et al.</i> (2002)	69					
IFX 5 mg/Kg	34	40,6 (8,0)	23 (67,6)	16,4 (8,3)	12	AINE
Placebo	35	39 (9,1)	22 (62,8)	14,9 (9,3)		
ASSERT (Braun <i>et al.</i> , 2006; van der Heijde <i>et al.</i> , 2005, 2006c)	279					
IFX 5 mg/Kg	201	40,0(32,0; 47,0)‡	157 (78,1)	7,7 (3,3; 14,9)‡	24	AINE, paracetamol e tramadol
Placebo	78	41,0(34,0; 47,0)‡	68 (87,2)	13,2 (3,7; 17,9)‡		

Tabela 4. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática (conclusão).

Estudos	Número de Pacientes	Idade (anos)	Sexo masculino N (%)	Tempo de duração da doença (anos)	Tempo de seguimento (semanas)	Medicamentos permitidos durante estudo
Infliximabe						
Barkham <i>et al.</i> (2009)	40					
IFX 5 mg/Kg IV	20	29,5	15 (75,0)	1,4†	16	AINE
Placebo	20	28,2	15 (75,0)	1,1†		
Inman; Maksymowych (2010)	76					
IFX 3 mg/kg	39	42,9 (10,4)	32 (82,0)	11,7 (10,6)	12	AINE, MMCD, analgésicos e corticosteróides
Placebo	37	39,3 (9,0)	29 (78,3)	11,1 (10,3)		
Maksymowych <i>et al.</i> (2010)	36					
IFX 3 mg/kg	18	43,6 (11,8)	14 (77,8)	12,0 (11,2)	12	MMCD, corticosteróides ou AINE
Placebo	18	41,7 (9,3)	14 (77,8)	14,3 (12,0)		
Marzo-Ortega <i>et al.</i> (2005)	42					
IFX 5mg/Kg + metotrexato	28	41 (28–74) £	23 (82,1)	8 (0–41) †	30	AINE e corticosteróides
Placebo+ metotrexato	14	39 (30–56) £	11 (78,6)	10 (0–35) †		
Golimumabe						
GO-RAISE (INMAN <i>et al.</i> , 2008)	356					
GOL 50 mg	138	38.0	102 (73,9)	5,15 (1,60; 11,60)	24	NSAID, MTX, SSA, HCQ, corticosteróides
GOL 100 mg	140	38.0	98 (70,0)	5,20 (1,50; 13,25)		
Placebo	78	41.0	55 (70,5)	7,25 (2,80; 18,60)		
Infliximabe <i>versus</i> etanercepte						
Giardina <i>et al.</i> (2010)	50					
ETA 50 mg 1x semana	25	32,6 (6,8)	20 (80,0)	15,7 (6,5)	104	SI
IFX 5 mg/Kg	25	31,9 (9,2)	19 (76,0)	15,4 (10,6)		

Dados de idade e tempo de duração da doença são média (desvio padrão), exceto quando indicado. * Mediana (desvio padrão). † Mediana (amplitude). £ Média (amplitude). ¥ Mediana (intervalo interquartil). ‡ Indica tempo de dor lombar. AINE: Antiinflamatório não esteroidal. MMCD: medicamento modificador do curso da doença. SI: sem informação. MTX, metotrexato; SSA, sulfassalazina; HCQ hidroxiquinona. ADA: adalimumabe. ETA: etanercepte. IFX: infliximabe. GOL: golimumabe.

A média da pontuação Jadad modificado foi de 5,0 e maioria dos estudos mostrou qualidade alta (5 ou 6 pontos). Os estudos Giardina et al. (2010) e Maksymowych et al. (2010) apresentaram 3 pontos, o primeiro por não ser duplo-cego e o segundo por não descrever os motivos da perda de seguimento (Tabela 5).

Cinco estudos apresentaram baixo risco de viés relacionado à geração aleatória da sequência de alocação e ao sigilo da alocação (Tabela 5) (BRANDT et al., 2003; BRAUN et al., 2002, 2011, 2012; GORMAN; SACK; DAVIS, 2002; INMAN et al., 2008; MARZO-ORTEGA et al., 2005). Treze estudos foram identificados como randomizados, mas sem a descrição do método de aleatorização nem como a sequência de alocação foi protegida dos investigadores; portanto, foram classificados como risco de viés incerto. Todos os estudos apresentaram baixo risco de viés quanto ao cegamento dos participantes e pessoal e cegamento de avaliação de resultados, exceto o estudo Giardina et al. (2010). Nenhum estudo apresentou alto risco ou risco incerto quanto ao critério dados de desfechos incompletos. Maksymowych et al. (2010) relataram perda igual nos dois grupos (11,1%) e, por isso, mesmo sem a descrição das razões da perda, esse estudo foi classificado como baixo risco. Os estudos ASSERT (Braun et al., 2006; van der Heijde et al., 2005, 2006c), ATLAS (DAVIS et al., 2007; DOUGADOS et al., 2008; REVICKI et al., 2008; VAN DER HEIJDE et al., 2006a, 2009), Canadian AS Study (LAMBERT et al., 2007; MAKSYMOWYCH et al., 2005), ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012), SPINE (DOUGADOS et al., 2011) e GO-RAISE (INMAN et al., 2008) apresentaram baixo risco de viés quanto ao relato seletivo dos desfechos, enquanto os outros mostraram risco incerto de viés (BRAUN et al., 2006, 2011, 2012; DOUGADOS et al., 2011; INMAN et al., 2008; LAMBERT et al., 2007; VAN DER HEIJDE et al., 2005, 2006a, 2006b).

Os estudos apresentaram patrocínio da indústria farmacêutica e/ou seus autores apresentavam conflitos de interesses com esse setor, exceto Braun et al. (2002) que não declararam conflito de interesses. Giardina et al. (2010) não apresentaram essa informação.

Tabela 5. Classificação dos estudos quanto à qualidade metodológica e ao risco de viés.

Estudos	Pontuação Jada modificada	Geração aleatória da sequência de alocação	Sigilo da alocação
Adalimumabe			
ATLAS (DAVIS et al., 2007; DOUGADOS et al., 2008; REVICKI et al., 2008; VAN DER HEIJDE et al., 2006a, 2009)	5	Incerto	Incerto
Canadian AS Study (LAMBERT et al., 2007; MAKSYMOWYCH et al., 2005)	5	Incerto	Incerto
Etanercepte			
Gormam et al. (2002)	6	Baixo risco	Baixo risco
Davis et al. (2003)	5	Incerto	Incerto
Brandt et al. (2003)	5	Incerto	Baixo risco
Calin et al. (2004)	5	Incerto	Incerto
van der Heijde et al. (2006b)/Braun et al. (2007)	4	Incerto	Incerto
Barkham et al. (2010)	5	Incerto	Incerto
SPINE (DOUGADOS et al., 2011)	5	Incerto	Incerto
ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012)	6	Baixo risco	Incerto
Infliximabe			
Braun et al. (2002)	6	Baixo risco	Baixo risco
ASSERT (Braun et al., 2006; van der Heijde et al., 2005, 2006c)	5	Incerto	Incerto
Barkham et al. (2009)	5	Incerto	Incerto
Inman; Maksymowych (2010)	5	Incerto	Incerto
Maksymowych et al. (2010)	3	Incerto	Incerto
Marzo-Ortega et al. (2005)	6	Baixo risco	Baixo risco
Goilimumabe			
GO-RAISE (INMAN et al., 2008)	6	Baixo risco	Baixo risco
Infliximabe versus etanercepte			
Giardina et al. (2010)	3	Incerto	Incerto

Os pacientes que usaram os agentes anti-TNF apresentaram maior chance de alcançar respostas ASAS 20 comparados aos pacientes do grupo controle (Figura 3). O risco relativo (RR) para atingir esse desfecho em até 12 semanas foi 2,21 (IC95% 1,91; 2,56) sem heterogeneidade significativa ($I^2=0\%$ e $p=0,78$) (BRANDT et al., 2003; CALIN et al., 2004; DAVIS et al., 2003; DOUGADOS et al., 2011; INMAN et al., 2008; INMAN; MAKSYMOWYCH, 2010; MAKSYMOWYCH et al., 2005, 2010; VAN DER HEIJDE et al., 2006a, 2006b). Em até 30 semanas, o risco relativo foi de 1,83 (IC95% 1,15; 2,90)

com alta heterogeneidade ($I^2=84\%$ e $p<0,0001$) e após a exclusão dos estudos ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012) e de Marzo-Ortega et al. (2005) a heterogeneidade passou a ser não significativa ($I^2=0\%$ e $p=0,63$), enquanto que o resultado permaneceu significativo e favorável ao anti-TNF (RR 2,68; IC95% 2,06; 3,48) (BRAUN et al., 2011b; DAVIS et al., 2003; MAKSYMOWYCH et al., 2005; MARZO-ORTEGA et al., 2005; VAN DER HEIJDE et al., 2005) (Figura 4).

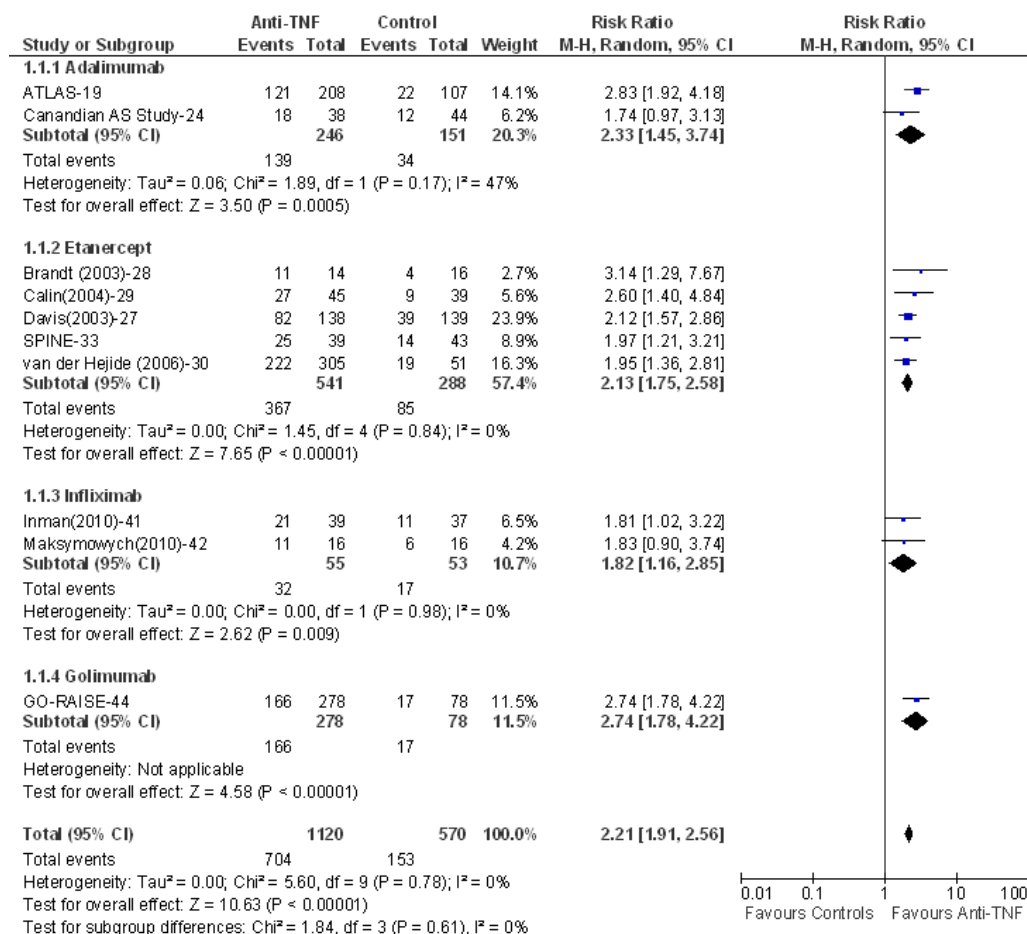


Figura 3. Metanálise da resposta ASAS 20 em 12/14 semanas de acompanhamento

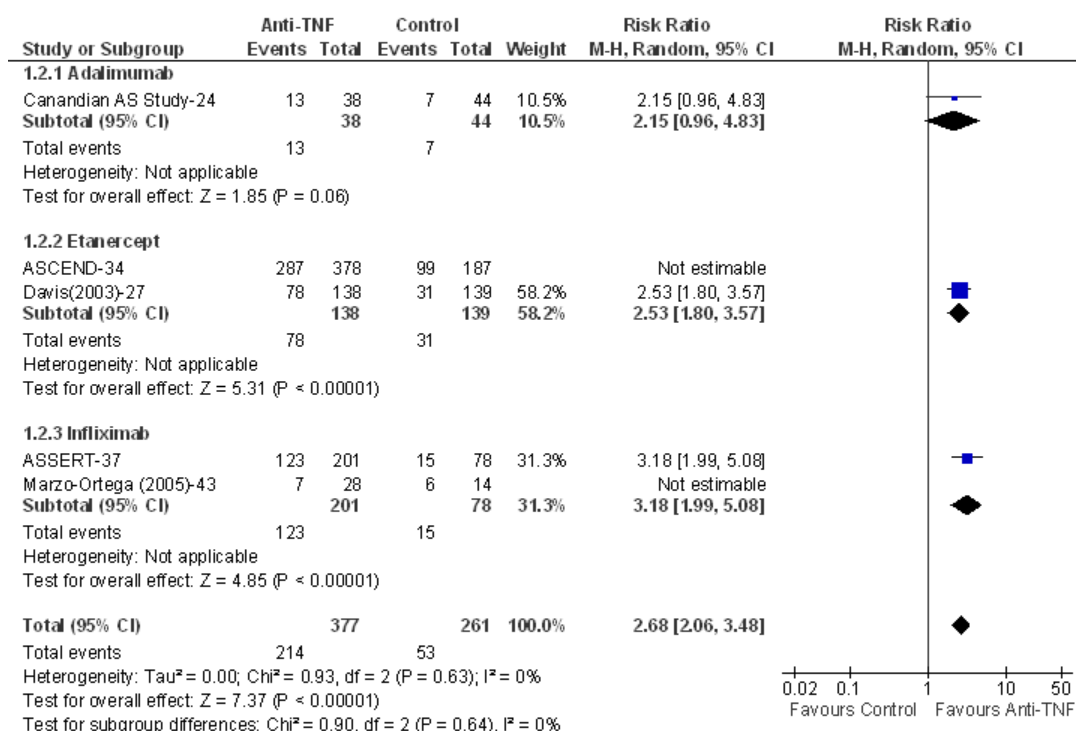


Figura 4. Metanálise da resposta ASAS 20 em 24/30 semanas de acompanhamento. Os estudos ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012) e Marzo-Ortega et al. (2005) foram excluídos dessa análise pois agregaram alta heterogeneidade estatística.

O golimumabe apresentou o maior RR para resposta ASAS 20 (2,74, IC95% 1,78; 4,22), seguido por adalimumabe (RR 2,33, IC95% 1,45; 3,74), etanercepte (RR 2,13, IC95% 1,75; 2,58) e infliximabe (RR 1,82, IC95% 1,16; 2,58). No entanto, estes valores são semelhantes dentre os estudos e o GO-RAISE (INMAN et al., 2008) estimou este resultado em 14 semanas, enquanto os outros, em 12. Após 24 semanas, apenas um estudo de cada medicamento permaneceu na metanálise e a melhor estimativa foi relacionada ao infliximabe (RR 3,18 IC95% 1,99; 5,08), seguido de etanercepte (RR 2,53, IC95% 1,80; 3,57) e adalimumabe (RR 2,15 IC95% 0,96; 4,83). Os resultados com infliximabe e etanercepte são semelhantes, enquanto o intervalo de confiança para o adalimumabe não é significativo.

A mesma tendência foi observada para os resultados relacionados à resposta ASAS 40, ASAS 5/6 e remissão parcial nos períodos de 12 e 24 semanas. Nas metanálises de até 24 semanas, o estudo ASCEND (BRAUN et al., 2011b, 2012) foi retirado devido a alta heterogeneidade por ele agregada, porém não houve mudança na direção e na significância dos resultados (Tabela 6).

Tabela 6. Resultados das metanálises de desfechos de eficácia em 12/16 e 24 semanas.

Desfecho	Nº de estudos	Participantes	Risco Relativo (IC 95%)*	I ² (%)†	Valor p‡
12/14 semanas					
ASAS 40	5	861	2,77 (2,05; 3,75)	0	0,45
ASAS 5/6	4	829	3,52 (2,17; 5,71)	36	0,20
Remissão parcial	4	783	4,79 (2,46; 9,34)	0	0,92
24 semanas					
ASAS 40	3	629	3,32 (2,44; 4,51)	0	0,92
ASAS 5/6	3	627	4,25 (2,80; 6,46)	0	0,50
Remissão parcial	4	905	4,43 (2,62; 7,49)	0	0,51

* Intervalo de confiança de 95%. † Estatística I² >40% indica heterogeneidade estatística entre os estudos. ‡ Valor p <0,10 do teste qui quadrado indica heterogeneidade estatística entre os estudos.

O grupo de pacientes que recebeu tratamento com agente anti-TNF apresentou melhores resultados na medida de atividade da doença (escala BASDAI). Em até 12 semanas a diferença de média entre os dois grupos foi de -1,64 (IC 95% -2,06; -1,22) (BARKHAM et al., 2011; DOUGADOS et al., 2011; MAKSYMOWYCH et al., 2010; VAN DER HEIJDE et al., 2006a) e em até 30 semanas, foi de -1,79 (IC 95% -2,27; 1,31) [19,37,40,43], sem heterogeneidade significante. As metanálises mostraram benefícios favoráveis ao grupo anti-TNF para os resultados de funcionalidade medida pela escala BASFI e mobilidade vertebral, pela escala BASMI (Tabela 7).

Tabela 7. Resultados das metanálises de BASDAI, BASFI e BSAMI em 12 e 24/30 semanas.

Desfecho	Nº de estudos	Participantes	Diferença média (IC 95%)*	I ² (%)†	Valor p‡
12 semanas					
BASDAI	4	469	-1,64 (-2,06; -1,22)	0	0,69
BASFI	3	437	-1,39 (-1,59; -1,19)	0	0,85
BASMI	3	473	-0,53 (-0,72; -0,35)	9	0,32
24/30 semanas					
BASDAI	4	676	-1,79 (-2,27; -1,31)	0	0,49
BASFI	2	355	-1,52 (-1,72; -1,31)	0	0,32
BASMI	1	82	-0,60 (-0,87; -0,33)	NA	NA

* Intervalo de confiança de 95%. † Estatística I² >40% indica heterogeneidade estatística entre os estudos. ‡ Valor p <0,10 do teste qui quadrado indica heterogeneidade estatística entre os estudos. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

O RR para atingir resposta BASDAI 50 foi de 2,87 (IC95% 2,23; 3,69) em 12/14 semana e 3,39 (95%IC 2,46, 4,67) em 24 semanas, ambas sem heterogeneidade significante (BRANDT et al., 2003; BRAUN et al., 2002; DOUGADOS et al., 2011; INMAN et al., 2008; INMAN; MAKSYMOWYCH, 2010; VAN DER HEIJDE et al., 2005, 2006). A análise de subgrupo mostrou que infliximabe obteve a melhor resposta em 12 e 24 semanas (RR 4,02, IC 95% 1,96; 8,26 e RR 4,90 IC 95% 2,51; 9,58) (Figuras 5 e 6).

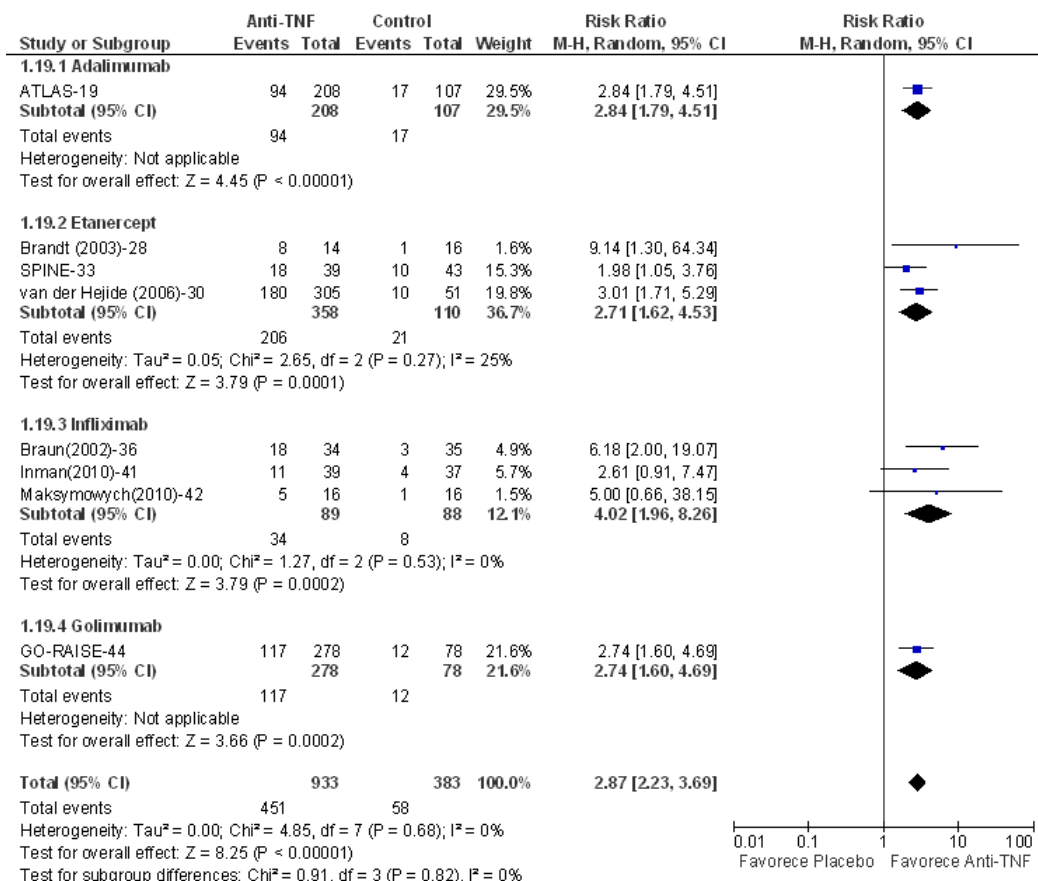


Figura 5. Metanálise da resposta BASDAI 50 em 12/14 semanas de acompanhamento.

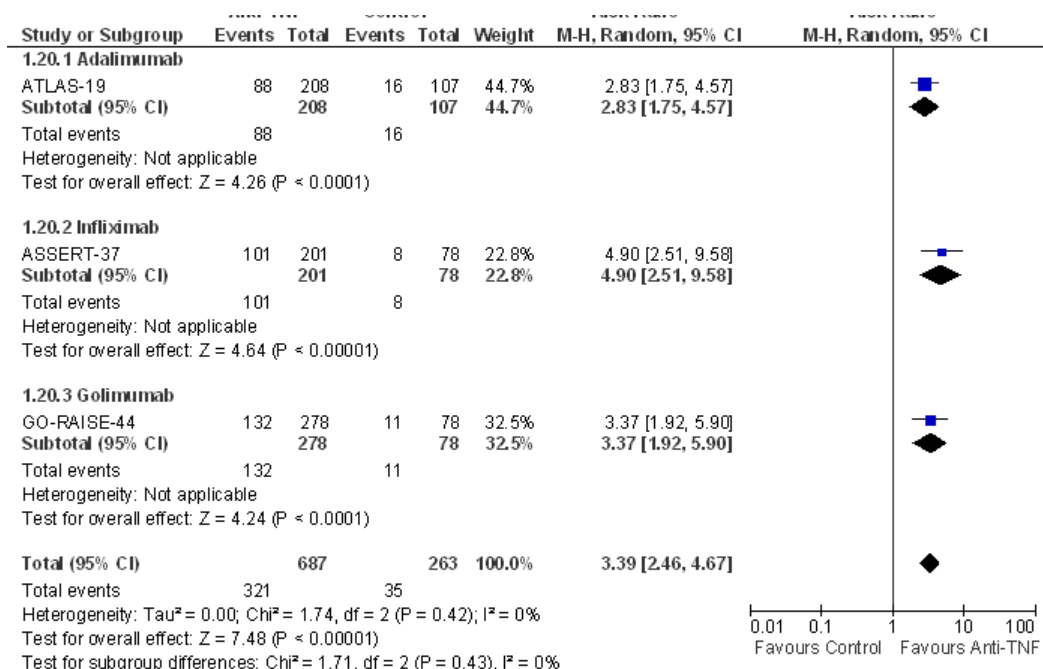


Figura 6. Metanálise da resposta BASDAI 50 em 24 semanas de acompanhamento.

As metanálises de reações adversas e de perda de acompanhamento por reações adversas não mostraram resultados com significância estatística e apresentaram heterogeneidade estatística reduzida nos períodos analisados. Infecção no trato respiratório superior em até 30 semanas apresentou RR de 0,98 (IC 95% 0,93; 1,02) [BRAUN et al., 2011; DAVIS et al., 2003; GORMAN; SACK; DAVIS, 2002; INMAN et al., 2008; MARZO-ORTEGA et al., 2005; VAN DER HEIJDE et al., 2005;). A perda de seguimento por falta de eficácia em até 12 semanas também não foi significativa, enquanto no período de até 30 semanas, apesar de ter sido significativa e favorável ao grupo anti-TNF, resultou em intervalo de confiança de 95% limítrofe (Tabela 8).

Giardina et al. (2010) relataram que em 12 semanas não houve diferença estatisticamente significativa entre a proporção de pacientes dos grupos infliximabe e etanercepte que apresentaram resposta ASAS20 (76,0% versus 60,0%) e ASAS40 (55,0% versus 43,0%). Essa tendência permaneceu até 104 semanas e para outros desfechos, como escalas BASDAI e BASFI. As reações adversas relatadas foram leves a moderados, não foram registradas infecções oportunistas, tuberculose e câncer, e não houve perda de acompanhamento de pacientes durante as 104 semanas do estudo.

A análise de sensibilidade mostrou que a inclusão de estudos com conflito de interesses e patrocínio da indústria farmacêutica, estudos com escore Jadad modificado 3 ou 4 e risco incerto quanto à geração aleatória da sequência de alocação e sigilo da alocação não modificou a direção e a significância dos resultados. Da mesma forma, estudos com curto tempo de duração da doença, diferentes medicamentos permitidos e com pacientes com falha a tratamento com AINE não influenciaram os resultados.

A análise do gráfico de funil não revelou assimetria, sugerindo que o viés de publicação não foi importante. A busca na literatura cinzenta não acrescentou novos estudos e foram identificados três estudos em andamento que avaliam o etanercepte (EU CLINICAL TRIALS REGISTER, 2015a, 2015b, 2015c). A qualidade de evidência dessa revisão foi considerada alta, pois os estudos não apresentaram limitações importantes, a heterogeneidade estatística não foi significativa, o que mostra consistência, e os resultados não foram imprecisos. Além disso, o viés de publicação não foi considerado relevante.

Tabela 8. Resultados das metanálises de segurança e perda de acompanhamento em 12 e 24/30 semanas.

Desfecho	Nº de estudos	Participantes	Risco Relativo (IC 95%)*	I ² (%)†	Valor p‡
12 semanas					
RAM graves	6	661	0,98 (0,95; 1,01)	0	0,85
Infecções graves	1	30	1,00 (0,88; 1,13)	NA	NA
Infecções no trato respiratório superior	2	386	1,06 (0,95; 1,19)	0	0,59
Perda por RAM	6	936	0,99 (0,96; 1,01)	25	0,24
Perda por falta de eficácia	4	591	1,01 (0,98; 1,04)	0	0,44
24/30 semanas					
RAM graves	5	1833	1,00 (0,98; 1,02)	0	0,91
Infecções graves	5	1596	1,00 (0,99; 1,01)	0	0,92
Infecções no trato respiratório superior	5	1558	0,98 (0,93; 1,02)	21	0,28
Perda por RAM	6	1875	0,99 (0,98; 1,01)	13	0,33
Perda por falta de eficácia	3	359	1,11 (1,01; 1,22)	85	0,0002

* Intervalo de confiança de 95%. † Estatística I² >40% indica heterogeneidade estatística entre os estudos. ‡ Valor p <0,10 do teste qui quadrado indica heterogeneidade estatística entre os estudos. RAM: reação adversa a medicamentos. NA: não se aplica.

5.2 Efetividade e segurança da terapia anti-TNF

Um total de 98 pacientes foi identificado na coorte prospectiva, entretanto 11 haviam utilizado algum agente anti-TNF previamente e foram excluídos da análise. Devido a perda de acompanhamento e/ou abandono do tratamento, 63 e 32 pacientes foram avaliados após 6 e 12 meses, respectivamente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (63,3%) e a idade mediana (IIQ) foi de 41,0 anos (31,9-51,3). Apenas quatro pacientes de Juiz de Fora foram incluídos e a maioria residia em Belo Horizonte e na região metropolitana da capital. A mediana (IIQ) da duração da doença foi de 4,5 anos (1,0-12,0) e 58,2% dos pacientes usaram MMCD antes do estudo. Dentre as comorbidades ou alterações laboratoriais, hipertensão arterial (20,7%) e distúrbios dos lipídios (10,3%) foram as mais frequentes (Tabela 9).

No início do acompanhamento, 36,8% dos pacientes estavam em uso de corticosteroide, 35,6% em uso de AINE, 27,6% em de MMCD. Durante o acompanhamento, a frequência de pacientes em terapia concomitante reduziu (Tabela 10).

Tabela 9. Característica basais dos pacientes incluídos na coorte prospectiva (n=87).

Variáveis	Valor
Idade, mediana (IIQ)	40,9 (31,1-53,0)
Sexo masculino, n (%)	57 (65,5)
Escolaridade, n (%)	
Analfabeto	0
Primário incompleto	2 (2,3)
Primário completo	3 (3,5)
Ginasial incompleto	5 (5,8)
Ginasial completo	4 (4,7)
Colegial incompleto	3 (3,5)
Colegial completo	26 (30,2)
Superior incompleto	10 (11,6)
Superior completo	33 (38,4)
Raça, n (%)	
Parda	43 (49,4)
Branca	39 (44,8)
Preta	4 (4,6)
Indígena	1 (1,2)
Estado civil, n (%)	
Solteiro	29 (33,7)
Casado	50 (58,1)
Outros	7 (8,1)
Duração de doença em anos, mediana (IIQ)	
Todos os pacientes	4,0 (1,0-11,0)
BASDAI \geq 4 no início do estudo	4,0 (1,0-12,0)
BASDAI $<$ 4 no início do estudo	1,25 (0,4-6,0)
MMCD prévio, n (%)	47 (54,0)
Comorbidades/alterações laboratoriais, n (%)	
Hipertensão arterial	18 (20,7)
Distúrbio dos lipídios	9 (10,3)
Osteoporose	4 (4,6)
Diabetes	47 (54,0)
Úlcera	3 (3,5)

IIQ: intervalo interquartil. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

A Tabela 11 apresenta os dados clínicos dos pacientes no início do estudo. No início do estudo, 64 (73,6%) pacientes apresentavam BASDAI \geq 4 e tiveram maior duração da doença ($p=0,0266$, Tabela 9) e pior avaliação nas escalas de avaliação global da atividade da doença pelo paciente, HAQ e EQ-5D ($p < 0,0005$), mas EQ-5D VAS semelhante ($p=0,1700$) quando comparados com pacientes com BASDAI $<$ 4. Entre os pacientes com BASDAI \geq 4, 63,1% e 64,7% atingiram BASDAI $<$ 4 aos 6 e 12 meses, respectivamente.

Tabela 10. Uso de medicamentos no início do estudo, 6 e 12 meses de acompanhamento.

Medicamentos	Início do estudo (n=87)	6 meses (n=57)	12 meses (n=26)
Anti-TNF, n (%)			
Adalimumabe	60 (69,0)	45 (79,0)	20 (76,9)
Etanercepte	21 (24,1)	10 (17,5)	5 (19,2)
Infliximabe	6 (6,9)	2 (3,5)	1 (3,9)
Uso concomitante, n (%)			
Corticosteroide	32 (36,8)	16 (28,1)	7 (26,9)
AINE	31 (35,6)	13 (22,8)	6 (23,1)
MMCD	24 (27,6)	15 (26,3)	5 (19,2)

AINE: anti-inflamatórios não esteroidais. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

Tabela 11. Dados clínicos dos pacientes no início do estudo (n=98).

Variáveis	Mediana (intervalo interquartil)
Avaliação global da atividade da doença pelo paciente	6,90 (3,80;8,70)
BASDAI	5,21 (3,79;6,61)
Fadiga	5,00 (2,50;7,60)
Dor e edema em articulações periféricas	7,30 (4,80;8,90)
Entesite	3,80 (1,00;6,20)
Dor lombar	5,80 (2,70;8,40)
Duração da rigidez matinal (minutos)	5,76 (2,76;9,00)
HAQ	1,13 (0,63;1,50)
EQ-5D	0,66 (0,47;0,75)
EQ-5D EVA	65,0 (50,0;70,0)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. HAQ: Health Assessment Questionnaire. EQ-5D: EuroQol-5D. EVA: escala visual analógica.

Aos 6 meses de acompanhamento, 64,9% dos pacientes tiveram boa resposta clínica e houve redução estatisticamente significativa nas escalas avaliação global da atividade da doença pelo paciente (mediana 6,90, IIQ 3,80;8,70, a mediana 3,20, IIQ 0,80;6,60, $p < 0,0001$) e BASDAI (mediana 5,21, IIQ 3,79;6,61, a mediana 2,50, IIQ 0,99;4,48, $p < 0,0001$). Fadiga, dor lombar, dor e edema em articulações periféricas, entesites e duração da rigidez matinal também reduziram desde o início do estudo (Tabela 12). Dos 26 pacientes que foram avaliados em 12 meses, 65,4% atingiram boa resposta clínica, e avaliação global da atividade da doença pelo paciente, BASDAI, dor lombar, dor e edema em articulações periféricas e duração da rigidez matinal reduziram. Por outro lado, as alterações de fadiga e entesite não foram estatisticamente significativas (Tabela 13).

Foi observada melhora na funcionalidade e na qualidade de vida em 6 meses, e esses benefícios foram mantidos após 12 meses de terapia. Após 6 meses, o valor mediano do HAQ reduziu de 1,13 (IIQ 0,63-1,50) para 0,38 (IIQ 0,13-1,13, $p < 0,0001$). Os dois componentes da escala EQ-5D VAS aumentaram. O valor mediano de utilidade aumentou de 0,66 (IIQ 0,47;0,75) para 0,75 (IIQ 0,59-1,00, $p = 0,0002$) e a escala VAS foi de 65,0 (IIQ 50,0-70,0) para 75,0 (IIQ 60,0-90,0, $p < 0,0001$) (Tabelas 12 e 13). No modelo multivariado final, paciente do sexo masculino foi associado a pior resposta clínica (OR 0,29, IC 95% 0,11-0,78, $p=0,0141$) e todas as outras variáveis não foram significativas.

Tabela 12. Dados clínicos dos pacientes após 6 meses de acompanhamento (n=57).

Variáveis	Valor absoluto	Mudança	Valor p [¥]
Avaliação global da atividade da doença pelo paciente	3,20 (0,80;6,60)	-1,95 (-4,00;-0,40)	<0,0001
BASDAI	2,50 (0,99;4,48)	-2,14 (-3,29;-0,49)	<0,0001
Fadiga	2,45 (0,40;5,20)	-0,90 (-3,60;0,70)	0,0018
Dor e edema em articulações periféricas	3,45 (0,80;6,05)	-1,95 (-4,50;-0,20)	<0,0001
Entesite	1,40 (0,0;4,95)	-0,60 (-3,20;0,65)	0,0113
Dor lombar	1,65 (0,0;4,30)	-1,70 (-4,85;0,0)	0,0002
Duração da rigidez matinal (minutos)	2,88 (0,0;6,00)	-1,56 (-5,16;0,0)	<0,0001
HAQ	0,38 (0,13;1,13)	-0,25 (-0,63;0,0)	<0,0001
EQ-5D	0,75 (0,59;1,00)	0,12 (-0,03;0,19)	0,0002
EQ-5D EVA	75,0 (60,0;90,0)	10,0 (0,0;25,0)	<0,0001

Valores são mediana e intervalo interquartil. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. HAQ: Health Assessment Questionnaire. EQ-5D: EuroQol-5D. EVA: escala visual analógica. *Comparado com valores no início do estudo.

Tabela 13. Dados clínicos dos pacientes após 12 meses de acompanhamento (n=26) (continua).

Variáveis	Valor absoluto	Mudança	Valor p [¥]
Avaliação global da atividade da doença pelo paciente	2,65 (0,20;4,20)	-3,50 (-6,50;-0,20)	0,0007
BASDAI	2,25 (0,50;4,29)	-2,28 (-3,60;-0,10)	<0,0001
Fadiga	3,10 (1,40;5,80)	-0,05 (-2,70;1,30)	0,2583
Dor e edema em articulações periféricas	2,75 (0,60;6,20)	-2,50 (-6,70;-0,10)	0,0005
Entesite	0,85 (0,30;5,20)	-0,45 (-2,40;0,20)	0,0924

Tabela 13. Dados clínicos dos pacientes após 12 meses de acompanhamento (n=26) (conclusão).

Variáveis	Valor absoluto	Mudança	Valor p [¶]
Dor lombar	0,55 (0,0;6,20)	-2,65 (-5,30;-0,30)	0,0002
Duração da rigidez matinal (minutos)	1,98 (0,36;4,56)	-4,38 (-5,64;-0,24)	<0,0001
HAQ	0,25 (0,0;0,75)	-0,56 (-1,0;-0,13)	<0,0001
EQ-5D	0,83 (0,66;0,88)	0,12 (0,06;0,30)	0,0004
EQ-5D EVA	85,0 (70,0;90,0)	22,5 (0,0;30,0)	<0,0001

Valores são mediana e intervalo interquartil. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. HAQ: Health Assessment Questionnaire. EQ-5D: EuroQol-5D. EVA: escala visual analógica. [¶]Comparado com valores no início do estudo.

Ao final dos 12 meses de acompanhamento, 56 (57,1%) pacientes apresentaram reações adversas e 93 eventos foram relatados. As mais frequentes foram cefaleia, gripe e reação no local de aplicação, e alguns casos de infecções foram observados, incluindo cinco infecções urinárias, três infecções do trato respiratório superior e duas infecções fúngicas (Tabela 14).

Tabela 14. Reações adversas reportadas no estudo prospectivo (total= 93).

Reações adversas	N (%)
Cefaléia	15 (16,1)
Gripe	14 (15,1)
Reação no local de aplicação	13 (14,0)
Alopécia	9 (9,7)
Náusea	8 (8,6)
Pruritus	8 (8,6)
Infecção urinária	5 (5,4)
Infecção do trato respiratório superior	3 (3,2)
Diarréia	3 (3,2)
Enxaqueca	2 (2,2)
Epistaxis	2 (2,2)
Infecção fúngica	2 (2,2)
Rash cutâneo	2 (2,2)
Rinite alérgica	2 (2,2)
Urticária	2 (2,2)
Febre	2 (2,2)
Fratura óssea por fragilidade	1 (1,1)

5.3 Utilização da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais

No total, 1.251 pacientes foram incluídos na coorte histórica de Minas Gerais; 976 iniciaram uso de agentes anti-TNF (+/-MMCD) e 275 iniciaram MMCD. A mediana (IIQ) da idade foi de 39,0 (30,0-48,0) e 41,0 (32,0-50,0) anos para grupos anti-TNF (+/-MMCD) e MMCD, respectivamente e 66,39% dos pacientes eram do sexo masculino. A mediana da renda mensal per capita foi de R\$659 no grupo anti-TNF (+/-MMCD) e R\$573 no grupo MMCD; a maioria dos pacientes era de média classe média (8,6% dados faltosos) (Tabela 15). Além disso, 45,9% dos pacientes residiam nas regiões central e sul de Minas Gerais, incluindo a área metropolitana da capital, Belo Horizonte. Do grupo MMCD, 20,4% iniciaram apenas com sulfassalazina nenhum utilizou anti-tnf pelo menos um ano antes da entrada da coorte. Do grupo anti-TNF (+/-MMCD), 41,0% iniciaram com adalimumabe, 31,8% com etanercepte e 5,2% com infliximabe. A maioria dos pacientes (89,9%) utilizou o mesmo medicamento durante todo o período do estudo, particularmente os pacientes que iniciaram o tratamento com agentes anti-TNF.

Tabela 15. Características basais dos pacientes incluídos na coorte histórica de Minas Gerais de acordo com terapia inicial, 2010-2013 (n=1.251).

Variáveis	MMCD N=275	Anti-TNF (+/- MMCD) N=976
Idade, mediana (IIQ)	39,0 (30,0-48,0)	41,0 (32,0-50,0)
Sexo masculino, n (%)	169 (61,45)	648 (66,39)
Renda per capita, n (%)*		
Extremamente pobre - até R\$81	0	0
Pobre, mas não extremamente pobre - até R\$162	0	0
Vulnerável - até R\$291	7 (2,75)	10 (1,11)
Baixa classe média - até R\$441	39 (15,29)	63 (6,99)
Média classe média - até R\$641	93 (36,47)	284 (31,52)
Alta classe média - até R\$1.019	76 (29,80)	344 (38,18)
Baixa classe alta - até R\$2.480	36 (14,12)	161 (17,87)
Alta classe alta – maior que R\$2.480	4 (1,57)	39 (4,33)
Mediana (IIQ), R\$	573 (463-796)	659 (539-892)

* 8.6% dados faltantes. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença. IIQ: intervalo interquartil.

No primeiro ano de acompanhamento, 79,0% do grupo anti-TNF (+/-MMCD) e 41,1% do grupo MMCD persistiram em sua terapia (IC 95% para a diferença 27,5-40,5%). Além disso, 11,4% do grupo MMCD iniciaram terapia com agentes anti-TNF durante o uso de

MMCD. A média da persistência na terapia foi de 332 (DP 76) dias para usuários de anti-TNF (+/-MMCD) e 249 (DP 121) dias para usuários de MMCD (IC 95% para a diferença 10-97 dias). A taxa de posse de medicamento média foi de 0,81 (DP 0,21) para usuários de anti-TNF (+/-MMCD) e 0,56 (DP 0,28) para os usuários MMCD (IC 95% para a diferença 0,22-0,29). Após os dois primeiros anos de acompanhamento, 58,3% e 20,1% dos grupos anti-TNF (+/-MMCD) e MMCD persistiram na terapia, respectivamente (IC 95% para a diferença 26,0- 39,7%). A média da persistência na terapia foi de 581 (DP 216) dias para usuários de anti-TNF (+/-MMCD) e 357 (DP 251) dias para usuários de MMCD (IC 95% para a diferença 185-265 dias (Tabela 16).

Tabela 16. Perfil de utilização de medicamentos dos pacientes da coorte histórica em Minas Gerais, 2010-2013.

Primeiro ano de acompanhamento*	MMCD N=236	Anti-TNF (+/- MMCD) N=680
Persistência na terapia		
Média ± DP, dias	249 ± 121	332 ± 76
Pacientes com persistência, n (%)	97 (41,10)	537 (78,97)
Taxa de posse de medicamento, média ± DP	0,56 ± 0,28	0,81 ± 0,21
Início de terapia com anti-TNF		
Durante terapia com MMCD, n (%)	27 (11,44)	-
Após descontinuação de MMCD, n (%)	14 (5,93)	-
Tempo para iniciar terapia com anti-TNF, mediana (IIQ), dias	184 (123-274)	-
Primeiros dois anos de acompanhamento**	MMCD N=179	Anti-TNF (+/- MMCD) N=398
Persistência na terapia		
Média ± DP, dias	357 ± 251	581 ± 216
Pacientes com persistência, n (%)	36 (20,11)	232 (58,29)
Taxa de posse de medicamento, média ± DP	0,43 ± 0,29	0,74 ± 0,26
Início de terapia com anti-TNF		
Durante terapia com MMCD, n (%)	31 (11,27)	-
Após descontinuação de MMCD, n (%)	24 (9,72)	-
Tempo para iniciar terapia com anti-TNF, mediana (IIQ), dias	259 (153-381)	-

*Pacientes com menos de um ano de acompanhamento foram excluídos da análise. **Pacientes com menos de dois anos de acompanhamento foram excluídos da análise. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença. DP: desvio padrão. IIQ: intervalo interquartil.

As curvas de sobrevivência de medicamentos para dois anos de acompanhamento demonstram as diferenças apresentadas na persistência na terapia entre os grupos (Figura 7, teste de log-rank, $p < 0,0001$). Dentre o grupo anti-TNF (+/-MMCD), usuários de adalimumabe e etanercepte apresentaram persistência semelhante, enquanto que usuários

de infliximabe apresentaram taxas estatisticamente inferiores em relação ao etanercepte (IC 95% para a diferença 5,8-34,9% no primeiro ano, 9,7-44,2% no segundo ano) e ao adalimumabe (IC 95% para a diferença 5,1-34,1% no primeiro ano, 8,3-42,9% no segundo ano).

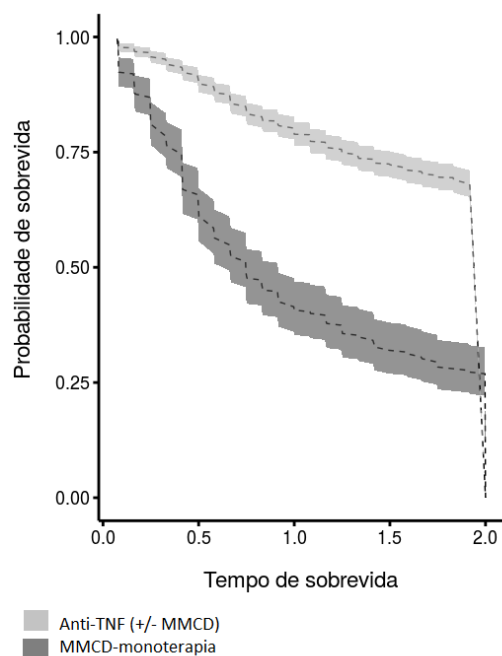


Figura 7. Curvas de sobrevivência da persistência dos medicamentos.

Tempo de sobrevivência em anos. Log-rank test: $p < 0,0001$. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

5.4 Gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais

Na coorte de Minas Gerais, foi observado um aumento do número de pacientes assistidos a cada ano pelo CEAF e no custo mensal. Houve um aumento no número de dispensações de agentes anti-TNF, que corresponderam a 88% do total de dispensações em 2013, enquanto que o custo médio por dispensação permaneceu semelhante de 2011 a 2013. O custo anual médio do tratamento medicamentoso para EA foi de R\$17.041.420 (DP R\$12.356.652), no estado de Minas Gerais (Tabela 17).

Adalimumabe e etanercepte foram os medicamentos que mais contribuíram para o custo total no período de 2010 a 2013, representando 52,1% e 41,6% do custo total, respectivamente. O custo mediano mensal per capita foi de R\$4.314 (IIQ R\$3.932-4.486)

para o tratamento com agentes anti-TNF e R\$65 (IIQ R\$47-79) para o tratamento com MMCD. Entre os agentes anti-TNF, etanercepte apresentou o menor custo mensal per capita, R\$3.893, enquanto que o custo mensal do adalimumabe e infliximabe foram de R\$4.431 e R\$5.236, respectivamente ($p < 0,0001$ para todas as comparações entre os agentes anti-TNF). Nenhuma diferença de custo mensal foi observada em relação ao sexo e faixa etária (Tabela 18).

Tabela 17. Número de pacientes atendidos e os custos dos medicamentos de 2010 a 2013 para pacientes com espondilite anquilosante.

Ano	Nº de pacientes /mês (média)	Nº de dispensações /mês (média)	Dispensações de agentes anti-TNF	Custo total (R\$)	Custo médio mensal (R\$)	Custo médio por dispensação (R\$)
2010*	16	74	46,7%	1.033.971	103.397	1.403
2011	50	322	76,8%	13.602.876	1.133.572	3.524
2012	79	594	84,3%	26.084.279	2.173.689	3.661
2013 [‡]	120	841	88,0%	27.444.553	3.049.396	3.629

* Entre março e dezembro de 2010. Entre janeiro e setembro de 2013.

Tabela 18. Custo total e custo mensal per capita com medicamentos estratificados por medicamento, sexo e faixa etária para espondilite anquilosante durante 2010-2013.

Variável	Número de pacientes	Custo total (R\$)	% custo total	Custo mensal per capita (R\$)		Valor p
				Mediana	IIQ	
Medicamento						
Adalimumabe	573	35.501.989	52,1	4.431	4.337-4.538	<0,0001*
Etanercepte	459	28.343.819	41,6	3.893	3.770-4.006	
Infliximabe	83	4.101.865	6,0	5.236	4.910-5.487	
MMCD	302	231.640	0,3	65	47-79	
Sexo						
Masculino	931	45.953.802	67,4	3.800	3.747-4.445	0,6697 [‡]
Feminino	496	22.225.510	32,6	3.764	3.543-4.434	
Idade (anos)						
≤41	642	30.400.714	44,6	3.709	2.557-4.450	0,2152 [‡]
>41	785	37.778.597	55,4	3.826	3.751-4.431	

*Teste Kruskal-Wallis. [‡] Teste Mann-Whitney. IIQ: Intervalo interquartil. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

5.5 Hospitalização por infecção associada à terapia anti-TNF e MMCD

Na coorte histórica de abrangência nacional, foram incluídos 86.398 pacientes. A amostra foi composta majoritariamente por pacientes com AR (98,86%), idade mediana (IIQ) de 51,0 (41,0-60,0) anos sendo que aproximadamente 20% era do sexo masculino. A maioria dos pacientes residia nas regiões Sudeste (53,31%) e Nordeste (21,54%) e foram classificados nas categorias média classe média (34,62%) e alta classe média (29,46%). Mais de 80% dos pacientes iniciaram a terapia durante o período do estudo com MMCD monoterapia. Dentre os pacientes com comorbidades (4,56%), a média (DP) do Índice de Charlson foi 1,66 (1,02) e, dentre os pacientes com hospitalização prévia (7,41%), a média (DP) do índice de fragilidade foi 10,04 (16,72) (Tabela 19). A proporção de exposição corrente a MMCD em relação a anti-TNF foi maior em pacientes com renda baixa; para cada paciente-ano exposto a anti-TNF havia 4,7 expostos a MMCD no grupo de renda baixa, enquanto que em pessoas com renda alta, essa razão foi de 1:3,1.

Tabela 19. Características dos pacientes incluídos na coorte histórica de abrangência nacional, 2003-2010 (n=86.398) (continua).

Variáveis	Valor
Idade, mediana (IIQ)	51,0 (41,0-60,0)
Sexo masculino, n (%)	16.318 (18,89)
Diagnóstico, n (%)	
Artrite reumatoide	85.409 (98,86)
Espondilite anquilosante	989 (1,14)
Região de residência, n (%)	
Norte	2.190 (2,53)
Nordeste	18.608 (21,54)
Sudeste	46.059 (53,31)
Sul	14.088 (16,31)
Centro Oeste	5.453 (6,31)
Renda per capita, n (%) *	
Extremamente pobre - até R\$81	0
Pobre, mas não extremamente pobre - até R\$162	15 (0,03)
Vulnerável - até R\$291	1.147 (2,19)
Baixa classe média - até R\$441	5.362 (10,25)
Média classe média - até R\$641	18.118 (34,62)
Alta classe média - até R\$1.019	15.419 (29,46)
Baixa classe alta - até R\$2.480	10.517 (20,1)
Alta classe alta – maior que R\$2.480	1.758 (3,36)
Mediana (IIQ)	661,43 (523,31-986,07)

Tabela 19. Características dos pacientes incluídos na coorte histórica de abrangência nacional, 2003-2010 (n=86.398) (conclusão).

Variáveis	Valor
Ano de entrada na coorte, n (%)	
2003	3.341 (3,87)
2004	6.062 (7,02)
2005	3.943 (4,56)
2006	2.517 (2,91)
2007	15.407 (17,83)
2008	21.890 (25,34)
2009	18.492 (21,4)
2010	14.746 (17,07)
Terapia inicial, n (%)	
MMCD	70.949 (82,12)
Anti-TNF	14.587 (16,88)
Anti-TNF+MMCD	862 (1,00)
Pacientes com comorbidades, n (%)	3.938 (4,56)
Índice de Charlson, média (DP)	1,66 (1,02)
Pacientes com hospitalização prévia, n (%)	6.405 (7,41)
Dias de hospitalização (índice de fragilidade), média (DP)	10,04 (16,72)

* 39,4% dados faltantes. IIQ: intervalo interquartil. DP: desvio padrão. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

A taxa de hospitalização por infecção foi de 6,08/1000 pacientes-ano para exposição corrente de não uso, 7,62/1000 pacientes-ano para exposição corrente de MMCD, 4,83 /1000 pacientes-ano para exposição corrente de anti-TNF e 7,57/1000 pacientes-ano para exposição corrente de anti-TNF+MMCD. A duração da internação foi semelhante entre os grupos de exposição e o intervalo interquartil foi de 3 a 9 dias para todos os grupos (Tabela 20).

Tabela 20. Taxa da primeira hospitalização por infecção e duração da internação por grupo de exposição corrente.

Exposição corrente	Duração da exposição (pacientes-ano)	Primeira hospitalização por infecção		
		Quantidade (%)	Duração da internação (dias)*	Taxa por 1000 pacientes-ano
Não uso	109.839	668	4,0 (3,0-9,0)	6,08
MMCD	102.743	783	4,0 (3,0-9,0)	7,62
Anti-TNF	25.901	125	4,0 (3,0-9,0)	4,83
Anti-TNF+MMCD	4.230	32	5,0 (3,0-9,0)	7,57

* Mediana, intervalo interquartil. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

O HR ajustado (IC 95%) foi de 1,27 (1,10; 1,47) para uso corrente de MMCD e de 0,85 (0,67; 1,09) para uso corrente de anti-TNF em comparação com não uso. O HR ajustado

da combinação anti-TNF+MMCD comparado com o não uso foi de 1,36 (0,90; 2,05). No modelo final da regressão de Cox, sexo masculino e residência na região Nordeste (referência=Sudeste) foram fatores de proteção para a ocorrência de hospitalização por infecção, enquanto que pacientes mais velhos, residentes na região Sul, de baixa renda, com maiores índices de Charlson e de fragilidade foram mais propensos a terem esse evento. Período de entrada na coorte não apresentou associação significativa no modelo final (Tabela 21).

Tabela 21. Resultados da regressão de Cox para a primeira hospitalização por infecção.

Variáveis	Modelo univariado			Modelo multivariado		
	HR	IC 95%	Valor p	HR	IC 95%	Valor p
Exposição corrente						
Não uso	1,00			1,00		
MMCD	1,29	1,15;1,44	<0,0001	1,27	1,10; 1,47	0,0013
Anti-TNF	0,82	0,67;0,99	0,0438	0,85	0,67; 1,09	0,2093
Anti-TNF+MMCD	1,25	0,88;1,79	0,2131	1,36	0,90; 2,05	0,1486
Sexo masculino	0,66	0,59; 0,74	<0,0001	0,66	0,58; 0,77	<0,0001
Idade						
1º quartil	1,00			1,00		
2º quartil	1,09	0,93; 1,28	0,2686	1,08	0,88; 1,32	0,4744
3º quartil	1,30	1,11; 1,51	0,0008	1,41	1,16; 1,71	0,0005
4º quartil	2,14	1,87; 2,46	<0,0001	2,70	2,27; 3,22	<0,0001
Período de entrada na coorte						
2003-2006	1,00			-	-	-
2007-2010	0,98	0,87; 1,11	0,7458	-	-	-
Região de residência						
Sudeste	1,00			1,00		
Norte	0,76	0,55; 1,07	0,1115	0,72	0,45; 1,15	0,1694
Nordeste	0,64	0,55; 0,75	<0,0001	0,39	0,26; 0,58	<0,0001
Sul	1,62	1,45; 1,82	<0,0001	1,56	1,36; 1,78	<0,0001
Centro Oeste	0,80	0,64; 1,00	0,0518	1,00	0,73; 1,37	0,9992
Renda per capita						
Renda alta	1,00			1,00		
Renda baixa	1,55	1,37; 1,75	<0,0001	1,65	1,46; 1,87	<0,0001
Índice de Charlson	1,45	1,37; 1,53	<0,0001	1,37	1,28; 1,47	<0,0001
Índice de fragilidade	1,02	1,02; 1,02	<0,0001	1,02	1,02; 1,03	<0,0001

MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

Apenas dois casos de hospitalização por infecção foram observados em pacientes com EA, um associado a exposição corrente de anti-TNF e outro ao não uso. A pneumonia foi a infecção mais frequente associada a exposição de MMCD (47,8%) e anti-TNF (46,4%), seguida de doenças infecciosas intestinais e outras infecções bacterianas. Dez casos de

tuberculose e cinco de hepatite viral foram identificados e associados a exposição de MMCD e/ou anti-TNF (Tabela 22).

Tabela 22. Motivos da hospitalização por infecção por grupos de exposição corrente, N (%).

Motivos da hospitalização	MMCD	Anti-TNF	Anti-TNF+ MMCD
Pneumonia	374 (47,8)	58 (46,4)	8 (25,0)
Outras infecções bacterianas	167 (21,3)	20 (16,0)	10 (31,3)
Doenças infecciosas intestinais	136 (17,4)	23 (18,4)	9 (28,1)
Dengue/dengue hemorrágica	24 (3,1)	4 (3,2)	0
Estreptococos e estafilococos como causa de doenças	23 (2,9)	5 (4,0)	1 (3,1)
Infecções virais caracterizadas por lesões de pele e mucosas	13 (1,7)	1 (0,8)	1 (3,1)
Tuberculose	6 (0,8)	4 (3,2)	0
Hepatite viral	5 (0,6)	0	0
Outros	35 (4,5)	10 (8,0)	3 (9,4)
Total	783	125	32

5.6 Custo-utilidade da terapia anti-TNF

Na análise principal, com desconto de 5% nos custos e efetividade, o tratamento por cinco anos com golimumabe resultou em 2,659 AVAQ e custo de R\$47.611,09 comparado com 2,934 AVAQ e custo de R\$133.379,36 para etanercepte. Em 25 anos, o golimumabe também apresentou menor custo e menor AVAQ e teve incremento de R\$106.993,17 no custo e de 0,681 AVAQ comparado com etanercepte. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$311.341,41 e R\$157.185,80 por AVAQ em 5 e 25 anos, respectivamente (Tabela 23).

Tabela 23. Resultados das análises de custo-efetividade com horizonte temporal de 5 e 25 anos.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ incremental	RCE (R\$)	RCEI (R\$)
Horizonte temporal de 5 anos						
Golimumabe	47.611,09	-	2,659	-	17.906,51	-
Etanercepte	133.379,36	85.768,27	2,934	0,275	45.454,49	311.341,41
Horizonte temporal de 25 anos						
Golimumabe	62.039,16	-	8,214	-	7.552,72	-
Etanercepte	169.032,33	106.993,17	8,895	0,681	19.003,43	157.185,80

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade. RCE: Razão custo-efetividade. RCEI: Razão custo-efetividade incremental. Todas as análises foram conduzidas com desconto de 5% nos benefícios e custos.

Mesmo variando os custos dos medicamentos, o etanercepte apresentou maior custo que o golimumabe. Quando se considerou o custo mínimo do etanercepte e o custo máximo do golimumabe a RCEI foi de R\$116.375,10 em 25 anos (Tabela 24). Nos seis cenários da análise de sensibilidade, essa tendência se manteve e a RCEI foi menos custo-efetiva (R\$213.881,91) no cenário 5, em que se utilizou resposta BASDAI50 ao invés da resposta ASAS20, e mais custo-efetiva (R\$120.968,70) no cenário 1 sem aplicação da taxa de desconto (Tabela 25).

Tabela 24. Resultados das análises de custo-efetividade com variações dos custos dos medicamentos com horizonte temporal de 25 anos.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ incremental	RCE (R\$)	RCEI (R\$)
Análise com custo mínimo do etanercepte e do golimumabe						
Golimumabe	36.848,36	-	8,214	-	4.485,96	-
Etanercepte	142.495,19	105.646,83	8,895	0,681	16.020,00	155.134,84
Análise com custo máximo do etanercepte e do golimumabe						
Golimumabe	63.243,74	-	8,214	-	7.699,36	-
Etanercepte	260.564,64	197.320,90	8,895	0,681	29.293,93	289.751,68
Análise com custo mínimo do etanercepte e custo máximo do golimumabe						
Golimumabe	63.243,74	-	8,214	-	7.699,36	-
Etanercepte	142.495,19	79.251,45	8,895	0,681	16.020,00	116.375,10
Análise com custo máximo do etanercepte e custo mínimo do golimumabe						
Golimumabe	36.848,36	-	8,214	-	4.485,96	-
Etanercepte	260.564,64	223.716,28	8,895	0,681	29.293,93	328.511,42

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade. RCE: Razão custo-efetividade. RCEI: Razão custo-efetividade incremental. Todas as análises foram conduzidas com desconto de 5% nos benefícios e custos.

Tabela 25. Resultados da análise de sensibilidade com horizonte temporal de 25 anos (continua).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ incremental	RCE (R\$)	RCEI (R\$)
Cenário 1: sem desconto						
Golimumabe	73.920,19	-	13,616	-	5.428,91	-
Etanercepte	196.331,01	122.410,83	14,628	1,012	13.421,64	120.968,70
Cenário 2: desconto de 10%						
Golimumabe	55.002,26	-	5,627	-	9.775,31	-
Etanercepte	151.408,14	96.405,88	6,13	0,503	24.701,50	191.713,94
Cenário 3 – preços do CMED						
Golimumabe	48.302,59	-	8,214	-	5.880,41	-
Etanercepte	151.376,42	103.073,83	8,895	0,681	17.018,47	151.427,81
Cenário 4 – progressão da doença para todos pacientes						
Golimumabe	62.039,16	-	8,204	-	7.562,52	-
Etanercepte	169.032,33	106.993,17	8,873	0,669	19.050,58	159.855,60

Tabela 25. Resultados da análise de sensibilidade com horizonte temporal de 25 anos (conclusão).

Cenário 5 – resposta ao tratamento avaliada pelo BASDAI 50						
Golimumabe	48.580,84	-	7,913	-	6.139,69	-
Etanercepte	98.276,16	49.695,32	8,145	0,232	12.065,92	213.881,91
Cenário 6 – efetividade medida pelo EQ-5D						
Golimumabe	62.039,16	-	7,543	-	8.224,35	-
Etanercepte	169.032,33	106.993,17	8,342	0,799	20.262,63	133.956,25

AVAQ: Anos de vida ajustados por qualidade. RCE: Razão custo-efetividade. RCEI: Razão custo-efetividade incremental. Todas as análises foram conduzidas com desconto de 5% nos benefícios e custos, exceto quando indicado outro valor.

5 DISCUSSÃO

Essa tese avaliou a eficácia, efetividade, persistência do tratamento, segurança, custo e custo-utilidade dos medicamentos anti-TNF no tratamento da espondilite anquilosante. Foram utilizados dados da literatura internacional, dados de pacientes atendidos pelo SUS em coortes prospectiva e histórica e um modelo econômico. Para complementar o perfil de segurança, foram utilizadas informações de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em uso desses medicamentos.

A distribuição de sexo e idade dos pacientes com EA ocorreu conforme esperado, pois a doença afeta principalmente homens e os sintomas iniciam-se antes dos 30 anos (BOMTEMPO et al., 2006; BRAUN; SIEPER, 2007). A renda per capita mediana variou de R\$573 a R\$659 entre os grupos na coorte histórica, enquanto que um terço dos pacientes do estudo prospectivo tinham colegial completo e quase 40% cursaram ensino superior.

No estudo prospectivo, 70% dos pacientes estavam em uso de adalimumabe e aproximadamente um terço estava em terapia concomitante com AINE, MMCD ou corticosteróides no início do acompanhamento, proporção que reduziu após 6 e 12 meses. Na coorte histórica de Minas Gerais, 73% dos pacientes iniciaram terapia com adalimumabe ou etanercepte e aproximadamente 20%, com MMCD. Isso parece relacionar-se ao fato de que ocorreram muitas ações judiciais solicitando os agentes anti-TNF, principalmente adalimumabe e etanercepte, para pacientes com EA em Minas Gerais entre 1999 e 2009 (CAMPOS NETO et al., 2012). O BIOBADA BRASIL reportou que entre 2008 e 2012, 44% dos pacientes foram tratados com infliximabe, seguido por tratamento com adalimumabe (29%) e etanercepte (27%), enquanto que 43% estavam em uso associado com MMCD e 30% com corticosteroides (FAFA et al., 2015). Na Dinamarca, foi observada uma mudança no perfil de uso no período de 2001 a 2008 em que o infliximabe era o anti-TNF mais prescrito em relação ao período seguinte, 2009 a 2010, em que o adalimumabe tornou-se mais frequente (GLINTBORG et al., 2010). Uso de medicamentos além dos agentes anti-TNF pode ser um marcador de gravidade da doença ou, em caso de utilização de MMCD, pode refletir o envolvimento articular periférico.

Metade dos pacientes incluídos na coorte prospectiva apresentou 4 anos de duração da doença e um quarto apresentou BASDAI inferior a 4 no início do estudo, ou seja, não cumpriu o critério de inclusão de acordo com o PCDT do MS (BRASIL, 2014). Isso pode

ser um indício de uma tendência para começar a terapia com anti-TNF em um estágio mais precoce da doença, fenômeno observado no registro norueguês de medicamentos antirreumáticos (NOR-DMARD). A atividade da doença, proteína C reativa e duração da doença no início da terapia biológica diminuíram significativamente de 2002 a 2011 em pacientes com espondiloartropatia axial e em 2011 a mediana da duração da doença era de 3 anos (LIE et al., 2014).

Na análise da coorte histórica, verificou-se que pacientes em terapia com anti-TNF (+/- MMCD) tiveram melhor persistência no tratamento em um e dois anos de acompanhamento em comparação com aqueles que usaram MMCD. A persistência na terapia anti-TNF (+/-MMCD) no primeiro ano foi de 80%, ao passo que esta taxa reduziu para 60% ao se considerar os dois primeiros anos. A média da persistência na terapia de anti-TNF (+/-MMCD) foi de 336 dias no primeiro ano de acompanhamento. Pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte apresentaram persistência semelhante, enquanto que usuários de infliximabe apresentaram taxas menores. Entretanto, essa diferença não foi observada no BIOBADA BRASIL (FAFA et al., 2015). Uma coorte conduzida na Itália registrou que após 10 anos de seguimento, 29% dos pacientes permaneceram na terapia anti-TNF e a sobrevida mediana foi de 47 meses (BIGGIORGGERO; FAVALLI, 2014). Pacientes da Áustria, França e Dinamarca apresentaram em um ano sobrevida entre 70 a 83% na primeira terapia com anti-TNF, enquanto que em dois anos a sobrevida variou de 54 a 71% (GLINTBORG et al., 2010; NAVARRO-MILLÁN; NELL-DUXNEUNER et al., 2012; SATTUI; CURTIS, 2013). Estudos utilizando bases de dados administrativas dos EUA revelaram taxas mais baixas de persistência para um ano, variando de 40 a 57% (BONAFEDE et al., 2012b; OGALE; HITRAYA; HENK, 2011).

A persistência do uso de MMCD no primeiro ano de acompanhamento foi de 41% e de 20% ao final de dois anos. Além disso, poucos usuários do grupo MMCD iniciaram terapia com anti-TNF durante o estudo. Uma vez que dados clínicos e o tempo de duração da doença não estão disponíveis nas bases administrativas, torna-se difícil explicar a baixa persistência na terapia de MMCD. No entanto, é razoável presumir que como esse tratamento é indicada para a artrite periférica, que afeta cerca de 20% dos pacientes, houve baixo uso desses medicamentos (BRAUN; SIEPER, 2007; BRAUN et al., 2010).

A descontinuação da terapia, sobretudo dos agentes anti-TNF que empregam papel importante no tratamento da EA, pode resultar em aumento da atividade da doença

(BARALIAKOS et al., 2005). Dessa forma, a adesão torna-se uma estratégia importante para maximizar os resultados da farmacoterapia e reduzir possíveis danos relacionados a manifestações extra-articulares e perda de funcionalidade e de qualidade de vida, além de evitar potenciais custos indiretos para o sistema de saúde relacionados ao manejo dessas condições.

Os resultados das metanálises mostraram eficácia superior do infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe em relação ao grupo controle para resposta ASAS, atividade da doença, funcionalidade e mobilidade nos períodos de 3 e 6 meses. Não foi possível concluir sobre o certolizumabe pegol pois a busca não resultou em estudos restritos a pacientes com EA. O risco relativo para atingir resposta ASAS 20 foi de 2,21 (IC 95% 1,91-2,56) em 3 meses e de 2,68 (IC 95% 2,06-3,48) em 6 meses comparados com o grupo controle. O objetivo principal do tratamento da EA é melhorar a qualidade de vida do paciente, porém não foi possível realizar metanálises com esse desfecho, pois havia uma grande variabilidade entre os estudos quanto à forma de medir esse resultado. Entretanto, acredita-se que os benefícios observados influenciam positivamente a qualidade de vida. Outras revisões sistemáticas apontam resultados semelhantes (BARALIAKOS et al., 2012; CALLHOFF et al., 2015; ESCALAS; TRIJAU; DOUGADOS, 2010; FOUQUE-AUBERT et al., 2010; MCLEOD et al., 2007; SALAS; GOMÁRIZ; COLLANTES, 2007).

O único estudo recuperado que compara um anti-TNF com outro indica que etanercepte e infliximabe possuem perfil de eficácia e segurança semelhantes. Uma revisão sistemática com comparação indireta entre os agentes anti-TNF por meio de um método bayesiano (*mixed treatment comparison*, MTC) mostrou que etanercepte, adalimumabe e golimumabe apresentam eficácia semelhante em termos de resposta ASAS 20 em 6 meses, enquanto que o certolizumabe pegol mostrou efeito inferior (MIGLIORE et al., 2015).

A busca de estudos da revisão sistemática foi realizada em setembro de 2012 e três ECR em andamento que avaliavam o etanercepte foram localizados no registro europeu de ensaios clínicos (*European Union Clinical Trials Register*), sendo que dois continuam em andamento (EU CLINICAL TRIALS REGISTER, 2015b, 2015c). O terceiro é um estudo multicêntrico que continua em andamento na França, porém foi finalizado na Alemanha, Hungria e Holanda e seus resultados foram publicados (EU CLINICAL

TRIALS REGISTER, 2015 a). Esse estudo acompanhou por 3 meses 39 pacientes na terapia etanercepte 50 mg por semana e 43 em uso de placebo, com idade média de 47,3 anos e duração média da doença de 15,9 anos. Além disso, em 2014, um ECR chinês de 6 meses de duração foi publicado com dados de 108 pacientes em terapia com golimumabe 50 mg por mês e 105 no grupo placebo. A idade média e a duração média da doença foram de 30,5 e 4,2 anos, respectivamente. Quando se incorpora esses dois estudos na metanálise realizada para o desfecho principal, não se observou diferença substancial em relação ao resultado apresentado anteriormente. O RR para atingir resposta ASAS 20 foi de 2,17 (IC 95% 1,90; 2,48) em 3 meses e 2,52 (IC 95% 2,02; 3,13) em 6 meses, mantendo não significância nos testes de heterogeneidade estatística ($I^2=0\%$ e $p=0,84$ 3 meses; $I^2=0\%$ e $p=0,66$ 6 meses).

Foi observada heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática e, portanto, adotou-se o modelo de efeitos aleatórios nas metanálises. Esse modelo envolve a suposição de que os efeitos estimados nos estudos não são idênticos, mas seguem alguma distribuição. O modelo representa a falta de conhecimento sobre o motivo real ou aparente dessas diferenças, tratando-as de forma aleatória. Foi possível realizar metanálises com heterogeneidade estatística não significativa mesmo com diferenças nas populações dos estudos incluídos. Em alguns desfechos de eficácia foi necessária a retirada dos estudos ASCEND (BRAUN et al., 2011, 2012) and Marzo-Ortega et al. (2005) para manter a heterogeneidade reduzida, enquanto que a direção e a significância dos resultados não foram alteradas. Esses foram os únicos estudos incluídos nas metanálises que não avaliaram o agente anti-TNF comparado ao placebo, o que pode explicar a heterogeneidade. O primeiro comparou etanercepte com sulfassalazina e o segundo incluiu o metotrexato nos dois braços de comparação. Outra causa potencial de heterogeneidade é a falta de padronização dos medicamentos permitidos durante o estudo, resultando em diferentes combinações de MMCD, corticosteróides e AINE, que podem influenciar a resposta ao tratamento de maneira desigual. Entretanto, a análise de sensibilidade revelou que diferenças entre os estudos não afetaram a direção dos resultados.

Na coorte prospectiva, 98 pacientes virgens de terapia com biológicos foram acompanhados e devido ao pequeno número não foi realizada uma comparação direta entre os agentes anti-TNF. Contudo, foi possível verificar melhora clínica em 6 e 12 meses dos pacientes em tratamento com infliximabe, etanercepte ou adalimumabe quando

comparados com o início do estudo. Os pacientes apresentaram melhora na atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida após 6 meses e os benefícios foram mantidos após 12 meses. Os resultados em 12 meses são menos robustos devido a grande perda de acompanhamento. Apenas fadiga e entesite não apresentaram alterações significativas em 12 meses. Após 6 meses de seguimento, 64,9% dos pacientes obtiveram boa resposta clínica e, entre aqueles que iniciaram a terapia com alta atividade da doença (BASDAI \geq 4), 63,1% atingiram BASDAI inferior a 4. A redução média nas escalas BASDAI e HAQ foram 2,14 e 0,25, respectivamente, e o aumento na EVA do EQ-5D foi de 10,0.

Registos nacionais de medicamentos biológicos mostram resultados semelhantes. O Registo Finlandês reportou que avaliação global da atividade da doença pelo paciente, edema e dor nas articulações reduziram após 3 meses de terapia com infliximabe e etanercepte, que 60% dos pacientes obtiveram boa resposta clínica e que os benefícios permaneceram ao longo de 24 meses (KONTTINEN et al., 2007). Os pacientes do Registro Britânico alcançaram redução no BASDAI e BASFI de 3,60 e 2,60, respectivamente, em 6 meses (LORD et al., 2010). O Registo Dinamarquês informou que 63% dos pacientes apresentaram melhora de 50% ou redução de 2 unidades na escala BASDAI em 6 meses de terapia. A resposta clínica também foi observada pela redução nos escores BASFI, BASMI e dor e fadiga, sustentada por cinco anos (GLINTBORG et al., 2010). Outros estudos avaliaram qualidade de vida por meio da aplicação do *Short Form 36* (SF36) e mostraram melhora após 4 e 6 meses de terapia com etanercepte e infliximabe (DAVIS et al., 2005; HEIBERG et al., 2005).

No estudo prospectivo, sexo masculino foi um preditor de boa resposta clínica, como apontado no Registo Dinamarquês e em estudo brasileiro que avaliou pacientes com espondiloartropatias (CARVALHO et al., 2012; GLINTBORG et al., 2010). A fibromialgia, presente em 15% dos pacientes e três vezes mais frequente no sexo feminino, pode acarretar um efeito confundidor na avaliação da atividade da doença pela escala BASDAI, devido aos seus sintomas de rigidez matinal, fadiga e dor. Isso pode explicar valores mais elevados de atividade da doença em mulheres (AZEVEDO et al., 2010; CARVALHO et al., 2012; SALAFFI et al., 2014). A terapia concomitante com AINE, corticosteróides ou MMCD não afetaram a resposta clínica, provavelmente porque o agente anti-TNF exerceu papel principal no alívio dos sintomas. No entanto, na literatura há uma controvérsia se a terapia combinada com MMCD é um preditor de boa

resposta clínica, e isto provavelmente depende da magnitude do envolvimento periférico dos pacientes. Outros estudos reportaram que idade mais jovem, valores elevados de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação, BASFI inicial reduzido e BASDAI inicial elevado foram preditores de resposta BASDAI 50, enquanto que duração da doença e tipo de anti-TNF não apresentaram associação significativa (GLINTBORG et al., 2010; LORD et al., 2010).

O presente trabalho avaliou desfechos de segurança na revisão sistemática, no estudo prospectivo e na coorte retrospectiva de abrangência nacional. Reações adversas a medicamentos, além de afetar a saúde e qualidade de vida dos pacientes, possuem impactos importantes nos sistemas de saúde, pois são responsáveis por numerosas hospitalizações, aumento do tempo de internação, lesões e óbitos, resultando no aumento do consumo de recursos sanitários e, conseqüentemente, de custos diretos e indiretos (CARVALHO; MAGALHÃES; REIS, 2013).

A revisão sistemática realizada e outras publicadas (BARALIAKOS et al., 2012; ESCALAS; TRIJAU; DOUGADOS, 2010; FOUQUE-AUBERT et al., 2010; MCLEOD et al., 2007; SALAS; GOMÁRIZ; COLLANTES, 2007) indicaram que as reações adversas não foram estatisticamente diferentes entre os grupos anti-TNF e controle nos ECR. Entretanto, revisões sistemáticas de ECR apresentam limitações inerentes a metodologia destes estudos, sobretudo quanto à investigação de reações adversas que não foram os desfechos primários de nenhum estudo incluído. Essas limitações decorrem principalmente de três fatores: amostra pequena, curto tempo de acompanhamento e critérios de exclusão que não permitem pacientes com infecções recentes, histórico de neoplasias e comorbidades importantes. No período da aprovação de novos medicamentos pelas agências regulatórias, o risco de RAM raramente é conhecido e, por isso, a vigilância pós-comercialização é fundamental. Portanto, estudos observacionais e registros nacionais são relevantes para monitorar o uso de medicamentos em populações na prática clínica (LEEB et al., 2010; WILLIS et al., 2012).

O estudo prospectivo mostrou que após 12 meses, 93 reações adversas foram relatadas e 45% eram eventos leves. Contudo, esse estudo apresenta limitações que serão abordadas posteriormente. A análise da coorte histórica, majoritariamente composta por pacientes com artrite reumatoide, registrou que 46% das hospitalizações por infecção associadas ao uso de anti-TNF foram devido a pneumonia, 18% a doenças infecciosas intestinais, 16%

a outras infecções bacterianas e quatro casos de tuberculose foram identificados. As taxas de infecção grave foram de 7,62, 4,83 e 7,57 por 1000 pacientes-ano para exposição corrente de MMCD, de anti-TNF e da combinação anti-TNF+MMCD, respectivamente. O risco associado a exposição corrente de anti-TNF (HR ajustado 0,85, IC 95% 0,67; 1,09) ou de anti-TNF+MMCD (HR ajustado 1,36, IC 95% 0,90; 2,05) não foi diferente da exposição não uso, enquanto que a exposição corrente de MMCD apresentou risco 30% maior em relação a exposição não uso (HR ajustado 1,27, IC 95% 1,10; 1,47).

O BIOBADA BRASIL mostrou que a reação adversa mais frequente em pacientes reumáticos (17,5% dos pacientes com EA) foi infecção, especialmente relacionadas às vias respiratórias superiores (28,6%), do trato urinário (27,6%), e da pele e tecidos moles (18,9%); dessas infecções 17% foram consideradas graves (TITTON et al., 2011). Outro estudo observacional brasileiro (33,8% dos pacientes com EA) indicou que após 60 meses de acompanhamento, 27,6% dos pacientes apresentaram reações adversas cutâneas devido a fenômenos alérgicos e imunitários (52,1%) ou condições infecciosas (47,9%) (MACHADO et al., 2013).

Outros estudos utilizaram critérios mais amplos para definir infecção grave, como evento que leva a hospitalização, que acarreta incapacidade ou represente ameaça à vida ou uso de antimicrobianos intravenosos. Os resultados mostram que as taxas de infecção grave variaram entre 1,50 e 5,32/100 pacientes-ano e as taxas de RAM grave variaram de 6,73 a 13,65/100 pacientes-ano em pacientes reumáticos em terapia com medicamentos biológicos e uso concomitante de AINE, MMCD ou corticosteroides e que o risco de infecção grave é maior no primeiro ano de terapia (ASKLING et al., 2007; CHIANG et al., 2014; CHO et al., 2014; CURTIS et al., 2014; GALLOWAY et al., 2011; PÉREZ-SOLA et al., 2011; STRANGFELD et al., 2011; VAN DARTEL et al., 2014). A evidência sobre a segurança do golimumabe decorre dos ECR e suas extensões. Kay et al. (2015) compilaram esses resultados referentes a pacientes com EA, AR e artrite psoriática acompanhados por até 3 anos e observaram que infecção grave foi a reação adversa mais comum (3,03/100 pacientes-ano).

Em um estudo observacional com bases de dados administrativas dos EUA, pacientes com artrite reumatoide em terapia com MMCD, medicamentos biológicos e corticosteroides apresentaram taxa de hospitalização por infecção de 0,81/100 pacientes-ano, enquanto que a taxa de infecção tratada em nível ambulatorial foi de 31,2/100

pacientes-ano e de pneumonia e infecção do trato respiratório superior foi de 13,6/100 pacientes-ano (AU et al., 2011). O Registro Espanhol (BIOBADASER) estimou que o risco de infecção grave é 20 vezes maior em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com infliximabe, etanercepte ou adalimumabe comparado com a população geral, quando padronizado por idade e sexo (COBO-IBÁÑEZ et al., 2014).

Outros estudos observacionais apontam resultados semelhantes quanto ao risco de infecção grave. Wallis et al. (2014) verificaram que em pacientes com EA o tratamento com anti-TNF não foi um fator de risco, enquanto que o uso de MMCD aumentou a chance de o evento ocorrer (OR 1,76, IC 95% 1,12; 2,76). O Registro Britânico reportou que a razão da taxa de incidência de infecção grave no grupo anti-TNF comparado com o grupo MMCD foi de 1,03 e não significativo (IC 95% 0,68;1,57) no modelo ajustado por idade, sexo, gravidade da doença, comorbidade, manifestação extra-articular, uso de corticosteróides e fumo em pacientes com AR. Além disso, não houve diferença quanto ao risco entre o uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe (DIXON et al., 2006). Em outra coorte, pacientes com AR em tratamento com infliximabe apresentaram risco superior que pacientes em uso de medicamentos não biológicos (HR ajustado 1,25, IC95% 1,07; 1,48), mas não quando o anti-TNF em uso era etanercepte ou adalimumabe. Em pacientes com EA, psoríase e artrite psoriática, o risco do grupo anti-TNF não diferiu do grupo não biológico (HR ajustado 1,05, IC95% 0,76;1,45). O uso de corticosteroides em dose maior que 10 mg/dia na linha de base do estudo foi associado a um risco duas vezes maior, independente do diagnóstico (GRIJALVA et al., 2011).

Germano et al. (2014) reportaram que em pacientes com espondiloartropatias e artrite reumatoide a razão da taxa de incidência ajustada de infecção grave não foi significativa nas comparações anti-TNF vs MMCD e anti-TNF+MMCD vs MMCD. Entretanto, a adição de corticosteroides na terapia anti-TNF ou anti-TNF+MMCD resultou em risco aumentado em mais de 2,5 vezes comparado com a exposição de MMCD. Strangfeld et al. (2011) mostraram em pacientes com AR, que a razão da taxa de incidência de infecção grave foi de 1,8 (IC 95% 1,2; 2,7) para a terapia com anti-TNF comparada ao não uso desses medicamentos e cerca de 15 a 20% deles usaram concomitantemente corticosteroides. O uso de corticosteroides na dose de 7,5 a 14 mg/dia durante o estudo aumentou duas vezes o risco do evento na população geral do estudo, enquanto que a dose maior que 15 mg/dia acarretou um risco de até cinco vezes maior.

A ausência de risco de infecção grave associado ao uso de anti-TNF comparado com não usuários de medicamentos biológicos verificada na literatura pode ser devido ao fato de pacientes com maior predisposição a infecções apresentarem menor probabilidade de serem elegíveis para essa terapia. Ou seja, diferenças nas características dos pacientes podem levar a diferentes escolhas da terapia. Assim, em estudos observacionais, os resultados podem mostrar que pacientes em uso de anti-TNF estejam em baixo risco de desenvolver infecção grave, quando de fato as diferenças são devidas ao perfil dos pacientes no início do tratamento, como gravidade da doença e comorbidades. Esse tipo de confundimento (*confounding by indication*) é comum em estudos não randomizados quando os fatores envolvidos na escolha da terapia não estão balanceados entre os grupos e são preditores do desfecho do estudo (BERNATSKY et al., 2013; SCHNEEWEISS; AVORN, 2005).

Os guias de tratamento, inclusive o PCDT do MS tanto para EA quanto para AR, recomendam a triagem de pacientes em risco antes do início da terapia com anti-TNF (BRASIL, 2013, 2014; KEAT et al., 2005). A Espanha mostrou que essas medidas profiláticas podem ser efetivas. Em 2002, medidas de triagem para identificar pacientes com tuberculose latente e o tratamento destes foram implantadas antes do início da terapia com anti-TNF. A partir daquele ano, a taxa de reativação da tuberculose reduziu de 4,72 para 1,72/1.000 pacientes-ano em pacientes reumáticos expostos a anti-TNF e foi semelhante em pacientes não expostos (razão da taxa de incidência 2,4, IC 95% 0,8; 7,2). Além disso, quando a adesão às recomendações ocorreu na sua totalidade, a incidência também foi semelhante com a observada na população geral (1,8, IC 95% 0,28; 7,1) (GÓMEZ-REINO et al., 2007).

A EA foi pouco frequente na coorte retrospectiva com dados nacionais, pois é uma doença menos prevalente que a AR e a disponibilidade das bases de dados não possibilitou o acompanhamento daqueles pacientes por um período maior que nove meses, embora o período da coorte tenha sido de oito anos. Ainda que se espere que o perfil de segurança esteja relacionado com a farmacodinâmica do medicamento e que, portanto, seja semelhante independentemente da doença que está sendo tratada, a fisiopatologia, manifestações clínicas e uso de MMCD e corticosteroides diferem nas doenças. Além disso, em geral, a população com AR é mais velha e idade avançada foi associada a maior risco de infecção grave. Todavia, Germano et al. (2014) relataram que não houve diferença no risco desse evento relacionado ao tipo de doença.

Outros fatores de risco de hospitalização por infecção indetificados foram comorbidade, hospitalizações prévias, baixa renda e residência na região Sul (referência=Sudeste), enquanto que sexo masculino e residência na região Nordeste foram identificados como fatores de proteção. A presença de comorbidade e o histórico de infecções graves também foram associados a ocorrência de infecções em outros estudos, e bom estado funcional e vacinação anti-gripe reduziram o risco (CHIANG et al, 2014; CURTIS et al, 2014; GERMANO et al, 2014; STRANGFELD et al., 2011; VAN DARTEL et al, 2014). Diferenças no acesso pela população e disponibilidade de serviços de saúde podem explicar a variação de risco nas regiões Sul e Nordeste em relação a Sudeste.

Pacientes de renda baixa tiveram maior exposição ao MMCD, portanto renda parece afetar tanto a exposição quanto o desfecho, sendo assim um fator de confundimento na análise. No Brasil, parece haver uma tendência de melhor nível socioeconômico associado a internações em hospitais particulares e pior situação socioeconômica associada a internações em hospitais públicos. Além disso, metade das hospitalizações por pneumonia e gripe e doenças infecciosas intestinais ocorreu no SUS, que são as causas mais comuns de hospitalização por infecção nos pacientes do presente estudo (ROCHA; SIMOES, 1999). O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) divulgou resultados da Pesquisa Nacional de Saude de 2013 indicando que a frequência de hospitalizações na rede pública foi maior em indivíduos que se declararam de cor preta (75,8%) e parda (75,4%) e em pessoas sem instrução ou com ensino fundamental incompleto (80,6%) (IBGE, 2015). A baixa renda como fator de risco pode estar relacionada ao fato de que o SIH não abrange hospitalizações não SUS, ou seja, presume-se que pacientes de classes média-alta e alta se hospitalizam em estabelecimentos privados, mas fazem uso do SUS para serviços de dispensação de medicamentos, especialmente itens de alto custo. O índice de fragilidade também é influenciado pela renda, pois se os pacientes de baixa renda se hospitalizam com mais frequência na rede pública ou conveniada, poderão também ter mais dias de hospitalizações prévias observadas no estudo.

Em Minas Gerais, o custo médio mensal do tratamento medicamentoso da EA aumentou de 2010 a 2013 na perspectiva do SUS, acompanhado por um aumento do número de pacientes atendidos e maior frequência de dispensação de agentes anti-TNF. O custo

mediano mensal por paciente da terapia anti-TNF foi de R\$4.314 (US\$1.383³) e infliximabe apresentou maior custo que adalimumabe e etanercepte. Torres; Ferraz; Ciconelli (2010) estimaram que no Brasil em 2006, o custo anual médio total foi de US\$4,597 por paciente, 45% foram custos diretos e o custo com medicamentos foi de US\$1,895 por paciente/ano. A maioria dos pacientes eram homens (79%), com idade e duração da doença de 40 e 16 anos, respectivamente. Aproximadamente 13% relataram uso de medicamentos biológicos e provavelmente por isso o custo estimado no presente estudo foi maior.

Nos EUA entre 2005 e 2009, o custo médio mensal da terapia com etanercepte foi menor quando comparado com adalimumabe e infliximabe (US\$1,279 vs. US\$1,504 e US\$2,002, respectivamente) e os custos relativos à administração dos medicamentos contribuíram 4% no custo total do infliximabe e 1% nos outros medicamentos (BONAFEDE et al., 2012a). Na Espanha entre 2006 e 2010, esse padrão também foi seguido e o custo médio mensal por paciente com etanercepte (US\$988) e adalimumabe (US\$1.121) foram menores que com infliximabe (US\$1.338)⁴ (ESCUADERO-VILAPLANA et al., 2015). Por outro lado, na Colômbia em 2009, o custo médio mensal por paciente com doenças reumáticas (17% com EA) foi de US\$1,360 para o infliximabe, US\$2,160 para o etanercepte e US\$2412 para o adalimumabe (MACHADO; MONCADA; PINEDA, 2011). Um estudo austríaco não relatou diferença significativa entre os três agentes anti-TNF e o custo mensal de medicamentos por paciente foi de US\$1,142 em 2007 (agentes anti-TNF foram responsável por 95% desse valor) (NELL-DUXNEUNER et al., 2012). Na Suécia, entre 2005 e 2007, o custo médio foi US\$885 por paciente/mês e como indicado por outros estudos, o custo com medicamentos representou a maior parte do custo direto total do manejo da EA (PALLA et al., 2012; STRÖMBECK et al., 2010).

Apesar do custo elevado da terapia, os pacientes tratados com agentes anti-TNF apresentam custos indiretos mais baixos, principalmente devido a redução da perda de produtividade (STRÖMBECK et al., 2010). Adalimumabe, etanercepte e infliximabe são custo-efetivos na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde. No entanto, o preço dos

³ Valor em real convertido para dólar americano de acordo com cotação do dia 03/06/2015. US\$1=R\$3,1183997.

⁴ Valores originais em euro foram convertidos para dólar americano de acordo com cotação do dia 03/06/2015. €1=US\$1,5346.

medicamentos e as regras de pagamento e de reembolso podem diferir entre os países e, assim, afetar as razões de custo-efetividade. Os modelos econômicos que comparam diferentes agentes anti-TNF mostram resultados menos favoráveis para o infliximabe (KIRCHHOFF et al., 2012; PALLA et al., 2012). Sexo, idade, comorbidades e uso prévio de AINE ou MMCD parecem não afetar o custo da terapia, no entanto, além dos preços dos medicamentos, taxas de descontinuação, duração da doença e progressão da doença a longo prazo podem ser importantes para definir o custo-efetividade (ESCUADERO-VILAPLANA et al., 2015; KIRCHHOFF et al., 2012; KOBELT; ANDLIN-SOBOCKI; MAKSYMOWYCH, 2006a).

Dentre os três agentes anti-TNF incluídos na análise econômica parcial (que analisa apenas custos), o etanercepte apresentou menor custo e, portanto, foi comparado ao golimumabe na análise econômica completa. Em 2012, a CONITEC avaliou o pedido da Janssen-Cilag de incorporação do golimumabe, que apresentou uma análise de custo-minimização e uma análise de impacto orçamentário comparando esse medicamento aos três agentes anti-TNF atualmente incluídos no SUS, infliximabe, etanercepte e adalimumabe. A CONITEC considerou inadequada a aplicação do método de custo-minimização devido a falta de evidência de equivalência de eficácia entre os medicamentos. Portanto, recomendou-se a não incorporação do golimumabe no SUS para o tratamento da EA (BRASIL, 2012). No presente estudo optou-se por uma estratégia metodológica mais conservadora em que se considera que a efetividade das alternativas não é equivalente.

Na análise de custo-utilidade, nenhuma alternativa foi dominada, pois o golimumabe foi menos efetivo e mais barato que o etanercepte e a RCEI foi de R\$157.185,80 (US\$50.405,92⁵) em um horizonte temporal de 25 anos. Tanto esse resultado quanto os resultados das análises de sensibilidade superaram o limiar de custo-efetividade sugerido pela OMS para o Brasil (R\$24.065,00 a R\$72.195,00). Deve-se avaliar se o menor custo do golimumabe frente aos benefícios adicionais do etanercepte justifica sua incorporação no SUS. Além disso, é fundamental analisar o nível de evidência que suporta o modelo econômico e como isso pode afetar os resultados.

⁵ Valor em real convertido para dólar americano de acordo com cotação do dia 03/06/2015. US\$1=R\$3,1183997.

O valor do AVAQ incremental estimado para o horizonte temporal de 25 anos (0,681) representou 7,7% de ganho em relação ao valor do etanercepte. Os ECR mostram evidência de eficácia dos agentes anti-TNF nas medidas de atividade da doença, funcionalidade e qualidade de vida em 3 e 6 meses, enquanto que as extensões abertas desses ensaios e os estudos observacionais indicam que os benefícios se mantem a longo prazo. Migliore et al. (2015) por meio de comparação indireta mostraram que etanercepte, adalimumabe e golimumabe apresentam taxas equivalentes de resposta ASAS 20 em 6 meses. Ressalta-se que estudos observacionais apresentam evidência muito restrita referente ao golimumabe e, por isso, não há evidência robusta de efetividade e segurança na prática clínica. A taxa de persistência a longo prazo do golimumabe é desconhecida e a não adesão a terapia pode aumentar a razão de custo-efetividade. A revisão sistemática recuperou oito ECR do etanercepte e mais um estudo foi publicado posteriormente, enquanto que apenas dois ECR sobre o golimumabe foram publicados até o momento. Apesar disso, apenas dois estudos do etanercepte e um estudo do golimumabe foram empregados no modelo econômico, pois foram os únicos cujos critérios de inclusão (pacientes com EA ativa e resposta inadequada a AINE) se assemelham ao contexto do PDCT do MS e também de diretrizes internacionais, como o guia terapêutico da Sociedade Britânica de Reumatologia (KEAT et al., 2005).

A evidência disponível sobre o golimumabe é menos extensa que sobre o etanercepte, e até mesmo sobre infliximabe e adalimumabe, e ainda o ECR mais importante do golimumabe, o estudo GO-RAISE, é financiado pelo laboratório produtor do medicamento. Entretanto, esse tipo de conflito de interesse não é exclusividade desse estudo. Na revisão sistemática, verificou-se alguma relação com a indústria farmacêutica na forma de conflito de interesse declarado ou financiamento, evidenciando-se uma fonte de viés para os resultados, exceto em dois estudos (BRAUN et al., 2002; GIARDINA et al., 2010). Revisões sistemáticas mostraram que estudos envolvidos com a indústria farmacêutica tendem a relatar desfechos mais favoráveis ao medicamento produzido pelo patrocinador (BERO et al., 2007; KJAERGARD; ALS-NIELSEN, 2002; LEXCHIN et al., 2003).

No cenário internacional, o golimumabe foi recomendado para a terapia da EA pela Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) em 2010 e pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) na Inglaterra em 2012. O CADTH avaliou uma proposta de

incorporação do golimumabe para o tratamento da EA em que o demandante apresentou uma análise de custo-minimização entre golimumabe, etanercepte, adalimumabe e infliximabe ao concluir que o golimumabe não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação aos outros medicamentos de acordo com uma comparação indireta. Como o custo anual do golimumabe (CAN\$17.364) foi menor que os outros medicamentos (adalimumabe CAN\$18.438, etanercepte CAN\$18.995, infliximabe CAN\$20.538 a CAN\$27.387), o golimumabe foi incorporado e seu uso é recomendado de forma similar aos outros anti-TNF (CEDAC, 2010).

Em 2012, o NICE avaliou uma demanda para incorporação do golimumabe contendo uma análise de custo-efetividade que o comparou ao adalimumabe, etanercepte e terapia convencional. A comparação indireta (MTC) apresentada indicou eficácia similar em 3 e 6 meses de terapia, exceto maior descontinuação da terapia para o golimumabe em relação ao etanercepte (RR 4,30; IC 95% 1,01;18,50), maior redução na escala BASDAI para o golimumabe em relação ao etanercepte (diferença média -0,88; IC 95% -1,58;-0,14) e melhora mais pronunciada na escala BASMI para o golimumabe em relação ao adalimumabe (diferença média 0,52; IC 95% 0,23;0,80). O demandante concluiu que o golimumabe é custo-efetivo, enquanto que a análise refeita pelo NICE mostrou que esse medicamento foi a alternativa dominada. O golimumabe foi menos efetivo (AVAQ incremental de 0,342 e 0,339) e mais barato (custo incremental £8,934 e £8,986) que etanercepte e adalimumabe. Ambas as análises apresentam um certo grau de incerteza devido a falta de evidência a longo prazo. Todavia, o NICE considerou os três medicamentos equivalentes, pois o custo e a efetividade incrementais são pequenos, e o golimumabe uma alternativa custo-efetiva para o sistema de saúde britânico. Portanto, recomendou o uso desse medicamento sob os mesmos critérios já aplicados para o adalimumabe e etanercepte para aumentar o rol de opções terapêuticas disponíveis aos pacientes (ARMSTRONG et al., 2013; NICE, 2011; RIEMSMA et al., 2012).

Considerando as evidências produzidas nesse trabalho e complementadas pela literatura, pode-se considerar o golimumabe uma alternativa custo-efetiva na terapia da EA na perspectiva do SUS. Devido às limitações metodológicas do modelo econômico e ao baixo nível de evidência que se tem sobre esse medicamento, esse resultado não é conclusivo e possui um grau razoável de incerteza e, portanto, recomenda-se mais estudos antes da incorporação dessa tecnologia no SUS, inclusive uma análise de impacto orçamentário.

Na Inglaterra atualmente, estão disponíveis adalimumabe, etanercepte e golimumabe, pois em 2008 o NICE retirou o infliximabe das recomendações de tratamento da EA ao verificar que essa alternativa era menos custo-efetiva (RCEI US\$75.195 a US\$99.749 por AVAQ) que o etanercepte (US\$33.761 por AVAQ) e o adalimumabe (US\$47.573 por AVAQ)⁶ (NICE, 2008). Ressalta-se que o presente estudo bem como resultados provenientes do Canadá, EUA e Espanha também indicaram que o infliximabe possui custo mais elevado que os outros agentes anti-TNF, além do custo adicional com a administração do medicamento. No Brasil, há uma expectativa que em 2016 o preço do etanercepte adquirido pelo poder público reduza em 50% devido a uma parceria da BioNovis e de dois laboratórios públicos, Instituto Vital Brazil e Biomanguinhos/Fiocruz, para o desenvolvimento do etanercepte (BRASIL, 2013). Os aspectos aqui discutidos ilustram a necessidade e a oportunidade de avaliações econômicas realizadas continuamente, mesmo para tecnologias já incorporadas. A adoção, pelo sistema de saúde, do instrumental oferecido pela economia da saúde fornece informações relevantes para o processo dinâmico de tomada de decisão quanto à incorporação e ao desinvestimento de tecnologias em saúde.

I. Limitações do estudo

Dos 18 ECR avaliados na revisão sistemática, apenas os resultados de um estudo não foram comparáveis aos outros e, portanto, não foram usados na metanálise (GIARDINA et al., 2010). Foram incluídos os outros 17 ECR, apesar de o número máximo de ensaios na metanálise ter sido apenas nove. A razão é que os estudos apresentaram resultados diferentes e de formas diversas, especialmente aqueles relacionados a dados contínuos; alguns artigos descrevem mediana e intervalo interquartil, outros média e desvio padrão. Por isso os resultados da metanálise não representam a síntese dos 17 ECR. O viés de publicação é inerente a qualquer revisão sistemática, porém o gráfico de funil não mostrou assimetria e para minimizar a interferência desse viés foi realizada uma extensa busca de estudos na literatura cinzenta. Dessa forma, pode-se considerar que o viés de publicação provavelmente não foi importante nessa revisão. A maioria dos estudos apresentaram conflitos de interesse, porém os estudos encontrados são provenientes de busca sensível em bases de dados e na literatura cinzenta e, portanto, formam a evidência científica

⁶ Valores originais em libra foram convertidos para dólar americano de acordo com cotação do dia 03/06/2015. £1=US\$1,5346.

disponível. Além disso, a análise de sensibilidade não mostrou diferença da tendência dos resultados considerando a presença de conflitos de interesse. Todavia, essa análise torna-se limitada tendo em vista que apenas um estudo incluído na metanálise não apresentou essa característica.

Uma limitação da coorte prospectiva refere-se ao método aplicado para selecionar pacientes. Somente os pacientes que visitaram as farmácias eram passíveis de participarem do estudo. Considerando-se que o medicamento pode ser dispensado para um membro da família, em caso de impossibilidade do paciente se dirigir ao serviço, casos mais graves podem não ter sido incluídos e perdidos durante o acompanhamento, bem como reações adversas graves podem não ter sido relatadas. Durante o período de estudo, de agosto de 2011 a novembro de 2014, o tempo de espera para dispensação nas farmácias tornou-se mais curto e, portanto, menos pacientes estavam dispostos a serem entrevistados. Esses fatores podem ter contribuído para a elevada taxa de perda de acompanhamento. Por outro lado, a coorte histórica mostrou que 20% dos pacientes interrompem a terapia no primeiro ano.

O estudo com as bases de dados do DATASUS também apresenta limitações. Em primeiro lugar, dados sobre outros medicamentos usados para tratar a EA, incluindo AINE e corticosteroides, que são cobertos pela Atenção Básica, não estão disponíveis nas bases de dados consultadas. Em segundo lugar, o banco de dados APAC/SIA contém registros de produção e pagamento de procedimentos ambulatoriais e é escasso em dados clínicos. Também não se pode excluir a possibilidade de alguns registros ausentes ou mal armazenados. Por fim, o banco de dados APAC/SIA não registra dispensação de farmácias privadas. Enquanto que os medicamentos anti-TNF possuem elevado custo e são mais prováveis de serem dispensados pelo SUS para todos os usuários, MMCD possuem custo mais baixo e podem ser adquiridos por pacientes de classes média e alta (o custo para o consumidor do tratamento de um mês com metotrexato é de R\$90). Como resultado, os registros da base de dados APAC/SIA podem subestimar o uso real de MMCD e o pressuposto de que os pacientes incluídos são novos usuários de medicamentos deve ser interpretado no contexto do uso de medicamentos no SUS. Quanto ao uso das bases de dados administrativas para estudar persistência na terapia e exposição a medicamentos, deve-se considerar que tais bases fornecem informação da dispensação e não do consumo efetivo e, conseqüentemente, a medida da duração do tratamento pode estar sujeita a erro (BERNATSKY et al., 2013; SCHNEEWEISS;

AVORN, 2005). Outra limitação restrita ao estudo de Minas Gerais refere-se ao fato do período da base SIM disponível ter sido menor que o período do estudo.

As limitações da análise de custo-utilidade originam-se pelo uso de dados secundários de eficácia extraídos de ensaios clínicos. Esses estudos não foram realizados com população brasileira e não foram usados dados de comparação direta entre golimumabe e etanercepte. Além disso, o modelo econômico não prevê a troca de medicamento anti-TNF por outro da mesma classe, o que na prática acontece e é indicado no PDCT do MS. Portanto, os pacientes que descontinuaram a terapia permaneciam em uso de AINE sem a opção de iniciar tratamento com outro anti-TNF. Outra limitação refere-se a escassez de dados de descontinuidade do golimumabe a longo prazo e, por isso, foi aplicada a mesma taxa usada para o etanercepte. O algoritmo para definir utilidade não foi validado em uma população brasileira e as taxas de RAM não foram consideradas no modelo, que poderiam agregar maiores custos e perdas nos valores AVAQ.

II. Pontos fortes do estudo

A Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 revelou que 71,1% das pessoas costumam buscar atendimento de saúde na rede pública e 65,7% das pessoas internadas foram atendidas pelo SUS. Além disso, aproximadamente 70% da população não possuía plano privado de saúde e 33% obtiveram pelo menos um medicamento no serviço público de saúde (IBGE, 2015). Dessa forma, devido a abrangência do SUS o uso das bases do DATASUS com enfoque epidemiológico é apropriado e importante para desenvolver estudos que ampliem o conhecimento da realidade assistencial e dos resultados em saúde na população brasileira.

Nos últimos anos, o uso de base de dados administrativas em estudos farmacoepidemiológicos tem aumentado. Esses estudos podem ser realizados a baixo custo, em tempo reduzido e grandes amostras podem ser acompanhadas por longos períodos de tempo (TAKAHASHI; NISHIDA; ASAI, 2012). A representatividade das bases de dados é uma vantagem e, em sistemas de saúde universais, a perda de pacientes não é um problema grave, nem mesmo a taxa de não respondentes e o viés de memória presentes em outros delineamentos epidemiológicos. Base de registros de dispensação pode ser considerada padrão ouro para informação de exposição a medicamentos

comparada com dados de auto-relatos ou base de prescrições (SCHNEEWEISS; AVORN, 2005).

A aplicação de técnicas de relacionamento de dados possibilitou o estudo da trajetória do paciente pelo sistema de saúde, cujas informações estão fragmentadas em diferentes bases de dados. Outras pesquisas têm demonstrado a utilidade potencial destas bases de dados em estudos epidemiológicos e econômicos no Brasil (ACURCIO et al., 2009; ANDRADE et al., 2010; BRANDÃO et al., 2011; GUERRA JUNIOR et al., 2015; MIGOWSKI et al., 2015). O estudo de gastos referentes aos medicamentos anti-TNF e a análise de custo-utilidade do golimumabe agregam novas evidências no contexto do SUS. O estudo de hospitalização por infecção é inovador no Brasil pois considera a exposição ao medicamento uma variável tempo-dependente. O método empregado aumenta a robustez dos resultados, pois considera as mudanças de tratamento ao longo do tempo, como troca, interrupção e uso concomitante de medicamentos. Essa estratégia permite definir com boa precisão os períodos de exposição referentes a cada medicamento durante o acompanhamento dos pacientes. Ao analisar a exposição a medicamentos como uma variável dependente do tempo em um modelo de regressão de Cox, esse estudo fornece estimativas de riscos válidas de associação a medicamentos (STRICKER; STIJNEN, 2010).

6 CONCLUSÕES

A escolha da alternativa terapêutica mais apropriada para uso na prática clínica ou para compor guias e protocolos terapêuticos deve basear-se em critérios de efetividade, segurança, conveniência e custo. É mandatório que essa tomada de decisão seja baseada em evidências construídas por meio de estudos com métodos sistemáticos e apropriados para cada tipo de pergunta.

Os pacientes com espondilite anquilosante, em Minas Gerais, receberam do CEAF majoritariamente adalimumabe e etanercepte desde a incorporação dos medicamentos biológicos para essa doença, em março de 2010, até setembro de 2013. Houve também um aumento na cobertura do programa e uma demanda crescente por agentes anti-TNF. A terapia com anti-TNF (+/-MMCD) apresentou taxas de persistência e de posse de medicamentos mais elevadas em comparação a MMCD.

A revisão sistemática apresentou alta qualidade de evidência e reforçou a superioridade de eficácia do infliximabe, etanercepte, adalimumabe e golimumabe comparados ao grupo controle no tratamento do componente axial em relação à avaliação global do paciente, dor lombar, funcionalidade, inflamação, atividade da doença e mobilidade em curto prazo. O estudo prospectivo mostrou efetividade e melhora na qualidade de vida a médio prazo em pacientes tratados com infliximabe, etanercepte e adalimumabe. As evidências apresentadas não apontam uma preferência entre os medicamentos anti-TNF na escolha da terapia inicial.

As metanálises não foram capazes de distinguir os grupos quanto aos desfechos de segurança e o estudo observacional composto também por pacientes com artrite reumatoide mostrou que o uso de agentes anti-TNF não esteve associado ao um maior risco de infecção graves comparado ao não uso, enquanto que o uso de MMCD apresentou risco 30% maior. O monitoramento no início e durante a terapia, já previsto nos protocolos de tratamento, deve ser reforçado para evitar a ocorrência de reações adversas graves.

Os medicamentos anti-TNF tem modificado profundamente a terapia e o curso da doença e os gastos públicos são elevados. A terapia com etanercepte e adalimumabe apresentou menor gasto por paciente comparado com infliximabe em Minas Gerais. No modelo econômico, golimumabe apresentou menor custo e menor benefício que o etanercepte. O golimumabe foi considerado uma alternativa custo-efetiva na perspectiva do SUS,

entretanto esse resultado deve ser considerado com cautela e estudos adicionais devem ser conduzidos antes da incorporação da tecnologia no SUS.

Esse estudo contribui para o entendimento do perfil de utilização e dos resultados clínicos apresentados pelos pacientes atendidos pelo CEAF em Minas Gerais e no Brasil, além de ter apresentado duas avaliações econômicas, uma parcial e outra completa. Portanto, mesmo com as limitações discutidas, esse trabalho poderá ser útil para a prática da saúde baseada em evidências e para a tomada de decisão em saúde.

Sugere-se que pesquisas futuras sejam conduzidas para monitorar a longo prazo o uso dos medicamentos anti-TNF e MMCD pela população brasileira e que os registros brasileiros de biológicos incluam dados de uso do golimumabe. É importante avaliar os benefícios de troca de anti-TNF e como os gastos com o manejo da doença podem afetar o curso da doença e o ganho em qualidade de vida e funcionalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBVIE INC. Humira. Prescribing information. Disponível em: <<https://www.humira.com/ankylosing-spondylitis/consider-humira-for-ankylosing-spondylitis-treatment>> Acesso em: 26 maio 2015.

ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **Rev Bras Estud Popul**, v. 26, n. 2, p. 263-82, 2009

ANDRADE, M. V. et al. Allocation of Initial Modality for Renal Replacement Therapy in Brazil. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 5, p. 637-44, 2010.

ANDRADE, M. V. et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. **Value in Health Regional Issues**, v. 2, n. 3, p. 405–412, 2013.

ARA, R.M.; REYNOLDS, A. V.; CONWAY, P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. **Rheumatology**, v. 46, n. 8, p. 1338-44, ago. 2007.

ARMSTRONG, N. et al. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: a NICE single technology appraisal. **Pharmacoeconomics**, v. 31, n. 5, p. 415-25, may 2013.

ASKLING, J. et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. **Ann Rheum Dis**, v. 66, n. 10, p. 1339-44, out. 2007.

AU, K. et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 5, p. 785-91, maio 2011.

AZEVEDO, V. F. et al. Concomitância de fibromialgia em pacientes com espondilite anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 50, n. 6, p. 646-54, 2010

BAETEN, D. et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? **Ann Rheum Dis**, v. 62, n. 9, p. 829-34, set. 2003.

BAKLAND, G.; GRAN, J. T.; NOSSENT, J. C. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 11, p. 1921-5, nov. 2011.

BAO, C. et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. **Rheumatology**, v. 53, n. 9, p. 1654-63, set. 2014.

BARALIAKOS, X. et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. **Arthritis Res Ther**, v. 7, n. 3, R439-44, 2005.

BARALIAKOS, X. et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. **Rheumatology**, v. 51, v. 8, p. 1378-87, ago. 2012.

BARBER, C.; LACAILE, D.; FORTIN, P. R. Systematic review of validation studies of the use of administrative data to identify serious infections. **Arthritis Care Res**, v. 65, n. 8, p. 1343-57, aug. 2013.

BARKHAM, N. et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. **Arthritis Rheum**, v. 60, n. 4, p. 946-54, abr. 2009.

BARRA, L.; POPE, J.E.; PAYNE, M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. **J Rheumatol**, v. 36, n. 7, p. 1421-8, jul. 2009.

BERNATSKY, S. et al. Consensus statements for the use of administrative health data in rheumatic disease research and surveillance. **J Rheumatol**, v. 40, n. 1, p. 66-73, jan. 2013.

BERO, L. et al. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. **PLoS Med**, v. 4, n. 6, p e184, jun. 2007.

BIGGIOGGERO, M.; FAVALLI, E. G. Ten-year drug survival of anti-TNF agents in the treatment of inflammatory arthritides. **Drug Dev Res**, v. 75, Suppl 1, p. S38-41, nov. 2014.

BOMTEMPO, C. A. S. et al. Avaliação Clínica, Laboratorial e Radiográfica de Brasileiros com Espondiloartropatias. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n.4, p. 238-245, jul./ago. 2006.

BONAFEDE M. et al. Cost per treated patient for etanercept, adalimumab, and infliximab across adult indications: a claims analysis. **Adv Ther**, v. 29, n. 3, p. 234-48, mar. 2012.a

BONAFEDE M. et al. Treatment patterns in the first year after initiating tumor necrosis factor blockers in real-world settings. **Adv Ther**, v. 29, n. 8, p. 664-74, 2012.b

BOONEN, A. et al. Direct costs of ankylosing spondylitis and its determinants: an analysis among three European countries. **Ann Rheum Dis**, v. 62, n. 8, p. 732-40, ago. 2003.

BOONEN, A. et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n. 2, p. 201-8, fev. 2006.

BOONEN, A. et al. Work status and its determinants among patients with BRAUN h ankylosing spondylitis. A systematic literature review. **J Rheumatol**, v. 28, n. 5, p.1056-62, maio 2001.

BOONEN, A. et al. Work status and productivity costs due to ankylosing spondylitis: comparison of three European countries. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 5, p. 429-437, 2002.

BOTTEMAN, M.F. et al. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. **Rheumatology**, v. 46, n. 8, p. 1320-8,

ago. 2007.

BRANDÃO, C.M. et al. Expenses of the Brazilian Ministry of Health for high-cost drugs: a demographic and clinical analysis. **Value Health**, v. 14, n. 5 Suppl 1, p. S71-S77, 2011.

BRANDT, J. et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 6, p. 1667-75, jun. 2003.

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 República Federativa do Brasil, Brasília, 28 abr 2011. Poder Executivo. Seção I.

BRASIL. Lei n. 8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, 20 set 1990. Poder Executivo. Seção I.

BRASIL. Ministério da Saúde. Blog da Saúde. Brasil vai produzir primeiro medicamento biológico 100% nacional. Disponível em: <<http://www.blog.saude.gov.br/brasil-vai-produzir-primeiro-medicamento-biologico-100-nacional/>> Acesso em: 27 fev. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. 24 jul 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 27 jul 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 44. Golimumabe para Espondilite Anquilosante. Novembro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 262 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 150p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. Glossário temático: economia da saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. – 3. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 92 p.

BRAUN, J. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 6, p. 896-904, 2011.a

BRAUN, J. et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. **Arthritis Rheum**, v. 63, n. 6, p. 1543-51, jun. 2011.b

BRAUN, J. et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. **J Rheumatol**, v. 39, n. 4, p. 836-40, abr. 2012.

BRAUN, J. et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 5, p. 661-7, may 2012.

BRAUN, J. et al. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. **Rheumatology**, v. 46, n. 6, p. 999-1004, jun. 2007.

BRAUN, J. et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 5, p. 1646-52, maio 2006.

BRAUN, J. et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. **Lancet**, v. 359, n. 9313, p. 1187-93, abr. 2002.

BRAUN, J.; SIEPER, J. Ankylosing spondylitis. **Lancet**, v. 369, n. 9570, p. 1379-90, abr. 2007.

CALIN, A. et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 63, n. 12, p. 1594-600, dez. 2004.

CALLHOFF, J. et al. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 6, p. 1241-8, jun. 2015.

CAMPOS NETO, O.H. et al. Doctors, lawyers and pharmaceutical industry on health lawsuits in Minas Gerais, Southeastern Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 46, n.5, p. 784-90, out. 2012.

CARVALHO, H.M. et al. Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 4, p. 687-95, 2012.

CARVALHO, W. S.; MAGALHÃES, S. M. S.; REIS, A. M. M. Eventos adversos a medicamentos. In: ACURCIO, F. A. **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**/Francisco de Assis Acurcio (org.). Belo Horizonte: Coopmed, 2013.

CEDAC. Canadian Expert Drug Advisory Committee. Common Drug Review. Golimumab (Simponi – Schering Plough Inc.). Indication: Ankylosing Spondylitis. March 17, 2010. Disponível em: <https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-AS_March-17-2010_e.pdf>. Acesso em: 2 jun 2015.

CHEN, J.; LIN, S.; LIU, C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. **Cochrane Database Syst Rev**. v.11, CD004800. nov. 2014.

CHEN, J.; LIU, C. s sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. **J Rheumatol**, v. 33, n. 4, p. 722-31. abr. 2006.

CHERCHIGLIA, M. L. et al. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **R. Bras. Est. Pop.**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

CHIANG, Y.C. et al. Infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept or adalimumab. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 116, n. 3, p. 319-27, out. 2014.

CHO, S. K. et al. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. **Mod Rheumatol**, v. 24, n. 4, p. 572-9, jul. 2014.

COBO-IBÁÑEZ, T. et al. Serious infections in patients with rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases exposed to anti-TNF or rituximab: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 7, p. 953-61, jul. 2014.

CURTIS, J.R. et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. **Arthritis Care Res**, v. 66, n. 7, p. 990-7, jul. 2014.

DAGFINRUD, H.; KVIEN, T. K.; HAGEN, K.B. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. **Cochrane Database Syst Ver**, v. 23, n. 1, CD002822, jan, 2008.

DAVEY-RANASINGHE, N.; DEODHAR, A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. **Curr Opin Rheumatol**, v. 25, n. 4, p. 509-16, jul. 2013.

DAVIS, J. C. et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. **Arthritis Rheum**, v. 57, n. 6, p. 1050-7, ago. 2007.

DAVIS, J. C. et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis. **Arthritis Rheum**, v. 48, n. 11, p. 3230-36, 2003.

DAVIS, J. C. et al. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. **Arthritis Rheum**, v. 53, n. 4, p. 494-501, 2005.

DEAN, L. E. et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. **Rheumatology**, v. 53, n. 4, p. 650-7, abr. 2014.

DEEKS, J. J.; HIGGINS, J. P. T.; ALTMAN, D. G. (editors). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

DIXON, W. G. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 8, p. 2368-76, ago. 2006.

DOUGADOS, M. et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. **Rheumatology**, v. 51, n. 9, p. 1687-96, sep. 2012.

DOUGADOS, M. et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 5, p. 799-804, maio 2011.

DOUGADOS, M. et al. Evaluation of the patient acceptable symptom state as an outcome measure in patients with ankylosing spondylitis: data from a randomized controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 59, n. 4, p. 553-60, abr. 2008.

DOUGADOS, M.; BAETEN, D. Spondyloarthritis. **Lancet**, v. 377, n. 9783, p. 2127-37, jun. 2011.

ESCALAS, C.; TRIJAU, S.; DOUGADOS, M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. **Rheumatology**, v. 49, n. 7, p. 1317-25, jul. 2010.

ESCUADERO-VILAPLANA, V. et al. Efficiency of adalimumab, etanercept and infliximab in ankylosing spondylitis in clinical practice. **Int J Clin Pharm**, abr. 2015. [Epub ahead of print]

EU CLINICAL TRIALS REGISTER. A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised study of etanercept in the treatment of adult patients with active, severe and advanced axial ankylosing spondylitis. Disponível em: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002748-27/results>> Acesso em: 26 jan. 2015.a

EU CLINICAL TRIALS REGISTER. Estudio piloto randomizado, doble ciego, multicéntrico a 12 semanas para evaluar el efecto de etanercept 100mg y 50mg semanales en sujetos con espondilitis anquilosante. Disponível em: <<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002349-35>> Acesso em: 26 jan. 2015.b

EU CLINICAL TRIALS REGISTER. Prevention of the progression of very early symptoms into ankylosing spondylitis: a placebo controlled trial with etanercept. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015515-40> Acesso em: 26 jan. 2015.c

EUROQOL GROUP. EQ-5D a measure of health-related quality of life developed by the EuroQol group: user guide. 7th edition. EuroQol Group; Rotterdam, The Netherlands: 2000.

FAFÁ, B. P. et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. **Clin Rheumatol**, v. 34, n. 5, p. 921-7, maio 2015.

FAUTREL, B. et al. Cost effectiveness of two therapeutic regimens of infliximab in ankylosing spondylitis: economic evaluation within a randomised controlled trial. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 2, p. 424-7, fev. 2010.

FERRAZ, M. B. et al. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. **J Rheumatol**, v. 17, p. 813–817, 1990.

FOUQUE-AUBERT, A. et al. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 10, p. 1756-61, out. 2010.

GALLOWAY, J. B. et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. **Rheumatology**, v. 50, p. 124–131, 2011.

GENSLER L. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. **Rheumatology**. 5th Edition. 2011: 9-14.

GERMANO, V. et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. **J Transl Med**, v. 22, n.12, p.77, mar. 2014.

GIARDINA, A. R. et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. **Rheumatol Int**, v. 30, p.1437–1440, 2010.

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. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 11, p. 2002-8, 2010.

GÓMEZ-REINO, J. J. Et al.. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. **Arthritis Rheum**, v. 57, n. 5, p. 756-61, jun. 2007.

GORMAN, J.D.; SACK, K.E.; DAVIS JR, J.C. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. **N Engl J Med**, v. 346, n. 18, p. 1349-56, maio 2002.

GREEN, S. et al. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. (editors), **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

GRIJALVA, C. G. et al. Initiation of tumor necrosis factor- α antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. **JAMA**, v. 306, n. 21, p. 2331-9, dez. 2011.

GUERRA JUNIOR, A. A. et al. Cyclosporine versus tacrolimus: cost-effectiveness analysis for renal transplantation in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 49, p. 1-9, 2015.

GUYATT, G.H. et al. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? **BMJ**, v. 336, p. 995-8, maio 2008.

HEIBERG, M. S. et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. **Arthritis Rheum**, v. 52. N. 8, p. 2506-12, 2005.

HIGGINS, J.P.T.; ALTMAN, D.G.; STERNE, J.A.C. (editors). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (editors). **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0** (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.

HORSMAN, J. et al. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. **Health Qual Life Outcomes**, v. 16, n. 1:54, out. 2003.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. PNS 2013: três em cada quatro brasileiros costumam buscar atendimento médico na rede pública de saúde. Disponível em: <<http://saladeimprensa.ibge.gov.br/pt/noticias?view=noticia&id=1&busca=1&idnoticia=2902>>. Acesso em: 03 jun. 2015.

IMMUNEX CORPORATION. Enbrel. Prescribing information. Disponível em: <<http://www.enbrel.com/index.jsp>> Acesso em: 26 maio 2015.

INMAN, R. D. et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. **Arthritis Rheum**, v. 58, n.11, p. 3402-12, nov. 2008.

INMAN, R. D.; MAKSYMOWYCH, W.P. A double-blind, placebo-controlled trial of low dose infliximab in ankylosing spondylitis. **J Rheumatol**, v. 37, n. 6, p.1203-10, jun. 2010.

JANSSEN BIOTECH INC. Remicade. Prescribing information. Disponível em: <<http://www.remicade.com/>> Acesso em: 26 maio 2015.a

JANSSEN BIOTECH INC. Simponi. Prescribing information. Disponível em: <<http://www.simponi.com/>> Acesso em: 26 maio 2015.b

JOIS, R.N. et al. Low-dose infliximab treatment for ankylosing spondylitis--clinically and cost-effective. **Rheumatology**, v. 45, n. 12, p. 1566-9, dez. 2006.

KAY, J. et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 74, p. 538-546, 2015.

KEAT, A. et al. BSR Guidelines for prescribing TNF alpha Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. **Rheumatology**, v. 44, n. 939-47, 2005.

KIRCHHOFF, T.D. et al. Cost-effectiveness of TNF- α inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 12, n. 3, p. 307-17, jun. 2012.

KJAERGARD, L.L.; ALS-NIELSEN, B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. **BMJ**, v.325, p. 249, 2002.

KOBELT, G, ANDLIN-SOBOCKI, P.; MAKSYMOWYCH, W. P. Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Canada. **J Rheumatol**, v. 33, n. 2, p. 289-95, fev. 2006.a

KOBELT, G, ANDLIN-SOBOCKI, P.; MAKSYMOWYCH, W. P. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. **J Rheumatol**, v. 33, n. 4, p. 732-40, abr. 2006.b

KOBELT, G, et al. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 23, n. 3, p. 368-75, 2007.

KOBELT, G, et al. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). **Rheumatology**, v. 43, n. 9, p. 1158-66, set. 2004.

KOBELT, G, et al. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. **Scand J Rheumatol**, v. 37, n. 1, p. 62-71, jan./fev. 2008.

KOHEM, C. L.; BORTOLUZZO, A. B; GONÇALVES, C. R. Perfil do uso de drogas modificadoras de doença no Registro Brasileiro de Espondiloartrites. **Rev. Bras. Reumatol**. v.54 n.1, jan./fev. 2014.

KONTTINEN, L. et al. Anti-TNF therapy in the treatment of ankylosing spondylitis: the Finnish experience. **Clin Rheumatol**, v. 26, p. 1693-700, 2007.

LACY, C. F et al. **Drug information handbook**. 15 ed. Hudson: Lexi-Comp, Inc., American Pharmaceutical Association, 2007. 2029p.

LAMBERT, R. G. et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Arthritis Rheum**, v. 56, n. 12. P. 4005-14, dez. 2007.

LANDEWÉ, R. et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind

randomised placebo-controlled Phase 3 study. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 1, p.39-47, jan. 2014.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-174, 1977;

LEEB, B.F. et al. The use of tumour necrosis factor alpha-blockers in daily routine. An Austrian consensus project. **Clin Rheumatol**, v. 29, n. 2, p. 167-74, fev. 2010.

LEHTINEN, K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 52, n. 3, p. 174–176, mar. 1993.

LEXCHIN, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. **BMJ**, v. 326, p.1167, 2003.

LIBERATI, A. et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, jul. 2009.

LIE, E. et al. First-time prescriptions of biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis 2002-2011: data from the NOR-DMARD register. **Ann Rheum Dis**, v. 73, n. 10, p. 1905-6, 2014.

LORD, P.A. et al. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology**, v. 49, n. 3, p. 563-70, 2010.

MACHADO, J.; MONCADA, J. C.; PINEDA R. Perfil de utilización de los anti-factor de necrosis tumoral en pacientes de Colombia. **Biomédica**, v. 31, p. 250-7, 2011

MACHADO, N.P. et al. The skin tissue is adversely affected by TNF-alpha blockers in patients with chronic inflammatory arthritis: a 5-year prospective analysis. **Clinics**, v. 68, n. 9, p. 1189-96, 2013.

MAKSYMOWYCH, W.P. et al. Efficacy of adalimumab in active ankylosing spondylitis (AS) – results of the Canadian AS study. **Arthritis Rheum**, v. 52, p.505, 2005.

MAKSYMOWYCH, W.P. et al. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. **J Rheumatol**, v. 37, n. 8, p. 1728-34, ago. 2010.

MARZO-ORTEGA, H. et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. **Ann Rheum Dis**, v. 64, n. 11, p. 1568-75, nov. 2005.

MCLEOD, C. et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 11, n. 28, 2007.

MIGLIORE, A. et al. Indirect comparison between subcutaneous biologic agents in ankylosing spondylitis. **Clin Drug Investig**, v. 35, n. 1, p. 23-9, jan. 2015.

MIGOWSKI, A. et al. Seven years of use of implantable cardioverter-defibrillator therapies: a nationwide population-based assessment of their effectiveness in real clinical settings. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 15, n. 1, p. 22, mar. 2015.

MOOTS, R.J.; NAISBETT-GROET, B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. **Rheumatology**, v. 51, n. 12, p. 2252-61, 2012.

MOULD-QUEVEDO, J. et al. El costo de las principales enfermedades reumáticas inflamatorias desde la perspectiva del paciente en México. **Gac Méd Méx**, v. 144, n. 3, 2008.

NAVARRO-MILLÁN, I.; SATTUI, SE.; CURTIS, JR. Systematic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. **Clin Ther**, v. 35, n. 11, p. 1850-61, 2013.

NELL-DUXNEUNER, V. et al. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 - a retrospective analysis. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 50, n. 12, p. 867-72, 2012.

NEOVIUS, M. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 2, p. 354-60, fev. 2015.

NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. NICE technology appraisal guidance 143. May 2008. Disponível em <guidance.nice.org.uk/ta143>. Acesso em 28 maio 2015.

NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. NICE technology appraisal guidance 233. August 2011. (Revisado em 2010). Disponível em <www.nice.org.uk/guidance/TA233>. Acesso em 28 maio 2015.

OGALE, S.; HITRAYA, E.; HENK, H. J. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 19, n. 12, p. 204, 2011.

PALLA, I. et al. A systematic literature review of the economic impact of ankylosing spondylitis. **Clin Exp Rheumatol**, v. 30, n.4 Suppl 73, p. S136-41, jul./ago. 2012.

PÉREZ-SOLA, M.J. et al. Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. **Med Clin**, v. 137, n. 12, p. 533-40, nov. 2011.

PUTTER, H.; FIOCCO, M.; GESKUS, R. B. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. **Stat Med**, v. 26, n. 11, p. 2389-430, maio 2007.

QUAN, H. et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. **Med Care**, v. 43, n. 11, p. 1130-9, nov. 2005.

QUAN, H. et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. **Am J Epidemiol**, v. 173, n. 6, p. 676-82, mar. 2011.

QUEIROZ, O. V. et al. A construção da Base Nacional de Dados em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: relacionamento dos registros de óbitos pelo subsistema de Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (Apac/SIA/SUS) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) - Brasil, 2000-2004. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 18, n. 2, jun. 2009.

REVICKI, D.A. et al. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). **J Rheumatol**, v. 35, n. 7, p. 1346-53, jul. 2008.

RIBEIRO et al. Exercício físico no tratamento da espondilite anquilosante: uma revisão sistemática. **Acta Reum Port**, v. 32, p.129-137, 2007.

RIEMSMA, R. et al. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. Southampton: NETSCC; 2012. Disponível em: <http://www.nets.nih.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0005/96494/STARReport-08-205-01.pdf>. Acesso em: 2 jun 2015.

ROCHA, J. S. Y.; SIMOES, B. J. G. Estudo da assistência hospitalar pública e privada em bases populacionais, 1986-1996. **Rev. Saúde Pública**, v. 33, n. 1, p. 44-54, feb. 1999.

RUDWALEIT, M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: Hochberg MC, SILMAN, A.J.; SMOLEN, J.S. et al. **Rheumatology**. 5th Edition. 2011: 3-8.

SALAFFI, F. et al. Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. **Rheumatol Int**, v. 34, n. 8, p. 1103-10, ago. 2014.

SALAS, J. M.; GOMÁRIZ M. E.; COLLANTES E. Meta-analysis of efficacy of anti-TNF alpha therapy in ankylosing spondylitis patients. **Reumatol Clin**, v. 3, n. 5, p. 204-12, set. 2007.

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

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. Registro Iberoamericano de Espondiloartritis (RESPONDIA): Brasil. Informe del Registro Brasileño de Espondiloartritis. **Reumatol Clin**, v. 4, p. 30-5, 2008.

SANTERRE, R. E.; NEUN, S. P. **Health Economics. Theory, Insights, and Industry Studies**. 5 ed. Mason: South-Western, Cengage Learning, 2009. 605p.

SASIENI, P. 2005. Cox Regression Model. **Encyclopedia of Biostatistics**. 2.

SCHABERT, V. F. et. al. Costs of tumor necrosis factor blockers per treated patient using real-world drug data in a managed care population. **J Manag Care Pharm**, v. 19, n. 8, p. 621-30, out. 2013.

SCHNEEWEISS, S.; AVORN, J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. **J Clin Epidemiol**, v. 58, n. 4, p. 323-37, abr. 2005.

SHINJO, S. K.; GONÇALVES, R.; GONÇALVES, C. R. Medidas de avaliação clínica em pacientes com espondilite anquilosante: revisão da literatura. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, n. 5, p. 340-346, set./out. 2006.

SIEPER, J. et. al. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. **Arthritis Rheumatol**, v. 67, n. 3, p. 668-77, mar. 2015.

SIEPER, J. Management of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. **Rheumatology**. 5th Edition. 2011: 37-57.

SINGH, J. A. et. al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. **Cochrane Database Syst Ver**, v. 16, n. 2, CD008794, fev. 2011,

SMITH MD. **Custo em saúde, qualidade e desfechos: o livro de termos da ISPOR**. São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos; 2009.

STOLWIJK, C. et. al. Epidemiology of spondyloarthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 38, n. 3, p. 441-76, ago. 2012.

STRANGFELD, A. et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? **Ann Rheum Dis**, v. 70, n. 11, p. 1914-20, nov. 2011.

STRICKER, B. H.; STIJNEN, T. Analysis of individual drug use as a time-varying determinant of exposure in prospective population-based cohort studies. **Eur J Epidemiol**, v. 25, n. 4, p. 245-51, apr. 2010;

STRÖMBECK, B. et. al. Cost of illness from the public payers' perspective in patients with ankylosing spondylitis in rheumatological care. **J Rheumatol**, v. 37, n. 11, p. 2348-55, nov. 2010.

TAKAHASHI, Y.; NISHIDA, Y.; ASAI, S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 68, n. 2, p. 123-9, feb. 2012.

TITTON, D. C. et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. **Rev. Bras. Reumatol**, v.51, n.2, p. 152-160, 2011.

TORRES, T .M.; FERRAZ, M. B.; CICONELLI, R. M. Resource utilisation and cost of ankylosing spondylitis in Brazil. **Clin Exp Rheumatol**, v.28, n.4, p.490-7, jul./ago. 2010.

TORRES, T. M.; CICONELLI, R. M. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, supl.1, p. 52-59, 2006.

TRASK, L. Chapter 1. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro, J. T. et al. eds. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**, 8e. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.

VAN DARTEL, S. A. et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. **Ann Rheum Dis**, v. 72, n. 6, p. 895-900, jun. 2013.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. **Ann Rheum Dis**, v. 68, n. 6, p. 922-9, jun. 2009.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 7, p. 2136-46, jul. 2006.a

VAN DER HEIJDE, D. et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). **Arthritis Rheum**, v. 52, n. 2, p. 582-91, fev. 2005.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, v. 65, n. 12, p. 1572-7, dez. 2006.b

VAN DER HEIJDE, D. et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v. 55, n. 4, p. 569-74, ago. 2006.c

VAN DER HEIJDE, D. et al. Rates of serious infections, opportunistic infections, inflammatory bowel disease, and malignancies in subjects receiving etanercept vs. controls from clinical trials in ankylosing spondylitis: a pooled analysis. **Scand J Rheumatol**, v. 43, n. 1, p. 49-53, 2014.

VAN DER LINDEN, S.; VALKENBURG, H.A.; CATS, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. **Arthritis Rheum**, v. 27, p. 361-8, 1984.

VAN DER WEIJDEN, M.A. et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 11, p. 1529-35, nov. 2012.

WALLIS, D. et al. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. **Rheumatology**, v. 54, n. 1, p. 152-6, jan. 2015.

WARD, M. M. Functional disability predicts total costs in patients with ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum**, v. 46, n. 1, p.223-31, jan. 2002.

WESTERVELD, L. A.; VERLAAN, J. J.; ONER, F.C. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications. **Eur Spine J**, v. 18, n. 2, p. 145-56, fev. 2009.

WHO. World Health Organization. Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE). Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/ Acesso em: 17 julho 2015.

WILLIS, C. D. et al. Monitoring drug safety with registries: useful components of postmarketing pharmacovigilance systems. **J Clin Epidemiol**, v. 65, n. 2, p. 121-5, feb. 2012.

WOODROFFE, R. et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. **Health Technol Assess**, v. 9, n. 21, 2005.

Análise de custo-efetividade do tratamento da espondilite anquilosante com anticorpos monoclonais.

1. Introdução

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica com início no adulto jovem e que afeta a coluna vertebral podendo evoluir com rigidez e limitação funcional. Acomete preferencialmente indivíduos do sexo masculino, de cor branca e aqueles com o antígeno de histocompatibilidade HLAB27 positivo (BARROS *et al*, 2007).

O tratamento contempla fisioterapia e farmacoterapia com antiinflamatórios não esteroidais, corticosteróides e os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sulfasalazina, metotrexato e leflunomida. Nos casos em que a doença apresenta-se com alta atividade, são indicados os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF) adalimumabe, infliximabe e etanercepte. Rituximabe e abatacepte também são utilizados, porém estudos com esses medicamentos são mais escassos (BARROS *et al*, 2007; BRAUN, 2011).

Sulfasalazina, metotrexato, adalimumabe, infliximabe e etanercepte estão disponíveis no Sistema Único de Saúde no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CE-AF). Os agentes monoclonais foram incluídos para o tratamento da EA pela Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009 (em vigor desde março de 2010) (BRASIL, 2009).

Estudos mostram que a incapacidade gerada pela EA representa boa parte dos gastos com seu manejo. O tratamento representa cerca de 10% dos custos diretos, mas quando os agentes anti-TNF são incorporados há um aumento para 60% (MCLEOD *et al*, 2007). Isso evidencia a necessidade de avaliar os benefícios trazidos pelas novas alternativas na qualidade de vida dos pacientes frente ao aumento dos custos. A análise de custo-efetividade gera subsídios para a tomada de decisão do gestor de saúde, bem como na prática clínica.

2. Objetivo geral

Realizar uma análise epidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com adalimumabe, infliximabe, etanercepte e rituximabe.

2.1 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática e metanálise da eficácia e segurança do tratamento da EA por adalimumabe, infliximabe, etanercepte e rituximabe.
- Realizar uma análise de efetividade do uso de adalimumabe, infliximabe e etanercepte no tratamento da EA por pacientes atendidos pelo CE-AF em Minas Gerais.
- Avaliar o perfil epidemiológico dos portadores de EA e dos gastos do CE-AF referente ao tratamento da EA com adalimumabe, infliximabe e etanercepte no período de março de 2010 a fevereiro de 2011, em Minas Gerais.
- Realizar uma análise de custo-efetividade do adalimumabe, infliximabe e etanercepte no tratamento da EA.

3. Proposta metodológica

A revisão sistemática será realizada conforme manual da Cochrane para revisões sistemáticas (HIGGINS; GREEN, 2011) com a busca de artigos nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Cochrane Controlled Trials Databases. Serão incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que comparem os anti-TNF com os MMCD na terapia da EA.

Os desfechos de interesse a serem investigados são: resposta ao tratamento (Assessment in Ankylosing Spondylitis - ASAS), atividade da doença (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI), capacidade funcional (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - BASFI), qualidade de vida e eventos adversos (MCLEOD, 2007).

Os dados da revisão sistemática serão tabulados no *software* Review Manager 5.1 para a realização da metanálise. Para as variáveis dicotômicas será apresentado o risco relativo (RR) e para as variáveis contínuas, a diferença de médias ponderadas (com intervalo de confiança de 95%). Em seguida, será realizada análise de sensibilidade para avaliar o grau de confiança dos resultados.

Para a análise de efetividade será estabelecida uma coorte prospectiva de pacientes portadores de EA em tratamento com os anticorpos monoclonais infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Será realizado acompanhamento de pacientes em início de tratamento nas farmácias de dispensação de medicamentos de alto custo das Gerências Regionais de Saúde de Belo Horizonte, Juiz de Fora, Uberlândia e Uberaba. Serão usadas as escalas BASDAI para avaliação dos resultados clínicos e HAQ (Health Assessment Questionary) para qualidade de vida, ambas validadas para o português (SAMPAIO-BARROS, 2007; PEREIRA, 2006), além de relatos de reações adversas. O acompanhamento ocorrerá durante 16 meses com avaliações a cada 4 meses.

Para a construção do perfil epidemiológico dos portadores de EA e dos gastos referentes aos tratamentos disponibilizados pelo CE-AF em Minas Gerais será observada uma coorte histórica dos pacientes usuários do SUS, no período de março de 2010 a fevereiro de 2011. A coorte será obtida por meio da técnica de relacionamento determinístico/probabilístico aplicada aos bancos de dados APAC/SIA/SUS e SIH/SUS (CHERCHIGLIA *et al*, 2007). Para cada paciente será construída sua trajetória no sistema com os seguintes dados: sexo, idade, município de residência, mês de início do tratamento (definido como a primeira dispensação), esquemas terapêuticos, internações hospitalares (motivo da internação e procedimentos executados) e gastos ambulatoriais e hospitalares no SUS. Modelos de regressão linear simples e múltipla serão empregados para analisar possíveis associações entre o gasto médio mensal individual e variáveis independentes.

Nas duas coortes serão comparados três regimes de tratamento: MMCD, MMCD + agente anti-TNF e agente anti-TNF em monoterapia.

A análise farmacoeconômica será realizada segundo a perspectiva do Sistema Único de Saúde e limitada aos custos diretos da atenção. Será desenvolvido um modelo analítico de decisão, utilizando o *software* TreeAge, para estimar o custo incremental, a efetividade incremental e, por fim, a razão custo-efetividade incremental. Dados de custos serão obtidos a partir da coorte histórica e resultados clínicos, da coorte prospectiva podendo ser complementados pela literatura. Serão realizadas as comparações: adalimumabe *versus* MMCD; infliximabe *versus* MMCD; etanercepte *versus* MMCD. Análise de sensibilidade será conduzida para garantir a solidez dos resultados (SECOLI *et al*, 2005).

4. Viabilidade

Esse trabalho integra o projeto “Avaliação epidemiológica dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais” com financiamento do CNPq e do Ministério da Saúde. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE 0069.0.203.000-11) e está em fase de análise.

A tabela abaixo apresenta o cronograma de atividades.

Atividades	2011		2012				2013				2014				2015	
	3° Tri	4° Tri	1° Tri	2° Tri	3° Tri	4° Tri	1° Tri	2° Tri	3° Tri	4° Tri	1° Tri	2° Tri	3° Tri	4° Tri	1° Tri	2° Tri
Revisão																
Elaboração do projeto																
Revisão sistemática e metanálise																
Coorte prospectiva																
Coorte prospectiva: análise dos dados																
Qualificação																
Coorte histórica: construção do banco de dados																
Coorte histórica: descrição e análise dos dados																
Análise farmacoeconômica: modelo de decisão																
Análise farmacoeconômica: análise dos dados																
Redação da tese e dos artigos																
Defesa da tese																

5. Referências bibliográficas

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

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 2981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília, 2009.

BRAUN, J.; VAN DEN BERG, R.; BARALIAKOS, X. *et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**, Londres, v.70, p.896–904, 2011.

CHERCHIGLIA, M. L.; GUERRA JÚNIOR, A. A.; ANDRADE, E. I. G. *et al.* A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinísticoprobabilístico. **R. Bras. Est. Pop.**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

HIGGINS, J.P.T.; GREEN, S. (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. Acesso em 02 de maio 2011.

MCLEOD, C; BAGUST, A, BOLAND, A. *et al.* Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess**, v. 11, n. 28, 2007.

PEREIRA, Ivânio Alves. **Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-
imunidade humoral**. 2006. 1967 f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, 2006.

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

SECOLI, S. R.; PADILHA, K. G.; LITVOC, J. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10 (Sup), p. 287-296, 2005.

Embase – 09/07/2012

'infliximab'/exp OR 'avakine'/exp OR 'remicade'/exp OR 'revellex'/exp OR 'etanercept'/exp OR 'enbrel'/exp OR 'recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'/exp OR 'tnr001'/exp OR 'tnr001'/exp OR 'tumor necrosis factor receptor fc fusion protein'/exp OR 'adalimumab'/exp OR 'humira'/exp OR 'monoclonal antibody d2e7'/exp OR 'trudexa'/exp OR 'golimumab'/exp OR 'cnto 148'/exp OR 'cnto148'/exp OR 'simponi'/exp OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab' OR 'cdp 870'/exp OR 'cdp870'/exp OR 'cimzia'/exp OR 'pegylated tumor necrosis factor alpha antibody fab fragment'/exp OR 'pha 738144'/exp OR 'pha738144'/exp AND [embase]/lim AND [<1966-2012]/py AND 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylopoietic spondylarthritis'/exp OR 'ankylopoietic spondylitis'/exp OR 'ankylosing spine'/exp OR 'ankylosing spondilitis'/exp OR 'ankylosing spondylarthritis'/exp OR 'ankylosing spondylarthrosis'/exp OR 'ankylosis spondylitis'/exp OR 'ankylosis spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylarthritis'/exp OR 'ankylosing spondylarthrosis'/exp OR 'ankylosis spondylitis'/exp OR 'ankylosis spondylitis'/exp OR 'bechterew disease'/exp OR 'bekhterev disease'/exp OR 'morbus bechterew'/exp OR 'spinal ankylosis'/exp OR 'spine ankylosis'/exp OR 'spondylarthritis ankylopoietica'/exp OR 'spondylarthritis ankylosans'/exp OR 'spondylarthrosis ankylopoietica'/exp OR 'spondylitis ankylopoietica'/exp OR 'spondylitis ankylopoietica'/exp OR 'spondylitis, ankylosing'/exp OR 'spondyloarthritis ankylopoietica'/exp OR 'vertebral ankylosis'/exp AND [embase]/lim AND [<1966-2012]/py AND 'cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized'/exp OR 'randomised controlled trial'/exp OR 'trial, randomized controlled'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized' OR 'randomly' AND [embase]/lim AND [<1966-2012]/py

Medline - via Pubmed – 09/07/2012

((((((((((((((golimumab[Supplementary Concept]) OR golimumab) OR Simponi) OR certolizumab pegol[Supplementary Concept]) OR certolizumab pegol) OR certolizumab) OR CDP870) OR CDP 870) OR Cimzia) OR UCB Pharma brand of certolizumab pegol)) OR (((((((((((((((((((Essex brand of infliximab) OR Centocor brand of infliximab) OR brand of infliximab) OR Schering-Plough brand of infliximab) OR Remicade) OR MAb cA2) OR monoclonal antibody cA2) OR infliximab) OR infliximab[Supplementary Concept]) OR TNFR-Fc fusion protein) OR etanercept) OR Immunex brand of etanercept) OR Wyeth brand of etanercept) OR Enbrel) OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR TNR-001) OR TNR 001) OR TNT receptor fusion protein) OR TNTR-Fc) OR TNFR-Fc fusion protein[Supplementary Concept]) OR Abbott brand of adalimumab) OR Humira) OR D2E7 antibody) OR adalimumab) OR adalimumab[Supplementary Concept])) AND (((((((((((((((((((Marie Struempell Disease) OR Marie-Struempell Disease) OR Ankylosing Spondylitis) OR Spondylarthritis, Ankylosing) OR Spondylarthritides, Ankylosing) OR Ankylosing Spondylarthritides) OR Ankylosing Spondylarthritis) OR Spondylarthritis Ankylopoietica) OR Spondylitis, Rheumatoid) OR Rheumatoid Spondylitis) OR Spondyloarthritis, Ankylosing) OR Spondyloarthritides, Ankylosing) OR Ankylosing Spondyloarthritides) OR Bechterews Disease) OR Bechterew's Disease) OR Bechterew Disease) OR Spondylitis Ankylosing) OR Spondylitis, Ankylosing) OR Spondylitis, Ankylosing[MeSH Terms])) AND (((((((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab])))) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) OR ("Cohort Studies"[Mesh])) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]))

Cochrane Controlled Trials Register – 09/07/2012

ID	Search
#1	golimumab
#2	simponi
#3	'certolizumab pegol'
#4	certolizumab
#5	cimzia
#6	cdp 870
#7	cdp870
#8	MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees
#9	ankylosing spondylitis
#10	#8 or #9
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#12	#10 and #11 in Trials

Lilacs – 09/07/2012

((Espondilite) OR (Espondilitis) OR (Spondylitis) OR (Ex C01.539.160.762) OR (Ex C05.116.165.762) OR (Ex C05.116.900.853) OR (Espondilite Anquilosante) OR (Espondilitis Anquilosante) OR (Spondylitis, Ankylosing) OR (Ankylosing Spondylitis) OR (Bechterew Disease) OR (Marie-Struempell Disease) OR (Spondylarthritis) OR (Ankylopoietica) OR (Ex C05.116.900.853.625.800.850) OR (Ex C05.550.069.680) OR (Ex C05.550.114.865.800.850)) AND ((Anticorpo\$ Monoclonal\$) OR (monoclonal antibody cA2) OR (MAb cA2) OR (Infliximab\$) OR (Essex brand of infliximab\$) OR (Centocor brand of infliximab\$) OR (Schering brand of infliximab\$) OR (Schering-Plough brand of infliximab\$) OR (Remicade) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximab\$) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fusion protein) OR (TNTR-Fc) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab) OR (golimumab) OR (Simponi) OR (certolizumab pegol) OR (certolizumab OR CDP870 OR CDP 870 OR Cimzia)) AND NOT ((Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)))

Anexo A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa

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

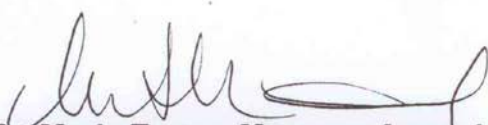
Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

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

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de maio de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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



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



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

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

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

DECISÃO

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

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

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

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Anexo B – Caderno de questionários da coorte prospectiva

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

DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

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

Nome do Paciente*									
Endereço									
Número/Complemento									
Bairro									
Cidade									
CEP									
Estado									
Telefone 1									
Telefone 2									
CPF									
Nome Mãe									
1-Sexo*	<input type="checkbox"/> 1-feminino <input checked="" type="checkbox"/> 2-masculino <input type="checkbox"/> 9-IGN								
2-Data Nascimento	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> <td style="width: 25px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
3-Raça	<input type="checkbox"/> 1-Branca <input checked="" type="checkbox"/> 2-Preta <input type="checkbox"/> 3-Parda <input type="checkbox"/> 4-Amarela <input checked="" type="checkbox"/> 5-Indígena <input type="checkbox"/> 6-Outros <input type="checkbox"/> 9-IGN								
4-GRS	<input type="checkbox"/> 1-Belo Horizonte <input checked="" type="checkbox"/> 2-Bez de Fora <input type="checkbox"/> 3-Beraba <input type="checkbox"/> 4-Berlândia <input checked="" type="checkbox"/> 5-Marginha								
5-Doença Reumática	<input type="checkbox"/> 1-Artrite reumatóide <input checked="" type="checkbox"/> 2-Artrite psoriática <input checked="" type="checkbox"/> 3-Espondilite Anquilosante								
6-Estado civil	<input type="checkbox"/> 1-solteiro <input checked="" type="checkbox"/> 2-casado <input type="checkbox"/> 3-casado, amasiado <input type="checkbox"/> 4-separado <input checked="" type="checkbox"/> 5-divorciado <input type="checkbox"/> 6-viúvo <input type="checkbox"/> 7-outros <input type="checkbox"/> 9-IGN								
7-Escolaridade	<input type="checkbox"/> 101- analfabeto <input type="checkbox"/> 102-primário incompleto <input type="checkbox"/> 103-primário completo <input type="checkbox"/> 104-ginasial incompleto <input checked="" type="checkbox"/> 105-ginasial completo <input type="checkbox"/> 106-colegial incompleto <input checked="" type="checkbox"/> 107-colegial completo <input type="checkbox"/> 108-superior incompleto <input checked="" type="checkbox"/> 109-superior completo <input type="checkbox"/> 9-IGN								
8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?	<input type="checkbox"/> 1-Sim <input checked="" type="checkbox"/> 2-Não Se a resposta for “sim” registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10. Se a resposta for “não” especifique o motivo da não participação.								
9-Por que o entrevistado não quis participar?	<input type="checkbox"/> 8-NA Especificar:								

VISITA

r

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

Entrevistador

11-Nome completo

Dados da doença

12-Tempo da doença em meses

13-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

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

24 Comorbidades

24A-AIDS	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24B-Demência	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24C-Depressão	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24D-Diabetes com complicação	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24E-Diabetes sem complicação	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24H-Doença crônica do fígado e cirrose	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24I-Doença diverticular intestinal	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24J-Doença pulmonar crônica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24K-Doença vascular periférica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24L-Hemiplegia ou paraplegia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24M-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24N-Infarto agudo do miocárdio	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24O-Infecção crônica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24P-Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24Q-Insuficiência coronariana	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24R-Insuficiência renal crônica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24S-Neoplasia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24T-Obesidade	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24U-Osteoporose	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24V-Úlcera	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24W-Outros	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> IC9N
24X-Especificar:			<input type="checkbox"/> 8-NA

25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0
Sem
atividade

10
Atividade
máxima

Aval (0-10)

25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0
Sem
atividade

10
Atividade
máxima

Aval (0-10)

25E-Escala de dor

0
Sem dor

10
Pior dor
possível

Aval (0-10)

26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

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

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

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

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

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

28-EQ-5D

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

28A-Mobilidade

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

28B-Cuidados Pessoais

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

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

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

28D- Dor/Mal Estar

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

28E-Ansiedade/Depressão

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

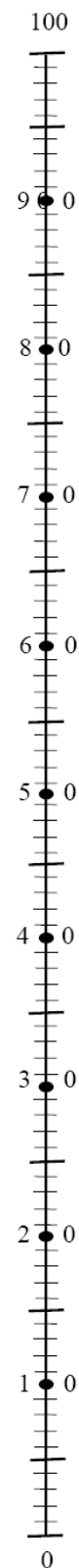
28F-

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

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

O seu estado
de saúde hoje

O melhor estado de
saúde imaginável



O pior estado de
saúde imaginável

VISTA

2

30-Data da visita 2

2 0

Entrevistador

31-Nome completo

32-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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

33-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

 falha primária
IGN falha secundária efeitos adversos NA

34-Eventos adversos

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

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

35-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

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

35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

35E-Escala de dor

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

36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

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

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

36B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

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

36C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

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

36D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

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

36E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

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

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

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

36G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

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

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

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

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

- 37V1-Higiene
 237V2-Pegar e abrir objetos
- 37V3-Alcançar objetos
 237V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

38-EQ-5D

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

38A-Mobilidade

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

38B-Cuidados Pessoais

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

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

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

38D- Dor/Mal Estar

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

38E-Ansiedade/Depressão

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

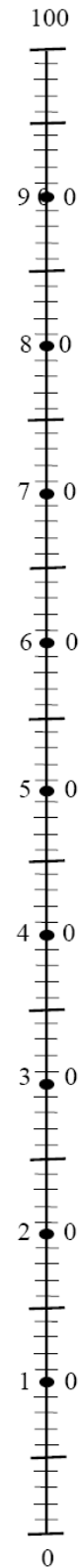
38F-

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

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

O seu estado
de saúde hoje

O melhor estado de
saúde imaginável



O pior estado de
saúde imaginável

VISTA

3

40-Data da visita 3

2 0

Entrevistador

41-Nome completo

42-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

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

43-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

 1-falha primária
IGN 2-falha secundária 3-efeitos adversos 4-NA

44- Eventos adversos

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

44AE-Hipotensão	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AH-Infecção fúngica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AI-Infecção urinária	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AK-Leucopenia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AL-Linfopenia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AM-Linfoma	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AO-Morte	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 9-IGN
44AP-Náusea	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AQ-Osteoporose	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AR-Pancreatite	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AS-Peritonite	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AT-Pielonefrite	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AU-Plaquetopenia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AW-Prurido	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AX-Rash cutâneo	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AY-Reação no local de aplicação	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44AZ-Rinite alérgica	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44BA-Septicemia	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 9-IGN
44BB-Tuberculose	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44BD-Urticária	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44BE-Outros	<input type="checkbox"/> 1-sim	<input type="checkbox"/> 1-2	<input type="checkbox"/> 1-3
44BF-Especificar:			<input type="checkbox"/> 8-NA

45-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

45C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

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

45D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

45E-Escala de dor

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

46-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

46G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

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

47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

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

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

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

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

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

48-EQ-5D

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

48A-Mobilidade

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

48B-Cuidados Pessoais

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

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

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

48D- Dor/Mal Estar

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

48E-Ansiedade/Depressão

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

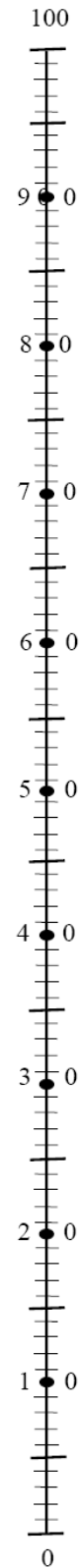
48F-

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

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

O seu estado
de saúde hoje

O melhor estado de
saúde imaginável



O pior estado de
saúde imaginável

ANEXO

I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

CONSENTIMENTO

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

Assinatura do paciente

Data: ___/___/___

Assinatura do pesquisador

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

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

Anexo C - Aprovação no exame de qualificação



FACULDADE DE MEDICINA CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpq@medicina.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a doutoranda Marina Amaral de Ávila Machado.

Aos dezesseis dias do mês de maio de dois mil e treze, convocada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Epidemiologia compareceu a doutoranda **Marina Amaral de Ávila Machado** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de tese intitulado: **“AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE COM OS BLOQUEADORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF)”**, perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Francisco de Assis Acurcio/orientador – UFMG, Giacomino Balbinotto Neto – UFRGS, Carla Jorge Machado – UFMG, Gilda Aparecida Ferreira – UFMG. A sessão iniciou-se às 09h00, na sala 507, 5º andar da Faculdade de Medicina, com a presença dos professores acima citados. Após a exposição da candidata, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral, do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade da Proposta de Tese. Após a arguição, a Comissão Examinadora considerou a aluna APTA a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 16 de maio de 2013.

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof. Giacomino Balbinotto Neto

Profa. Carla Jorge Machado

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Ada Ávila Assunção/Coordenadora

Profa. Ada Ávila Assunção
Coord. do PG em Saúde Pública
Faculdade de Medicina / UFMG

Para uso da banca: