

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

BRUNA ASSIS VIANA

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES ANTI-TNF  
UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM  
MINAS GERAIS

BELO HORIZONTE

2016

BRUNA ASSIS VIANA

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS AGENTES ANTI-TNF UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM MINAS GERAIS

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

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Juliana Alvares

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Alessandra Maciel Almeida

BELO HORIZONTE

2016

V614a Viana, Bruna Assis.  
Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais / Bruna Assis Viana. – 2016.  
121 f. : il.

Orientadora: Juliana Alvares.  
Coorientadora: Alessandra Maciel Almeida.

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

1. Artrite reumatoide – Teses. 2. Agentes anti-reumáticos – Teses. 3. Fator de necrose de tumor – Teses. 4. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Alvares, Juliana. II. Almeida, Alessandra Maciel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.723



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

UFMG

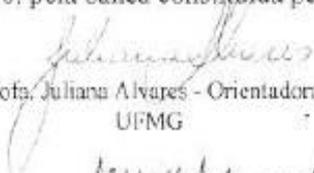
## FOLHA DE APROVAÇÃO

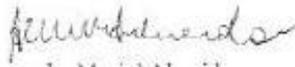
**Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais**

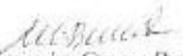
### BRUNA ASSIS VIANA

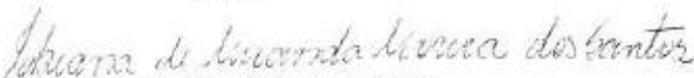
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 04 de agosto de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Juliana Alves - Orientadora  
UFMG

  
Prof. Alessandra Maciel Almeida  
FCMMG

  
Prof. Maria das Graças Braga Ceccato  
UFMG

  
Prof. Fabiana de Miranda Moura dos Santos  
UFMG

Belo Horizonte, 4 de agosto de 2016.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por sempre me conduzir ao caminho certo e por me amparar nos momentos mais difíceis;

Ao meu pai, por ter deixado em minha vida o exemplo de força e dignidade! Tenho certeza que seu amor foi a base desta conquista;

À minha mãe, meu porto seguro! Você sempre me proporcionou as melhores oportunidades, e por isso cheguei até aqui! Ao meu irmão, agradeço o carinho e cumplicidade;

Ao Jonathan, por me fazer acreditar neste sonho e por tornar o pouco tempo livre em momentos especiais! Obrigada pelo amor e pela enorme paciência;

Às minhas orientadoras Juliana Alvares e Alessandra Maciel, pela acolhida e confiança. Agradeço também pela assistência e pelas contribuições imprescindíveis durante todo esse período. Foi muito bom trabalhar com vocês!

Às professoras, Adriana Kakehasi e Micheline Rosa, pelas sugestões apresentadas na banca de qualificação;

À Jéssica Barreto, pelo exemplo de pessoa e profissional!. Você desde o primeiro dia esteve ao meu lado e se tornou uma grande amiga! Agradeço por cada segundo dispensado para a concretização deste trabalho;

Aos integrantes do projeto “Avaliação da efetividade e segurança dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante” pela dedicação e experiências compartilhadas. Em especial agradeço ao Haliton, Flávia, Isabela, Luiza e Michael.

Às amigas Lays Marra, Bruna Ascef, Nara Pereira, Isabela Diniz e Clarisse Melo pelos bons momentos, conselhos e apoio;

Aos pacientes que participaram deste estudo, pois apesar da condição fragilizada, não mediram esforços para colaborar com a realização do mesmo.

## RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica e progressiva que leva a deformidade e destruição das articulações. Por ser uma doença crônica, a AR necessita de tratamento por tempo prolongado, acarretando custos elevados para o Sistema Único de Saúde (SUS). O tratamento medicamentoso inclui utilização de agentes biológicos, como os anti-TNF, que são indicados para pacientes que apresentaram falha terapêutica ao tratamento com Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos (MMCDs). O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade e a segurança dos agentes anti-TNF, usados no tratamento da artrite reumatoide disponibilizados pelo SUS por meio da Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os pacientes foram acompanhados por 18 meses, através de entrevista na primeira dispensação do medicamento e em seguida, a cada seis meses. A coorte foi constituída por 51 pacientes com AR, em sua maioria do sexo feminino e com tempo médio de duração da doença de 10,11 anos. Cerca de 65% (n= 33) dos pacientes iniciaram o estudo com o uso de adalimumabe, enquanto 19,6% (n= 10) utilizavam etanercepte, 13,7% (n= 7) golimumabe e 2,0% (n= 1) certolizumabe. O *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) apresentou valor médio de 25,03, evidenciando atividade alta da doença no início do acompanhamento. Houve diferença estatisticamente significativa entre o valor médio do CDAI apresentado na primeira entrevista quando comparado ao valor da segunda, terceira e quarta entrevista. Entretanto, o mesmo resultado não foi observado ao comparar o CDAI da segunda para a terceira e da terceira para quarta entrevista. Verificou-se que apenas 52,9% (n= 27), 51,0% (n= 26) e 52,9% (n= 27), dos pacientes alcançaram a remissão ou atividade leve da AR, após seis, 12 e 18 meses de tratamento, respectivamente. Após seis meses de tratamento, 74,5% (n= 38) dos pacientes relataram algum tipo de reação adversa, 60,8% (n= 31), após 12 meses e 62,7% (n= 32) após 18 meses. Em geral, o tratamento com os anti-TNF foi bem tolerado pelos pacientes desta coorte. Os resultados deste estudo reforçam a importância de um acompanhamento contínuo dos pacientes para verificar a possibilidade de troca da terapia em situações de falha terapêutica e/ou reações adversas, tanto para garantir uma melhor qualidade de vida para os pacientes como para evitar gasto desnecessário para o SUS. **Palavras chave:** Artrite reumatoide, coorte, agentes biológicos, anti-TNF, Sistema Único de Saúde.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory, systemic and progressive disease that leads to deformity and destruction of joints. RA needs treatment for a long time resulting in high costs for the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde - SUS*). Pharmacological treatment includes the use of biological agents, such as anti-TNF, which are indicated for patients who have failed treatment with therapeutic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). The aim of this study was to evaluate the effectiveness and safety of anti-TNF agents, used in the treatment of rheumatoid arthritis provided by SUS through Regional Health Superintendence of Belo Horizonte, Minas Gerais. Patients were followed by 18 months. Interviews in the first dispensation of the medication and then every six months were conducted. The cohort consisted of 51 patients with RA, mostly female with the average time of disease duration of 10.11 years. Around 65% of patients (n= 33) began the study taking adalimumab, 19.6% (n= 10) took etanercept, 13.7% (n= 7) golimumab, and 2.0% (n= 1) certolizumab. The *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) showed an average value of 25.03, indicating high disease activity at the baseline. There was a statistically significant difference between the average value of CDAI presented in the first interview when compared to the value of the second, third and fourth interview. However, the same was not found when comparing CDAI from second to third, and from third to fourth interview. It was found that only 52.9%, 51.0%, 52.9% of patients achieved remission or mild activity of RA after six, 12 and 18 months of treatment, respectively. At 6 months of follow-up after treatment, 74.5% (n= 38) of patients reported some type of adverse reaction, 60.8% (n= 31) after 12 months and 62.7% (n= 32) after 18 months. Overall, treatment with anti-TNF has been well tolerated by patients in this cohort. The results of this study reinforce the importance of continuous monitoring of patients to verify the possibility of exchange of therapy in treatment failure situations and / or adverse reactions, to ensure a better quality of life for patients and avoid unnecessary expense by SUS.

Keywords: rheumatoid arthritis, cohort, biological agents, anti-TNF, Public Health System

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critério de resposta DAS ou DAS 28 do EULAR.....	26
Quadro 2 – Parâmetros utilizados para o cálculo do CDAI .....	26
Quadro 3 – Valores de referência para os índices DAS, DAS 28, SDAI e CDAI.....	27
Quadro 4 – Relação de medicamentos disponibilizados pelo CEAF para tratamento da Artrite Reumatoide segundo forma de financiamento. ....	31
Quadro 5 – Relação de documentos e exames necessários para compor o processo administrativo .....	32
Figura 1 – Perda de pacientes durante os 18 meses de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.....	39
Figura 2 – Comparação do CDAI médio entre as quatro entrevistas.....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Mecanismo de ação dos medicamentos biológicos registrados no Brasil e fornecidos pelo SUS para tratamento da artrite reumatoide. ....	23
Tabela 2 – Características sociodemográficas de 51 pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide .....	40
Tabela 3 – Dados clínicos basais dos pacientes com artrite reumatoide .....	41
Tabela 4 – Comorbidades relatadas pelos pacientes no início do estudo.....	41
Tabela 5 – Valores do CDAI durante 18 meses de acompanhamento.....	42
Tabela 6 – Classificação da atividade da doença durante 18 meses de acompanhamento.....	43
Tabela 7 – Principais reações adversas apresentadas nas entrevistas .....	44
Tabela 8 – Frequência das principais reações adversas em 18 meses de acompanhamento.....	44

## LISTA DE ANEXO

ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	63
---	----

## LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE A - Manual da pesquisa de campo.....	65
APÊNDICE B - Formulário padronizado elaborado pelo GPFE-UFMG .....	100
APÊNDICE C - Termo de consentimento livre e esclarecido .....	121

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AF	Assistência Farmacêutica
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-CCP	Anticorpos Antipeptídeo citrulinado cíclico
Anti-TNF	Antagonista de Fator de Necrose Tumoral
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	Artrite Reumatoide
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CESAF	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DMAC	Diretoria de Medicamentos de Alto Custo
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator Reumatoide
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoeconomia
ICAD	Índices Combinados de Atividade de Doença
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
RAM	Reação Adversa a Medicamento

SAF	Superintendência de Assistência Farmacêutica
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SE	<i>Shared Epitope</i>
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRS	Superintendência Regional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>17</b>
2.1	Artrite reumatoide	17
2.2	Prevalência e incidência	17
2.3	Diagnóstico	18
2.4	Tratamento	19
2.4.2	Imunossuppressores	21
2.4.3.1	MMCD Sintéticos	21
2.4.3.2	MMCD Biológicos	22
2.4.3.3	MMCD sintéticos alvo-específicos	24
2.5	Avaliação da atividade da doença	24
2.6	Avaliação da efetividade e segurança dos biológicos	27
2.7	Medicamentos para a artrite reumatoide e o Sistema Único de Saúde (SUS)	29
2.7.1	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica	30
2.7.2	Medicamentos Biológicos no CEAF	32
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>34</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>39</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>45</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>52</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>53</b>
	<b>ANEXO</b>	<b>62</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>64</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por manifestações clínicas articulares e extra-articulares (BRASIL, 2013a). As manifestações articulares caracterizam-se pela inflamação do tecido sinovial poliarticular, levando a destruição tecidual, dor, deformidades e redução na qualidade de vida do paciente (GOELDNER *et al.*,2011). O aparecimento de manifestações extra-articulares, como nódulos reumatoides, vasculite, derrame pleural, episclerite, entre outras, está correlacionado com pior prognóstico da doença (SCHUR *et al.*,2012).

A AR é uma condição bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico, podendo levar a relevante limitação funcional dos indivíduos (LOUZADA-JUNIOR *et al.*,2007; BRASIL, 2013a). Por se tratar de uma doença grave, a AR apresenta elevado impacto socioeconômico, tanto para os pacientes como para a sociedade. Os principais custos diretos gerados pela doença são as consultas médicas, os exames complementares, as cirurgias e as hospitalizações. Já os custos indiretos referem-se principalmente aos gastos provenientes à perda da produtividade pessoal, ao absenteísmo e ao pagamento de aposentadorias por invalidez (AZEVEDO; FERRAZ; CICONELLI, 2008; CORBACHO; DAPUETO, 2010; BUENDGENS *et al.*,2013).

Apesar de seu elevado potencial incapacitante, o curso da AR pode ser modificado pelo diagnóstico precoce e tratamento adequado do paciente (GOELDNER *et al.*,2011). O diagnóstico envolve aspectos clínicos e laboratoriais e pode ser realizado conforme os critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, *American College of Rheumatology*) de 1987, ou pelos critérios instituídos, em 2010, pelo ACR em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, *European League Against Rheumatism*). O critério ACR/EULAR foi desenvolvido com o objetivo de auxiliar o diagnóstico da fase mais precoce da doença e possibilitar o início imediato da terapia medicamentosa (ALETAHA *et al.*,2010; DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010).

O principal objetivo do tratamento da AR é atingir a remissão da doença. Sabe-se, porém, que para a maioria dos pacientes, a remissão não é um alvo fácil de alcançar. Nestas situações, espera-se do tratamento terapêutico, a redução da dor e do edema articular, a interrupção do dano ósseo-cartilaginoso, bem como a prevenção de incapacidades e redução da morbimortalidade (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011).

O tratamento baseia-se no uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides, imunossupressores e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD): sintéticos (metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, hidroxicloroquina e cloroquina), sintéticos alvo-específicos (tofacitinibe), biológicos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe) e biológicos não anti-TNF (abatacepte, rituximabe, e tocilizumabe) (SMOLEN *et al.*, 2014; DA MOTA *et al.*, 2015a).

Os MMCD biológicos (MMCDb) são as alternativas terapêuticas que possuem como alvo as células do sistema imunológico ou as citocinas envolvidas no processo inflamatório (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; SMOLEN *et al.*, 2014). Os MMCDb são empregados no tratamento da AR moderada a grave, e por terem ação imunossupressora são capazes de reduzir a inflamação e de evitar o dano às articulações (BRASIL, 2012).

No Brasil, existem atualmente oito biológicos com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da AR: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Todos os medicamentos supracitados são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS), por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2015).

A introdução dos MMCDb teve um impacto econômico significativo para o SUS, pois esses medicamentos apresentam custos consideravelmente mais altos em comparação aos MMCD sintéticos (MMCDs) (DA MOTA *et al.*, 2012). Carias *et al.* (2011) demonstraram que no ano de 2007, o MS gastou o equivalente a R\$ 147.232.846,74 com medicamentos do CEAF para AR, o que representou 10,4% do gasto total com medicamentos. Este valor posicionou a AR como a quarta doença de

maior impacto no gasto anual, após os transplantes (17,1%), esquizofrenia (14,8%) e esclerose múltipla (12,9%). Costa *et al.* (2014) verificaram que o gasto total com medicamentos para o tratamento da AR foi entre 2,4 e 3,1 vezes maior para pacientes que utilizaram infliximabe, quando comparado a pacientes que utilizaram MMCDs .

Com a incorporação dessas novas tecnologias no SUS, faz-se necessário um acompanhamento sistemático dos pacientes por meio de estudos observacionais, a fim de verificar se o manejo da terapia medicamentosa está sendo adequado. Diante deste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a efetividade e segurança dos medicamentos biológicos utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide atendidos na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença resultante da ação das células T e B autoimunes nas articulações, que levam à sinovite, à infiltração celular e a um processo desorganizado de remodelação óssea, ocasionando a destruição da cartilagem e do osso (ALETAHA *et al.*, 2010; GOELDNER *et al.*, 2011). A apresentação clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações que pode ocasionar uma relevante limitação funcional dos indivíduos (BRASIL, 2013a).

Apesar de a etiopatogenia da AR ainda não ser inteiramente conhecida, sabe-se que os fatores genéticos e imunogênicos estão relacionados com o desenvolvimento da doença (GOELDNER *et al.*, 2011; BRASIL, 2013a).

Usnayo *et al.* (2011), em um estudo realizado no Brasil, verificaram que os principais fatores de risco para o desenvolvimento da AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (*shared epitope*) e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP). Outros estudos apontaram que além da predisposição genética, os fatores ambientais, tais como tabagismo e infecções periodontais, também podem contribuir para o surgimento da doença (WEYAND; GORONZY, 1997; SCHUR; FIRESTEIN, 2012).

### 2.2 Prevalência e incidência

A AR é uma condição que acomete de 0,3% a 1% da população mundial adulta, sendo sua ocorrência observada em diferentes grupos étnicos (WOOLF; PFLEGER, 2003). Embora haja registro de AR em todas as faixas etárias, a condição ocorre, sobretudo, em pacientes entre a quarta e sexta décadas de vida, sendo predominante no sexo feminino (SILMAN; PEARSON, 2002; SOKKA *et al.*, 2009; OMS, 2016).

Poucos estudos foram realizados para determinar a prevalência e incidência das doenças reumáticas, e muitas vezes os dados encontrados são subestimados,

devido à complexidade do diagnóstico e a dificuldade de obtenção de dados de morbidade desta condição (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002).

No Brasil, um estudo multicêntrico com amostras populacionais das macrorregiões do país, encontrou prevalência variando de 0,2% a 1% da população adulta, que corresponderia a uma estimativa de 1.300.000 pessoas acometidas pela AR (MARQUES-NETO *et al.*, 1993). Outro estudo realizado em 2004 identificou a prevalência de 0,46% de pacientes com AR na população de Montes Claros, Minas Gerais (SENNA *et al.*, 2004).

### **2.3 Diagnóstico**

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se achados clínicos e exames complementares (exames laboratoriais, de imagens ou histopatológicos). O diagnóstico na fase inicial da doença pode ser complexo, uma vez que alterações sorológicas e radiográficas podem estar ausentes. Além disso, outras doenças (espondiloartrites, lúpus eritematoso sistêmico, artrites microcristalinas, infecções, doenças endócrinas e neoplásicas) podem apresentar sintomas semelhantes aos da AR na fase inicial. Dessa forma, deve-se levar em consideração a importância do diagnóstico diferencial com outras condições (DA MOTA *et al.*, 2013).

Segundo a classificação da ACR de 1987, o diagnóstico da AR baseia-se na presença de no mínimo quatro entre sete critérios estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia. Os critérios incluem presença de rigidez matinal prolongada, artrite em três ou mais áreas articulares, artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatoides, fator reumatoide sérico e alterações radiográficas (ARNETT *et al.*, 1988).

Em 2010, critérios de classificação mais sensíveis foram estabelecidos para o diagnóstico de AR na fase inicial. Esses critérios foram elaborados pelo ACR em colaboração com a EULAR e foram divididos em quatro categorias: envolvimento das articulações (varia de 0 a 5 pontos), sorologia (0 a 3 pontos), reagentes de fase aguda (0 a 1 ponto) e duração dos sintomas (0 a 1 ponto). Para o diagnóstico de AR, são necessários pelo menos seis em dez pontos, além de presença de sinovite

clínica em pelo menos uma articulação que não seja justificada por outra causa (ALETAHA *et al.*, 2010).

Na prática clínica, os dois critérios de classificação podem ser utilizados para auxiliar o diagnóstico dos pacientes com AR (BRASIL, 2015). Entretanto, dada a importância do diagnóstico precoce e da utilização de uma terapia de supressão eficaz, há uma tendência em utilizar como referência os critérios ACR/EULAR (2010), a fim de prevenir ou minimizar a ocorrência de sequelas indesejáveis, que compõem o paradigma da AR (ALETAHA *et al.*, 2010).

No momento do diagnóstico, os fatores de mau prognóstico também devem ser considerados, uma vez que podem influenciar o curso da doença (BRASIL, 2013a). Dentre esses fatores estão: sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade precoce, fator reumatoide (FR) ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares e elevada atividade inflamatória (VENABLES; MAINI, 2012).

## **2.4 Tratamento**

O tratamento dos pacientes com artrite reumatoide consiste em medidas educativas e não farmacológicas associadas à terapia farmacológica. Dentre as opções de tratamento não farmacológico estão atividades como terapia ocupacional, fisioterapia, prática de exercícios físicos e apoio psicossocial, que podem proporcionar melhor qualidade de vida para os pacientes. A escolha da terapia adequada e a combinação destes métodos dependem da severidade, curso da doença e características individuais de cada paciente (BRASIL, 2015).

O tratamento farmacológico da AR tem evoluído rapidamente nas últimas duas décadas. Uma melhor compreensão da fisiopatologia e da evolução clínica da AR, permitiu o progresso do tratamento, que passou de um tratamento estritamente empírico e sintomático, para uma abordagem baseada em evidências, fundamentada em resultados de estudos clínicos, até a incorporação de terapias relacionadas com mecanismos fisiopatogênicos específicos (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011; FERNANDES *et al.*, 2011).

O tratamento de pacientes na fase inicial da AR está associado com uma maior probabilidade de alcançar a remissão da doença (FURST *et al.*, 2011). Para os pacientes com AR estabelecida, o tratamento terapêutico tem como objetivo alcançar a baixa atividade da doença, incluindo a redução da dor e edema articular, a interrupção do dano ósseo-cartilaginoso, bem como a prevenção de incapacidades e redução da morbimortalidade (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLLO, 2011). As mais recentes estratégias para o tratamento da AR envolvem o diagnóstico precoce, além de rigoroso controle da atividade inflamatória (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010).

Nell *et al.* (2004) realizaram um estudo caso-controle e apontaram a existência de uma janela de oportunidade para o tratamento efetivo no primeiro ano da doença, especialmente, nos primeiros três meses de terapia. Finckh *et al.* (2006) também ressaltaram a importância do diagnóstico e tratamento precoce da AR para se alcançar um ótimo prognóstico.

As terapias farmacológicas utilizadas para o tratamento da AR incluem os analgésicos, AINEs, corticosteroides, imunossupressores e MMCD (DA MOTA *et al.*, 2012).

#### **2.4.1 Analgésicos, AINEs e corticosteroides**

Os analgésicos e AINEs são indicados como tratamento sintomático para dor e edema em todos os estágios da doença, no entanto, não modificam a evolução da doença (BRASIL, 2013a; FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLLO, 2011). Os corticosteroides são anti-inflamatórios esteroidais que, em associação aos MMCD, podem auxiliar na redução dos sintomas e progressão radiográfica. Entretanto, devem ser utilizados, preferencialmente, em baixas dosagens ( $\leq 15$  mg por dia) e por período inferior a seis meses, devido aos eventos adversos associados (DA MOTA *et al.*, 2012; SMOLEN *et al.*, 2014, BRASIL, 2015).

### **2.4.2 Imunossupressores**

A indicação dos imunossupressores para o tratamento da AR se deve a evidência de múltiplos mecanismos imunológicos que resultam em sinovite e outras manifestações extra-articulares da doença. Porém, o uso dos imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida e ciclosporina) é restrito para as formas mais severas da AR, uma vez que a maioria desses medicamentos apresentam considerável toxicidade (DA MOTA *et al.*, 2012).

### **2.4.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença**

Os MMCD representam a base essencial do tratamento da AR e recomenda-se sua utilização tão logo se faça o diagnóstico. Esse grupo de fármacos é constituído por diversos medicamentos quimicamente não relacionados entre si, e que estão divididos em três subgrupos: MMCDs, MMCDb e MMCD sintéticos alvo-específicos (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLLO, 2011; SMOLEN *et al.*, 2014; DA MOTA *et al.*, 2015a).

#### *2.4.3.1 MMCD Sintéticos*

A EULAR preconiza a utilização dos MMCDs em monoterapia ou terapia combinada como estratégia para o tratamento inicial da AR, preferencialmente combinadas com corticostereoides em baixa concentração (SMOLEN *et al.*, 2014). Os MMCDs são indicados para reduzir ou prevenir dano articular e preservar a integridade e funcionalidade das articulações (FURST *et al.*, 2011).

A primeira etapa da estratégia terapêutica para AR consiste no uso de MMCDs como metotrexato, leflunomida ou sulfassalazina. Em caso de falha terapêutica, ou seja, atividade da doença moderada ou alta após três meses de tratamento recomenda-se a substituição do MMCDs por outro sintético também em monoterapia ou a associação entre MMCDs (SMOLEN *et al.*, 2014; BRASIL, 2015).

Dentre esse grupo de medicamentos, o metotrexato tem sido considerado o padrão ouro, e deve ser a terapia de primeira escolha após a definição do diagnóstico da doença (DA MOTA *et al.*, 2012). A leflunomida e sulfassalazina também demonstram

eficácia estabelecida para o controle clínico e radiográfico de AR, e são alternativas principalmente para os pacientes que apresentam contra-indicação para o uso de metotrexato (SMOLEN *et al.*, 2014; BRASIL, 2015). Os antimaláricos, difosfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina, são considerados fármacos menos potentes, devendo ser indicados para casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada, com baixo potencial erosivo (DA MOTA *et al.*, 2012).

#### 2.4.3.2 MMCD Biológicos

A introdução dos agentes biológicos melhorou as perspectivas para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AR. Os MMCDb têm como objetivo atingir alvos específicos, como respostas inflamatórias e imunopatológicas que dão origem a lesões dos tecidos. Essas terapias têm melhorado os tratamentos disponíveis, devido a uma maior eficácia, ação rápida e maior tolerabilidade (FERNÁNDEZ-CRUZ *et al.*, 2008).

De maneira geral, os MMCDb reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional além de melhorar a qualidade de vida, sendo indicado para pacientes que apresentam AR moderada a grave que não respondem ao tratamento de primeira linha com MMCDs (DA MOTA; LAURINDO; SANTOS NETO, 2010; SCOTT, 2012).

Na tabela 1 estão descritos os MMCDb que possuem registro no Brasil, fornecidos pelo SUS, e os respectivos mecanismos de ação.

Tabela 1 - Mecanismo de ação dos medicamentos biológicos registrados no Brasil e fornecidos pelo SUS para tratamento da artrite reumatoide.

<b>MMCD BIOLÓGICO</b>	<b>MECANISMO DE AÇÃO</b>
Adalimumabe	
Certolizumabe pegol	
Etanercepte	Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)
Infliximabe	
Golimumabe	
Abatacepte	Bloqueador da coestimulação do linfócito T
Rituximabe	Depletor de linfócito B
Tocilizumabe	Bloqueador do receptor interleucina-6

*Fonte: Adaptado do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS, 2012).*

Os MMCDb são indicados após seis meses de tratamento com pelo menos dois esquemas diferentes de MMCDs da primeira etapa e permanência da atividade de doença moderada ou alta. Além disso, os biológicos devem ser utilizados em associação a MMCDs, sendo a monoterapia indicada apenas para casos de contraindicação absoluta aos MMCDs (BRASIL, 2015).

Os antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são os MMCDb de primeira escolha, principalmente por estarem disponíveis há mais tempo no cenário mundial (SCOTT, 2012; HARROLD *et al.*, 2013). Estes medicamentos atuam bloqueando a ação do TNF, uma citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR (GRAVALLESE & GOLDRING, 2000). A escolha entre as opções disponíveis no SUS (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe) deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações (DA MOTA *et al.*, 2012; BRASIL, 2015).

Para os casos de contraindicação aos anti-TNF, recomenda-se a utilização de abatacepte e tocilizumabe como primeira escolha. O uso do rituximabe é reservado somente aos indivíduos que apresentaram contraindicação absoluta aos demais biológicos disponíveis, inclusive abatacepte e tocilizumabe (DA MOTA *et al.*, 2012; BRASIL, 2015).

Em cenários clínicos que cursam com ausência de resposta ao tratamento com MMCD biológico inicial, evolução para perda da resposta obtida ou presença de eventos adversos importantes, pode ser feita a troca de um MMCD biológico por outro. Se for constatado que o anti-TNF não atingiu o objetivo terapêutico durante três a seis meses de observação (falha primária), recomenda-se a utilização de um MMCDb de outra classe. Já nos casos em que o paciente apresentar resposta satisfatória inicial, porém depois de um período manifestar recidiva da doença, com piora da atividade (falha secundária), recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por biológico de outra classe. A escolha entre os MMCDb deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente (BRASIL, 2015).

#### *2.4.3.3 MMCD sintéticos alvo-específicos*

Em dezembro de 2014, foi aprovado pela ANVISA o primeiro MMCDs alvo-específico destinado ao tratamento da AR no Brasil. O Tofacitinibe é um inibidor seletivo das proteínas intracelulares, denominadas Janus quinases (JAK) que são responsáveis pela transdução dos sinais mediados pelas citocinas (O'SHEA *et al.*, 2013).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia, o tofacitinibe é uma alternativa terapêutica para os pacientes com AR em atividade moderada ou alta, podendo ser indicado em monoterapia ou em associação ao metotrexato, após falha de pelo menos dois esquemas com diferentes MMCD sintéticos e um esquema de MMCD biológico. A recomendação cautelosa para o uso do medicamento deve-se ao curto período que se encontra no mercado, o que limita as informações relacionadas à segurança do tratamento (DA MOTA *et al.*, 2015a).

## **2.5 Avaliação da atividade da doença**

De modo geral, a avaliação do tratamento dos pacientes com AR se concentra na determinação do estado clínico e em medidas como o número de articulações atingidas pela doença, na persistência ou não de rigidez matinal, bem como na

avaliação da intensidade, gravidade da dor e inibição da progressão radiográfica da doença (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO, 2011).

Diversos instrumentos e questionários são aplicados para avaliação da atividade da doença, através dos quais é possível quantificar a resposta do paciente ao tratamento. Seu uso também tem sido fundamental em ensaios clínicos, pois permitem uma padronização dos resultados encontrados (FERNANDES *et al.*, 2011). Dentre os Índices Combinados de Atividade de Doença (ICAD), podemos citar: *American College of Rheumatology (ACR)*, *Disease Activity Score (DAS)*, *Disease Activity Score 28 (DAS28)*, *European League Against Rheumatism (EULAR)*, *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* e *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*.

Os critérios de resposta estabelecidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) permitem quantificar a melhora clínica pela contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, provas de atividade inflamatória, pontuação no questionário de avaliação da capacidade funcional, avaliação global do médico quanto à atividade da doença, e avaliação global do paciente em relação à dor e à atividade da doença. A melhora é expressa em percentagem: ACR (20%, 50% e 70%) (FELSON *et al.*, 1995; FERNANDES *et al.*, 2011).

O *Disease Activity Score (DAS)* é um índice calculado por uma equação linear que combina a análise de 53 articulações quanto à presença de edema, dor (sendo a intensidade ponderada), avaliação da atividade da doença pelo paciente (escala visual analógica de 0 a 100) e velocidade de hemossedimentação (VHS). O *Disease Activity Score 28 (DAS 28)* avalia 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente), sem ponderar a intensidade da dor. Os dois índices permitem classificar a doença como: remissão, atividade leve, moderada ou alta (PREVOO *et al.*, 1995; FERNANDES *et al.*, 2011).

Os critérios do EULAR foram desenvolvidos por VAN GESTEL *et al.* (1996) considerando a resposta ao tratamento (nenhuma, moderada, boa) de acordo com valores de corte para os números absolutos e para variações relativas do escore de atividade da doença DAS e DAS 28. Uma boa resposta é definida como uma

redução do DAS ou DAS 28  $> 1,2$  a partir do valor inicial com um DAS final  $\leq 2,4$  (ou DAS 28  $\leq 3,2$ ). Uma resposta moderada é definida como uma redução do DAS ou DAS 28 entre 0,6 e 1,2 a partir do valor inicial com um DAS final entre 2,4 e 3,7 (ou DAS 28 entre 3,2 e 5,1). A ausência de resposta é definida como uma redução do DAS  $\leq 0,6$  com um DAS final  $>3,7$  (ou DAS 28  $> 5,1$ ) (Quadro 1).

Quadro 1 – Critério de resposta DAS ou DAS 28 pelo EULAR

DAS	DAS28	(Melhora em relação ao valor inicial)		
		Alcançado	$> 1,2$	$\leq 1,2$ e $> 0,6$
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	Boa resposta	Resposta moderada	Sem resposta
$> 2,4$ e $\leq 3,7$	$> 3,2$ e $\leq 5,1$			
$> 3,7$	$> 5,1$			

Fonte: Adaptado de FRANSEN & VON RIEL, 2005. DAS: Escore de Atividade da Doença

O SDAI é uma medida proposta por Smolen *et al.* (2003) cujo resultado é a soma simples do número de articulações dolorosas (28 articulações), do número de articulações edemaciadas (28 articulações), da avaliação da atividade da doença realizada pelo paciente e pelo médico, e exame laboratorial de PCR (mg/dL). O CDAI é um índice clínico de atividade de doença que utiliza quatro dos cinco parâmetros utilizados no SDAI, excetuando-se o exame laboratorial (Quadro 2). Por isso, pode ser calculado em tempo real (ALETAHA *et al.*, 2005).

Quadro 2 – Parâmetros utilizados para o cálculo do CDAI

Parâmetro	Medida
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	Escala Visual Analógica: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico/ pesquisador	Escala visual analógica: 0 a 10

Fonte: ALETAHA *et al.*, 2005.

Os níveis de atividade de doença para os índices DAS, DAS 28, SDAI e CDAI são avaliados conforme apresentado a seguir (Quadro 3).

Quadro 3 – Valores de referência para os índices DAS, DAS 28, SDAI e CDAI

Índice	Classificação de atividade da doença	Valores de referência
DAS	Remissão	< 1,6
	Baixa	≤ 2,4
	Moderada	≤ 3,7
	Alta	> 3,7
DAS 28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	≤ 3,2
	Moderada	≤ 5,1
	Alta	> 5,1
SDAI	Remissão	< 5
	Baixa	≤ 20
	Moderada	≤ 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	< 2,8
	Baixa	≤ 10
	Moderada	≤ 22
	Alta	> 22

## 2.6 Avaliação da efetividade e segurança dos biológicos

A avaliação da efetividade e segurança de medicamentos é realizada através de estudos observacionais, como as coortes. Apesar de ensaios clínicos controlados também apresentarem resultados de segurança, o tempo considerado nesses estudos geralmente é curto, o que torna os estudos de coorte mais adequados para avaliação deste desfecho.

A seguir serão apresentados alguns estudos observacionais que utilizaram o índice de avaliação CDAI como medida de resultado para comparar a efetividade dos anti-TNF ou entre os anti-TNF com outras classes de MMCDb. Os resultados de segurança foram citados para os estudos que avaliaram as reações adversas a medicamentos (RAM) apresentadas pelos pacientes.

Greenberg *et al.* (2011), Canhão *et al.* (2012), Flouri *et al.* (2014) não encontraram diferenças significativas na taxa de remissão da AR de pacientes em tratamento com adalimumabe, etanercepte e infliximabe. No entanto, Hetland *et al.* (2010), utilizando

dados do registo dinamarquês, relataram diferenças entre os três medicamentos, sendo que as taxas de remissão da doença foram menores para infliximabe, intermediárias para etanercepte, e mais elevadas para o adalimumabe. Flouri *et al.* (2014) avaliaram a segurança dos anti-TNF e observaram que o tratamento com infliximabe foi associado a maior incidência de infecções graves e doenças malignas comparado ao adalimumabe e etanercepte. O tempo médio para o aparecimento da primeira infecção grave foi de 20 meses para infliximabe, 11 meses para adalimumabe e 31 meses para etanercepte.

Aletaha *et al.* (2007) demonstraram que os pacientes em uso de associação de metotrexato com anti-TNF apresentaram menor atividade da doença em 12 meses comparado aos que utilizaram metotrexato ou anti-TNF em monoterapia. Thorne *et al.* (2014) também confirmaram a efetividade do infliximabe e mostraram que os pacientes tratados inicialmente com associação de anti-TNF e metotrexato apresentaram melhor resposta funcional e melhora no dano radiográfico após um ano de acompanhamento. Para Thorne *et al.* (2014) o tratamento com infliximabe foi considerado seguro, sendo o perfil de RAM semelhante ao previamente relatado na literatura para os anti-TNF.

Harrold *et al.* (2013) avaliaram, em um estudo de coorte nos Estados Unidos, a efetividade do abatacepte e dos anti-TNF e verificaram que ambos os tratamentos foram efetivos e apresentaram taxa de remissão semelhante pelo desfecho CDAI. No Japão, Hibarrara *et al.* (2014), compararam a efetividade do abatacepte, etanercete e tocilizumabe, em pacientes que apresentaram respostas inadequadas ao adalimumabe e infliximabe. O resultado desse estudo também não apresentou diferenças significativas entre os efeitos terapêuticos dos três medicamentos.

Wakabayashi *et al.* (2012) avaliaram a efetividade de tocilizumabe e etanercepte em pacientes que apresentaram resposta inadequada ao tratamento com infliximabe. Em um ano de acompanhamento, os dois tratamentos apresentaram semelhança na redução da atividade da doença. Portanto, as duas terapias foram consideradas como alternativa para os pacientes que não responderam ao infliximabe. O estudo demonstrou um perfil de segurança aceitável para ambos os medicamentos.

O estudo dinamarquês, de Jørgensen *et al.* (2015a), comparou a efetividade dos tratamentos em monoterapia com abatecepte, adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe. Com exceção do infliximabe, não houve diferença significativa para as taxas de remissão entre os tratamentos. A baixa efetividade do infliximabe era esperada pelos autores, uma vez que não é recomendado o tratamento em monoterapia com este medicamento. Por fim, os autores concluíram que a monoterapia com os biológicos pode ser uma opção para o tratamento de pacientes com AR que não toleram o uso de metotrexato ou outros MMCD sintéticos.

## **2.7 Medicamentos para a artrite reumatoide e o Sistema Único de Saúde (SUS)**

A assistência terapêutica integral, incluindo a assistência farmacêutica (AF) foi um dos direitos conquistados pelos cidadãos brasileiros após a regulamentação da Lei Orgânica da Saúde 8080/90. Neste contexto, no final da Década de 90, o Ministério da Saúde aprovou por meio da Portaria nº 3.916, a Política Nacional de Medicamentos (PNM) com o intuito de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, bem como seu uso racional e acesso à população daqueles medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998).

A partir da implantação da PNM, a AF passou a ser vista como instrumento estratégico na formulação das políticas de saúde e desde então, o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde relacionados à AF ocorrem por meio de blocos de financiamento. O Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica é dividido em três componentes, sendo eles: Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2007b).

O CBAF destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da atenção primária em saúde e também a agravos e programas específicos, geralmente no nível ambulatorial. O CESAF destina-se à garantia do acesso a medicamentos e insumos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos

de perfil endêmico, com importância epidemiológica e impacto socioeconômico. Já o CEAF caracteriza-se como uma estratégia da Política de Assistência Farmacêutica que busca garantir o tratamento de patologias específicas, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo MS. A finalidade dos PCDT é orientar quanto às recomendações para diagnóstico das doenças, os critérios de inclusão e exclusão dos pacientes ao tratamento, as doses indicadas dos medicamentos, bem como os mecanismos de controle, acompanhamento e avaliação (BRASIL, 2011; MS, 2016).

### **2.7.1 Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**

O CEAF é regulamentado pela portaria GM/MS nº 1.554/2013 e suas atualizações, que definem a lista de medicamentos disponibilizados, suas apresentações e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) para as quais o fornecimento dos medicamentos é autorizado. No Estado de Minas Gerais, a gestão deste Componente é de responsabilidade da Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF), vinculada à Secretaria do Estado de Saúde (SES).

Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas no CEAF são divididos em três grupos conforme complexidade do tratamento, garantia da integralidade e manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS. O grupo 1 contempla medicamentos sob financiamento pelo Ministério da Saúde, sendo o grupo 1A de aquisição centralizada e o grupo 1B de transferência de recursos para as Secretarias Estaduais de Saúde. Os medicamentos do grupo 2 são financiados, adquiridos e distribuídos pelo Estado e Distrito Federal por meio das respectivas Secretarias de Saúde. O Grupo 3 é constituído por medicamentos, cuja responsabilidade pelo financiamento é tripartite, sendo a aquisição e dispensação de responsabilidade dos municípios sob regulamentação da Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013, que aprova a Assistência Farmacêutica na Atenção Básica (BRASIL, 2013b).

O CEAF se relaciona diretamente com o CBAF, uma vez que o tratamento de muitas doenças contempladas nos PCDT deve ser iniciado na atenção básica. Essa relação também contribui para a garantia da integralidade do tratamento

medicamentoso e facilita a divisão das responsabilidades entre os entes federados (Municípios, Estados e União). Para a cobertura integral do tratamento de pacientes com AR, o SUS disponibiliza os analgésicos, AINEs e corticosteroides, por meio do CBAF, e os imunossuppressores, MMCDs, MMCDb, por meio do CEAF.

Os medicamentos que integram o CEAF, para o tratamento da AR, bem como sua classificação conforme grupo de financiamento estão descritos no Quadro 4. Ressalta-se que os MMCDb são adquiridos de forma centralizada pelo MS, sendo de responsabilidade da SES a programação, o armazenamento, a distribuição e a dispensação.

Quadro 4 – Relação de medicamentos disponibilizados pelo CEAF para tratamento da Artrite Reumatoide segundo forma de financiamento.

<b>Grupo Terapêutico</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Grupo de Financiamento</b>
Anti-inflamatório Não Esteroidal	Naproxeno 250 mg e 500 mg	2
Imunossuppressores	Azatioprina 50 mg	2
	Ciclofosfamida 50 mg	2
	Ciclosporina 100 mg/mL	2
	Ciclosporina 25 mg, 50 mg e 100 mg	2
Medicamento Modificador do Curso da Doença - Sintético	Cloroquina 150 mg	2
	Hidroxicloroquina 400 mg	2
	Leflunomida 20 mg	1a
	Metotrexato 2,5 mg	2
	Metotrexato 25 mg/mL	2
	Sulfasalazina 500 mg	2
Medicamento Modificador do Curso da Doença - Biológico	Abatacepte 250 mg	1a
	Adalimumabe 40 mg	1a
	Certolizumabe pegol 200mg/ml	1a
	Etanercepte 25 mg e 50 mg	1a
	Golimumabe 50 mg	1a
	Infliximabe 10 mg/mL	1a
	Rituximabe 500mg	1a
	Tocilizumabe 20mg/ml	1a

Fonte: BRASIL, 2015; 1a - medicamentos de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde; 2 - medicamentos financiados pela Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais.

### 2.7.2 Medicamentos Biológicos no CEAF

A incorporação dos medicamentos biológicos no SUS iniciou em 2002, com o Infliximabe. Em 2006, adalimumabe e etanercepte passaram a fazer parte da relação de medicamentos disponíveis para o tratamento da AR. Em 2012, o MS publicou o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no SUS, o qual preconizava a manutenção dos três agentes anti-TNF (Infliximabe, adalimumabe e etanercepte), e a incorporação de mais cinco agentes biológicos: rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol (BRASIL, 2012).

Para ter acesso aos medicamentos MMCDb, o paciente ou responsável legal deve iniciar a abertura de processo administrativo em uma unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Por meio do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), o médico prescritor informa os medicamentos requeridos e o diagnóstico do paciente segundo a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doença (CID-10). Junto ao LME, devem ser anexados os documentos pessoais do paciente, prescrição e relatório médico, bem como exames comprobatórios da doença (Quadro 5).

Quadro 5 – Relação de documentos e exames necessários para compor o processo administrativo

Documentos Pessoais	Exames
Cópia do Cadastro de Pessoa Física (CPF)	Hemograma
Cópia da carteira de identidade	Creatinina
Cópia do comprovante de residência	Proteína “c” reativa e VHS
Cópia do cartão nacional de saúde	Fator Reumatoide ou anti-CCP
Receita médica	Laudo de exame de imagem de mãos e punhos (radiografia, ressonância ou ultrassom)
Relatório médico legível	Transaminases Hepáticas
Formulários específicos: ICAD e HAQ	Raio X de tórax e teste tuberculínico
Termo de esclarecimento e responsabilidade	Sorologia para hepatites B e C

ICAD: Índices Combinados de Atividade de Doença; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; VHS: Velocidade de hemossedimentação; anti-CCP: anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico.

Após a etapa de abertura de processo, os documentos são encaminhados para SAF para avaliação e parecer técnico de analista designado pela SES. Cabe aos

analistas verificarem se os critérios estabelecidos pelo PCDT estão sendo cumpridos, assim, os pacientes com processos autorizados passam a receber os medicamentos na farmácia da respectiva regional de saúde.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a efetividade e a segurança dos medicamentos biológicos anti-TNF utilizados para o tratamento da artrite reumatoide em pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte, MG.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos participantes.
- Avaliar a efetividade em longo prazo dos anti-TNF utilizando como medida de resultado o índice clínico da atividade da doença (CDAI).
- Avaliar as reações adversas por meio de autorrelato dos pacientes.
- Avaliar o perfil de troca por falha terapêutica e reações adversas entre os MMCD biológicos.

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

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

### **4.1 Desenho e local do estudo**

O estudo é uma coorte prospectiva e aberta, que teve início em dezembro/2012, envolvendo entrevistas estruturadas com pacientes portadores de AR atendidos pelo SUS na Farmácia da Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Belo Horizonte - MG.

### **4.2 População em estudo**

#### *4.2.1 Critérios de inclusão*

Foram considerados elegíveis pacientes adultos com diagnóstico de AR segundo critérios ACR (1987) e/ou ACR/EULAR (2010), que tiveram o processo administrativo deferido e iniciaram a terapia com medicamentos biológicos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe), fornecidos pelo CEAF na SRS de Belo Horizonte. Foram incluídos no estudo os pacientes que completaram um ano e meio de acompanhamento.

#### *4.2.2 Critérios de exclusão*

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

### 4.3 Coleta de dados

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

#### 4.3.1 Instrumento de coleta

O questionário (APÊNDICE B) foi elaborado e padronizado pelo GPFE a fim de se obter informações sobre características sócio-demográficas, comorbidades, medicamentos prévios e em uso para as doenças reumáticas, medidas de avaliações de efetividade e medidas de avaliação da segurança. Foi realizado um projeto piloto para verificar e resolver problemas específicos relacionados com o questionário, tais como enunciados e ordem das perguntas, e *layout* do questionário.

Como medida de efetividade foi utilizada a escala *Clinical Disease Activity Index* (CDAI), por se tratar de um índice de fácil aplicação na prática clínica, uma vez que não é dependente de exames laboratoriais. O CDAI é composto pela soma de número de articulações edemaciadas e doloridas, bem como avaliação da atividade global da doença pelo paciente e pelo médico/pesquisador. A pontuação do instrumento pode variar de 0 a 76, sendo classificado da seguinte maneira: 1)  $\leq 2,8$  remissão; 2)  $\leq 10$  atividade leve; 3)  $\leq 22$  atividade moderada; e 4)  $> 22$  alta atividade (ALETAHA *et al.*, 2005).

O medicamento foi considerado efetivo quando o paciente atingiu remissão ou baixa atividade da doença e não efetivo quando o paciente permaneceu em atividade moderada ou alta. Como medida de segurança avaliou-se o autorrelato dos pacientes quanto às reações adversas. Para identificação da reação adversa, foi perguntado ao paciente se o mesmo apresentou algum sinal ou sintoma diferente após a terapia com o anti-TNF. Também foram avaliadas as trocas dos medicamentos biológicos, por falha terapêutica ou eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos.

#### 4.3.2 Período de coleta

As entrevistas foram realizadas em quatro momentos: primeira entrevista (primeira dispensação), segunda entrevista (pelo menos seis meses após a realização da primeira entrevista), terceira entrevista (pelo menos seis meses após a realização da segunda entrevista), quarta entrevista (pelo menos seis meses após a realização da terceira entrevista), totalizando 18 meses de seguimento.

#### 4.4 Análise estatística

Foi realizada uma análise descritiva de todas as variáveis utilizadas neste estudo. Para as variáveis categóricas (sexo, raça, escolaridade, medicamentos prévios e medicamentos em uso, CDAI, reações adversas e troca do medicamento por falha terapêutica e/ou evento adverso) foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências. Para as variáveis contínuas (idade, duração da doença, CDAI) foram realizadas medidas de tendência central e de variabilidade. Para comparação das médias foi utilizado o teste T de Student pareado. As análises foram realizadas por meio do Software SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 22 (IBM, Chicago, Illinois, EUA).

#### 4.5 Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE – 0069.0.203.000-11 e possui financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) (ANEXO A).

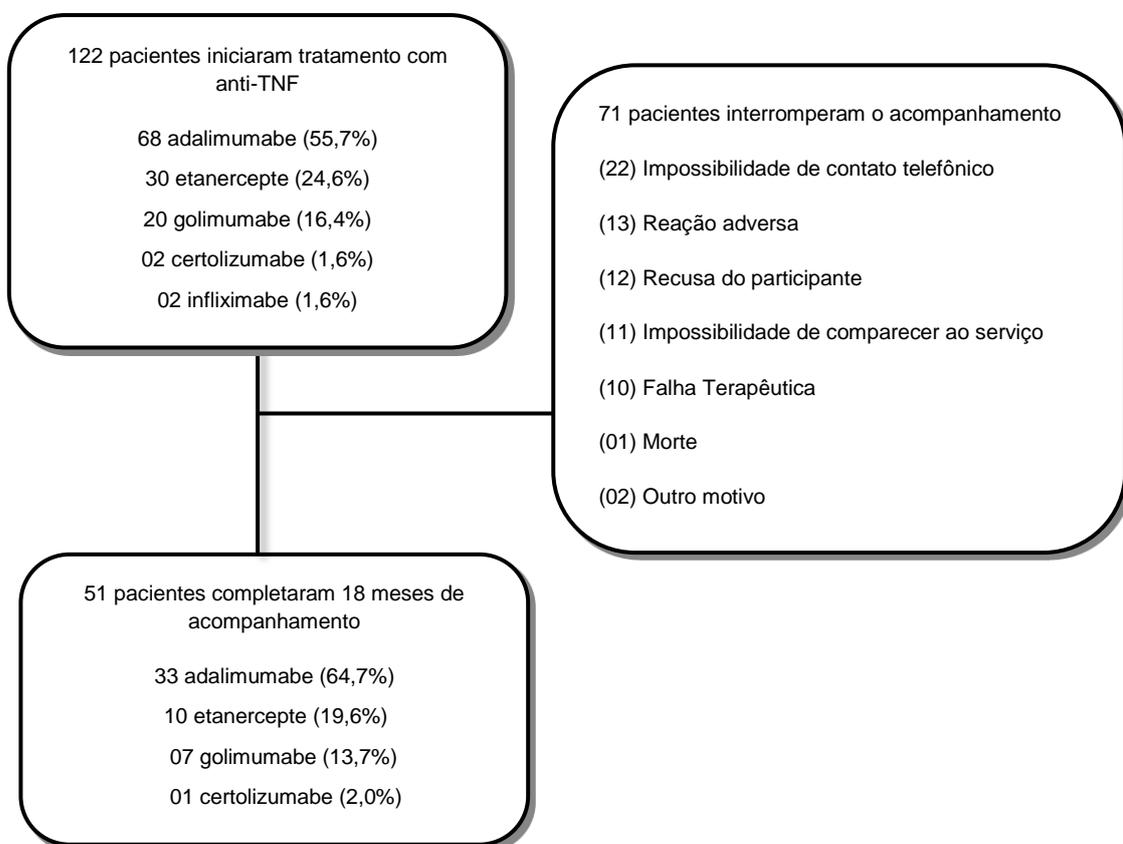
A entrevista com cada participante, somente foi realizada após a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE C), no qual constam o objetivo da pesquisa e a garantia do anonimato para os entrevistados, de acordo com a Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre pesquisa que envolve seres humanos.

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

## 5 RESULTADOS

Neste estudo, 122 pacientes com diagnóstico de AR iniciaram o tratamento com anti-TNF, sendo que 51 pacientes completaram 18 meses de acompanhamento terapêutico. As razões para a perda de acompanhamento estão descritas a seguir (Figura 1).

Figura 1 – Perda de pacientes durante os 18 meses de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.



Os 51 pacientes com AR eram, em sua maioria, mulheres (90,2%), brancas (37,3%) e pardas (37,3%), 54,9% se declararam casados ou em união estável e 58,8% possuíam mais de oito anos de estudo. A média de idade foi de 53,94 anos (DP± 12,70) e o tempo médio de duração da doença de 10,11 anos (DP± 8,64) (Tabela 2).

Tabela 2 – Características sociodemográficas de 51 pacientes com diagnóstico de Artrite Reumatoide. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Características</b>	<b>N (51)</b>
Idade, média ± DP anos	53,94 ± 12,70
Mulheres (%)	46 (90,2)
Homens (%)	05 (9,8)
Raça	
Branços (%)	19 (37,3)
Pardos (%)	19 (37,3)
Pretos (%)	10 (19,6)
Outros (%)	03 (5,9)
Duração da doença, média ± DP anos	10,11 ± 8,64
Estado civil	
Casados/união estável (%)	28 (54,9)
Solteiros (%)	10 (19,6)
Outros (%)	13 (25,5)
Escolaridade	
Até 8 anos de escolaridade (%)	20 (39,2)
Mais de 8 anos de escolaridade(%)	30 (58,8)

*DP: Desvio Padrão*

A maioria dos participantes (64,7%) iniciou o estudo com o uso de adalimumabe. Dentre os pacientes acompanhados, nenhum estava em uso de infliximabe. Trinta e sete pacientes (72,5 %) faziam uso de associação entre MMCDs e MMCDb, sendo que 45,1% utilizavam leflunomida e 35,3% metotrexato. Nove pacientes (17,6 %) estavam em uso de mais de um MMCDs, 39 (76,5 %) em terapia com corticostereoides e 16 (31,4%) com AINEs (Tabela 3).

Quanto ao uso prévio de medicamentos para o tratamento da AR, 49 (96,1%) e 6 (11,8 %) dos pacientes utilizaram MMCDs e MMCDb, respectivamente.

O índice CDAI apresentou valor médio de 25,03 (DP± 16,32), evidenciando atividade alta da doença no início do tratamento.

Tabela 3 – Dados clínicos basais dos 51 pacientes com artrite reumatoide. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Características</b>	<b>N (51)</b>
<b>Medicamento em uso</b>	
MMCD sintético (%)	37 (72,5)
Metotrexato (%)	18 (35,3)
Leflunomida (%)	23 (45,1)
Associação de MMCD sintético (%)	09 (17,6)
Corticosteroide (%)	39 (76,5)
AINEs (%)	16 (31,4)
MMCD biológico (%)	51 (100,0)
Adalimumabe (%)	33 (64,7)
Etanercepte (%)	10 (19,6)
Golimumabe (%)	07 (13,7)
Certolizumabe pegol (%)	01 (2,0)
MMCD sintético prévio (%)	49 (96,1)
MMCD biológico prévio (%)	06 (11,8)

*MMCD: Medicamento Modificador do Curso da Doença; AINES: Anti-inflamatórios não esteroidais.*

As principais comorbidades relatadas pelos pacientes, no início do estudo, foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (43,1%) e depressão (13,7 %) (Tabela 4).

Tabela 4 – Comorbidades relatadas pelos pacientes no início do estudo. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Comorbidade</b>	<b>Frequência n (%)</b>
Hipertensão Arterial Sistêmica	22 (43,1)
Depressão	07 (13,7)
Obesidade	06 (11,8)
Diabetes	02 (3,9)
Osteoporose	02 (3,9)
Distúrbio dos Lipídeos	02 (3,9)

### 5.1 Avaliação da efetividade na prática clínica

Em 18 meses de acompanhamento verificou-se uma redução estatisticamente significativa do CDAI em seis meses ( $p= 0,000$ ), 12 meses ( $p= 0,000$ ) e 18 meses ( $p= 0,001$ ) de acompanhamento, quando comparados com o CDAI basal (Tabela 5).

Tabela 5 – Média do CDAI apresentado pelos 51 pacientes durante 18 meses de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Acompanhamento</b>	<b>Média CDAI</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Valor p*</b>
Basal (1ª entrevista)	25,03	16,32	-
6 meses de tratamento (2ª entrevista)	14,49	13,58	0,000**
12 meses de tratamento (3ª entrevista)	15,07	14,49	0,000**
18 meses de tratamento (4ª entrevista)	15,69	16,39	0,001**

\*Valor p: comparação com o CDAI basal pelo teste T de Student pareado. \*\* p < 0,05

Entretanto, verificou-se que não houve diferença significativa ao comparar o CDAI de seis meses e 12 meses de tratamento ( $p= 0,773$ ) e o CDAI de 12 meses e 18 meses de tratamento ( $p= 0,668$ ) (Figura 2).

Figura 2 – Comparação do CDAI médio entre as quatro entrevistas realizadas com 51 pacientes. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Acompanhamento</b>	<b>Média CDAI± (DP)</b>	<b>Valor p*</b>
Basal	25,03 ± 16,32	p= 0,000**
6 meses de tratamento	14,49 ± 13,58	
12 meses de tratamento	15,07 ± 14,49	p= 0,773
18 meses de tratamento	15,69 ± 16,39	p= 0,668

\*Valor p: comparação entre as médias pelo teste T de Student pareado. \*\* p < 0,05

Conforme a atividade da doença medida pelo CDAI, o percentual de pacientes que alcançaram a remissão ou atividade leve da AR após o tratamento medicamentoso com os agentes anti-TNF foi de 52,9% em 6 meses, 50,9% em 12 meses e 52,9%, em 18 meses de acompanhamento (Tabela 6).

Tabela 6 – Classificação da atividade da doença para os 51 pacientes durante 18 meses de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Classificação da atividade da doença n (%)</b>				
	<b>Remissão</b>	<b>Atividade Baixa</b>	<b>Atividade moderada</b>	<b>Alta atividade</b>
<b>6 meses</b>	7 (13,7)	20 (39,2)	12 (23,5)	12 (23,5)
<b>12 meses</b>	9 (17,6)	17 (33,3)	13 (25,5)	12 (23,5)
<b>18 meses</b>	10 (19,6)	17 (33,3)	12 (23,5)	12 (23,5)

## **5.2 Troca de medicamento biológico**

Nesse estudo, apenas dois pacientes relataram troca de medicamentos biológicos durante o acompanhamento, sendo que ambas foram de adalimumabe para golimumabe, por motivo de falha terapêutica.

## **5.3 Segurança dos anti-TNF**

Dos 51 pacientes acompanhados, 38 (74,5%) relataram algum tipo de reação adversa em seis meses, 31 (60,8%) em 12 meses e 32 (62,7%) em 18 meses de tratamento. As principais reações relatadas em cada entrevista estão descritas a seguir na tabela 7. Foram consideradas como principais reações aquelas que apresentaram frequência superior a 10%.

Tabela 7 – Principais reações adversas relatadas pelos pacientes durante o período de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Reações Adversas</b>	<b>Frequência n (%)</b>
<b>6 meses de tratamento</b>	<b>N= 51</b>
Reação no local de aplicação	11 (21,6%)
Náusea	10 (19,6%)
Cefaleia	8 (15,7%)
Gripe	8 (15,7%)
Rash cutâneo	8 (15,7%)
Alopecia	7 (13,7%)
Infecção trato respiratório superior	7 (13,7%)
Prurido	7 (13,7%)
<b>12 meses de tratamento</b>	<b>N= 51</b>
Alopecia	8 (15,7%)
Reação no local da aplicação	8 (15,7%)
Náusea	7 (13,7%)
Gripe	6 (11,8%)
<b>18 meses de tratamento</b>	<b>N= 51</b>
Gripe	8 (15,7%)
Alopecia	7 (13,7%)
Cefaleia	7 (13,7%)
Reação no local da aplicação	6 (11,8%)

As reações adversas mais frequentes durante todo o período de acompanhamento estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8 – Frequência das principais reações adversas apresentadas pelos pacientes em 18 meses de acompanhamento. Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte – 2016.

<b>Reações Adversas</b>	<b>N (%)</b>
Reação no local da aplicação	20 (39,2%)
Gripe	16 (31,3%)
Náusea	15 (29,4%)
Alopecia	13 (25,5%)
Astenia	13 (25,5%)
Cefaleia	12 (23,5%)
Infecção trato respiratório superior	10 (19,6%)
Rash Cutâneo	10 (19,6%)
Prurido	9 (17,6%)
Infecção Urinária	8 (15,7%)
Febre	6 (11,8%)

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados apresentados consistem em dados de um estudo observacional e prospectivo, realizado com pacientes portadores de artrite reumatoide, em uso de anti-TNF fornecidos pelo SUS, na Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte.

Neste estudo verificou-se que os pacientes de AR eram, em sua maioria mulheres, brancos e pardos, casados ou em união estável e possuíam mais de oito anos de escolaridade. A média de idade foi de 53,94 anos e o tempo médio de duração da doença foi de 10,11 anos.

O perfil dos pacientes foi semelhante aos demais estudos realizados no Brasil. Buendgens *et al.* (2013), relataram que dos pacientes cadastrados no CEAF de Florianópolis, 89,7% era do sexo feminino, 70,9% possuía idade superior a 50 anos e 55,3% apresentavam duração da doença de 10 anos ou mais. Os autores também verificaram que os pacientes possuíam um bom grau de escolaridade, o que sugere ter facilitado o acesso ao serviço de saúde e aos medicamentos biológicos. Zanghelini *et al.* (2014), realizaram um estudo com 525 pacientes em uso de anti-TNF em Pernambuco, dos quais 73% eram mulheres com idade média de 46 anos. No estado de São Paulo, um estudo descritivo de pacientes com AR, identificou que o sexo feminino representou 86% dos casos, sendo a idade média de 53,7 anos e tempo médio de doença de 7,2 anos (LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2007).

As características dos pacientes, também foram semelhantes ao relatado em estudos de outros países. No Canadá, a linha de base de um registro observacional (BioTRAC) demonstrou pacientes com idade média de 55,80 e duração média da doença 10,20 (THORNE *et al.*, 2014). O estudo português de Canhão *et al.* (2012), utilizou dados do registro Reuma.pt, e observou 88,2% de mulheres com AR em uso de adalimumabe e 90,8% em uso de etanercepte, sendo que o tempo médio de duração da doença foi de 9,5 e 10,4, respectivamente.

No início do acompanhamento desse estudo, houve predomínio de pacientes em uso de adalimumabe (64,7%) quando comparado ao etanercepte (16,6%), golimumabe (13,7) e certolizumabe pegol (2,0%).

Alguns estudos revelaram uma realidade um pouco distinta quanto ao perfil de uso desses medicamentos. Flouri *et al.* (2014), identificaram em uma coorte prospectiva realizada na Grécia, 43,2% dos pacientes com AR em uso de infliximabe, 33,5% adalimumabe e 23,3% etanercepte. Romão *et al.* (2015), em estudo observacional português, relataram que 47% dos participantes usavam etanercepte, 24,7% adalimumabe, 18% infliximabe e 10% golimumabe. No estudo com pacientes do CEAF de Pernambuco, realizado em 2012, verificou-se que a maioria dos pacientes estava em uso de etanercepte seguido de adalimumabe e infliximabe. Para os autores, os dados sugerem preferência para prescrição de anti-TNF de aplicação subcutânea (adalimumabe e etanercepte) devido à praticidade na administração e a maior comodidade para os pacientes (ZANGHELINI *et al.*, 2014).

Nesse estudo, trinta e sete pacientes (72,5 %) faziam associação entre MMCDb e MMCDs, estando em conformidade com PCDT. Resultados de ensaios clínicos randomizados (KLARESKOG *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006) e revisão sistemática (JANSEN *et al.*, 2014; BUCKLEY *et al.*, 2015; JØRGENSEN *et al.*, 2015b) apontam que a terapia combinada (metotrexato e anti-TNF) é mais efetiva do que a monoterapia com biológicos. O mesmo foi relatado por Dos Santos *et al.* (2015) em uma revisão sistemática com metanálise de estudos observacionais.

Em relação ao MMCDs, foi observado neste estudo que apesar do metotrexato ser considerado o padrão ouro no tratamento da AR, a leflunomida foi prescrita para 45,1%. Osiri *et al.* (2003), demonstraram através de uma revisão sistemática, que a leflunomida, após 6 e 12 meses de uso possui benefício comparável ao metotrexato. Finckh *et al.* (2009) também consideraram a leflunomida uma alternativa eficaz e segura em combinação com agentes anti-TNF.

Quanto ao uso de anti-inflamatórios, o estudo revelou que 76,5% pacientes estavam em terapia com corticosteroides e 31,4% com AINEs. Os corticosteroides são indicados para o controle da dor e do processo inflamatório articular, entretanto, podem causar vários efeitos colaterais quando utilizados em doses elevadas e por período prolongado (DA MOTA *et al.*, 2012). Canhão *et al.* (2012) e Romão *et al.* (2015) verificaram um percentual de pacientes em uso desses medicamentos semelhante a esse estudo, entretanto esse estudo apresentou como limitação a

ausência de informações sobre a posologia, o que impossibilitou a análise detalhada sobre risco/benefício da terapia.

Quanto ao uso prévio de medicamentos para o tratamento da AR, quarenta e nove (96,1%) pacientes relataram ter utilizado MMCD sintéticos. De acordo com o PCDT, para a indicação da terapia biológica, o paciente deve ter utilizado pelo menos dois esquemas terapêuticos com MMCD sintéticos. Portanto, o viés de memória pode ser uma justificativa para os dois pacientes que não informaram o uso prévio desta classe. Para Oliveira e Parente (2010), este tipo de viés é esperado em estudos que utilizam questionários estruturados e entrevistas com pacientes. Seis pacientes fizeram uso de outro biológico antes do início do acompanhamento, o que sugere a substituição do biológico anterior, por falha terapêutica ou reação adversa (BRASIL, 2015).

Considerando as comorbidades declaradas no início do estudo, a HAS teve maior frequência (43,5%), seguida de depressão (13,7%) e obesidade (11,8%). A HAS também foi a doença mais frequente na linha de base do estudo realizado por Innala *et al.* (2016). Após cinco anos de acompanhamento, os autores verificaram aumento da prevalência da HAS, e relacionaram a inflamação decorrente da AR como fator de risco para as doenças cardiovasculares (INNALA *et al.*, 2016). Outros fatores como obesidade, sedentarismo e uso de glicocorticoide, também foram relacionados ao desenvolvimento de HAS nos pacientes com AR (PANOULAS *et al.*, 2008; KITAS; GABRIEL *et al.*, 2011).

Dougados *et al.* (2014) verificaram, em estudo multicêntrico, uma prevalência de pacientes com depressão (15%) semelhante a esse estudo. A literatura aponta que a depressão pode estar associada ao elevado potencial incapacitante da AR, sendo mais frequente em pacientes com alta atividade da doença (MELLA; BERTOLO; DALGALARRONDO, 2010; CAMPOS *et al.*, 2013).

Outros autores (NARANJO *et al.*, 2008; ZARPELLON; DIAS; SKARE, 2014) observaram a presença de obesidade em pacientes com AR. Zarpellon *et al.* (2014), associa a presença de obesidade com a falta de atividade física ocasionada pela doença articular dolorosa e incapacitante. Neste contexto, os glicocorticoides

também contribuem com a presença de obesidade, uma vez que estão relacionados ao aumento do apetite e acúmulo de gordura (ZARPELLON; DIAS; SKARE, 2014).

Nesse estudo, foi observada média elevada no escore CDAI ( $25,3 \pm 16,32$ ) o que revelou alta atividade da doença no início do acompanhamento. Resultados semelhantes foram identificados em outros estudos observacionais de pacientes com AR utilizando anti-TNFs (FLOURI *et al.*, 2014; THORNE *et al.*, 2014; ROMÃO *et al.*, 2015). Alguns autores sugerem que, quanto maior o nível de atividade da doença no início do tratamento, menor é a probabilidade do paciente atingir a remissão da AR (ALETAHA *et al.*, 2007; THORNE *et al.*, 2014).

Durante o período de acompanhamento, verificou-se uma redução estatisticamente significativa do CDAI basal quando comparado ao CDAI de seis, 12 e 18 meses de tratamento com os anti-TNF. Entretanto, ao comparar o CDAI de seis meses de tratamento com 12 meses e de 12 meses com 18 meses, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas, e a média do CDAI permaneceu superior a dez, indicando atividade moderada da AR. Romão *et al.* (2015) e Aletaha *et al.* (2007) relataram média do CDAI igual a 12,0 em seis meses e 12,8 em 12 meses de acompanhamento, sugerindo também atividade moderada da doença após tratamento com anti-TNF.

Quanto à atividade da doença, 13,7%, 17,6% e 19,6% dos pacientes em uso de anti-TNF apresentaram remissão em seis, 12 e 18 meses, respectivamente. No estudo observacional norte americano que avaliou pacientes com AR em uso de anti-TNF foi observado uma remissão de 10,0% em seis meses e 14,0% em 12 meses (HARROLD *et al.*, 2013). Outros estudos avaliaram a remissão da doença em tratamento com anti-TNF, em seis e 12 meses, e verificaram resultados semelhantes (HETHAND *et al.*, 2010; GREENBERG *et al.*, 2011; CANHÃO *et al.*, 2012). Flouri *et al.* (2014), identificaram percentual inferior de pacientes em remissão da AR em uso dos anti-TNF no mesmo período de acompanhamento.

Os dados revelaram que após seis, 12 e 18 meses de acompanhamento, 52,9%, 51,0% e 52,9% dos pacientes alcançaram o objetivo terapêutico (remissão ou baixa atividade da doença), respectivamente. Diante dos resultados, verificou-se que após um ano e meio de tratamento, o percentual de pacientes que alcançaram o objetivo terapêutico, se manteve praticamente o mesmo durante o acompanhamento. Romão

*et al.* (2015), também verificaram pelo desfecho CDAI que, 51,1% dos pacientes em uso de anti-TNF, alcançaram o objetivo terapêutico em seis meses de tratamento, no entanto, não foram identificados estudos que fizeram a mesma avaliação durante 18 meses.

De acordo com o PCDT, para os pacientes que apresentarem atividade da doença moderada ou alta, após pelo menos seis meses de terapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por três meses) deve-se analisar a possibilidade de substituição por um novo MMCDb (BRASIL, 2015). Entretanto, foi observado que 47% dos pacientes apresentaram atividade moderada ou alta em 18 meses de tratamento, o que pode ser justificado pelo fato de muitos pacientes já apresentarem alta atividade da doença no momento do diagnóstico e também pelo manejo clínico inadequado da terapia medicamentosa. Ressalta-se ainda que apenas dois pacientes trocaram a terapia biológica durante o acompanhamento.

O diagnóstico precoce é decisivo para alterar o curso da AR, uma vez que existe uma janela de oportunidade no início da doença com a possibilidade de prevenir ou retardar a lesão articular, aumentar a chance de alcançar a remissão e melhorar os resultados a longo prazo (GREMESE *et al.*, 2013). Villeneuve *et al.* (2013) apresentaram alguns fatores que podem aumentar o intervalo existente entre o aparecimento dos sintomas da AR e o início do tratamento. Dentre esses fatores estão a dificuldade de acesso aos cuidados da atenção básica e os obstáculos para o encaminhamento dos pacientes aos centros especializados em reumatologia. Depois da avaliação pelo especialista, os pacientes ainda podem encontrar outras barreiras, como a dificuldade de acesso à terapia com os MMCD.

Neste contexto, verifica-se que para garantir o sucesso no gerenciamento clínico da AR e a integralidade do cuidado, são necessárias melhorias no acesso do sistema de saúde, bem como a promoção da educação continuada para os pacientes e profissionais de saúde. Cabe ainda ressaltar que os gastos com os medicamentos biológicos pelo SUS são bastante significativos, o que também expressa à necessidade de um monitoramento mais sistemático dos pacientes em uso destes fármacos.

Em geral, o tratamento com os anti-TNF foi bem tolerado pelos pacientes desta coorte, sendo a maioria das reações adversas semelhantes ao descrito em outros

estudos publicados (VAN DE PUTTE *et al.*, 2004; DORE *et al.*, 2007; KLARESKOG *et al.*, 2011; HARAOU *et al.*, 2011; WAKABAYASHI *et al.*, 2012).

A queixa por reação no local de aplicação foi relatada por 39,2% dos pacientes durante o período de acompanhamento. Nos primeiros seis meses em uso de anti-TNF, 21,6% dos entrevistados relataram essa reação adversa, dado semelhante ao descrito por Dore *et al.* (2007) e Benucci *et al.* (2015). De acordo com Verdejo *et al.* (2007), 20 a 49% dos pacientes tratados com anti-TNF podem apresentar algum tipo de reação no local de aplicação. Os autores relatam que essas reações ocorrem mais frequentemente durante os primeiros dois meses de tratamento e geralmente têm intensidade leve a moderada, não requerendo a interrupção do medicamento.

A gripe foi a segunda reação adversa mais frequente e pode estar relacionado à redução da imunidade ocasionada pelo uso de anti-TNF e corticosteroides. A presença de alopecia foi relatada em outros estudos com pacientes em uso de anti-TNF (PELIVANI *et al.*, 2008; FERRAN *et al.*, 2011), entretanto para DA MOTA *et al.* (2015b) a relação de causa e efeito dessa associação, ainda não é bem estabelecida.

Rash cutâneo e prurido são manifestações cutâneas comuns no tratamento com anti-TNF e foram relatadas por 19,6% e 17,6% dos pacientes deste estudo, respectivamente (VERDEJO *et al.*, 2007). Não foram identificados estudos observacionais que referenciam reações adversas como náusea, astenia e cefaleia.

As infecções mais comuns foram Infecção do trato respiratório superior (19,6%) e infecção urinária (15,7%). Sabe-se que dentre as reações adversas, as infecções devem ser um dos maiores motivos de preocupação, uma vez que há evidências de que as chances dos pacientes apresentarem infecções graves tendem a aumentar com a terapia biológica (FALEIRO; ARAÚJO; VARAVALLO *et al.*, 2011). Geralmente, as infecções costumam ser bacterianas ou virais, afetando principalmente trato respiratório, pele, partes moles e trato urinário (CURTIS *et al.*, 2007; DA MOTA *et al.*, 2015b).

Nos estudos observacionais de Curtis *et al.* (2007) e Galloway *et al.* (2011) a incidência de infecções foi maior nos seis primeiros meses após o início da terapia

anti-TNF, exceto para infecção fúngica. Para Galloway *et al.* (2011) este dado pode ser explicado por uma combinação de fatores. A primeira hipótese é o fato de o médico suspender o uso do medicamento após suspeita de infecção, o que resulta numa depleção de indivíduos susceptíveis a essas reações, reduzindo assim o risco aparente do medicamento. A segunda hipótese é uma provável alteração no perfil de segurança do medicamento ao longo do tempo, ou seja, os indivíduos possivelmente desenvolvem outras vias de sinalização de imunogenicidade que podem compensar a ausência de TNF. A terceira hipótese consiste na estabilidade da AR e consequente redução da dose de corticosteroides, uma vez que esta classe de medicamento também está associada ao maior risco de desenvolvimento de infecção (HARAOUI *et al.*, 2015). Por outro lado, na coorte prospectiva de Flouri *et al.* (2014), com 1208 pacientes, identificou-se que o tempo médio para a manifestação da primeira infecção grave foi de 20, 11 e 31 meses em pacientes tratados com infliximabe, adalimumabe, e etanercepte, respectivamente.

As limitações deste estudo estão relacionadas ao tamanho da amostra e ao método aplicado para selecionar os pacientes, uma vez que apenas os indivíduos que visitaram a farmácia da Superintendência Regional de Saúde de Belo Horizonte eram passíveis de participarem da coorte. Considerando que a dispensação do medicamento pode ser realizada para um membro familiar, em situações que os pacientes estejam impossibilitados de dirigirem-se ao serviço, casos mais graves de AR podem não ter sido incluídos e perdidos durante o acompanhamento, bem como reações adversas graves podem não ter sido relatadas. Outra limitação deste estudo é relacionada ao fato de alguns dados serem provenientes de autorrelato dos pacientes, o que pode estar condicionado ao viés de memória e/ou a concepção do indivíduo.

## 7 CONCLUSÃO

Esse estudo permitiu o conhecimento do perfil dos pacientes com AR atendidos no SUS em Belo Horizonte/ MG. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino, com idade superior a 50 anos e duração média da doença em torno de 10 anos.

De acordo com os dados apresentados, verificou-se que os anti-TNF foram efetivos para 53% dos pacientes após 18 meses de acompanhamento. Dessa forma, quase metade dos pacientes não atingiu o objetivo terapêutico (remissão ou atividade leve) e apenas dois pacientes trocaram a terapia biológica durante o estudo. Em geral, o tratamento com os anti-TNF foi bem tolerado pelos pacientes dessa coorte, sendo a maioria das reações adversas semelhantes às descritas em outros estudos.

Nesse contexto, ressalta-se a importância de um acompanhamento contínuo dos pacientes para verificar a possibilidade de troca da terapia em situações de falha terapêutica e/ou reações adversas, tanto para garantir uma melhor qualidade de vida para os pacientes como para evitar gasto desnecessário para o SUS. O tratamento deve ser considerado um processo dinâmico, constantemente monitorado e reavaliado por uma equipe multidisciplinar, e as decisões quanto ao planejamento terapêutico devem ser sempre compartilhadas com o paciente. Atualmente existem diversas opções de medicamentos biológicos disponíveis para o tratamento da AR, e cabe aos reumatologistas avaliarem a melhor alternativa para cada paciente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALETAHA, D. *et al.* Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. **Arthritis Research & Therapy**, v.7, n.4, p.796–806, Abr., 2005.

ALETAHA, D. *et al.* Disease Activity Early in the Course of Treatment Predicts Response to Therapy After One Year in Rheumatoid Arthritis Patients. **Arthritis & Rheumatism**, v. 56, n. 10, p. 3226–3235, Out. 2007.

ALETAHA, D. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis.**, v. 69, n.10, p. 1580-8, Out., 2010.

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

ARNETT, F. C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 31, n. 3, p. 315-324, Mar., 1988.

AZEVEDO, A.B.; FERRAZ, M.B.; CICONELLI, R.M. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health**, v. 11, n. 5, p. 869-77, Set./Out. 2008.

BENUCCI, M. *et al.* Antidrug antibodies against TNF-locking agents: correlations between disease activity, hypersensitivity reactions, and different classes of immunoglobulins. **Biologics**. v, 9, p. 7-12, Fev., 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria RDC nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998**. Brasília, 1998.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS. Assistência Farmacêutica no SUS. CONASS. Brasília, 2007a.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Portaria GM/MS 204/2007**. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Brasil, 2007b.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Assistência Farmacêutica no SUS / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. – Brasília: CONASS, 2011. 186 p. (Coleção Para Entender a Gestão do SUS 2011, 7).

BRASIL. Ministério da Saúde: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 12; 2012.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Define as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 17 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2013a.

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

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2015.

BREEDVELD, F. C. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. **Arthritis Rheum.**, v. 45, n. 1, p. 26-37, 2006.

BUCKLEY, F. *et al.* Comparative Efficacy of Novel DMARDs as Monotherapy and in Combination with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Response to Conventional DMARDs: A Network Meta-Analysis. **J Manag Care Spec Pharm.**, v. 21, n. 5, p.409-423, May., 2015.

BUENDGENS, F. B. *et al.* Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, supl. 1, p. 81- 9, 2013.

CAMPOS, A. P. R. *et al.* Depressão e qualidade de vida em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com saúde estável: um estudo comparativo. **Fisioter.Pesq.** v. 20, n. 4, p. 401-407, 2013.

CANHÃO, H. *et al.* Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 51, p. 2020-2026, Jul., 2012.

CARIAS, C. M. *et al.* Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. **Rev. De Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p. 233-240, Abr., 2011.

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

COSTA, J. O. *et al.* Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, Fev. 2014.

CURTIS, J. R. *et al.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. **Arthritis Rheum.**, v. 56, n. 4, p.1125–33, Apr., 2007.

DA MOTA, L. M.H.; LAURINDO, I. M. M.; SANTOS NETO, L. L. Princípios Gerais Do Tratamento Da Artrite Reumatoide Inicial. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n.3, p. 360-362, 2010.

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

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

DA MOTA, L. M. H. *et al.* Update on the 2012 Brazilian Society of Rheumatology Guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis: position on the use of tofacitinib. **Rev. Bras. Reumatol.** v.55, n.6, p.512–521, 2015a.

DA MOTA, L. M. H. *et al.* Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 5, n.3, p. 281–309, 2015b

DORE, R.K. *et al.* The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 25, n. 1, p. 40-46, 2007.

DOS SANTOS, J. B. *et al.* What is the best biological treatment for rheumatoid arthritis? A systematic review of effectiveness. **World J Rheumatol.**, v. 5, n. 2, p. 108-126, 2015.

DOUGADOS, M. *et al.* Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.*, v. 73, n. 1, p. 62–68, 2014.

FALEIRO, L. R.; ARAÚJO, L. H. R.; VARAVALLO, M. A. A Terapia anti-TNF- $\alpha$  na Artrite Reumatoide. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 32, n. 1, p. 77-94, 2011.

FELSON, D. T.; ANDERSON, J. J.; BOERS, M. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** v. 38, n. 6, p. 727-35, Jun., 1995.

FERRAN, M. *et al.* Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- $\alpha$  blocker agents: Report of five cases and review of the literature. **J Eur. Acad. Dermatol. Venereol.** v. 5, n. 4, p.479-84, Apr., 2011.

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

FERNÁNDEZ-CRUZ, E.; ALECSANDRU, D.; RODRÍGUEZ-SAINZ, C. Introducción a los fármacos biológicos. **Actas Dermosifiliogr.**, v.99, n. 4, p. 2-6, 2008.

FINCKH, A. *et al.* Long-Term Impact of Early Treatment on Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. **Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)**, v. 55, n. 6, p. 864-72, Dec., 2006.

FINCKH, A. *et al.* The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. **Ann Rheum Dis.**, v. 68, n. 1, p. 33-39, Jan., 2009.

FLOURI, I. M. D. *et al.* Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 43, n. 4, p. 447–457, Set., 2014.

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

FURST, D. E. *et al.*, Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. **Arthritis Care Res.** v.63, n.6, p. 856–64, Jun., 2011.

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 (Oxford)**, v.50, n. 1, p. 124–33, 2011.

GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. **J Bras Patol Med Lab.**, v.47, n.5, p. 495-503, Out., 2011.

GRAVALLESE, E. M.; GOLDRING, S. R. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 43, n. 10, p. 2143–2151, Out., 2000.

GREMESE, E. *et al.* Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. **Ann Rheum Dis.**, v. 72, n. 6, p. 858-862, Jun., 2013.

GREENBERG, J. D. *et al.* A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. **Ann Rheum Dis.**, v. 71, n. 7, p. 1134–1142, Jan., 2012.

HARAOUI, B. *et al.* Safety and effectiveness of adalimumab in a clinical setting that reflects Canadian standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis (RA): Results from the CanACT study. **BMC Musculoskeletal Disorders** v.12, n. 261, 2011.

HARAOUI, B. *et al.* Use of corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: treatment implications based on a real-world Canadian population. **RMD Open**, v.1, n. 1, Apr., 2015.

HARROLD, L. R. *et al.* The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. **Ann Rheum Dis.**, v. 74, n. 2, p. 430–436, Dez. 2013.

HETLAND, M. L. *et al.* Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. **Arthritis & Rheumatism**. v. 62, n. 1, p. 22–32, Jan., 2010.

HIRABARA, S. *et al.* Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. **Clin. Rheumatol.**, v. 33, n. 9, p.1247–1254, Jun., 2014.

INALLA, L. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis- inflammation matters. **ArthritisResearch&Therapy**, v. 18, n. 33, 2015.

JANSEN, J. P.*et al.* Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. **Health Qual Life Outcomes**,v. 12, n. 102, Jul., 2014.

JORGENSEN, T. S. *et al.* Effectiveness and drug adherence of biologic monotherapy in routine care of patients withrheumatoid arthritis: a cohort study of patients registered in the Danish biologics registry. **Rheumatology**. v. 54, n. 12, p. 2156-2165, jul. 2015a.

JORGENSEN, T. S. *et al.* Added-Value of Combining Methotrexate with a Biological Agent Compared to Biological Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. **Ann Rheum Dis.**, v. 74; n. 2; p. 239-240, 2015b.

KITAS, G. D, GABRIEL, S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. **Ann Rheum Dis.**, v. 70, n. 1, p. 8–14, 2011.

KLARESKOG, L. *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 363, n. 9410, p. 675-81, 2004.

KLARESKOG, L. *et al.* Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. **ClinExpRheumatol.**, v. 29, n. 2, p. 238-247, 2011.

LOUZADA-JUNIOR, P. *et al.* Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo, v.47, n.2, p. 84-90, abr. 2007.

MARQUES-NETO, J. *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol.** v. 33, n. 5, p.169-73, set-out, 1993.

MELLA, L. F. B.; BERTOLO, M. B.; DALGALARRONDO, P. Sintomas depressivos em pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.32, n.3, p. 257-263, 2010.

MS, Ministério da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/838-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l1-cgceaf/11640-portaria-gm-ms-n-1554-2013>. Acesso em: 20 de maio 2016.

NARANJO, A. *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. **Arthritis Research & Therapy**. v. 10, n. 2, 2008.

NELL, V. P. K. *et al.* Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 43, n. 7, p. 906-14, abr. 2004.

OLIVEIRA, M. A. P.; PARENTE, R. C. M. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. **Bras. J. Video-Sur.**, v. 3, n. 3, p. 115-125, 2010.

OMS. Organização Mundial de Saúde. Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>>. Acesso em 12 maio 2015.

O'SHEA, J. J. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. **Ann Rheum Dis.**, v. 72, n. 2, p. 111-115, abr. 2013.

OSIRI, M. *et al.* Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 1, 2003.

PANOULAS, V. F. *et al.* Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v. 47, n. 1, p.72–75, 2008.

PELIVANI, N. *et al.* Alopecia areata universalis elicited during treatment with adalimumab. **Dermatology**. v. 216, n. 4, p. 320-3, 2008.

PREVOO, M. L. *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 38, n. 1, p. 44-8, jan.1995.

ROMÃO, V. C. *et al.* Comparative Effectiveness of Tocilizumab and TNFInhibitors in Rheumatoid Arthritis Patients: Data from the Rheumatic Diseases Portuguese Register, Reuma.pt. **BioMed Research International**, v. 2015,abr. 2015.

SCHUR, P. Overview of the systemic and non-articular manifestations of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012.

SCHUR, P.; FIRESTEIN, G. **Pathogenesis of rheumatoid arthritis**. UpToDate. Oct, 2012. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis>> Acesso em: 26 de março 2015.

SCOTT, D. L. Biologics-based therapy for the treatment of rheumatoid arthritis. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 91, n. 1, p. 30-43, jan. 2012.

SENNA, E.R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.**, v. 31, n.3, p. 594-7, mar. 2004.

SILMAN, A. J.; PEARSON J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Research**, v.4, n. 3, p.265-72, mai. 2002.

SMOLEN, J. S. *et al.* A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. **Rheumatology (Oxford)**, v. 42, n. 2, p. 244–257, 2003.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Ann Rheum Dis.**, v. 73, n. 3, p. 492-509, out. 2014.

SOKKA, T. *et al.* Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUESTRA study. **Arthritis Res Ther.**, v. 11, n. 1, 2009.

THORNE, C. *et al.* Effectiveness and Safety of Infliximab in Rheumatoid Arthritis: Analysis From a Canadian Multicenter Prospective Observational Registry. **Arthritis Care&Research**, v. 66, n. 8, p.1142–1151, ago. 2014.

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

VAN DE PUTTE, L. B. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Ann Rheum Dis.** v. 63, n, 5, p.508-16, mai. 2004.

VAN GESTEL, A. M. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health

Organization/International League Against Rheumatism Criteria. **Arthritis Rheum.** v.39, p. 34-40, 1996.

VENABLES, P.; MAINI, R. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. **UpToDate.** 2012. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis>>. Acesso em: 28 de março 2016.

VERDEJO, C. C. *et al.* Lesiones cutáneas asociadas al tratamiento anti-factor de necrosis tumoral alfa. Disponível em: <<http://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-lesiones-cutaneas-asociadas-al-Tratamiento-13102387>>. Acesso em 20 de julho de 2016.

VILLENEUVE, E. *et al.* Very early rheumatoid arthritis as a predictor of remission: a multicentre real life prospective study. **Ann Rheum Dis.**,v. 72, n. 1, p.13–22, jan., 2013.

WAKABAYASH, H. *et al.* Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. **Mod Rheumatol.** v. 22, n. 1, p.116–121, fev. 2012.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Med Clin. North Am.** v.81; n.1; p.29-55. Jan., 1997.

WOOLF, A.D.; PFLEGER, B. Burden of major musculoskeletal conditions. Special Theme – Bone and Joint Decade 2000-2010. **Bulletin of the World Health Organization.** v. 81; n. 9; p. 646-656. 2003. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/Woolf.pdf>> Acesso em 29 de abril de 2015.

ZANGHELINI, F. *et al.* Perfil de pacientes com artrite reumatoide em uso de inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica de Pernambuco, Brasil. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 35, n. 2, p. 251-256, 2014.

ZARPELLON, R. S. M.; DIAS, M. M.; SKARE, T. L. Perfil nutricional na artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**,v. 54, n. 1, p. 68-72, fev., 2014.

**ANEXO**

## ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG



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

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

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

### DECISÃO

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

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

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

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

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

## APÊNDICES

## APÊNDICE A - Manual da pesquisa de campo



### MANUAL

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

## 1. APRESENTAÇÃO DA PESQUISA

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

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

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

## 2. INSTRUÇÕES GERAIS

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

### 3. ETAPAS DA ENTREVISTA

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

#### 4. CADERNO DE QUESTIONÁRIOS

##### Conteúdo:

##### a) Folha de rosto 1 (visita 1)

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. FOLHA DE ROSTO 1 (VISITA 1)

### Cadastro do paciente

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

### Características sócio-demográficas

#### Sexo

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

#### Data Nascimento

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

#### Raça

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

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

#### **GRS (Gerência Regional de Saúde)**

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

#### **Doença Reumática**

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

#### **Estado civil**

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

#### **Escolaridade**

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

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

#### **O entrevistado assinou o termo de consentimento?**

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

#### **Por que o entrevistado não quis participar?**

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

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

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

**Data da entrevista:**

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

**Nome completo do(a) entrevistador(a)**

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

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

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

**Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas**

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

**Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas (visita 1)**

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

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

#### **Troca do biológico (visitas 2 e 3)**

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

#### **Comorbidades (apenas na visita 1)**

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

**Eventos adversos (visitas 2 e 3)**

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

## 7. MEDIDAS DE AVALIAÇÃO

### 7.1 Clinical Disease Activity Index (CDAI)

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

#### Contagem das articulações

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

#### Escala visual analógica (EVA)

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

0 Sem atividade	10 Atividade máxima	<b>Aval D<sub>ÇMD</sub>(0-10)</b>
-----------------------	---------------------------	-----------------------------------

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

## 7.2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

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

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

0 Sem atividade	10 Atividade máxima	<b>Aval D<sub>ÇMD</sub>(0-10)</b>
-----------------------	---------------------------	-----------------------------------

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

### **7.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)**

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

### **7.4 EUROQOL (EQ-5D)**

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

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

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

Bom Trabalho!!!

## **ANEXO 1 - COMORBIDADES**

### **A - AIDS**

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

### **B - Demência**

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

### **C - Depressão**

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

#### **D - Diabetes com complicação**

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

#### **E - Diabetes sem complicação**

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

#### **F - Distúrbio de lipídeos**

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

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

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

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

#### **G - Doença cérebro vascular, incluindo carótidas**

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

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

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

#### **H - Doença crônica do fígado e cirrose**

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

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

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

#### **I - Doença diverticular intestinal**

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

#### **J - Doença pulmonar crônica**

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

#### **K - Doença Vascular Periférica**

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

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

#### **L - Hemiplegia ou paraplegia**

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

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

#### **M - Hipertensão arterial sistêmica**

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

#### **N - Infarto agudo do miocárdio**

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

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

#### **O- Infecção crônica**

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

#### **P - Insuficiência cardíaca congestiva**

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

#### **Q- Insuficiência coronariana**

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

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

#### **R - Insuficiência renal crônica**

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

#### **S - Neoplasia**

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

#### **T - Obesidade**

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

#### **U - Osteoporose**

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

**V - Úlcera**

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

## **ANEXO 2 - EVENTOS ADVERSOS**

### **A- Acidente vascular cerebral**

Ver Anexo 1, G (Doença cérebro vascular).

### **B- Alopecia**

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

### **C- Artralgia**

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

### **D- Artrite séptica**

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

### **E- Astenia**

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

### **F- Bronquite/Asma**

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

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

#### **G- Câncer/Tumor/Neoplasia**

Ver Anexo 1, S (Neoplasia)

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

#### **H- Cefaléia**

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

#### **I- Celulite**

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

#### **J- Colecistite**

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

#### **K- Colelitíase**

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

#### **L- Diarréia**

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

#### **M- Dispepsia**

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

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

#### **N- Dispneia**

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

#### **O- Doença desmielinizante**

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

#### **P- Doença diverticular intestinal**

Ver Anexo 1, I (Doença diverticular intestinal).

#### **Q- Dor abdominal superior**

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

#### **R- Dor lombar**

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

**S- Enxaqueca**

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

**T- Epistaxe**

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

**U- Febre**

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

**V- Fratura óssea por fragilidade**

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

**W- Gripe**

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

**X- Hemorragia digestiva**

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

**Y- Hemorragia no local de aplicação**

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

**Z- Hepatite B**

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

**AA- Hepatite C**

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

**AB- Herpes zoster**

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

**AC- Hipercolesterolemia**

Ver Anexo 1, F (Distúrbios de lipídeos).

**AD- Hipertensão arterial sistêmica**

Ver Anexo 1, M (Hipertensão arterial sistêmica).

**AE- Hipotensão**

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

**AF- Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia**

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

**AG- Infecção do trato respiratório superior/sinusite**

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

**AH- Infecção fúngica**

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

**AI- Infecção urinária**

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

**AJ- Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio**

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

**34AK- Leucopenia**

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

**AL- Limfopenia**

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

**AM- Linfoma**

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

**AN- Lúpus eritematoso sistêmico**

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

**AO- Morte**

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

**AP- Náusea**

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

**AQ- Osteoporose**

Ver anexo 1, U (Osteoporose).

**AR- Pancreatite**

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

**AS- Peritonite**

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

**AT- Pielonefrite**

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

**AU- Plaquetopenia**

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

**AV- Presença de anticorpo antinuclear (FAN)**

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

**AW- Prurido**

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

**AX- Rash cutâneo**

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

**AY- Reação no local de aplicação**

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

**AZ- Rinite alérgica**

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

**BA- Septicemia**

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

**BB- Tuberculose**

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

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

#### **BC- Úlcera péptica gástrica/duodenal**

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

#### **BD- Urticária**

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

**APÊNDICE B - Formulário padronizado elaborado pelo GPFE-UFMG**

**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**

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

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

**VISITA**



10-Data da visita 1

2 0

**Entrevistador**

11-Nome completo

**Dados da doença**

12-Tempo da doença em meses

**13-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas**

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

### Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

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

## 24 Comorbidades

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

## 25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

### Avaliação Médica

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

0 = Ausente, 1 = Presente

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

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

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

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

### 25E-Escala de dor

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

## 26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

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

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

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
 Nenhum Intenso

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

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

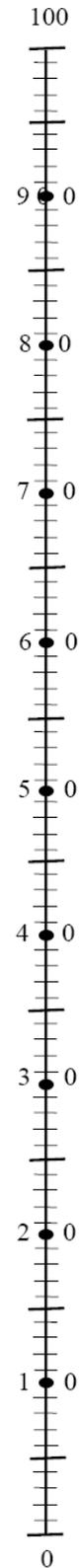
- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

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

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

O seu estado  
de saúde hoje

O melhor estado de  
saúde imaginável



O pior estado de  
saúde imaginável



# VISITA 2

Obs: Os formulário para as visitas 3 e 4 são semelhantes ao da visita 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="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32B-Rituximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32C-Etanercepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32D-Infliximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32E-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32F-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32G-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32H-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32I-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32J-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32L-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32M-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32N-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32O-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32P-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32Q-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32R-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
32S-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

33-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

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

### 34-Eventos adversos

34A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
34H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34N-Dispneia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

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

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

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

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

37U7 Outros (especificar)

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

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

**38-EQ-5D**

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

**38A-Mobilidade**

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

**38B-Cuidados Pessoais**

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

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

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

**38D- Dor/Mal Estar**

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

**38E-Ansiedade/Depressão**

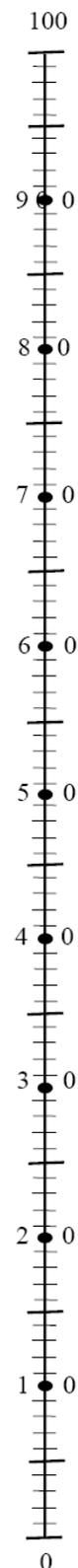
- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

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

## APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido

### 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