

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PAULA MONTEIRO GOMIDES REIS

**PERFIL TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE
NO BRASIL: ESTUDO DE VIDA REAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em
Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de Brasília para obtenção do título de
Doutora em Ciências Médicas

Área de concentração: Medicina

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Licia Maria Henrique da
Mota

BRASÍLIA

2019

Mp

Monteiro Gomides Reis, Ana Paula
PERFIL TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE
NO BRASIL: ESTUDO DE VIDA REAL / Ana Paula Monteiro Gomides
Reis; orientador Licia Maria Henrique da Mota. -- Brasília,
2019.
118 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2019.

1. Artrite reumatoide. 2. Tratamento. 3. Estudo de vida
real. 4. Brasil. I. Maria Henrique da Mota, Licia, orient.
II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Gilberto e Marília, que nunca mediram esforços para que os filhos seguissem seus caminhos.

Ao meu esposo Bruno, meu companheiro de vida, sem o qual não seria possível a realização de mais este sonho.

Aos meus filhos, Laura e Gabriel, que me permitiram vivenciar o mais profundo sentimento de amor incondicional.

À minha irmã e melhor amiga, Heloísa, cuja ligação não requer definições objetivas.

Ao meu irmão, Jorge Augusto, um grande exemplo de superação que nos ensinou lições valiosas nos últimos anos.

Aos meus sobrinhos, Luísa, Isabela e Jorge, que me alegram constantemente.

Aos meus tios/ tias, primos e avós, que através de exemplos e carinho durante toda a vida tiveram papel essencial na formação da minha personalidade.

Às duradouras e verdadeiras amizades que a vida me presenteou : Beatriz, Cíntia, Flávia Ferreira, Flávia Costa, Juliana, Micheline e Tatiana.

“Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos, e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine.

E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.

E ainda que distribuísse toda a minha fortuna para sustento dos pobres, e ainda que entregasse o meu corpo para ser queimado, e não tivesse amor, nada disso me aproveitaria.

O amor é sofredor, é benigno; o amor não é invejoso; o amor não trata com leviandade, não se ensoberbece.

Não se porta com indecência, não busca os seus interesses, não se irrita, não suspeita mal;

Não folga com a injustiça, mas folga com a verdade;

Tudo sofre, tudo crê, tudo espera, tudo suporta.”

Coríntios 13-1-7

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, prof. Dra. Licia Mota, exemplo de competência médica e acadêmica, pelo apoio, ensinamentos e oportunidades, toda a minha gratidão e carinho.

Ao professor Dr. Leopoldo Santos- Neto, pelo incentivo e ajuda constantes. Sua sabedoria é rara e inspiradora.

À equipe de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília- HuB, por me receber tão bem desde o início da pós graduação. Meu agradecimento especial às queridas Luciana Muniz e Talita Yokoy, ao Dr. Cleandro Albuquerque, coordenador local do estudo Real .

À colega reumatologista e talentosa artista Dra. Isadora Jochims pelo privilégio das obras originais elaboradas para a defesa desta tese.

Ao prof. Dr. Geraldo Rocha Castelar, idealizador e coordenador do projeto que deu origem a esta tese (Estudo REAL- Artrite reumatoide na vida real no Brasil). A ousadia deste trabalho e sua atuação são motivos de orgulho para a reumatologia brasileira.

Aos colegas reumatologistas dos 11 centros universitários participantes do estudo REAL pela participação na coleta dos dados que permitiu a conclusão desta tese e à Sociedade Brasileira de Reumatologia pelo apoio ao projeto.

Aos colegas professores do Centro Universitário de Brasília - Uniceub, em especial Gabriela Resende e Viviane Peterle, pela grande troca de experiências e parceria nos últimos anos.

À competente professora e cunhada Janice Reis, pelos importantes ensinamentos durante este doutorado.

Aos meus alunos, atuais e passados, que representam a mais agradável experiência da vida acadêmica.

Aos pacientes com artrite reumatoide que, com suas lições não ensinadas nos livros, me estimulam a prosseguir.

*"Ensinar vem do latim insignare, que significa 'marcar com um sinal', indicar um caminho, um sentido. Somos essencialmente profissionais do sentido. Educamos, quando ensinamos com sentido. **Educar é impregnar de sentido a vida.** A profissão docente está centrada na vida, no bem querer."*

Prof. Gilberto Teixeira

Fonte: O processo-ensino aprendizagem e o papel do professor como gestor do pensar.

PREFÁCIO

BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO SOBRE AS ILUSTRAÇÕES DESTA TESE

MÃOS E PÉS

Após pensar em diversas formas para ilustrar esta tese resolvi retomar uma história de infância.

*Segundo relatos de família, tive um aniversário diferente aos 4 anos de idade. Minha mãe, muito cuidadosa com a data, sempre nos perguntava qual o “tema” gostaríamos de fazer a decoração e, independente da simplicidade da comemoração, conseguia realizar de alguma forma os nossos pedidos. Mas naquele ano de 1980 ela teve uma surpresa ao fazer a clássica pergunta. Ao invés de ouvir que eu gostaria de uma festa com bailarinas, flores ou algo parecido, ela recebeu a seguinte resposta: “quero uma festa de **mãos e pés**”. Ela tentou entender a escolha, repetiu o questionamento em dias diferentes, mas não houve mudança na decisão: eu queria uma festa “cheia de **mãos e pés**”. E assim foi feito. Utilizando moldes de papel feitos a partir das minhas próprias **mãos e pés**, D. Marília fez vários enfeites com papéis laminados coloridos e espalhou pela casa (fotos). Seguiu em frente respondendo aos familiares e amigos que os adereços eram fruto de um desejo da aniversariante. Hoje me divirto imaginando a estranheza causada na época.*

Mas a vida sempre dá suas conhecidas voltas e embora nunca tenha pensado em fazer medicina, este foi o curso decidido pouco tempo antes do vestibular.

*Durante a faculdade jamais pensei na reumatologia como especialidade, mas me envolvi pelo intrigante aprendizado das doenças autoimunes na residência de clínica médica. Mais uma vez fui cercada por muitas **mãos e pés**, cuja análise minuciosa é essencial na prática reumatológica.*

*No momento da pós graduação, tanto no mestrado quanto no doutorado, o assunto escolhido foi a artrite reumatoide, doença que afeta principalmente **as mãos e pés** . Sendo assim o estudo mais profundo desta enfermidade vem me acompanhando nos últimos 4 anos.*

*Isto posto, com ajuda de artistas que também se interessaram enormemente **pelas mãos e pés**, fica definido o “tema” das imagens que permearão as subdivisões deste texto.*

Fotos (arquivo pessoal): “Aniversário de mãos e pés”

Belo Horizonte, 1980



RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, sistêmica, de etiologia autoimune, caracterizada principalmente pelo acometimento inflamatório das articulações sinoviais periféricas. O atraso no diagnóstico, bem como o controle inadequado do processo inflamatório, podem gerar destruição articular com perda da capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes. Nas últimas décadas houve grande avanço no tratamento, a partir do surgimento de fármacos com novos mecanismos de ação e do conceito de “tratamento com meta – treat to target” (T2T). Acredita-se que a ênfase no diagnóstico precoce e no controle rigoroso da atividade de doença, com o uso racional do arsenal terapêutico atualmente disponível, estão associados com uma melhor evolução e prognóstico. Apesar do conceito teórico do T2T a sua implementação na prática clínica e seu consequente benefício ainda não estão bem estabelecidos, em especial em países da América Latina. No Brasil, os dados estatísticos a respeito do tratamento da AR são escassos e desta forma as informações de “vida real” são fundamentais tanto para o conhecimento dos médicos bem como no embasamento de políticas públicas de saúde. O objetivo principal deste estudo foi descrever os padrões de tratamento de pacientes brasileiros com artrite reumatoide no SUS.

Metodologia: Este trabalho é um corte transversal do estudo REAL (“Artrite reumatoide na vida real no Brasil”), estudo multicêntrico com participação de 11 serviços públicos de reumatologia de diferentes estados brasileiros: UnB, UERJ, UNICAMP, USP, USP- Ribeirão Preto, UFPA, UFRGS, UFSC, UF Paraná, UFMG, HSPE-SP. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, análise de exames complementares e do prontuário médico. Todos os dados coletados de cada centro foram incluídos em prontuário eletrônico desenvolvido especialmente para a pesquisa (“*Meconsulte*”) e acessado em tempo real, por meio de um *tablet*. Na análise estatística as variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney. Para se comparar as proporções de pacientes das variáveis demográficas e clínicas entre grupos de medicação foi empregado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher.

Resultados: Foram analisados 1125 pacientes sendo 89.5% mulheres com mediana de idade de 56.6 anos e tempo de doença de 152.5 meses. 78.73% eram fator reumatoide positivo e 55.2% tinham doença erosiva. A mediana do DAS foi de 3.52. Em relação ao tratamento verificamos que 529 (47,2%) usavam corticoides, 122 (10.9%) estavam em uso de anti-

inflamatórios não esteroidais (AINES), 1022 (90,84%) medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintético convencional (MMCDsc) e 406 (36,09%) MMCD biológico (MMCDb) . O metotrexato (MTX) foi o medicamento mais utilizado (66,49%) seguido de leflunomida (33,87%). (142/ 12,6%) utilizavam a associação MTX + leflunomida e apenas 0,44% da população estava em uso de MTX + hidroxiquina + sulfassalazina. A maioria dos pacientes analisados neste estudo estava usando MMCDsc por períodos prolongados e o MTX apresentou maior duração de uso. Índices de interrupção devido à ineficácia e efeitos colaterais dos MMCD sintéticos e biológicos também foram analisados.

Conclusão: Particularidades foram vistas neste primeiro estudo multicêntrico de vida real no Brasil: uso elevado de corticoides, baixo uso de AINE, uso significativo da associação MTX + leflunomida (esquema pouco utilizado em outros países) e baixíssima frequência do esquema tríptico (MTX + hidroxiquina + sulfassalazina). As informações obtidas a respeito do tratamento da AR no Brasil são extremamente importantes para melhor compreensão do assunto e gerenciamento de recursos.

Palavras-chave: artrite reumatoide, tratamento, estudo de vida real, Brasil

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune etiology characterized mainly by the inflammatory involvement of the peripheral synovial joints. Delayed diagnosis, as well as inadequate control of the inflammatory process, can lead to joint destruction with loss of functional capacity and quality of life of the patients. In the last decades, there has been a great advance in the treatment, from the emergence of drugs with new mechanisms of action and the concept of "treatment with meta - treat to target" (T2T). It is believed that the emphasis on early diagnosis and strict control of disease activity, with the rational use of the currently available therapeutic arsenal, are associated with improved outcome and prognosis. Despite the theoretical concept of T2T its implementation in clinical practice and its consequent benefit are still not well established, especially in Latin American countries. In Brazil, statistical data regarding the treatment of RA are scarce and thus "real life" information is fundamental both for the knowledge of physicians as well as on the basis of public health policies. The main objective of this study was to describe the treatment patterns of Brazilian patients with rheumatoid arthritis in SUS.

Methodology: This is a cross-section of the REAL study ("Rheumatoid arthritis in real life in Brazil"), a multicenter study involving 11 public rheumatology services from different Brazilian states: UnB, UERJ, UNICAMP, USP, USP-Ribeirão Preto, UFPA, UFRGS, UFSC, UF Paraná, UFMG, HSPE-SP. The patients were submitted to clinical evaluation, analysis of complementary exams and medical records. All data collected from each center were included in an electronic medical record specially developed for the research ("Meconsulte") and accessed in real time through a tablet. In the statistical analysis, continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney test. In order to compare the proportions of patients of the demographic and clinical variables between groups of medication, the chi-square or Fisher's exact test was used.

Results: A total of 1125 patients were analyzed, 89.5% of whom were women with a median age of 56.6 years and a disease duration of 152.5 months. 78.73% were positive rheumatoid factor and 55.2% had erosive disease. The median of DAS was 3.52. Regarding treatment, 529 (47.2%) used corticosteroids, 122 (10.9%) were on non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID), 1022 (90.84%) conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARD) and 406 (36.09%) biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARD). Methotrexate (MTX) was the most used drug (66.49%) followed by leflunomide

(33.87%). (142 / 12.6%) used the MTX + leflunomide combination and only 0.44% of the population was using MTX + hydroxychloroquine + sulfasalazine. Most of the patients analyzed in this study were using csDMARD for prolonged periods and MTX presented longer duration of use. Interruption indices due to ineffectiveness and side effects of synthetic and biological DMARD were also analyzed.

Conclusion: Particularities were seen in this first multicenter real-life study in Brazil: high use of corticosteroids, low use of NSAID, significant use of the combination MTX + leflunomide (a scheme rarely used in other countries) and very low frequency of the triple scheme (MTX + hydroxychloroquine + sulfasalazine). The information obtained regarding the treatment of RA in Brazil is extremely important for a better understanding of the subject and the management of resources.

Key words: rheumatoid arthritis, treatment, real life study, Brazil

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estágios para o desenvolvimento da artrite reumatoide	18
Figura 2 - Mecanismos envolvidos em complicações a longo prazo na artrite reumatóide	26
Figura 3 - Manifestações extra articulares da artrite reumatoide	28
Figura 4 - Deformidades encontradas na artrite reumatoide	29
Figura 5 - Critérios classificatórios para AR (1987)	31
Figura 6 - Critérios classificatórios para AR (2010)	32
Figura 7 - Princípios gerais e recomendações para tratamento da AR no Brasil	34
Figura 8 - Fluxograma para tratamento da AR no Brasil	35
Figura 9 - Logomarca do Estudo Real.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais mediadores e sua respectiva função na patogênese da AR	23
Tabela 2 - Dados demográficos de pacientes com artrite reumatoide no Brasil (n: 1125).....	50
Tabela 3 - Dados clínicos de pacientes com artrite reumatoide no Brasil (n: 1125).....	51
Tabela 4 - Tipos de AINES e doses utilizadas em pacientes com artrite reumatoide	52
Tabela 5 - Frequência e dose dos MMCDs sintéticos e biológicos em pacientes com artrite reumatoide	53
Tabela 6 - Esquemas terapêuticos com MMCD sintéticos convencionais utilizados na população estudada com AR	54
Tabela 7 - Causas gerais de interrupção de MMCDs sintéticos em pacientes com artrite reumatoide n (%)	55
Tabela 8 - Causas médicas de interrupção de MMCDs sintéticos (n/%)	56
Tabela 9 - Causas de suspensão de MMCD biológicos (n/%) no estudo REAL.....	56
Tabela 10 - Aspectos da artrite reumatoide relacionados ao uso de corticoides na amostra estudada	56
Tabela 11 - Características da artrite reumatoide associadas ao uso de MMCDs biológicos na amostra estudada.....	57

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA.....	17
1.2 PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATOIDE	17
1.2.1 Fatores genéticos.....	19
1.2.3 Fatores ambientais	20
1.2.3.1 Tabagismo.....	20
1.2.3.2 Agentes infecciosos	20
1.3 FISIOPATOLOGIA	21
1.3.1 Linfócitos T.....	22
1.3.2 Linfócitos B	22
1.3.3 Citocinas	22
1.3.4 Resposta tecidual	24
1.3.4.1 Lesão de cartilagem e osso subcondral.....	24
1.3.4.2 Líquido sinovial.....	25
1.3.4.3 Imunocomplexos, ação do sistema de complemento e outros mediadores inflamatórios	25
1.3.4.4 Efeitos sistêmicos	25
1.4 QUADRO CLÍNICO	27
1.5 EXAMES COMPLEMENTARES.....	30
1.5.1 Exames laboratoriais.....	30
1.5.2 Exames de imagem	30
1.6 DIAGNÓSTICO	31
1.7 PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO ATUAL PARA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL	33
2 JUSTIFICATIVA	38
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL	40
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	40
4 PACIENTES E MÉTODOS	42
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	42
4.2 CENTROS PARTICIPANTES	42
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	43

4.5 COLETA DE DADOS	43
4.5.1 Variáveis avaliadas	43
4.5.2 Dados Demográficos.....	44
4.5.3 Dados Socioeconômicos	44
4.5.4 Capacidade Funcional.....	44
4.5.5 Dados Clínicos.....	44
4.5.6 Dados laboratoriais	45
4.5.7 Índices compostos de atividade de doença-ICAD	45
4.5.8 Dados radiográficos	46
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
4.7 ASPECTOS ÉTICOS.....	46
5 RESULTADOS	48
5.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA AMOSTRA ESTUDADA.....	48
5.2 DADOS GERAIS SOBRE O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NA AMOSTRA ESTUDADA.....	51
5.3 ANÁLISE SOBRE AS CAUSAS DE INTERRUPTÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA	53
5.4 DADOS SOBRE O USO DE CORTICOIDES NA AMOSTRA ESTUDADA.....	56
5.5 DADOS SOBRE O USO DE METOTREXATE E LEFLUNOMIDA NA AMOSTRA ESTUDADA	57
5.6 DADOS SOBRE O USO DE MMCD'S BIOLÓGICOS NA AMOSTRA ESTUDADA.....	57
6 DISCUSSÃO	59
6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO	60
6.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À DOENÇA DE BASE.....	60
6.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE	61
6.4 TEMPO DE USO E CAUSAS DE INTERRUPTÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS CONVENCIONAIS.....	62
6.5 TEMPO DE USO E CAUSAS DE INTERRUPTÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS	64
6.6 LIMITAÇÕES E BENEFÍCIOS DO ESTUDO	65
7 PRODUÇÃO CIENTÍFICA	71
7.1 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS	71
7.1.1 Capítulo de livro publicado.....	74
7.1.2 Publicações em anais de Congresso.....	74
7.1.3 Trabalhos científicos apresentados em Congressos.....	81

REFERÊNCIAS	83
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
ANEXO B - VARIÁVEIS ESTUDADAS NA PESQUISA.....	97
ANEXO C – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (CCEB) DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP).....	99
ANEXO D – CORTES DO CRITÉRIO BRASIL.....	101
ANEXO E – ESTIMATIVA PARA A RENDA MÉDIA FAMILIAR PARA OS ESTRATOS DO CRITÉRIO BRASIL.....	102
ANEXO F – CCEB – PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS	103
ANEXO G- INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL – HAQ –DI	108
ANEXO H- APROVAÇÃO NOS COMITÊS DE ÉTICA.....	112

1. INTRODUÇÃO



"The Praying Hands"
Albrecht Durer

1. INTRODUÇÃO

1.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A artrite reumatoide (AR) é um distúrbio sistêmico, inflamatório, crônico, de etiologia mal definida. O acometimento preferencial da doença envolve o sistema músculoesquelético em especial as articulações sinoviais. Diversos outros órgãos e sistemas podem ser acometidos e há redução da expectativa de vida principalmente como consequência das doenças cardiovasculares. (1, 2)

A AR é mais frequente nas mulheres sobretudo entre a terceira e quinta década de vida. Sua prevalência geral varia de 0.5 a 1% da população, embora haja uma grande escassez de estudos no Brasil e em toda a América Latina. (3, 4)

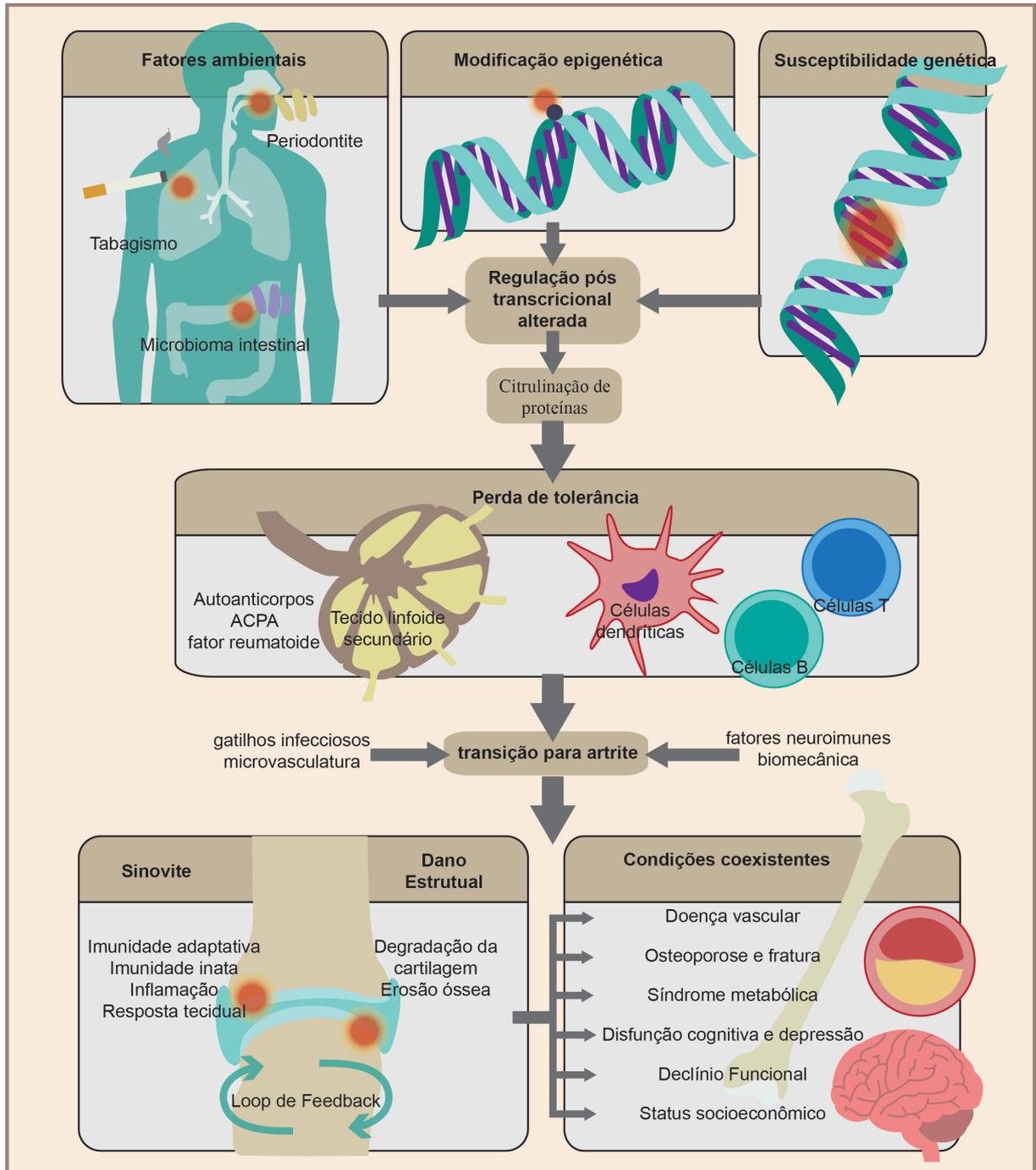
As consequências negativas da doença, quando não adequadamente tratadas, podem ser extremamente prejudiciais para o indivíduo com perda funcional, incapacidade para o trabalho e redução marcante na qualidade de vida. Para a saúde pública, a AR é responsável por altíssimos custos decorrentes do tratamento bem como da perda da produtividade dos doentes. (5, 6, 7)

1.2 PATOGÊNESE DA ARTRITE REUMATOIDE

Interações complexas e ainda não totalmente esclarecidas entre fatores genéticos, ambientais e potenciais “gatilhos” estão presentes na etiopatogenia e fisiopatologia de AR.

Os principais fatores conhecidos até o momento estão demonstrados na figura 1 e serão brevemente discutidos a seguir.

Figura 1 - Estágios descritos no desenvolvimento da artrite reumatoide



Fonte: McInnes IB , Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2011;365:2205-19.

Tradução/adaptação feitas pela aluna. Arte: Luís Henrique Cardoso Oliveira

1.2.1 Fatores genéticos

Os fatores genéticos na etiopatogenia da AR estão sendo detalhadamente estudados. O risco aumentado de desenvolver a doença em parentes de primeiro grau de pacientes com AR já foram demonstrados em vários trabalhos. Alguns autores referem um risco relativo de até três vezes maior para o desenvolvimento da doença do que na população normal, o que ocorre tanto em homens quanto em mulheres. (8, 9) Isto se reflete em pesquisas com irmãos gêmeos, sendo ainda maior em homocigóticos nos quais a taxa de concordância geralmente é de 12-15 %. (10)

A identificação do perfil genético envolvido, explica tais ocorrências. Está bem determinada a participação de genes do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC): os genes do antígeno leucocitário humano (HLA) na região HLA no cromossomo 6. Dentre eles, mais notavelmente o antígeno leucocitário humano HLA-DR e o locus HLA-DRB1. (11)

Um marco no estudo genético na AR foi a verificação de que muitos destes alelos associados à AR partilham uma região de sequência de aminoácidos muito semelhantes em uma porção da molécula DRB1 denominada epítipo partilhado. Este conhecimento permitiu melhor definição dos alelos envolvidos por exemplo o DRB1*04-01 e DRB1*04-04, hoje considerados os principais responsáveis pelas alterações encontradas na AR.

Em pacientes com AR negativos para os alelos DRB1*04, já foram encontrados também os alelos DRB1* 01 e DRB1 *10. Cabe ressaltar que tais associações foram melhor demonstradas em indivíduos caucasianos e estudos genéticos em outras populações vem demonstrando associações diferentes como por exemplo a participação do DRB1*04:05 em pacientes orientais. (12,13)

Com o avanço das técnicas de estudo genético, mais de 100 polimorfismos genéticos associados à AR já foram identificados inclusive fora da região HLA. Alguns deles como a peptidil arginina deiminases (PADs) e a fosfatase de sinalização de células T codificada pelo PTPN22, podem dobrar o risco de desenvolvimento da doença. Entretanto, a maioria deles tem participação limitada com risco relativo de 1,05-1,2.

De uma forma geral os genes determinam diretamente alterações da resposta imune, regulação de matriz e inflamação tornando seu conhecimento um grande avanço para melhor entendimento da doença. (14)

Cabe ressaltar que vários estudos já comprovaram diferenças importantes nos perfis de expressão gênica quando analisados os pacientes que tem ACPA positivos em comparação

aos negativos, o que reflete em respostas diversas das células do sistema imunitário a antígenos citrulinados. (15, 16, 17,18, 19)

Portanto, sabemos atualmente que contribuições genéticas distintas podem determinar doenças clinicamente muito diferentes e que o perfil genético interfere não só na susceptibilidade mas também na gravidade e evolução da doença. Respostas diversas a tratamentos específicos de acordo com o perfil genéticos dos pacientes também começaram a ser pesquisadas e poderão possibilitar tratamentos mais específicos e personalizados no futuro. (20)

O papel da epigenética na etiopatogenia da AR também já foi comprovado. A metilação do DNA é o mecanismo central do processo, no qual há inibição por metilação de regiões promotoras silenciando expressões gênicas específicas.

Diversos estudos com modelos animais conseguiram demonstrar metilação anormal de fibroblastos, mononucleares do sangue periférico e células sinoviais. (21, 22)

Outras características epigenéticas podem influenciar a patogênese da doença e já estão sendo estudadas como por exemplo a regulação anormal de micro RNAs e de enzimas como a DNA metil- transferase, inibidores da histona desacetilase dentre outras. (23, 24, 25)

1.2.3 Fatores ambientais

1.2.3.1 Tabagismo

O papel do tabagismo como fator de risco para a AR já está bem estabelecido. Hoje compreendemos que o cigarro aumenta a susceptibilidade à doença especialmente nos pacientes geneticamente predispostos, sendo maior nos indivíduos que possuem o epítipo compartilhado. (26) Além disso o tabagismo tem relação com a gravidade da doença sendo mais frequente a presença de anticorpos (fator reumatoide e anti-CCP), maior presença de erosões radiográficas e nódulos subcutâneos em fumantes com AR. O mecanismo mais aceito na literatura é o de que o cigarro induz a expressão da peptidil arginina deiminase (PAD) em macrófagos alveolares. Esta enzima converte a arginina em citrulina nas vias aéreas, criando novos antígenos que podem ser reconhecidos pelo sistema imune adaptativo com a produção de anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPAs). (27, 28, 29)

1.2.3.2 Agentes infecciosos

A suspeita de que os agentes infecciosos participam da patogênese da AR é antiga e ainda permanece em estudo. A ativação de processos inflamatórios diversos por agentes infecciosos vem sendo continuamente pesquisadas na AR bem como em outras diversas doenças autoimunes.

A infecção periodontal por bactérias, principalmente pela *Porphyromonas gingivalis*, já foi demonstrada em vários estudos na AR. (30, 31, 32, 33, 34, 35)

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que este microrganismo contém a enzima peptidil arginina deiminase (PADI) e podem gerar peptídeos citrulinados. Desta forma podem induzir a produção de anticorpos anti-peptídeo / proteína citrulinados (ACPA) além de contribuir para quebra de tolerância a antígenos citrulinados endógenos. (36, 37)

A participação do microbioma intestinal vem despertado muito interesse da comunidade científica nos últimos anos. O conhecimento crescente a respeito da influência destes microrganismos no desenvolvimento do sistema imune inato e adaptativo reforça a suspeita de possíveis interferências na patogênese de doenças autoimunes. (38)

A contribuição dos vírus na patogênese da AR permanece incerta. Há indícios da participação do Epstein-Barr (EBV), citomegalovírus e dos retrovírus em mecanismos diversos na AR, principalmente como gatilho para o desencadeamento da doença, mas tais afirmações ainda carecem de evidências científicas mais robustas. (39, 40, 41)

1.3 FISIOPATOLOGIA

Com base nas informações disponíveis atualmente acredita-se que na AR fatores ambientais podem induzir perda da autotolerância em indivíduos geneticamente predispostos, com ativação anormal da resposta imune inata e adaptativa. Neste processo pode haver ativação repetida da imunidade inata muitos anos antes do aparecimento da doença, a chamada “pré- AR”, com desenvolvimento de autoimunidade aumentando gradualmente até que algum processo desconhecido direcione o equilíbrio para uma doença clinicamente aparente. A partir daí surge uma complexa cascata de eventos inflamatórios que culminarão, em última instância, com as manifestações articulares e sistêmicas da doença.

A ativação da imunidade inata é provavelmente o processo mais precoce na AR, seguida por citrulinização ou carbamilação de proteínas e ligação de autoantígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) na articulação e posterior migração para órgãos linfóides centrais. Nestes órgãos, as APCs apresentam vários antígenos para as células T, que podem ativar as células B e / ou migrar de volta para a sinóvia. (19, 42, 43)

1.3.1 Linfócitos T

Os linfócitos T representam cerca de 50% das células da sinóvia em pacientes com AR, sendo predominantes as células do subgrupo Th1 e Th17, com deficiência de Th2 e células T reguladoras (Tregs). A maior parte destas células apresenta CD4 positivo e uma superfície ativada com alta expressão de antígenos de antígeno leucocitário humano (HLA) - DR e CD27. Essas células T CD27 e CD4 positivas podem estimular as células B aumentando a produção de anticorpos. (44, 45, 46)

Para a resposta máxima da célula T, geralmente é necessária uma ativação através de moléculas co-estimuladoras em processo conhecido como segundo sinal.

A coestimulação é um aspecto importante da ativação de células T durante a resposta imune na AR. A apresentação de antígeno às células T por células apresentadoras de antígenos sem co-estimulação por receptores / co-receptores (como CD28 / CD80, CD86, molécula de adesão intercelular-1) pode ocasionar morte de células T insuficientemente ativadas. Por outro lado, há pesquisas demonstrando excesso de moléculas coestimuladoras na AR o que pode gerar ativação de células T sem antígeno específico perpetuando a autoimunidade. (47, 48)

Outra alteração que vem sendo descrita nas células T na AR incluem defeitos diversos na apoptose das mesmas.

1.3.2 Linfócitos B

Os linfócitos B ativados pelos linfócitos T CD4+ tem importante participação na patogênese da AR.

O papel primordial destas células na doença é a produção dos autoanticorpos sendo os principais o fator reumatoide (imunoglobulina que pode ser das classes IgM, IgG ou IgA) e anticorpos contra peptídeos citrulinados das proteínas (ACPA). Estes anticorpos podem exercer ação patogênica direta por formação de imunocomplexos e ativação de complemento. Outras formas indiretas da participação dos linfócitos B é a ativação de macrófagos (via receptores do tipo "Toll" ou Fc) e ativação de osteoclastos. (49)

1.3.3 Citocinas

Diversas citocinas pró inflamatórias desempenham papel essencial na cascata inflamatória que ocorre na AR, especialmente na membrana sinovial. Os linfócitos T CD4+

ativados estimulam monócitos, macrófagos e fibroblastos sinoviais a produzir tais citocinas que perpetuam e amplificam a inflamação sinovial. As principais substâncias desta natureza envolvidas na doença são as interleucinas (IL) -2, IL-15, IL-13, IL-17, IL-18, interferon-gama (IFN-gama), fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento transformador beta (TGF-beta), fator estimulante de colônias de macrófagos granulócitos (GM-CSF). (50)

Além da sua ação direta, as citocinas desempenham papel na sinalização intracelular. Há ligação destas com o receptor de citocinas com consequente ativação celular. Na AR estão bem descritos a ação das citocinas na ativação das vias das Janus quinases (JAKs). O sistema inclui quatro isoformas (JAK1, 2 e 3 e Tyk2), que então fosforilam os transdutores de sinal dos ativadores da transcrição (STATs). (51)

Um resumo das principais moléculas envolvidas na AR pode ser visto na tabela 1

Tabela 1 - Principais mediadores e sua respectiva função na patogênese da AR

MOLÉCULAS	FUNÇÃO
CITOCINAS	
TNF- α	Ativação de leucócitos, células endoteliais e fibroblastos sinoviais, induzindo a produção de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão e enzimas matriciais; supressão da função de células T reguladoras; ativação de osteoclastos; reabsorção de cartilagem e osso; mediação da disfunção metabólica e cognitiva
Interleucina-1 α e 1 β	Ativação de leucócitos, células endoteliais, fibroblastos sinoviais e osteoclastos; mediação de febre; reduz a função cognitiva
Interleucina- 6	Ativação de leucócitos e osteoclastos; envolvimento na diferenciação de linfócitos B; regulação do metabolismo lipídico, resposta de fase aguda e anemia da doença; envolvimento na disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e fadiga
Interleucina -7 e 15	Ativação e memória das células T ; ativação da células NK, bloqueio da apoptose ; interações das células T e macrófagos
Interleucina-17A e 17F	Ativação dos fibroblastos sinoviais, condrócitos e osteocleastos
Interleucina- 18	Ativação da resposta Th1, neutrófilos e células NK
Interleucina- 21	Ativação Th17 e células B
Interleucina-23	Potencialização de Th17
Interleucina-32	Estimula produção de citocinas; diferenciação de osteoclastos.
Interleucina-33	Ativação de mastócitos e neutrófilos
FATORES DE CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO CELULAR	
BLyS e APRIL	Ativação e maturação de células B estimulando a produção de anticorpos

GM-CSF and M-CSF	Diferenciação de células de linhagem granulocítica e mielóide na medula óssea e sinóvia
RANKL	Ativação e maturação de osteoclastos
FATORES DE TRANSCRIÇÃO E MOLÉCULAS SINALIZADORAS INTRACELULARES	
JAK	Regulação da maturação e ativação de leucócitos mediada por citocina; produção de citocinas e produção de imunoglobulinas
SyK	Regulação de imunocomplexos e ativação de células T e B mediadas por antígenos
P13K	Mediação de sinais de proliferação celular
BTK	Ativação de células B, macrófagos, mastócitos e neutrófilos
NF-κB	Integração de sinalização inflamatória; papel na sobrevivência celular

* BLYS (B-lymphocyte stimulator); APRIL (proliferation-inducing ligand) ; GM-CSF (granulocyte–macrophage colony stimulating factor); M-CSF (macrophage colony-stimulating factor); JAK (Janus kinase); SyK (spleen tyrosine kinase) ; P13K (phosphatidylinositol 3-kinase); BTK (Bruton’s tyrosine kinase)

** Fonte (52) (adaptação e tradução feitas pela aluna).

1.3.4 Resposta tecidual

Um conjunto de eventos culmina com dano tecidual e mecanismos de remodelação encontrados na AR. Uma breve descrição dos principais envolvidos será feita a seguir.

1.3.4.1 Papel dos sinoviócitos

Os fibroblastos presentes no revestimento íntimo da sinóvia, chamados sinoviócitos, exercem contribuição na AR regulando a entrada e o comportamento de células inflamatórias locais. A proteína de membrana caderina-11 desempenha papel crítico neste processo. (53, 54)

1.3.4.2 Lesão de cartilagem e osso subcondral

A membrana sinovial é alvo de processo inflamatório exuberante característico da doença (sinovite). Há inicialmente uma fase de exsudação com congestão e edema na superfície interna da membrana, principalmente na junção com as bordas da cartilagem articular. Posteriormente há hiperplasia sinovial com formação de tecido de granulação (pannus) que pode recobrir a cartilagem e invadir o osso subcondral. O pannus possui grandes quantidades de enzimas destrutivas que podem ocasionar destruição progressiva da cartilagem. Além disso, mediadores inflamatórios (principalmente as metaloproteínases), imunocomplexos e ativação do complemento agravam e perpetuam o dano. A angiogênese que ocorre no pannus também favorece a cronificação deste processo pois os novos vasos

sanguíneos possibilitam aumento da transudação de líquido e migração celular para a sinóvia e líquido sinovial.

Concomitantemente à degradação da cartilagem, nas doenças ativas pode haver destruição do osso subcondral e os osteoclastos exercem o papel principal nesta lesão. Vários mecanismos parecem contribuir para uma ativação anormal dos osteoclastos. Citocinas sinoviais como a RANKL e catepsinas B, K e L aumentam a ativação destas células e secundariamente a destruição óssea pelas metaloproteinases. Os linfócitos T ativados e a IL - 18 sintetizada pelos macrófagos produzem um ativador do receptor do nuclear kB (RANKL), que é também contribui para esta ativação. (55, 56)

1.3.4.3 Líquido sinovial

O líquido sinovial da AR possui alterações marcantes.

Há uma modificação da relação de linfócitos T CD4 e CD8 com predomínio dos primeiros no tecido sinovial e dos LTCD8 no fluido.

Os leucócitos polimorfonucleares são atraídos para a articulação e atingem o líquido sinovial após atravessar os vasos sanguíneos, liberando o conteúdo dos seus grânulos que podem conter substâncias como mieloperoxidases, metaloproteinases, IL-1, prostaglandinas, fator ativador das plaquetas, leucotrienos. Essas têm papel importante na amplificação e perpetuação da inflamação sinovial além da quimiotaxia de neutrófilos adicionais. (57, 58)

1.3.4.4 Imunocomplexos, ação do sistema de complemento e outros mediadores inflamatórios

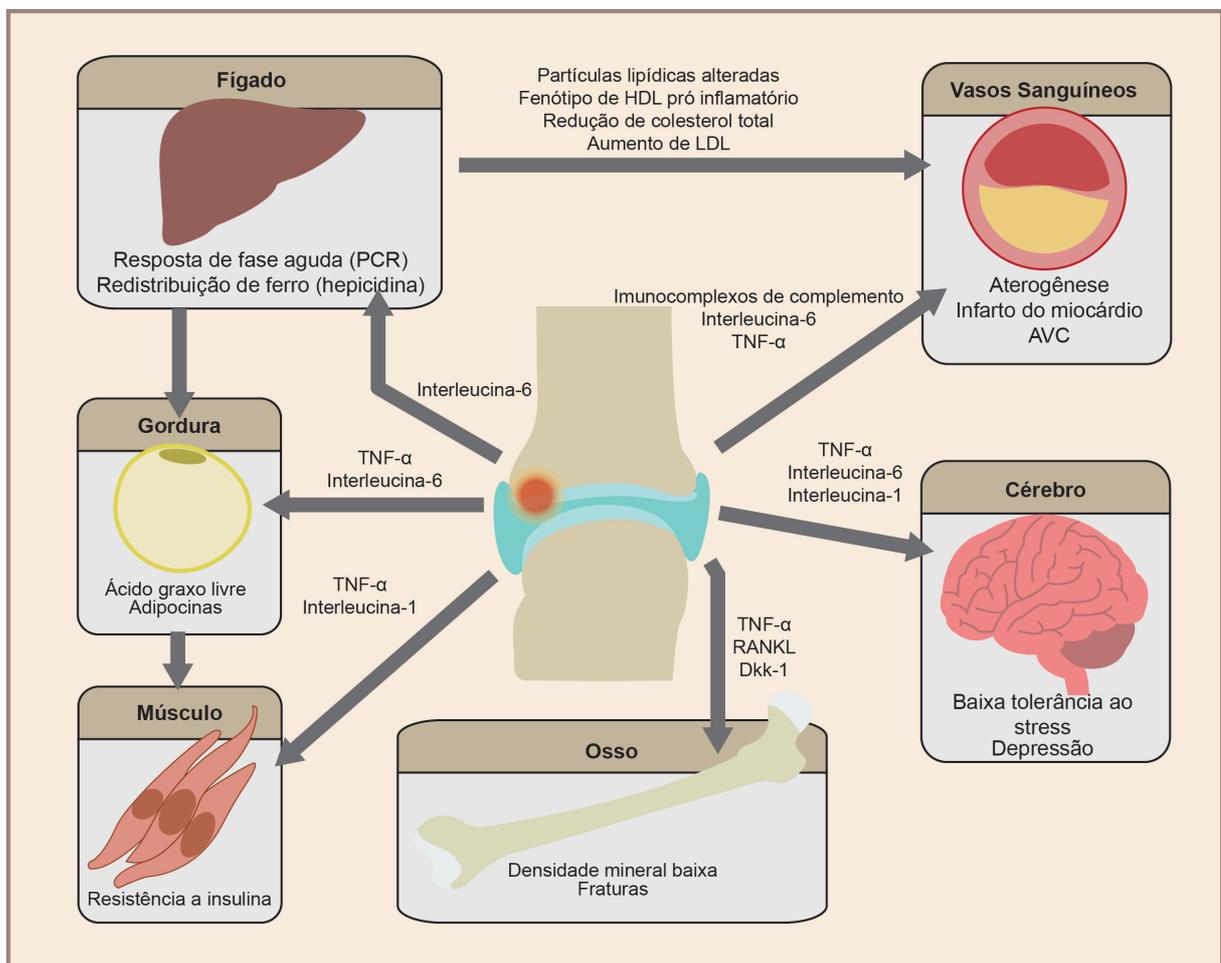
A ativação do sistema de complemento é um passo importante na potencialização do processo inflamatório na AR. Há interação deste com imunocomplexos principalmente na cartilagem e líquido sinovial. Evidências sugerem papel crucial dos ACPA neste processo. Outros mediadores inflamatórios como os metabólitos do ácido araquidônico, óxido nítrico (NO) e neuropeptídeos parecem contribuir com o processo inflamatório na AR. (59, 60)

1.3.4.5 Efeitos sistêmicos

O abundante conjunto de substâncias inflamatórias presente na AR pode gerar consequências sistêmicas que se refletem no quadro clínico.

As citocinas (principalmente o TNF alfa e IL-6), imunocomplexos, reagentes de fase aguda e partículas lipídicas alteradas podem aumentar a ativação endotelial e instabilizar placas ateroscleróticas. Algumas citocinas podem alterar a resistência insulínica nos músculos e tecido adiposo além de exercer outras alterações em órgãos diversos como sumarizado na figura 2. (61)

Figura 2 - Mecanismos envolvidos em complicações a longo prazo na artrite reumatóide



Fonte: McInnes IB, Schett G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2011;365:2205-19.

Tradução/adaptação feitas pela aluna. Arte: Luís Henrique Cardoso Oliveira

1.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico da AR clássica geralmente se inicia de forma insidiosa e poliarticular. Outras formas de apresentação com início agudo, envolvimento articular intermitente, quadros monoarticulares ou migratórios podem ocorrer com frequência. (62, 63)

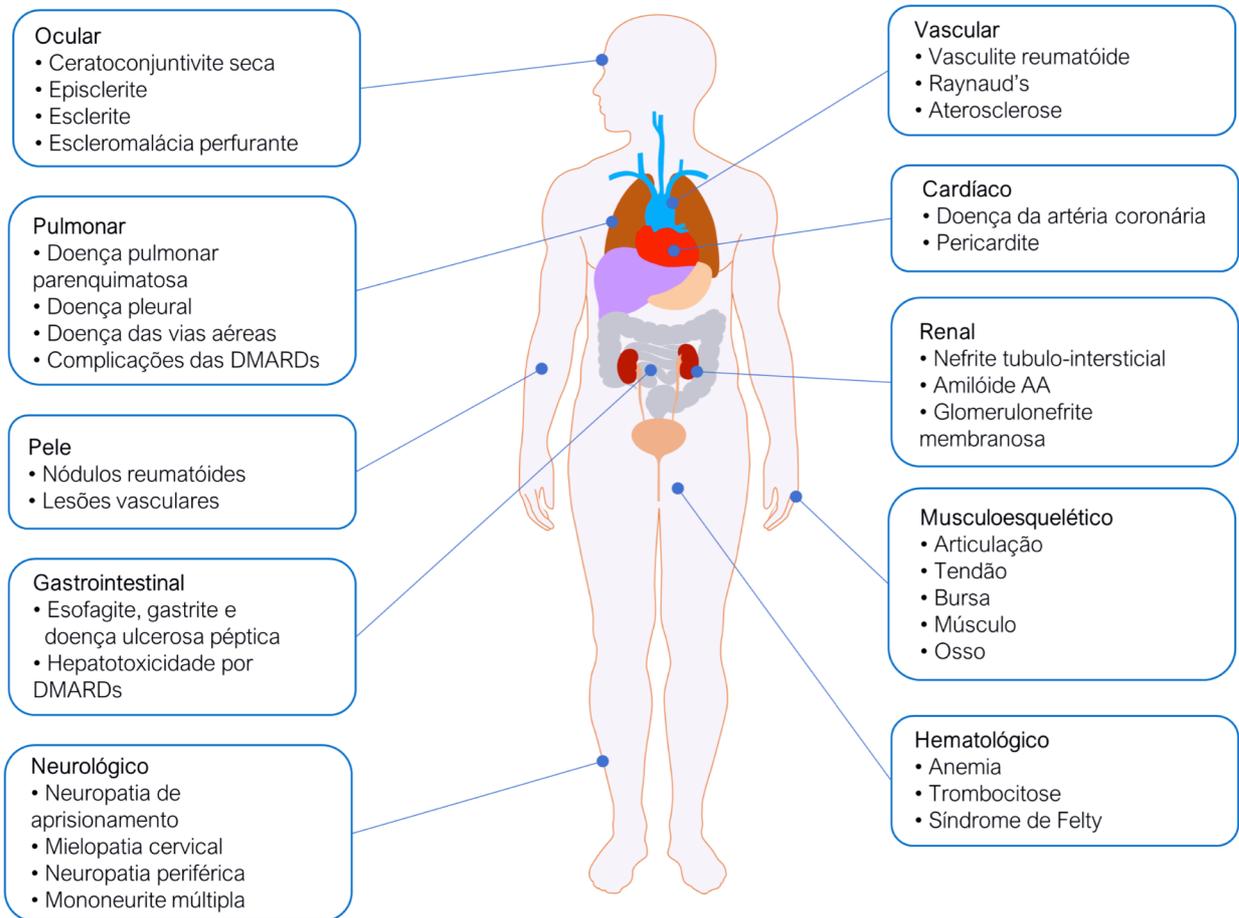
Os sintomas mais comuns nas articulações são sinais inflamatórios (dor, edema, calor e hiperemia) e rigidez matinal, que quando superior a sessenta minutos torna-se um sintoma mais específico por ser rara em outras doenças reumáticas, além de sugerir processo inflamatório importante.

As articulações mais frequentemente acometidas são as das mãos (metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais (IFP) dos dedos e articulações interfalangeanas dos polegares), punhos e pés (principalmente as metatarsfalangeanas). Outras articulações dos membros superiores, como cotovelos e ombros, e dos membros inferiores, como os joelhos e tornozelos, também são habitualmente encontradas. O acometimento típico é simétrico e bilateral.

Embora haja um maior envolvimento das articulações sinoviais periféricas na AR, o eixo axial também pode ser afetado como ocorre nas interfacetárias e atlantoaxiais do pescoço, esternoclaviculares, acrômioclaviculares, temporomandibulares, ombros e quadris.

Sintomas gerais e inespecíficos como por exemplo febre baixa, emagrecimento, mialgia e fadiga também podem estar presentes na AR, sendo mais comuns no início do quadro ou em fases de descompensação. Acometimento extra articular com lesões em vários órgãos e sistemas não são raros e estão sintetizados na figura 3 (64, 65)

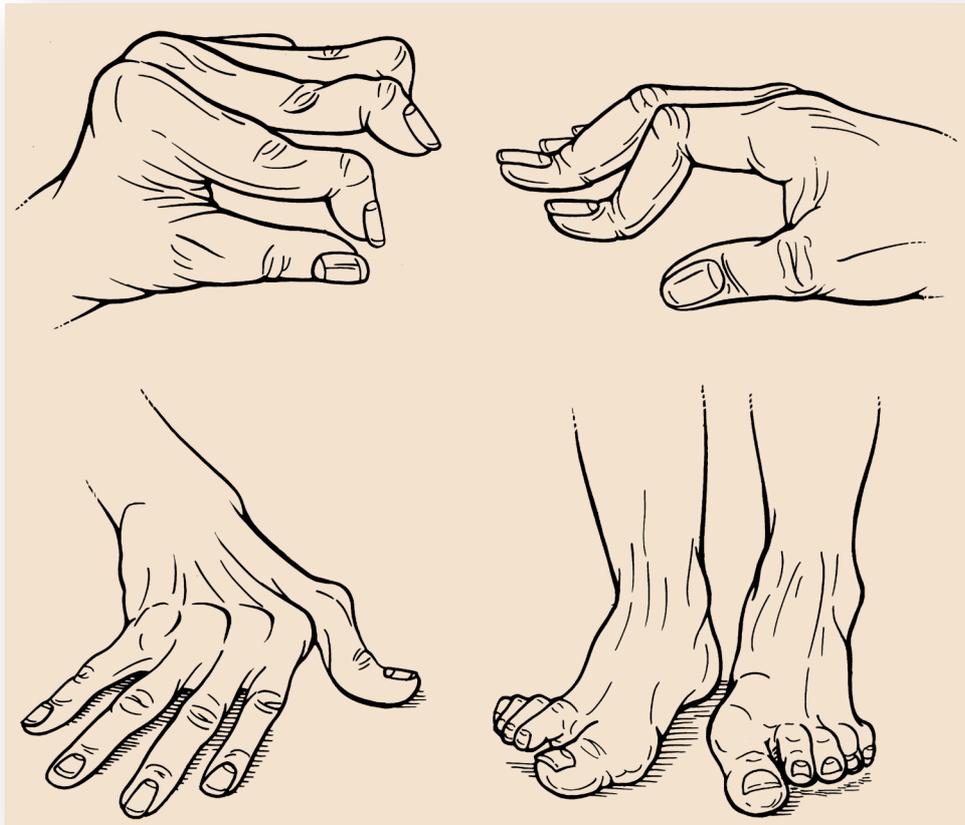
Figura 3- Manifestações extra articulares da artrite reumatoide



Fonte: Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 2018; 46 (4): 211-215. Tradução/adaptação feitas pela aluna. Arte específica para esta tese realizada por design profissional.

As deformidades articulares características da AR representam dano estrutural irreversível e ocorre nos casos nos quais não houve efetivo controle do processo inflamatório ocasionando limitações diversas de amplitude de movimentos na dependência do local e extensão da lesão. Na figura 4 estão demonstradas as deformidades mais comuns na AR.

Figura 3 - Deformidades encontradas na artrite reumatoide



Deformidades em sentido horário a partir do desenho da esquerda: dedo em pescoço de cisne, dedo em botoeira, desvio unlar dos dedos, hálux valgus, desvio unlar dos dedos.

Fonte : Rheuma Knowledgey. The free online rheumatology textbook.

Disponível em: <http://www.rheumaknowledgey.com/rheumatoid-arthritis>

1.5 EXAMES COMPLEMENTARES

1.5.1 Exames laboratoriais

A inflamação sistêmica e articular que ocorrem na AR, ocasionam uma série de alterações laboratoriais que podem auxiliar no diagnóstico e/ou avaliação da atividade da doença.

O exame do líquido sinovial pode revelar um derrame conhecido como sendo de “padrão inflamatório”, com uma contagem aumentada de leucócitos, principalmente polimorfonucleares, baixos níveis de glicose e complemento além de dosagem de proteínas semelhante à do soro. Na prática clínica é pouco utilizado sendo mais importante na diferenciação com processos infecciosos coexistentes. (66, 67)

No hemograma podemos encontrar anemia de doença crônica, trombocitose e crônica e até leucocitose leve, sendo estas alterações mais associadas à doença em atividade, assim como os reagentes de fase aguda VHS e PCR. (68, 69, 70, 71)

Os principais anticorpos úteis para o diagnóstico da AR são o fator reumatoide e os anticorpos contra os peptídeos citrulinados (ACPA) em especial o anti-CCP. A positividade destes é geralmente associada com doença articular mais agressiva, com maior frequência de manifestações articulares e pior resposta ao tratamento quando comparada aos quadros soronegativos. (72)

1.5.2 Exames de imagem

As radiografias simples das mãos e pés, podem revelar osteopenia periarticular no início do quadro e posteriormente demonstrar redução de espaços articulares e até erosões. A ultrassonografia e a ressonância nuclear magnética são mais sensíveis para a detecção de alterações precoces, bem como na definição das alterações estruturais decorrentes da sinovite crônica. Estes métodos tem sido cada vez mais utilizados no acompanhamento dos pacientes, entretanto os benefícios a longo prazo do uso destas técnicas ainda não estão bem definidos. (73, 74, 75)

1.6 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AR é eminentemente clínico embora os testes laboratoriais auxiliem na conclusão em grande parte dos casos.

Todos os pacientes com quadro de artrite, principalmente de 3 ou mais articulações e rigidez matinal por mais de 6 semanas deve ser considerado para uma avaliação detalhada. O acometimento de mãos e pés além da simetria são fortes indícios da doença. A elevação de marcadores inflamatórios (VHS e PCR) e a presença dos anticorpos (fator reumatoide e ACPA) corroboram com o diagnóstico.

Os critérios classificatórios do American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) demonstrados nas figuras 5 e 6, embora não tenham sido elaborados com finalidade diagnóstica, podem auxiliar muito na prática clínica.

Figura 4 - Critérios classificatórios para AR (1987)

Tabela 3	
Critérios do Colégio Americano de Reumatologia 1987 para classificação da artrite reumatoide	
Critério	Definição
1) Rigidez matinal	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
2) Artrite de três ou mais áreas articulares	Ao menos três áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)
3) Artrite das articulações das mãos	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais
4) Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
5) Nódulos reumatoides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares
6) Fator reumatoide sérico positivo	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
7) Alterações radiográficas	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

Para a classificação como artrite reumatoide, o paciente deve satisfazer a pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios 1 até o 4 devem estar presentes por, no mínimo, 6 semanas. Modificado a partir de Arnett *et al.*⁷³

Figura 5 - Critérios classificatórios para AR (2010)

Tabela 4
Critérios classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR

População-alvo (quem deve ser testado?)

Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema).*

Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença.

*Os diagnósticos diferenciais podem incluir condições tais como lúpus eritematoso sistêmico, artrite psoriática e gota. Se houver dúvidas quanto aos diagnósticos diferenciais relevantes, um reumatologista deve ser consultado.

Acometimento articular (0-5)

1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (grandes não contadas)	2
4-10 pequenas articulações (grandes não contadas)	3
> 10 articulações (pelo menos uma pequena)	5

Sorologia (0-3)

FR negativo E ACPA negativo	0
FR positivo OU ACPA positivo em baixos títulos	2
FR positivo OU ACPA positivo em altos títulos	3

Duração dos sintomas (0-1)

< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

AProvas de atividade inflamatória (0-1)

PCR normal E VHS normal	0
PCR anormal OU VHS anormal	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR.

O domínio **acometimento articular** refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalangeanas distais do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpa). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as *metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos*, e como **grandes articulações** *ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida.*

No domínio **sorologia**, considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a 3 vezes o limite superior da normalidade.

O domínio **duração dos sintomas** se refere ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação.

Já as **provas de atividade inflamatória** (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado.

Modificado a partir de: Aletaha *et al.*³⁸

Fonte: Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. (75)

1.7 PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO ATUAL PARA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL

O tratamento da AR evoluiu drasticamente na última década e pode modificar a história natural da doença. O diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento favorecem a evolução e o prognóstico.

A Sociedade Brasileira de Reumatologia elaborou uma atualização das recomendações para tratamento da AR no Brasil em 2017, na qual constam princípios gerais, e o fluxograma com os esquemas terapêuticos recomendados bem como a sua sequência. (76)

Os medicamentos disponíveis atualmente para tratamento da AR no Brasil são os seguintes:

a) Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (MMCDsc) – metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e antimaláricos (hidroxicloroquina e cloroquina).

b) Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) – inibidores do fator de necrose tumoral ou anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, golimumabe, infliximabe), bloqueador da coestimulação do linfócito T (abatacepte), anti-CD20 (rituximabe) e anti-receptor de IL-6 (tocilizumabe).

c) Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo-específicos MMCDsae: – tofacitinibe.

Figura 6 - Princípios gerais e recomendações para tratamento da AR no Brasil

Princípios gerais e recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento medicamentoso da Artrite Reumatoide no Brasil.

PRINCÍPIOS GERAIS

Princípio geral 1: O tratamento do paciente com AR deve, preferencialmente, ter uma abordagem multidisciplinar, coordenada por um reumatologista.
 • Grau de concordância: 9,87

Princípio geral 2: O tratamento do paciente com AR deve incluir orientações sobre hábitos de vida, controle rigoroso das comorbidades e atualização do cartão vacinal.
 • Grau de concordância: 10

Princípio geral 3: O tratamento do paciente com AR deve ser baseado em decisões compartilhadas entre ele e seu médico, após os esclarecimentos sobre a sua enfermidade e opções terapêuticas disponíveis.
 • Grau de concordância: 9,93

Princípio geral 4: A meta do tratamento do paciente com AR é o estado persistente de remissão clínica ou, quando não for possível, a baixa atividade da doença.
 • Grau de concordância: 9,87

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA AR

Recomendação 1: A primeira linha de tratamento deve ser feita com MMCDsc, tão logo seja estabelecido o diagnóstico da AR.
 • Grau de concordância: 9,93

Recomendação 2: O metotrexato é o MMCDsc de primeira escolha.
 • Grau de concordância: 10

Recomendação 3: A combinação de dois ou mais MMCDsc, incluindo preferencialmente o metotrexato, pode ser utilizada como primeira linha.
 • Grau de concordância: 9,62

Recomendação 4: Após falha da terapia com metotrexato em primeira linha, as estratégias são combiná-lo com outro MMCDsc (leflunomida), combiná-lo a dois MMCDsc (hidroxicloroquina e sulfassalazina) ou trocá-lo por outro MMCDsc em monoterapia (leflunomida ou sulfassalazina).
 • Grau de concordância: 9,12

Recomendação 5: Após falha de dois esquemas com MMCDsc, pode ser usado, preferencialmente, um MMCDb ou, alternativamente, um MMCDsae, preferencialmente associados a um MMCDsc.
 • Grau de concordância: 9,5

Recomendação 6: Os diferentes MMCDb em combinação com o metotrexato apresentam eficácia similar, portanto a escolha deve levar em consideração as peculiaridades de cada medicação em termos de segurança e custo.
 • Grau de concordância: 9,31

Recomendação 7: A combinação de MMCDb com metotrexato é preferida em relação ao uso de MMCDb em monoterapia.
 • Grau de concordância: 9,87

Recomendação 8: Em caso de falha a um primeiro esquema com MMCDb, um esquema com outro MMCDb pode ser utilizado. Na falha ao uso de anti-TNF, um segundo MMCDb da mesma classe ou com outro mecanismo de ação é eficaz e seguro.
 • Grau de concordância: 9,37

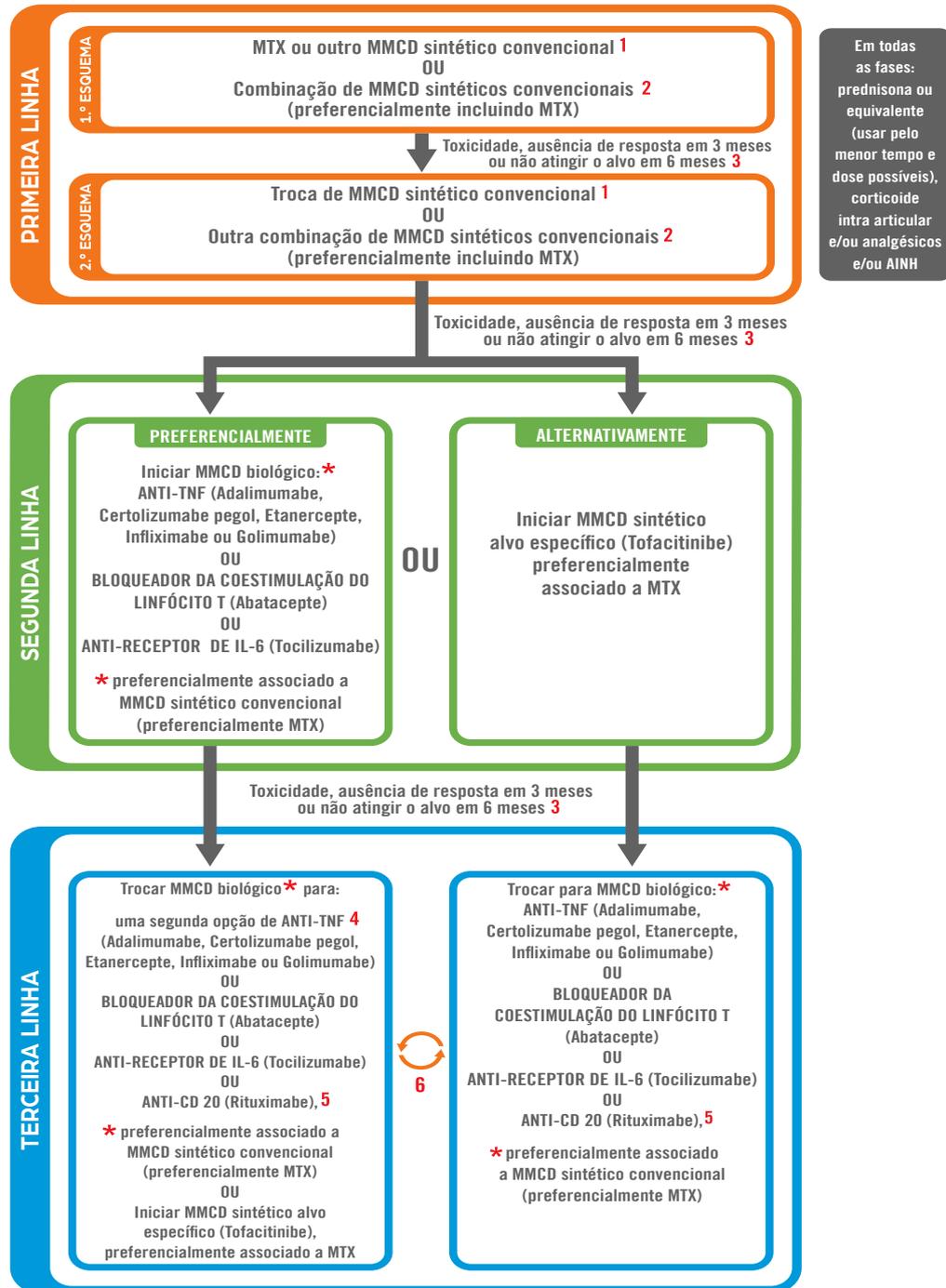
Recomendação 9: O tofacitinibe pode ser usado no tratamento do paciente com AR após falha a um MMCDb.
 • Grau de concordância: 9,81

Recomendação 10: Corticoides, preferencialmente em doses baixas, pelo menor tempo possível, devem ser considerados em períodos de atividade da doença, avaliando-se a relação entre risco e benefício.
 • Grau de concordância: 9,81

Recomendação 11: A redução ou espaçamento de doses de MMCDb pode ser realizada em pacientes em remissão persistente.
 • Grau de concordância: 9,31

Fonte: Radar- Boletim eletrônico da Sociedade Brasileira de Reumatologia, número 8, Junho /2018.

Figura 7 - Fluxograma para tratamento da AR no Brasil



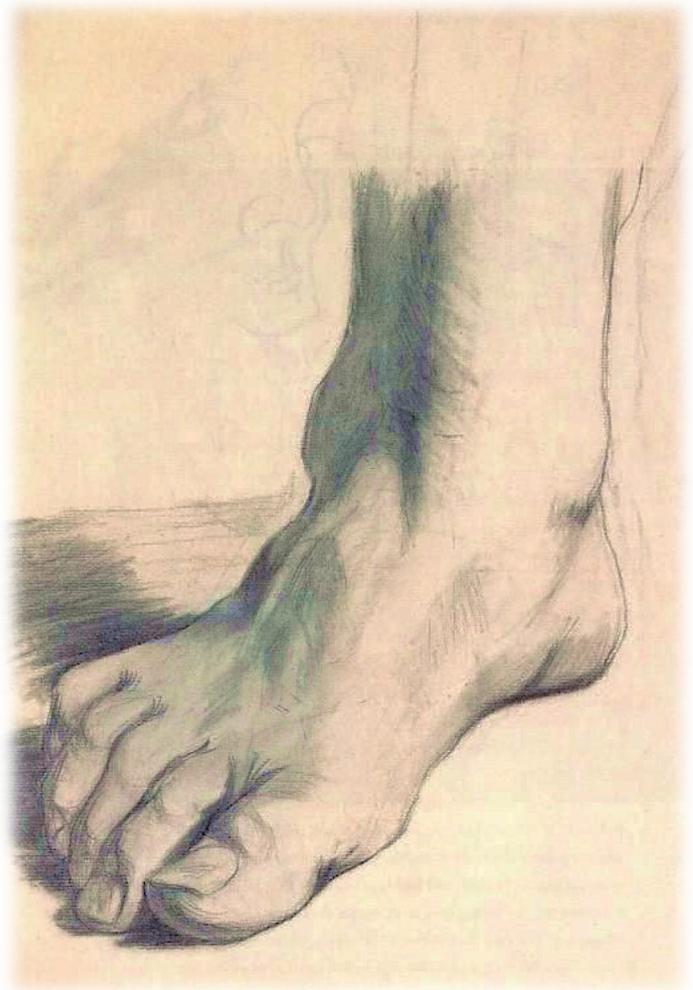
1: Havendo contraindicação ao MTX, a sulfassalazina ou leflunomida podem ser empregadas. Antimaláricos (hidroxicloroquina / cloroquina) em monoterapia podem ser considerados em quadros com baixo potencial erosivo.
 2: As combinações mais utilizadas no Brasil são: MTX + antimaláricos , MTX + leflunomida (com ou sem antimaláricos), MTX + sulfassalazina (com ou sem antimaláricos).
 3: A meta do tratamento deve ser alcançar a remissão, conforme critérios ACR/EULAR ou, quando não for possível, a baixa atividade da doença, avaliada por um dos índices compostos de atividade de doença (conforme estabelecido no Consenso 2011 da SBR) (5)
 4: Não é recomendado o uso de um 3o anti-TNF após falha a duas opções de anti-TNF.

5: No Brasil, o rituximabe é recomendado, em combinação com metotrexato, para pacientes que tiveram resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF.

6: No caso de falha ou toxicidade a um medicamento na terceira linha de tratamento, o próximo passo será trocar para outro (MMCDb ou MMCDsae) listado nesse mesmo nível de complexidade, que não tenha sido previamente utilizado.

Fonte: Radar- Boletim eletrônico da Sociedade Brasileira de Reumatologia, número 8, Junho /2018.

2. JUSTIFICATIVA



“Study of a Foot”
Salvador Dali

2. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas o tratamento da AR passou por enormes avanços a partir do surgimento de fármacos com novos mecanismos de ação e do conceito de “tratamento com meta – treat to target” (T2T). Acredita-se que a ênfase no diagnóstico precoce e no controle rigoroso da atividade de doença, com o uso racional do arsenal terapêutico atualmente disponível, estão associados com uma melhor evolução e prognóstico dos pacientes. (77-79)

Embora o conceito teórico do T2T seja bem aceito pelos reumatologistas, a sua implementação na prática clínica e seu consequente benefício ainda não estão bem estabelecidos, em especial em países da América Latina. (78)

A dificuldade de acesso dos pacientes aos cuidados médicos e aos medicamentos adequados, principalmente nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, dificultam a implementação do conceito T2T e trazem impacto negativo na evolução dos pacientes com AR. Neste contexto, o conhecimento de dados epidemiológicos são essenciais para melhor conhecimento do que vem sendo de fato realizado, bem como possibilitar análises de custo-efetividade do tratamento. (81, 83)

No Brasil, o sistema público de saúde (SUS) propicia tratamento gratuito para AR, com fornecimento dos medicamentos sintéticos e biológicos, o que causa grande impacto econômico. Desta forma, as informações sobre o perfil de tratamento dessa enfermidade podem auxiliar a tomada de decisões dos gestores de saúde. Atualmente os dados estatísticos disponíveis no país são escassos e este é o primeiro estudo de “vida real” realizado com pacientes com AR. (83)

Cabe ressaltar a importância deste tipo de pesquisa, pois a extrapolação de conclusões dos ensaios clínicos randomizados para populações mais amplas, principalmente em condições econômicas menos favorecidas, nem sempre é adequada. (82)

Portanto, diante dos custos elevados no manejo dos pacientes de AR, da escassez de recursos no setor da saúde e dos limitados dados epidemiológicos nacionais sobre essa enfermidade, é essencial um levantamento atualizado do perfil terapêutico desses pacientes. Uma melhor compreensão sobre o padrão de acompanhamento desses indivíduos em centros de atendimento médico público no Brasil, pode embasar políticas públicas de saúde, colaborando na alocação racional dos recursos e na definição de prioridades para o setor.

3. OBJETIVOS



"Study of hands"
Leonardo da Vinci

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os padrões de tratamento de pacientes brasileiros com artrite reumatoide.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

Correlacionar o uso de diversos medicamentos, bem como esquemas de associação de drogas e posologias, com características clínicas dos participantes.

4. PACIENTES E MÉTODOS



"Feet and hands study"
Valentim Melik

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDO

Este projeto é parte de um estudo multicêntrico brasileiro, apoiado pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), denominado estudo REAL- “ARTRITE REUMATOIDE NA VIDA REAL NO BRASIL”: estudo de coorte prospectivo de pacientes com artrite reumatoide que foram acompanhados por um período de seguimento de 12 meses. (83)



Figura 8 - Logomarca do Estudo Real

Para a presente pesquisa, foi utilizado um corte transversal correspondente à avaliação inicial dos pacientes do estudo REAL.

4.2 CENTROS PARTICIPANTES

Participaram do estudo 11 serviços de reumatologia, com reconhecida experiência no atendimento de pacientes com AR e provenientes de diferentes estados brasileiros: UnB, UERJ, UNICAMP, USP, USP- Ribeirão Preto, UFPA, UFRGS, UFSC, UF Paraná, UFMG, HSPE-SP.

Em Brasília foram incluídos 100 pacientes consecutivos em tratamento para AR no ambulatório do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília (HUB-UnB).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Pacientes de ambos os sexos com AR, segundo os critérios do ACR, 1987 ou do ACR/EULAR, 2010 (84, 85)
- b) Pacientes maiores de 18 anos;
- c) Existência de prontuários com dados referentes ao atendimento do paciente no serviço (consultas, exames e medicação);
- d) Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participar do estudo (anexo 1)

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Pacientes com doenças associadas que comprometam a avaliação das variáveis que serão utilizadas. Exemplos: neoplasia maligna, acidente vascular cerebral, emprego de diálise e equivalentes.

4.5 COLETA DE DADOS

Os dados completos das visitas ao centro e das revisões de prontuário, foram captados pelo prontuário eletrônico “*Meconsulte*”, acessado em tempo real, por meio de um *Tablet* (iPad Air Wi-Fi 3G), com conexão à internet.

4.5.1 Variáveis avaliadas

No anexo 2 estão descritas as variáveis que foram estudadas.

4.5.2 Dados Demográficos

Constituído de dados de identificação do paciente, endereço, telefones de contatos, e-mail, gênero, idade, cor/raça, estado civil, grau de escolaridade, profissão e situação laboral.

4.5.3 Dados Socioeconômicos

A classe econômica dos pacientes foi determinada, segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) (Anexo 3). Este instrumento tem por função estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas. A classificação dos pacientes, segundo os resultados (número de pontos) obtidos corresponde à definição de classes econômicas. O questionário CCEB será aplicado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). (86)

4.5.4 Incapacidade Funcional

Para a avaliação da incapacidade funcional foi utilizado o questionário *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) que é um instrumento composto de 20 itens distribuídos em 8 categorias (vestir-se e arrumar-se, higiene, levantar-se, alcance, alimentar-se, preensão, caminhar e atividades da vida diária). Cada categoria tem pelo menos 2 subcategorias. O paciente deve escolher o grau de dificuldade (nenhuma, alguma, muita ou incapaz de realizar) que ele tem para realizar cada atividade. Os resultados variam entre 0 (sem dificuldade) e 3 (incapaz de realizar a atividade) (anexo 4). (87, 88)

4.5.5 Dados Clínicos

Na avaliação clínica foram coletados os seguintes dados:

1. tempo de doença;
2. tempo do início dos sintomas ao diagnóstico;
3. tempo do início dos sintomas à 1ª MMCD;
4. local e especialidade do médico no 1º atendimento relacionado com o início dos sintomas;
5. critérios classificatórios da doença (ACR, 1987 ou ACR/EULAR, 2010);
6. classe funcional (Steinbrocker);
7. presença de manifestações extra-articulares;

8. comorbidades;
9. história de cirurgias ortopédicas;
10. medicações prévias (analgésico, anti-inflamatório não esteroides-AINE, corticosteroides-CE, MMCDs, MMCDb, incluindo a data de início e término, bem como a razão da interrupção, orientação do médico, decisão do paciente, ineficácia ou intolerância);
11. infiltrações intra-articulares;
12. sorologia (FR e ACPA);
13. radiologia (presença de erosões ósseas).
14. sinais vitais (pressão arterial-PA, peso corporal-PC, altura e frequência cardíaca-FC);
15. medicações em uso atual (analgésicos, AINE, CE, MMCDs, MMCDb, incluindo a data de início);
16. resultados da VHS e PCR;
17. contagem articular (número de articulações dolorosas e número de articulações edemaciadas);
18. avaliação da atividade de doença pelo médico;
19. desfechos reportados pelo paciente (HAQ-DI, EVA de dor, EVA do estado geral de saúde; EVA de atividade de doença nos últimos 6 meses e atual, EVA de fadiga, EVA de rigidez matinal);
20. índices compostos de atividade da doença (DAS28-PCR, DAS28-VHS, CDAI, SDAI); (89)
21. frequência de exercícios e situação laboral.

4.5.6 Dados laboratoriais

Baseado em exames atuais ou passados no prontuário documentos foram registrados, os testes laboratoriais para o fator reumatoide (FR, unidades/ml) e anticorpo anti-proteínas citrulinadas (ACPA, unidades/ml).

4.5.7 Índices compostos de atividade de doença-ICAD

Utilizando o NAD (número de articulações dolorosas), o NAE (número de articulações edemaciadas), as EVA (escalas visuais analógicas) de avaliação da atividade de doença pelo paciente e pelo médico, os exames de VHS e PCR, foram calculados os ICADs (89): DAS28

(*disease activity score-28 articulações*), CDAI (*clinical disease activity index*) e o SDAI (*simplified disease activity index*).

4.5.8 Dados radiográficos

Foi documentada a existência ou não erosões ósseas nas radiografias de mãos e pés. A doença erosiva foi definida quando houvesse ruptura cortical em pelo menos três articulações separadas em uma das seguintes articulações: interfalangeana proximal, metacarpofalangeana, punho e metatarsofalangeanas.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram comparadas utilizando o teste t de Student ou teste de Mann-Whitney baseadas na distribuição gaussiana ou não, respectivamente. Para se comparar as proporções de pacientes das variáveis demográficas e clínicas entre grupos de medicação foi empregado o teste de qui-quadrado ou exato de Fisher. (90)

Considerou-se significativo $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada usando-se SAS 9.4 e SPSS 20.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) do Ministério da Saúde com o número de aprovação 45781015.8.1001.5259. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento informado (anexo 1).

5. RESULTADOS



"A Study of Hands"
Lee Nabors

5 RESULTADOS

5.1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram incluídos um total de 1125 pacientes no estudo. Cabe ressaltar que algumas informações analisadas não estavam disponíveis para todos os participantes do estudo, sendo o n avaliado informado nas tabelas a seguir.

As características demográficas e clínicas da amostra podem ser vistas nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2 - Dados demográficos de pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Dados demográficos	Valor absoluto ou %	n
Idade, anos, mediana (min-max)	56,679 (22,1 – 88,7)	1125
Sexo feminino (%)	89,5%	1125
Anos de estudo	8 (0-20)	1081
Raça/cor		1125
Branca	56,7%	
Negra	10,8%	
Pardo	31,5%	
Outros	1,0%	
Tabagismo		1125
Fumantes	10,8%	
Ex fumantes	28,7%	
Nunca fumaram	60,4%	
IMC		1055
Baixo peso	4,9%	
Normal	31,4%	
Sobrepeso	35,5%	
Obesidade	28,2%	
Classe social		1125
A	1,3%	
B1	3,6%	
B2	17,5%	
C1	27,3%	
C2	31,4%	
D-E	18,8%	

Classes sociais com base na renda média familiar (critério Brasil) A1 : R\$ 20.888
 B1: R\$ 9.254 B2: R\$ 4.852 C1 R\$ 2.705 C2 R\$ 1.625 D- E: R\$ 768

Tabela 3 - Dados clínicos de pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Dados clínicos	Valor absoluto ou %	n
Duração da doença em meses, mediana (min-max)	152,5 (8 - 683)	1124
Tempo (meses) de sintomas no diagnóstico, mediana (min-max)	12 (0 - 457)	1088
Pacientes com pelo menos uma manifestação extra articular (%)	23,3%	1118
Fator reumatoide positivo (%)	78,73	1105
ACPA positivo (%)	76,83	479
Doença erosiva (%)	55,20	1105
Pacientes que preencheram os critérios de classificação (%):		
ACR 1987	90,04	1125
ACR/EULAR 2010	75,64% / 87,91% (considerando erosão)	1125
Ambos	65,69% / 77,96% (considerando erosão)	1125
VHS, mediana (min-max)	21 (1 - 140)	933
PCR, mediana (min-max)	0,67 (0 - 76.1)	954
Dor (EVA 0-100)	40 (0-100)	1125
Fadiga (EVA 0-100)	40 (0-100)	1125
Avaliação global de saúde (EVA 0-100)	38 (0-100)	1125
DAS28(VHS), mediana (min-max)	3,52 (0,3 – 8,24)	932
CDAI, mediana (min-max)	9 (0 - 70)	1122
HAQ, mediana (min-max)	0,875 (0 - 3)	1121

ACPA: anticorpos contra os peptídeos citrulinados; EVA: escala visual analógica; DAS28: disease activity score-28 articulações; CDAI : clinical disease activity index; HAQ: Health Assessment Questionnaire-Disability Index

5.2 DADOS GERAIS SOBRE O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NA AMOSTRA ESTUDADA

Quando analisado o tratamento para a artrite reumatoide verificamos que 15 pacientes estavam sem uso de nenhum medicamento no momento do estudo, em virtude de remissão. Quinhentos e vinte e nove pacientes (47,2%) estavam em uso de corticoides, sendo que 16 (1,42%) faziam uso da droga em monoterapia. A dose média encontrada foi de 6,19 mg/dia (mediana=5 e dose máxima=30 mg). Entre os pacientes que não estavam em uso atual de corticoides, 61,65% relatava uso prévio em algum momento do tratamento.

Cento e vinte e dois pacientes (10,9%) estavam em uso atual de AINE no momento da avaliação. O tipo de AINE mais utilizado foi o naproxeno (54% do total de pacientes). Quando questionados sobre uso prévio de AINE durante o tratamento da AR, 743 pacientes (66,58%) informaram já ter utilizado esta classe terapêutica. Na tabela 4 podem ser visualizados todos os tipos de medicamentos bem como as doses em uso.

Tabela 4- Tipos de anti-inflamatórios não hormonais e doses utilizadas em pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Tipo de AINE	Pacientes em uso (n/ %)	Dose média diária (mg)	Dose mínima (mg)	Dose máxima (mg)
Celecoxibe	10/8,2	285	200	400
Cetoprofeno	2/1,6	100	100	100
Diclofenaco	8/6,5	64.2	50	150
Ibuprofeno	9/7,4	578	400	600
Meloxicam	20/16,4	15	15	15
Naproxeno	66/ 54	1177	250	1500
Nimesulide	7/5,7	100	100	100

No que se refere aos medicamentos modificadores do curso da doença, 1022 (90,84%) usavam algum MMCD sintético convencional (monoterapia ou combinação) e 406 (36,09%) usavam MMCD biológicos.

As frequências de cada MMCD sintético e biológico, bem como as respectivas doses e tempo de uso podem ser vistos na tabela 5. Os esquemas terapêuticos mais utilizados são apresentados na tabela 6.

Tabela 5 - Frequência e dose dos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos em pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Medicamento	Frequência de uso	Dose	Tempo de uso
	n (%)	Média/mediana (mg)	Média/mediana/máximo (anos)
Metotrexate	748 (66,49)	17,35/ 15,0	5,74/ 4,0/ 30,0
Leflunomida	381 (33,87)	19,79/20	2,63/ 2,0/ 16,0
Hidroxicloroquina	120 (10,67)	393,33/400	3,26/ 2,0/ 19,0
Sulfassalazina	55 (4,89)	1154,55/ 1000,00	2,27/ 1,0/ 12,0
Abatacepte	73 (6,49)	_____	1,95/ 1,0/ 8,0
Etanercepte	66 (5,87%)	_____	1,7/ 1,0/ 9,0
Tocilizumabe	60 (5,33)	_____	2,0/ 1,0/ 6,0
Adalimumabe	54 (4,8)	_____	1,7/ 1,0/ 12,0
Infliximabe	50 (4,44)	3,54/ 3,0	1,56/ 1,0/ 9,0
Rituximabe	49 (4,36)	_____	1,27/ 1,0/ 6,0
Golimumabe	37 (3,29)	_____	0,65/ 1,0/ 2,0
Certolizumabe	17 (1,51)	_____	0,63/ 1,0/ 2,0

Tabela 6 - Esquemas terapêuticos com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais utilizados em pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Medicamentos	Frequência de uso n (%)
Metotrexato em monoterapia	149 (13,24)
Metotrexato + corticoides	121 (10,76)
Metotrexato + leflunomida	93 (8,3)
Metotrexato + leflunomida+ corticoides	49 (4,36)
Metotrexato + hidroxicloroquina	25 (2,2)
Metotrexato + hidroxicloroquina + sulfassalazina	5 (0,44)

5.3 ANÁLISE SOBRE AS CAUSAS DE INTERRUPÇÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA

Foram analisadas as causas de interrupção dos medicamentos modificadores do curso da doença. Nas tabelas 7 e 8 foram demonstrados os dados dos medicamentos sintéticos convencionais e na tabela 9 os dados dos medicamentos biológicos.

Tabela 7 - Causas gerais de interrupção de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos em pacientes com artrite reumatoide n (%) no estudo REAL

Droga	Intolerância	Decisão própria	Orientação médica
Difosfato de Cloroquina	4 (0,36)	36 (3,23)	238 (21,33)
Hidroxicloroquina	1 (0,09)	24 (2,15%)	156 (13,98)
Leflunomida	4 (0,36)	34 (3,05)	291 (26,08)
Metotrexate	13 (1,16)	44 (3,94)	309 (27,69)
Sulfassalazina	2 (0,18)	17 (1,52)	136 (12,19)

Tabela 8 - Causas médicas de interrupção de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (n/%) em pacientes com artrite reumatoide no estudo REAL

Medicamento	Ineficácia primária	Ineficácia secundária	Efeito adverso laboratorial	Efeito adverso clínico	Número de casos de suspensão avaliados
Difosfato de Cloroquina	66 (31,1)	56 (26,4)	8 (3,8)	82 (38,7)	212
Hidroxicloroquina	59 (43)	20 (14,6)	5 (3,6)	53 (38,7)	137
Leflunomida	90 (31,6)	81 (28,4)	32 (11,2)	82 (28,8)	285
Metotrexate	58 (20,5)	36 (12,7)	58 (20,5)	131 (46,3)	283
Sulfassalazina	60 (4,5)	38 (28,4)	4 (3)	32 (23,9)	134
Total	333 (31,7)	231(22)	107 (10,2)	380 (36,1)	1051

Tabela 9 - Causas de suspensão de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (n/%) no estudo REAL

Medicamento	Ineficácia primária	Ineficácia secundária	Efeitos adversos laboratoriais	Efeitos adversos clínicos	Número de casos de suspensão avaliados
Abatacepte	9 (33,3)	12 (44)	_____	6 (22,2)	27
Adalimumabe	38 (31,6)	49 (40,8)	5 (4,16)	28 (23,3)	120
Certolizumabe	6 (46,1)	3 (23)	1 (7,6)	4 (30,7)	13
Etanercepte	26 (29,8)	30 (34,3)	4 (4,6)	27(31)	87
Golimumabe	10 (52,6)	4 (21)	_____	5 (26,3)	19
Infliximabe	22 (18,4)	39 (32,8)	8 (6,7)	50 (42)	119
Rituximabe	9 (33,3)	9 (33,3)	1 (3,7)	8 (29,6)	27
Tocilizumabe	7 (25,9)	10 (37)	1 (3,7)	9 (33,3)	27
Total	127 (28,9)	156 (35,5)	20 (4,5)	137 (31,2)	439

5.4 DADOS SOBRE O USO DE CORTICOIDES NA AMOSTRA ESTUDADA

Os usuários de corticoides, apresentaram maiores escores médios (desvio padrão, DP) no DAS28-ESR 3,9 (1,6) vs. 3,4 (1,4), DAS28-PCR 3,6 (1,5) vs. 3,1 (1,3) e HAQ 1,1 (0,8) vs. 0,8 (0,7), com $p < 0,001$ em todas as comparações. Algumas características indicativas de doença agressiva ou refratária foram associadas ao uso de corticoides e estão demonstrados na tabela 10. Não houve associação entre gênero e uso de corticosteroides ($p = 0,43$).

Tabela 10 - Aspectos da artrite reumatoide relacionados ao uso de corticoides no estudo REAL

Característica	n(%)[†]	Razão de chances (odds ratio) para uso de corticoides (95% CI)
Moderada ou alta atividade de doença* (DAS28-VHS)	543 (58,7)	1,50 (1,15 – 1,96)
Moderada ou alta atividade de doença* (DAS28-PCR)	437 (57,3)	1,59 (1,23 – 2,06)
Altos títulos de fator reumatoide**	616 (56,1)	1,64 (1,29 – 2,08)
Anti-CCP positivo	368 (76,8)	2,27 (1,48 – 3,51)
Doença erosiva***	602 (54,9)	1,56 (1,23 – 1,98)
Anemia	78 (7,03)	2,37 (1,46 – 3,85)
Nódulo subcutâneo	92 (8,3)	1,82 (1,18 – 2,82)

Grupos de pacientes com e sem cada característica foram comparados; $p < 0,05$ para todas as comparações. † Número total e porcentagem de pacientes com a característica clínica entre todos aqueles avaliados para aquela variável. * Definido como escore DAS28 > 3,2 ** Definido como pelo menos 3 vezes o limite superior da normalidade *** Definido como pelo menos 3 erosões em algumas articulações especificadas (ver metodologia)

5.5 DADOS SOBRE O USO DE METOTREXATE E LEFLUNOMIDA NA AMOSTRA ESTUDADA

Pacientes em uso de metotrexato (MTX), em combinação ou em monoterapia, apresentaram menor DAS28-PCR: média (SD) de 3,2 (1,3) para o grupo MTX e 3,4 (1,4) para grupo sem MTX ($p = 0,0043$). Houve também uma tendência para menor DAS28-ESR em usuários de MTX [3,6 (1,5) vs. 3,7 (1,5), $p = 0,056$]. O MTX foi menos prescrito para pacientes com pneumonia intersticial, em comparação com aqueles sem essa característica (OR 0,44; IC95%: 0,24 - 0,82; $p = 0,008$). A leflunomida foi menos prescrita para indivíduos com nódulos subcutâneos (OR 0,52; IC95%: 0,31-0,87; $p = 0,011$).

5.6 DADOS SOBRE O USO DE MMCD'S BIOLÓGICOS NA AMOSTRA ESTUDADA

Pacientes em uso de MMCD biológicos, comparados àqueles com apenas drogas sintéticas convencionais, apresentaram maiores escores no HAQ, média (DP): 1,03 (0,76) vs. 0,90 (0,77), $p = 0,007$. Algumas características de doença agressiva ou refratária também foram associadas à prescrição de MMCD biológicos (Tabela 11).

Tabela 11 - Características da artrite reumatoide associadas ao uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos no estudo REAL

Característica da doença	n(%)[†]	Razão de chances (odds ratio) para uso de MMCD biológico (Intervalo de confiança 95%)
Altos títulos do fator reumatoide*	616 (56,1)	1,45 (1,12 – 1,86)
Pneumopatia intersticial	42 (3,8)	1,84 (0,99 – 3,42)
Doença erosiva**	602 (54,9)	1,47 (0,14 – 1,89)
Vasculite cutânea	13 (1,2)	4,12 (1,26 – 13,47)
Nódulos subcutâneos	92 (8,3)	1,73 (1,13 – 2,66)

Grupos de pacientes com e sem cada característica foram comparados; $p < 0,05$ para todas as comparações. † Número total e porcentagem de pacientes com a característica clínica entre todos aqueles avaliados para essa condição. * Definido como pelo menos 3 vezes o limite superior da normalidade ** Definido como pelo menos 3 erosões em algumas juntas especificadas (ver metodologia)

6. DISCUSSÃO



6 DISCUSSÃO

6.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DA POPULAÇÃO

Quando analisadas as características demográficas da população estudada, verificamos que a idade é comparável à encontrada em outros estudos já publicados com pacientes provenientes de outros continentes e também da América Latina. (91-95)

A alta prevalência de pacientes do sexo feminino (89.5%) neste estudo se assemelha a outro trabalho multicêntrico realizado na América Latina, o GLADAR, que contou com a participação de 14 países. (95) Em contrapartida, esta elevada porcentagem de mulheres difere de outros estudos nos continentes americano e europeu. (91-94) A predominância da raça branca refletiu uma característica da população brasileira. (96)

Quanto às classes sociais, encontramos a maior parte dos pacientes das classes C-E, o que é compatível com o perfil sócioeconômico atendido nos hospitais públicos do Sistema Único de Saúde do Brasil. O mesmo raciocínio se refere à baixa escolaridade avaliada pelo anos de estudo. Essas características são diferentes de várias outras coortes com AR já estudadas (91-96) e podem, teoricamente, gerar impacto negativo na compreensão sobre a doença e tratamento, aderência, aquisição de medicamentos, dentre outros. As dificuldades inerentes à realidade de grande parte da população brasileira podem resultar em última instância em prejuízo do tratamento e evolução destes pacientes. Novos estudos no país poderão confirmar estas hipóteses.

Cabe ressaltar que a análise do IMC (índice de massa corporal) demonstrou alta prevalência de pacientes com sobrepeso (35,3%) e obesidade (28,2%). Apenas 31,5% da população foi considerada com peso normal. Apesar da simplicidade da realização e das limitações do IMC para avaliação de composição corporal, esses dados apresentam grande importância diante do risco aumentado para doença cardiovascular existente na AR. (97, 99)

O tabagismo é um fator ambiental sabidamente relacionado ao surgimento da doença, entretanto em nossa população encontramos baixa prevalência de tabagistas ativos (11%). Essa prevalência do estudo REAL é compatível com os níveis de tabagismo encontrados na população brasileira os quais são inferiores aos publicados em outras pesquisas com AR. (100,101)

6.2 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À DOENÇA DE BASE

No tocante aos exames laboratoriais, constatamos quase 80% de positividade para o

fator reumatoide, semelhante ao encontrado em outros estudos da América Latina e Brasil. (95,102) Este é um dado importante devido a associação do teste com doença mais agressiva e consequentemente com pior prognóstico. Além disso vem sendo descrita possível associação com complicações extra articulares. Em uma coorte de longo tempo de seguimento, a positividade do fator reumatoide foi associada a maior mortalidade cardiovascular. (103) A análise dos anticorpos citrulinados foi parcialmente prejudicada pois menos da metade dos pacientes realizou os testes. Ainda assim cabe ressaltar a alta positividade do teste entre aqueles que realizaram o exame.

6.3 CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS AO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

Em relação ao tratamento, o uso de corticoides foi encontrado em grande número de pacientes no momento do estudo (47.2%). As características que tiveram associação estatisticamente significativa com o uso de corticoides foram as seguintes: maior DAS28, fator reumatoide em altos títulos, anti-CCP positivo, doença erosiva, anemia e nódulos subcutâneos. Estas características encontradas demonstram doença de maior gravidade e mais ativa. Este fato pode se justificar pelo perfil dos hospitais participantes: centros terciários de saúde da rede pública do país que são referência no tratamento da AR. Além disso, a dificuldade de acesso ao reumatologista, o atraso no diagnóstico e dificuldades de controle efetivo da doença, podem explicar os achados nesta população. (104)

Quando analisamos a literatura, outra coorte da América Latina (95) demonstrou uso maior de corticoides (60-66%), mas a avaliação foi realizada em uma população com AR inicial, fase em que esta classe terapêutica é mais utilizada. Em nossa coorte a mediana do tempo de duração de doença foi de 152.5 meses e portanto composta de muitos pacientes com doença de longa evolução. Considerando os potenciais efeitos adversos desta terapia, principalmente quando utilizada a longo prazo, devemos nos atentar para esta informação.

Quando avaliado o percentual dos pacientes em uso de MMCDs biológicos, encontramos um total de 36,09%, valor maior do que em outros estudos com a participação do Brasil. (95,102) O uso deste tipo de droga teve associação significativa com altos títulos de fator reumatoide, doença erosiva e manifestações extra articulares (pneumopatia intersticial, nódulo subcutâneo, vasculite cutânea) compatível com pacientes com maior gravidade da doença, o que vem sendo descrito na literatura. (102, 103)

No momento do estudo, os MMCDs sintéticos estavam em uso em 90,84% dos indivíduos sendo que o metotrexato foi o medicamento mais usado (66,49%), isoladamente ou

em combinação a outras drogas. O grupo de pacientes em uso de MTX apresentou DAS PCR menor dos que os não usuários de MTX ($p=0,0043$). A leflunomida foi a segunda droga mais usada (33,87%), um número bem maior quando comparado ao outro estudo da América Latina (GLADAR) no qual foi usado apenas em 4% dos pacientes. Já a sulfassalazina (4,89 dos pacientes) e hidroxicloroquina (10,67%) foram usados em um percentual menor de pacientes do que o referido estudo.

Quanto aos esquemas terapêuticos, os que continham MTX foram os mais utilizados, de forma semelhante a outros estudos. (95,102)

Uma particularidade importante a ser ressaltada é o número significativo de pacientes (142/ 12,6%) que estavam em uso da associação MTX + leflunomida, com ou sem corticoides. Embora a eficácia deste esquema terapêutico já tenha sido demonstrada em alguns estudos, (106, 107) ele é pouco utilizado em outros países em virtude do receio de eventos adversos, principalmente hepatotoxicidade. (105,107) Neste sentido o estudo SMILE (safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis) avaliou 2975 pacientes e constatou que a combinação MTX + leflunomida foi bem tolerada, com efeitos adversos comparáveis a outros esquemas com MMCDs sintéticos e com o tratamento em monoterapia com tais drogas. (107) No Brasil esta associação é frequentemente utilizada. Por ser uma terapia de baixo custo, pode ser uma boa alternativa antes do início da terapia biológica, principalmente em locais com escassez de recursos.

Outro aspecto relevante deste trabalho, foi a informação sobre a utilização do esquema tríplice (MTX + hidroxicloroquina + sulfassalazina). Apesar de sua eficácia já ter sido bem demonstrada no tratamento da AR, inclusive equivalente à terapia biológica em alguns estudos (108, 109), sua utilização foi extremamente baixa. Esta informação foi também a conclusão de importante artigo que avaliou o uso deste esquema terapêutico nos EUA de 2009 a 2014 e constatou a baixa frequência de uso nesta população. (110)

A respeito dos MMCD biológicos, foi encontrado maior número de pacientes em uso de medicações anti-TNF ($n=222$) do que outras classes ($n=176$). Provavelmente esta predominância reflete o maior tempo de disponibilidade dos anti-TNF no mercado e as recomendações anteriores da Sociedade Brasileira de Reumatologia que indicavam esta classe como primeira linha após falha de MMCD sintéticos.

6.4 TEMPO DE USO E CAUSAS DE INTERRUPÇÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA SINTÉTICOS CONVENCIONAIS

Com relação à duração do tratamento, encontramos que os MMCD sintéticos convencionais estavam sendo usados por períodos prolongados, o que difere de alguns estudos na literatura, que enfatizam que a maioria dos pacientes descontinua esses medicamentos nos primeiros 3 a 5 anos devido à intolerância ou ineficácia. (111-113)

No nosso estudo, a sulfasalazina foi a droga usada pelo menor período de tempo e o MTX foi usado por períodos mais longos entre os csDMARD.

Em relação à suspensão do tratamento por falta de eficácia, constatamos que os maiores índices ocorreram com antimaláricos, seguidos por leflunomida. Em relação ao MTX, Kapral et al. (111) realizaram uma análise primária de ineficácia ou uma análise das segundas tentativas de reiniciar o MTX após um período de uso de outro DMARD e constataram que o MTX foi descontinuado em 51 dos 79 pacientes em pelo menos um dos dois cursos (74,6%). Neste estudo, o percentual de interrupção devido a falhas primárias e secundárias foi muito menor, em 20,5% e 12,7%, respectivamente.

No que se refere a interrupção do MTX devido a eventos adversos, um estudo com 625 pacientes mostrou que o tratamento foi descontinuado devido à intolerância em 17,3% dos pacientes e devido à falta de eficácia em 9%. (113) Em nosso estudo, tivemos uma taxa mais alta de descontinuação devido a efeitos adversos, com 131 casos (46,3%) interrompidos devido a efeitos adversos clínicos e 58 casos (20,5%) devido a efeitos colaterais do laboratório.

Em um estudo publicado em 2016, verificou-se que 41,3% dos pacientes interromperam o uso de antimaláricos, índice semelhante ao encontrado no presente trabalho. (113)

Em relação à leflunomida, no estudo SMILE, os pesquisadores encontraram anormalidades hepáticas em 16% dos pacientes e neutropenia em 2,3%. (107) Outro estudo mostrou que em 41,6% dos pacientes (114) a leflunomida foi descontinuada devido a efeitos adversos, o que é um índice mais alto do que para outros MMCD - fato que não foi observado em nossa pesquisa. Deve-se notar que, no Brasil, ao contrário da maioria dos países, a combinação de MTX e leflunomida é amplamente utilizada sem o aumento da toxicidade, como observado neste artigo.

Em relação à sulfasalazina, verificamos que em 26,8% houve suspensão do fármaco devido a efeitos adversos, semelhante a observações em outros estudos. (115)

Algumas limitações deste aspecto do estudo precisam ser discutidas. As causas de suspensão analisadas foram apenas aquelas de natureza médica, e questões inerentes aos pacientes, como a adesão ao regime de tratamento, que podem sofrer interferência da via de administração, por exemplo, não foram incluídas. (116,117)

Os números de suspensões de tratamento foram analisados individualmente; no entanto, um paciente pode ter tido vários episódios de descontinuação da droga por várias razões. Portanto, não foi possível correlacionar as causas de interrupção com as variáveis clínicas dos pacientes.

No entanto, este estudo representa a primeira e importante tentativa de avaliar a duração do uso e as causas de suspensão dos MMCD no Brasil e pode servir de base para pesquisas futuras.

6.5 TEMPO DE USO E CAUSAS DE INTERRUPÇÃO DOS MEDICAMENTOS MODIFICADORES DO CURSO DA DOENÇA BIOLÓGICOS

Quando analisado o tempo de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, o infliximab teve o maior período chegando a 12 anos. Cabe ressaltar que foi um dos primeiros biológicos usados no Brasil, o que pode explicar esses achados. Choquette et al em trabalho recente também demonstraram o sobrevida prolongada desta droga (15 anos) em uma coorte de vida real. (118) Outros estudos vem igualmente demonstrando a longa sobrevida dos MMCDb especialmente dos anti-TNF. (119-123)

Com referência ao tempo de uso das demais drogas, o abatacepte e etanercepte foram muito semelhantes entre si no tempo de uso médio e máximo. O Golimumabe e o certolizumabe tiveram menor tempo de uso. Analisando as principais causas de interrupção dos MMCDb verificamos que a ineficácia foi o principal motivo de suspensão das drogas sendo responsável por um total de 64,4% dos episódios de suspensão desta classe medicamentosa. Estes dados são semelhantes aos encontrados por Du Pan et al que verificaram que a ineficácia ocorreu em 55,8% das 803 suspensões analisadas. (121) Outro trabalho com grande número de pacientes encontrou taxa de 51% de interrupção por ineficácia. (122) Por outro lado, uma coorte de vida real que avaliou sete diferentes tipos de MMCD, encontrou uma taxa de 20,9 % de casos de suspensão por ineficácia, índice menor que o presente estudo. (123)

Dentre os episódios de suspensão por ineficácia primária, o adalimumab teve o maior número, proporcionalmente aos pacientes em uso da droga, seguidos de certolizumab. O infliximab teve o menor número de suspensões por ineficácia primária.

No que se refere à ineficácia secundária o abatacepte teve maior frequência de suspensão seguido do adalimumabe. Por outro lado o golimumabe foi o medicamento com o menor número de episódios de suspensão por esta causa.

Em relação aos motivos de interrupção por efeitos colaterais, tivemos maior número de efeitos colaterais clínicos do que laboratoriais. O infliximab teve maior número de efeitos colaterais clínicos semelhante a outros trabalhos na literatura principalmente pela maior descrição de reações infusionais e alérgicas. (124-127) Já o abatacepte e adalimumab tiveram menos suspensões por estes motivos.

Quanto aos efeitos colaterais laboratoriais o infliximabe também teve maior frequência em nossa casuística. Certolizumabe, rituximabe e tocilizumabe tiveram menos efeitos adversos laboratoriais com apenas um caso de suspensão de cada droga.

6.6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As principais limitações deste trabalho se referem ao desenho do estudo.

Por se tratar de um corte transversal, não foi possível realizar avaliações do tipo causa e efeito o que poderia trazer informações importantes sobre defechos relacionados aos diversos esquemas de tratamento. Entretanto, o estudo REAL que deu origem a esta tese incluirá avaliações longitudinais e poderá fornecer informações adicionais importantes.

A pesquisa em ambiente de vida real tem como desvantagens a não seleção e não randomização dos participantes com possibilidade de aumento do viés de confusão. Adicionalmente em ambiente não controlado se evidenciaram dificuldades presentes nos ambulatórios dos ambulatórios participantes, como por exemplo a falta de exames e prontuários com dados incompletos o que ocasionou a inexistência de alguns dados (“missing data”).

O caráter multicêntrico também pode apresentar alguns aspectos negativos como heterogeneidade na coleta de dados entre os centros. Entretanto, foi adotado um protocolo bem delineado e com sistema informatizado específico de coleta, além de adequado treinamento entre os participantes visando melhorar a uniformidade dos dados.

Outra limitação desta pesquisa tem relação com as características dos locais participantes: centros terciários de saúde da rede pública, de grande porte, onde geralmente há pacientes de maior complexidade e gravidade. Portanto as informações a respeito do tratamento não podem ser extrapoladas para toda a população brasileira.

Apesar das limitações expostas, consideramos que o estudo REAL, apresentado parcialmente nesta tese, assume grande importância por ser a maior coorte nacional multicêntrica de pacientes com AR no Brasil e o único a fornecer dados a respeito do tratamento na prática reumatológica em hospitais de referência no país. Todas as informações

resultantes são extremamente relevantes para melhor compreensão sobre manejo da AR na população brasileira e embasamento de políticas públicas.

7. CONCLUSÕES



"Feet"
Vicent Van Goh

7 CONCLUSÕES

7.1) A avaliação do padrão de tratamento dos pacientes com AR acompanhados neste estudo evidenciou as seguintes características:

- a) Elevado índice de uso de corticoides no momento da pesquisa (47,2% dos pacientes) ou uso prévio em algum momento do tratamento (61,65%);
- b) Baixa frequência de uso de anti-inflamatórios não esteroidais (10,9%) sendo o naproxeno o tipo mais utilizado;
- c) Apenas 1.3% dos pacientes estavam sem uso de medicamentos em virtude de remissão da doença;
- d) 90.84% dos pacientes estavam em uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintético convencional, em monoterapia ou em associação. Nesta classe, o metotrexate foi o mais utilizado (66.49%) seguido da leflunomida (33.87). O menos utilizado foi a sulfassalazina;
- e) 36.09% dos pacientes estavam em uso de algum medicamento modificador do curso da doença biológico;
- f) Os esquemas terapêuticos mais utilizados foram o metotrexate em monoterapia (13.24%), metotrexato + corticoides (10.76%) e metotrexato + leflunomida (8.3);
- g) O esquema tríplice de tratamento composto por metotrexato + hidroxicloroquina e sulfassalazina estava sendo utilizado apenas em 0.44% da população.

7.2) A correlação entre o uso de medicamentos e as características clínicas dos pacientes demonstrou:

- a) Os pacientes em uso de corticoides apresentaram maiores scores médios de DAS-28 e HAQ, maior frequência de fator reumatoide e anti-CCP em altos títulos, doença erosiva, anemia e nódulos subcutâneos;
- b) Os pacientes em uso de metotrexate apresentaram menor DAS-28 quando comparados aos pacientes sem uso deste medicamento. Houve menos pacientes com pneumonia intersticial em uso da droga;
- h) Os pacientes em uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológico apresentaram maiores escores de HAQ, maior frequência de fator reumatoide em altos

títulos, pneumopatia intersticial, doença erosiva, vasculite cutânea e nódulos subcutâneos.

7.3) Adicionalmente, o estudo avaliou o tempo de uso e causas de interrupção de todos os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos e biológicos, conforme descrito nos resultados.

8. PRODUÇÃO CIENTÍFICA



"The claw"

Jo Killalee

*(paciente com artrite reumatoide. Pintura
inspirada em suas próprias radiografias)*

8 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

8.1 ARTIGOS COMPLETOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS



RESEARCH ARTICLE

Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort

Ana Paula Monteiro Gomides^{1,2*}, Cleandro Pires de Albuquerque¹, Ana Beatriz Vargas Santos³, Rodrigo Balbino Chaves Amorim³, Manoel Barros Bértolo⁴, Paulo Louzada Júnior⁵, Isabela Araújo Santos⁵, Rina Dalva Neubarth Giorgi⁶, Nathalia de Carvalho Sacilotto⁶, Sebastião Cezar Radominski⁷, Fernanda Maria Borghi⁸, Maria Fernanda B. Resende Guimarães⁹, Maria Raquel da Costa Pinto⁹, Gustavo Gomes Resende⁹, Karina Rossi Bonfiglioli¹⁰, Henrique Carriço da Silva¹⁰, Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma¹¹, Marcel Lobato Sauma¹¹, Júlia Brito de Medeiros¹¹, Ivânio Alves Pereira¹², Gláucio Ricardo Wernwer de Castro¹³, Claiton Viegas Breno¹⁴, Ricardo Machado Xavier¹⁴, Licia Maria Henrique da Mota¹, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro³

1 Departamento de Reumatologia, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **2** Departamento do curso de Medicina, Centro Universitário de Brasília- Uniceub, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **3** Departamento de Reumatologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil, **4** Departamento de Reumatologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil, **5** Departamento de Reumatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil, **6** Departamento de Reumatologia, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil, **7** Departamento de Reumatologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil, **8** Departamento de Reumatologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brazil, **9** Departamento de Reumatologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, **10** Departamento de Reumatologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil, **11** Departamento de Reumatologia, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brazil, **12** Departamento de Reumatologia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, **13** Departamento de Reumatologia, Universidade do Sul de Santa Catarina- Unisul, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil, **14** Departamento de Reumatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

* anapmgomides@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Gomides APM, de Albuquerque CP, Santos ABV, Amorim RBC, Bértolo MB, Júnior PL, et al. (2019) Causes of synthetic disease-modifying drug discontinuation in rheumatoid arthritis: Data from a large real-life cohort. *PLoS ONE* 14(3): e0213219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213219>

Editor: Oreste Gualillo, SERGAS and IDIS, SPAIN

Received: November 14, 2018

Accepted: February 15, 2019

Published: March 1, 2019

Copyright: © 2019 Gomides et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript.

Funding: This work was supported by the Brazilian Society of Rheumatology (BSR). For this project, BSR received specific grant support from the following companies: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda; Eli Lilly do Brasil Ltda; Janssen-Cilag Farmacêuticos Ltda; Laboratórios Pfizer Ltda; Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. and UCB Biopharma Ltda. The funding body or the companies had no role in the design of the study

Abstract

The treatment of rheumatoid arthritis (RA) has evolved rapidly in recent years. Nonetheless, conventional synthetic disease-modifying drugs (csDMARDs) remain the gold standard for RA treatment.

The low cost of csDMARDs compared to those of other treatment strategies, it is important to manage this type of treatment properly. Information on the duration of use of each drug and the reasons for their discontinuation is relevant to medical practitioners as it could improve the information available regarding side effects and their proper management. Moreover, data from clinical practice in the population can provide health care managers with information for resource allocation and optimization of csDMARD use with a consequent cost reduction in the treatment of RA.

In this cross-sectional study, we aimed to describe the use of csDMARDs in public health services in Brazil, emphasizing on the duration of use and reasons for discontinuation of



High Levels of Polypharmacy in Rheumatoid Arthritis—A Challenge Not Covered by Current Management Recommendations: Data From a Large Real-Life Study

Journal of Pharmacy Practice

1-7

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/0897190019869158

journals.sagepub.com/home/jpp



Ana Paula M. Gomides, MD¹ , Cleandro P. Albuquerque, MD¹, Ana B.V. Santos, MD² , Rodrigo B. C. Amorim, MD², Manoel B. Bértolo, PhD³, Paulo L. Júnior, PhD⁴, Isabela A. Santos, MD⁴, Rina D. Giorgi, PhD⁵, Nathália C. Sacilotto, MD⁵, Sebastião C. Radominski, PhD⁶, Fernanda M. Borghi, MD⁷, Maria F. B. R. Guimarães, PhD⁸, Maria R. C. Pinto, MD⁸, Gustavo G. Resende, MD⁸ , Karina R. Bonfiglioli, PhD⁹, Henrique Carriço, PhD⁹, Maria F. L. C. Sauma, PhD¹⁰, Marcel L. Sauma, MD¹⁰, Júlia B. Medeiros, MD¹⁰, Ivânio A. Pereira¹¹, Gláucio R. W. Castro, PhD¹², Claiton V. Brenol, PhD¹³, Ricardo M. Xavier, PhD¹³, Licia M. H. Mota, PhD¹, and Geraldo R. C. Pinheiro, PhD²

Abstract

Background: Rheumatoid arthritis (RA) is associated with high frequency of comorbidities and increased risk of polypharmacy. Although there is a great potential for complications, there is a gap in literature on polypharmacy in patients with rheumatic arthritis. **Objective:** To evaluate the prevalence and factors associated with polypharmacy in a population in a real-life setting. **Methods:** A cross-sectional multicenter study was conducted in Brazil. Patients underwent clinical evaluation and medical records analysis. Polypharmacy was considered as a dependent variable. To test independent variables, we used Poisson regression. **Results:** We evaluated 792 patients (89% female, median age 56.6 years). Median duration of disease was 12.7 years, 78.73% had a positive rheumatoid factor. The median of disease activity score-28 was 3.5 (disease with mild activity), median of the clinical disease activity index score was 9, and median of health assessment questionnaire-disability index was 0.875; 47% used corticosteroids, 9.1% used nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 90.9% used synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, 35.7% used biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). In total, 537 (67.9%) patients used 5 or more drugs. Polypharmacy showed a relationship with a number of comorbidities and use of specific drugs (corticosteroids, methotrexate, and biological DMARDs). **Conclusion:** We found a high prevalence of polypharmacy (67.9%) in RA. Solutions to management this problem should be stimulated.

¹ Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

² Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

³ Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil

⁴ Faculdade de Medicina da Universidade de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

⁵ Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁶ Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brazil

⁷ Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brazil

⁸ Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

⁹ Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

¹⁰ Universidade Federal do Pará, Belém, Brazil

¹¹ Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brazil

¹² Universidade do Sul de Santa Catarina-Unisul, Florianópolis, Brazil

¹³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Corresponding Author:

Ana Paula M. Gomides, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina-Universidade de Brasília; Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil. Rheos, Centro Médico Lúcio Costa, SGAS 610, bloco 1, salas T50- T51, L2 Sul, Asa Sul, Brasília, DF 70200700, Brazil.

Email: anapmgomides@gmail.com

POSITION ARTICLE AND GUIDELINES

Open Access



2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis

Licia Maria Henrique da Mota^{1,16*}, Adriana Maria Kakehasi², Ana Paula Monteiro Gomides^{1,3}, Angela Luzia Branco Pinto Duarte⁴, Bóris Afonso Cruz⁵, Claiton Viegas Brenol⁶, Cleandro Pires de Albuquerque⁷, Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro⁸, Ieda Maria Magalhães Laurindo⁹, Ivanio Alves Pereira¹⁰, Manoel Barros Bertolo¹¹, Mariana Peixoto Guimarães Ubirajara Silva de Souza¹², Max Vitor Carioca de Freitas¹³, Paulo Louzada-Júnior¹⁴, Ricardo Machado Xavier⁶ and Rina Dalva Neubarth Giorgi¹⁵

Abstract

The objective of this document is to provide a comprehensive update of the recommendations of Brazilian Society of Rheumatology on drug treatment of rheumatoid arthritis (RA), based on a systematic literature review and on the opinion of a panel of rheumatologists. Four general principles and eleven recommendations were approved. General principles: RA treatment should (1) preferably consist of a multidisciplinary approach coordinated by a rheumatologist, (2) include counseling on lifestyle habits, strict control of comorbidities, and updates of the vaccination record, (3) be based on decisions shared by the patient and the physician after clarification about the disease and the available therapeutic options; (4) the goal is sustained clinical remission or, when this is not feasible, low disease activity. Recommendations: (1) the first line of treatment should be a csDMARD, started as soon as the diagnosis of RA is established; (2) methotrexate (MTX) is the first-choice csDMARD; (3) the combination of two or more csDMARDs, including MTX, may be used as the first line of treatment; (4) after failure of first-line therapy with MTX, the therapeutic strategies include combining MTX with another csDMARD (leflunomide), with two csDMARDs (hydroxychloroquine and sulfasalazine), or switching MTX for another csDMARD (leflunomide or sulfasalazine) alone; (5) after failure of two schemes with csDMARDs, a bDMARD may be preferably used or, alternatively a tsDMARD, preferably combined, in both cases, with a csDMARD; (6) the different bDMARDs in combination with MTX have similar efficacy, and therefore, the therapeutic choice should take into account the peculiarities of each drug in terms of safety and cost; (7) the combination of a bDMARD and MTX is preferred over the use of a bDMARD alone; (8) in case of failure of an initial treatment scheme with a bDMARD, a scheme with another bDMARD can be used; in cases of failure with a TNFi, a second bDMARD of the same class or with another mechanism of action is effective and safe; (9) tofacitinib can be used to treat RA after failure of bDMARD; (10) corticosteroids, preferably at low doses for the shortest possible time, should be considered during periods of disease activity, and the risk-benefit ratio should also be considered; (11) reducing or spacing out bDMARD doses is possible in patients in sustained remission.

* Correspondence: liciamhota@gmail.com

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina- Universidade de Brasília; Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

¹⁶Rheos, Centro Médico Lúcio Costa, SGAS 610, bloco 1, salas T50- T51, L2 Sul, Asa Sul, Brasília, DF 70200700, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

8.2 CAPÍTULO DE LIVRO PUBLICADO

MOTA, LMH; KAKEHASI AM; GOMIDES APM et al. Artrite reumatoide. In: VASCONCELOS JTS. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. São Paulo: Editora Manole, 2019. Cap. 21, p. 134-149.

8.3 PUBLICAÇÕES EM ANAIS DE CONGRESSO

8.3.1 Congresso Brasileiro de Reumatologia 2017:

a) GOMIDES, A.P.M. ; MOTA, L.M.H. ; CASTELAR, G.R. ; ALBUQUERQUE, C.P. ; VARGAS'SANTOS, A.B. ; BERTOLO, M. ; FILHO, P.L. ; SAUMA, M.F.L.C. ; BRENOL, C. ; PEREIRA, I.A. ; RADOMINSKI, S. ; PINTO, M.R.C. ; BONFIGLIOLI, K. ; GIORGI, R. . PERFIL TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL. ESTUDO DE VIDA REAL. Revista Brasileira De Reumatologia, v. 57, p. S32, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.057>

b) GOMIDES, A.P.M. ; ALBUQUERQUE, C.P. ; SANTOS, A.B.V. ; FILHO, P.L. ; SAUMA, M.F.L.C. ; BRENOL, C. ; PEREIRA, I.A. ; RADOMINSKI, S. ; PINTO, M.R.C. ; BONFIGLIOLI, K. ; GIORGI ; MOTA, L.M.H. ; CASTELAR, G.R. . USO DE CORTICOIDES EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE. ESTUDO DE VIDA REAL. Revista Brasileira De Reumatologia, v. 57, p. S42-S43, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2017.06.075>

8.3.2 Congresso Brasileiro de Reumatologia 2018

a) IS THERE STILL A ROLE FOR NSAIDS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS? DATE FROM A LARGE COHORT IN BRAZIL

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Licia Maria Henrique da Mota², Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, Cleandro Pires de Albuquerque, Ana Beatriz Vargas-Santos⁴, Manoel Barros Bertolo⁵, Alisson Aliel Vigano Pugliesi⁵, Letícia Rocha Pereira⁴, Eduardo de Almeida Macedo⁵, Paulo Louzada Filho⁶, Maria de Fátima L da Cunha Sauma⁷, Marcel Lobato

Sauma⁷, Júlia Brito de Medeiros⁸, Claiton Viegas Brenol⁹, Ivanio Alves Pereira¹⁰, Sebastiao Radominski¹¹, Maria Fernanda Resende¹², Maria Raquel Costa Pinto¹², Gustavo Gomes Resende¹², Karina Bonfiglioli¹³, Henrique Carriço¹³, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹⁴, Nathalia de Carvalho Sacilotto¹⁵

¹UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²BRASÍLIA, DF, Brasil; ³UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ⁴UERJ, RIO DE JANEIRO, RJ, Brasil; ⁵UNICAMP, CAMPINAS, SP, Brasil; ⁶USP RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO, SP, Brasil; ⁷UF DO PARÁ, BELÉM, PA, Brasil; ⁸UF PARÁ, BELÉM, PA, Brasil; ⁹UFRGS, PORTO ALEGRE, RS, Brasil; ¹⁰UFSC, FLORIANÓPOLIS, SC, Brasil; ¹¹UF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, Brasil; ¹²UFMG, BELO HORIZONTE, MG, Brasil; ¹³USP, SÃO PAULO, SP, Brasil; ¹⁴HSPE-SP-, SÃO PAULO, SP, Brasil; ¹⁵HSPE-SP, SÃO PAULO, SP, Brasil

Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):O47

b) POLYPHARMACY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA OF A LARGE COHORT IN BRAZIL

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Licia Maria Henrique da Mota², Geraldo Rocha Castelar³, Cleandro Pires de Albuquerque², Ana Beatriz Vargas- Santos³, Letícia Rocha Pereira³, Manoel Barros Bertolo⁴, Alisson Aliel Vigano Pugliesi⁴, Eduardo de Almeida Macedo⁴, Paulo Louzada Filho⁵, Maria de Fátima L da Cunha Sauma⁶, Marcel Lobato Sauma⁶, Júlia Brito de Medeiros⁶, Claiton Viegas Brenol⁷, Ivanio Alves Pereira⁸, Sebastiao Radominski⁹, Maria Fernanda Resende¹⁰, Maria Raquel Costa Pinto¹⁰, Gustavo Gomes Resende¹⁰, Karina Bonfiglioli¹¹, Henrique Carriço¹¹, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹², Nathalia de Carvalho Sacilotto¹²

¹UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ³UERJ, RIO DE JANEIRO, RJ, Brasil; ⁴UNICAMP, CAMPINAS, SP, Brasil; ⁵USP RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO, SP, Brasil; ⁶UF DO PARÁ, BELEM, PA, Brasil; ⁷UFRGS, PORTO ALEGRE, RS, Brasil; ⁸UFSC, FLORIANÓPLIS, SC, Brasil; ⁹UF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, Brasil; ¹⁰UFMG, BELO HORIZONTE, MG, Brasil; ¹¹USP, SÃO PAULO, SP, Brasil; ¹²HSPE-SP, SÃO PAULO, SP, Brasil

Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):O58

c) TIME OF USE AND CAUSES OF INTERRUPTION OF SYNTHETIC MEDICATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS: REAL LIFE DATA IN BRAZIL

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Licia Maria Henrique da Mota², Geraldo Rocha Castelar³, Cleandro Pires de Albuquerque², Ana Beatriz Vargas- Santos³, Letícia Rocha Pereira³, Manoel Barros Bertolo⁴, Alisson Aliel Vigano Pugliesi⁴, Eduardo de Almeida Macedo⁴, Paulo Louzada Filho⁵, Maria de Fátima L da Cunha Sauma⁶, Marcel Lobato Sauma⁷, Júlia Brito de Medeiros⁷, Claiton Viegas Brenol⁸, Ivanio Alves Pereira⁹, Sebastiao Radominski¹⁰, Maria Fernanda Resende¹¹, Maria Raquel Costa Pinto¹¹, Gustavo Gomes Resende¹¹, Karina Bonfiglioli¹², Rina Dalva Neubarth Giorgi¹³, Nathalia de Carvalho Sacilotto¹³, Henrique Carriço¹²

¹UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ³UERJ, RIO DE JANEIRO, RJ, Brasil; ⁴UNICAMP, CAMPINAS, SP, Brasil; ⁵USP RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO, SP, Brasil; ⁶UF DO PARÁ, BELÉM, PA, Brasil; ⁷UF PARÁ, BELEM, PA, Brasil; ⁸UFRGS-, PORTO ALEGRE, RS, Brasil; ⁹UFSC, FLORIANÓPOLIS, SC, Brasil; ¹⁰UF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, Brasil; ¹¹UFMG, BELO HORIZONTE, MG, Brasil; ¹²USP, SÃO PAULO, SP, Brasil; ¹³HSPE-SP, SÃO PAULO, SP, Brasil
Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):O77

d) USE OF PSYCHOTROPICS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: DATA OF AN IMPORTANT MULTICENTRIC COHORT IN BRAZIL

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Licia Maria Henrique da Mota², Geraldo Rocha Castelar³, Cleandro Pires de Albuquerque², Ana Beatriz Vargas- Santos³, Manoel Barros Bertolo⁴, Alisson Aliel Vigano Pugliesi⁴, Eduardo de Almeida Macedo⁴, Paulo Louzada Filho⁵, Maria de Fátima L da Cunha Sauma⁶, Marcel Lobato Sauma⁶, Júlia Brito de Medeiros⁶, Claiton Viegas Brenol⁷, Ivanio Alves Pereira⁸, Sebastiao Radominski⁹, Maria Fernanda Resende¹⁰, Maria Raquel Costa Pinto¹⁰, Gustavo Gomes Resende¹⁰, Karina Bonfiglioli¹¹, Henrique Carriço¹¹, Rina Dalva Neubarth Giorgi¹², Nathalia de Carvalho Sacilotto¹², Letícia Rocha Pereira³

UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ³UERJ, RIO DE JANEIRO, RJ, Brasil; ⁴UNICAMP, CAMPINAS, SP, Brasil; ⁵USP RIBEIRÃO PRETO, RIBEIRÃO PRETO, SP, Brasil; ⁶UF DO PARÁ, BELÉM, PA, Brasil; ⁷UFRGS, PORTO ALEGRE, RS, Brasil; ⁸UFSC, FLORIANOPOLIS, SC, Brasil; ⁹UF PARANÁ, CURITIBA, PARANÁ, Brasil; ¹⁰UFMG, BELO HORIZONTE, MG, Brasil; ¹¹USP, SÃO PAULO, SP, Brasil; ¹²HSPE-SP, SÃO PAULO, SP, Brasil
Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):O80

e) COMORBIDITIES ON RHEUMATOID ARTHRITIS: ANALYSIS OF A BRAZILIAN COHORT

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Natália Mariana Diógenes Silva de Albuquerque², Jeniffer Yumie Sonobe Hable², Brenda Magalhães Rocha², Lorena Alves Bezerra², Licia Maria Henrique da Mota³, Luciana Feitosa Muniz³, Talita Yokoy de Souza³, Viviane Cristina Uliana Peterle², Luciano Junqueira Guimarães³, Regina Alice Fontes Von Kirchenheim⁴, Andressa Junqueira Osório³, Luciana Teófilo Lourençoni³, Isabela de Sousa Russo³, Tassiane Raquel Cunha Martins de Moraes³
¹UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ³UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ⁴SESDF, BRASÍLIA, DF, Brasil
Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):P125

f) FAMILY HISTORY OF AUTOIMMUNE AND NON-AUTOIMMUNE DISEASES FROM A BRAZILIAN COHORT OF INITIAL RHEUMATOID ARTHRITIS

Ana Paula Monteiro Gomides¹, Ana Paula Faria de Carvalho², Licia Maria Henrique da Mota², Luciana Feitosa Muniz², Talita Yokoy de Souza², Andressa Junqueira Osório², Luciana Teófilo Lourençoni², Isabela de Sousa Russo², Tassiane Raquel Cunha Martins de Moraes²
¹UNB/UNICEUB, BRASÍLIA, DF, Brasil; ²UNB, BRASÍLIA, DF, Brasil
Advances in Rheumatology 2018, 58(Suppl 1):P190

8.3.3 Congresso Europeu de Reumatologia (Annual European Congress of Rheumatology) 2018

a) Biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis: real life data in a brazilian multicentric study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018, 77: 1372-1373.

8.3.4 Congresso Europeu de Reumatologia (Annual European Congress of Rheumatology) 2019

a) Polypharmacy: a rarely-discussed problem in rheumatoid arthritis. Data from a large real-life study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019,78:684-685.

8.4 ARTIGOS COMPLETOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO

8.4.1

Modern Rheumatology
**ASSESSMENT OF REAL-LIFE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT IN BRAZIL: A
 LARGE MULTICENTER STUDY**
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	ASSESSMENT OF REAL-LIFE RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT IN BRAZIL: A LARGE MULTICENTER STUDY
Article Type:	Original Article
Section/Category:	Other
Corresponding Author:	Ana Gomides Centro Universitario de Brasilia Faculdade de Ciencias da Educacao e Saude BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centro Universitario de Brasilia Faculdade de Ciencias da Educacao e Saude
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ana Gomides
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ana Gomides Cleandro Albuquerque Ana Santos Rodrigo Amorim Manoel Bértolo Paulo Júnior Isabela Santos Rina Giorgi Nathália Sacilotto Sebastião Radominski Fernanda Borghi Maria Guimarães Maria Pinto Gustavo Resende Karina Bonfiglioli Henrique Carriço Maria Sauma Marcel Sauma Júlia Medeiros Ivânio Pereira Gláucio Castro Claiton Brenol

8.4.2

International Journal of Clinical Pharmacy
REAL-LIFE DATA OF SURVIVAL AND REASONS FOR DISCONTINUATION OF
BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PATIENTS WITH
RHEUMATOID ARTHRITIS
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	REAL-LIFE DATA OF SURVIVAL AND REASONS FOR DISCONTINUATION OF BIOLOGICAL DISEASE-MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS
Article Type:	Research Article
Keywords:	biological disease-modifying antirheumatic drugs; drug survival real-life data; discontinuation reasons; rheumatoid arthritis
Corresponding Author:	Ana Gomides, MD Universidade de Brasília Brasília, DISTRITO FEDERAL BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade de Brasília
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ana Gomides, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ana Gomides, MD Cleandro Albuquerque, MD Ana Beatriz Vargas Santos, PhD Manoel Barros Bértolo, PhD Paulo Louzada Júnior, PhD Rina Dalva Neubarth Giorgi, PhD Sebastião Cezar Radominski, PhD Maria Fernanda B. Resende Guimarães, PhD Karina Rossi Bonfiglioli, PhD Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma, PhD Ivânio Alves Pereira, PhD Claiton Viegas Brenol, PhD Licia Maria Mota, PhD Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	Background Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune disease in which treatment has evolved with a variety of therapeutic classes. Biological disease-modifying antirheumatic drugs (dDMARDs) have improved therapy; however, the continued long-term use of these drugs with sustained safety and efficacy remains a challenge.

8.5 TRABALHOS CIENTÍFICOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

8.5.1 Congresso Brasileiro de Reumatologia 2017

a) Pôsters

- Perfil terapêutico de pacientes com artrite reumatoide no Brasil. Estudo de vida real.
- Uso de corticoides em pacientes com artrite reumatoide. Estudo de vida real.

8.5.2 Congresso Brasileiro de Reumatologia 2018

a) Temas livres

- Is there still a role for nsoids in the treatment of rheumatoid arthritis? Data from a large cohort in Brazil.
- Survival of biologicals drugs in treatment of rheumatoid arthritis: data from a large Brazilian cohort.
- Time of use and causes of interruption of synthetic medications in rheumatoid arthritis: real life data in Brazil.
- Use of psychotropics in patients with rheumatoid arthritis: data of an important multicentric cohort in Brazil.
- Polypharmacy in rheumatoid arthritis: data of a large cohort in Brazil
- Evaluation of disease activity in an old cohort with initial rheumatoid arthritis

b) Pôsters

- Habits of life in a brazilian cohort with rheumatoid arthritis

- Comorbidities on rheumatoid arthritis: analysis of a Brazilian cohort
- Family history of autoimmune and non-autoimmune diseases from a Brazilian cohort of initial rheumatoid arthritis.
- Orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis: data of a cohort in Brazil

8.5.3 Congresso Europeu de Reumatologia (Annual European Congress of Rheumatology) 2019

a) Pôsters

- Polypharmacy: a rarely-discussed problem in rheumatoid arthritis. Data from a large real-life study
- High index of sedentary behavior in patients with initial rheumatoid arthritis: data from a long cohort of initial RA

9. REFERÊNCIAS



Jodi Cox

REFERÊNCIAS

- (1) Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-911.
- (2) Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-1372.
- (3) Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269-81.
- (4) Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-7.
- (5) Boonen A, Severens JL. The burden of illness of rheumatoid arthritis. *Clinical rheumatology*. 2011;30 Suppl 1:S3-8.
- (6) Alvarez-Hernandez E, Pelaez-Ballestas I, Boonen A, et al. Catastrophic health expenses and impoverishment of households of patients with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2012;8(4):168-173.
- (7) Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26:24-31.
- (8) Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Yu KH, Shaw SWS et al. Familial aggregation of rheumatoid arthritis and co-aggregation of autoimmune diseases in affected families: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):928-933.
- (9) Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2773-82.
- (10) Svendsen AJ, Kyvik KO, Houen G, Junker P, Christensen K, Christiansen L, et al. On the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes--a population based twin study. *PLoS One*. 2013;8(2):e57304.
- (11) Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291-6.
- (12) Ohta N, Nishimura YK, Tanimoto K, Horiuchi Y, Abe C, Shiokawa Y et al. Association between HLA and Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 1982;5:123.

- (13) Molkenkin J, Gregersen PK, Lin X, Zhu N, Wang Y, Wang Y et al. Molecular analysis of HLA-DR beta and DQ beta polymorphism in Chinese with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:610.
- (14) Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014;506(7488):376.
- (15) Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R. et al. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):375-80.
- (16) van der Woude D, Alemayehu WG, Verduijn W, de Vries RR, Houwing-Duistermaat JJ. Gene-environment interaction influences the reactivity of autoantibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2010;42(10):814-6; author reply 816.
- (17) Mohamed BM, Verma NK, Davies AM, McGowan A, Crosbie-Staunton K, Prina-Mello A et al. Citrullination of proteins: a common post-translational modification pathway induced by different nanoparticles in vitro and in vivo. *Nanomedicine (Lond)*. 2012;7(8):1181-95.
- (18) Ding B, Padyukov L, Lundström E, Seielstad M, Plenge RM, Oksenberg JR, Gregersen PK et al. Different patterns of associations with anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis in the extended major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):30-8.
- (19) Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018;6: 15. [acesso em 30 maio 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
- (20) Viatte S, Barton A. Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. *Semin Immunopathol*. 2017;39(4):395-408.
- (21) Whitaker JW, Shoemaker R, Boyle DL, Hillman J, Anderson D, Wang W et al. An imprinted rheumatoid arthritis methylome signature reflects pathogenic phenotype. *Genome Med* 2013;5:40.
- (22) Liu Y, Aryee MJ, Padyukov L, et al. Epigenome-wide association data implicate DNA methylation as an intermediary of genetic risk in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol* 2013;31:142.
- (23) Nakano K, Boyle DL, Firestein GS. Regulation of DNA methylation in rheumatoid arthritis synoviocytes. *J Immunol* 2013; 190:1297.
- (24) Filková M, Jüngel A, Gay RE, Gay S. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. *BioDrugs* 2012; 26:131.

- (25) Hawtree S, Muthana M, Wilson AG. The role of histone deacetylases in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Biochem Soc Trans* 2013;41:783.
- (26) Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38.
- (27) Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:630.
- (28) Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21:279.
- (29) Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1488.
- (30) Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:779.
- (31) Rosenstein ED, Greenwald RA, Kushner LJ, Weissmann G. Hypothesis: the humoral immune response to oral bacteria provides a stimulus for the development of rheumatoid arthritis. *Inflammation* 2004;28:311.
- (32) Marotte H, Farge P, Gaudin P, et al. The association between periodontal disease and joint destruction in rheumatoid arthritis extends the link between the HLA-DR shared epitope and severity of bone destruction. *Ann Rheum Dis* 2006;65:905.
- (33) Bartold PM, Marshall RI, Haynes DR. Periodontitis and rheumatoid arthritis: a review. *J Periodontol* 2005;76:2066.
- (34) de Pablo P, Dietrich T, McAlindon TE. Association of periodontal disease and tooth loss with rheumatoid arthritis in the US population. *J Rheumatol* 2008;35:70.
- (35) Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(1):38-42.
- (36) Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34-54
- (37) Mikuls TR. Help stop tooth decay...and prevent RA? *J Rheumatol* 2010; 37:1083.
- (38) Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327–336.

- (39) Ferrell PB, Aitcheson CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981; 67:681.
- (40) Piper KE, Hanssen AD, Lewallen DG, Matteson EL, Osmon DR, Duffy MC et al. Lack of detection of human retrovirus-5 proviral DNA in synovial tissue and blood specimens from individuals with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):123-5.
- (41) Ford DK, da Roza DM, Schulzer M, et al. Persistent synovial lymphocyte responses to cytomegalovirus antigen in some patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30(6):700-4.
- (42) McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2328-2337.
- (43) Snir O, Widhe M, Hermansson M, von Spee C, Lindberg J, Hensen S et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:44.
- (44) Liu MF, Kohsaka H, Sakurai H, Azuma M, Okumura K, Saito I, Miyasaka N. The presence of costimulatory molecules CD86 and CD28 in rheumatoid arthritis synovium. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):110-4.
- (45) MacDonald KP, Nishioka Y, Lipsky PE, Thomas R. Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 1997;100(9):2404-14.
- (46) Schwartz RH. Costimulation of T lymphocytes: the role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell* 1992;71:1065.
- (47) Jenkins MK, Ashwell JD, Schwartz RH. Allogeneic non-T spleen cells restore the responsiveness of normal T cell clones stimulated with antigen and chemically modified antigen-presenting cells. *J Immunol* 1988;140:3324.
- (48) Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *Biomed Res Int.* 2014;681678.
- (49) Alunno A, Carubbi F, Giacomelli R, Gerli R. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC Rheumatol.* 2017;1:3.
- (50) O'Shea JJ1, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66:311.
- (51) McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.

- (52) Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, Noss EH, Watts GF, Chisaka O et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science*. 2007;315(5814):1006-10.
- (53) Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, Jimenez-Boj E, Smolen JS, Brenner MB. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum*. 2009;60(5):1305-10.
- (54) Dai SM, Shan ZZ, Xu H, Nishioka K. Cellular targets of interleukin-18 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1411.
- (55) Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritz C, Sturn DH, Wiedermann CJ. Expression and function of RANK in human monocyte chemotaxis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2309-16.
- (56) Konttinen YT, Ainola M, Valleala H, Ma J, Ida H, Mandelin J, Kinne RW. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: diferente profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58 (11): 691-7.
- (57) Winchester RJ, Agnello V, Kunkel HG. Gamma globulin complexes in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Partial characterization and relationship to lowered complement levels. *Clin Exp Immunol* 1970;6:689.
- (58) Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:433.
- (59) Kyburz D, Corr M. The KRN mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 25:79.
- (60) Iain B. McInnes, F.R.C.P and Georg Schett .The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis *N Engl J Med*. 2011;365(23):2205-19.
- (61) Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358(9285):903-11.
- (62) Machold KP, Nell V, Stamm T, Aletaha D, Smolen JS. Early rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(3):282-8.
- (63) Marcucci E, Bartoloni E, Alunno A, Leone MC, Cafaro G, Luccioli F, Valentini V, Valentini E, La Paglia GMC, Bonifacio AF, Gerli R. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Reumatismo*. 2018;70(4):212-224.
- (64) Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):907-27.
- (65) Rheumaknowledgy. The free Rheumatology textbook on-line. 2014. [acesso em: 31 maio 2019]. Disponível em: <http://www.rheumaknowledgy.com/rheumatoid-arthritis>
- (66) Dougados M. Synovial fluid cell analysis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10:519.
- (67) Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J* 2011; 87:596.

- (68) Padjen I, Öhler L, Studenic P, Woodworth T, Smolen J, Aletaha D. Clinical meaning and implications of serum hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:193.
- (69) van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM et al. The acute-phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 Suppl 3:9.
- (70) Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, Knowlton N, Swan KA. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013; 8:e60635.
- (71) Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007;146:797.
- (72) Ejbjerg BJ, Narvestad E, Jacobsen S, Thomsen HS, Ostergaard M. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: comparison with conventional high field MRI and radiography. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1280-7.
- (73) Naraghi AM, White LM, Patel C, Tomlinson G, Keystone EC. Comparison of 1.0-T extremity MR and 1.5-T conventional high-field-strength MR in patients with rheumatoid arthritis. *Radiology* 2009;251:829.
- (74) Terslev L, Torp-Pedersen S, Savnik A, von der Recke P, Qvistgaard E, Danneskiold-Samsøe B et al. Doppler ultrasound and magnetic resonance imaging of synovial inflammation of the hand in rheumatoid arthritis: a comparative study. *Arthritis Rheum* 2003;48:2434.
- (75) Mota LH, Cruz BA, Brenol C V, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. (2011). Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011;51(3): 207-219.
- (76) Mota LMH, Kakehasi AM, Gomides APM, Duarte ALBP, Cruz BA, Brenol CV et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology*, 2017; 58; 2. [acesso em 31 maio 2019] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0005-0>
- (77) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:631-7.

- (78) Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown E, Fraenkel L. Treat to Target in Rheumatoid Arthritis: Fact, Fiction or Hypothesis? *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66:775-782.
- (79) Bergstra SA, Allaart CF. What is the optimal target for treat-to-target strategies in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(3):282-287.
- (80) Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli, RM. Indirect Costs of Rheumatoid Arthritis in Brazil. *Value in Health* 2008;11(5):869-877.
- (81) Gomes RKS, Pires FA, Nobre MRC, Marchi MFS, Rickli JCK. Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(3):204–209.
- (82) Saturni S, Bellini F, Braido P, Paggiaro A, Sanduzzi N, Scichilone N et al. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;27(2):129-38.
- (83) Castelar-Pinheiro GR, Vargas-Santos AB, Albuquerque CP, Bértolo MB, Louzada Júnior P, Giorgi RDN et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Advances in Rheumatology*. 2018; 58(9). [acesso em 31 maio 2019] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0017-9>
- (84) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*. 1988;31:315–24.
- (85) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569–81
- (86) Kamura W, Mazzon JA. Critérios de estratificação e comparação de classificadores socioeconômicos no Brasil. *Rev adm empres*. 2016; 56(1):55-70.
- (87) Ramey DR, Fries JF, Singh G. The Health Assessment Questionnaire. 1995 Status and Review. In B. Spilker *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996.
- (88) Bruce B, Fries J. The Stanford Health Assessment Questionnaire Dimensions and Practical Applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
- (89) Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Baillet A, Claudepierre P, Fautrel B, Le Loët X, et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*. 2012;79:149–55.

- (90) Agresti A. *An Introduction to Categorical Data Analysis*, 2nd Edition. New York, NY; 2007.
- (91) Curtis JR, Jain A, Askling J, Bridges SL Jr, Carmona L, Dixon W et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40:2–14.
- (92) Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:R7.
- (93) van der Zee-Neuen A, Putrik P, Ramiro S, Keszei AP, Hmamouchi I, Dougados M et al. Large country differences in work outcomes in patients with RA – an analysis in the multinational study COMORA. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:216.
- (94) Estel BAP, Massardo L, Wojdyla D, Acevedo E, Laurindo IMM, Guibert ZM et al. Is there something we can learn from rheumatoid arthritis in Latin America? A descriptive report on an inception Cohort of 1093 patients [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:336.
- (95) Cardiel MH, Pons-Estel BA, Sacnun MP, Wojdyla D, Saurit V, Marcos JC et al. Treatment of early rheumatoid arthritis in a multinational inception cohort of Latin American patients: the GLADAR experience. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18:327–35.
- (96) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [homepage da internet] [acesso em 31 maio 2019]. Disponível em: www.ibge.gov.br
- (97) Laio KP. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27(2):136-140.
- (98) Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, et al. Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring in Clinical Practice: The Spanish Cohort of the COMORA Study. *Reumatol Clin*; 2017. [acesso em 31 maio 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.002>
- (99) Meissner Y, Richter A, Manger B, Tony HP, Wilden E, Listing J et al. Serious adverse events and the risk of stroke in patients with rheumatoid arthritis: results from the German RABBIT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1583–90.
- (100) Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2015; 389:1885–906.
- (101) Lotufo PA. Smoking control in Brazil: a public health success story. *Sao Paulo Med J*. 2017; 135:203–4.

- (102) Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LLS. Características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(3):235-48.
- (103) Berendsen MLT, Maaren MCV, Arts EEA, Broeder AAD, Calin D, Popa CD, Fransen J. Anticyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Rheumatoid Factor as Risk Factors for 10-year Cardiovascular Morbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Large Inception. *J Rheumatol*. 2017;44(9):1325-1330.
- (104) Mota LM, Brenol CV, Palominos P, Pinheiro GR. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2015;34 Suppl 1: S29-44.
- (105) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002;137(9):726–33.
- (106) Roon ENV, Tim LTA, Houtman NM, Spoelstra P, Brouwers JR. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Drug Saf*. 2004;27(5):345–52.
- (107) Bird P, Griffiths H, Tymms K, Nicholls D, Roberts L, Arnold M, et al. The SMILE study—safety of methotrexate in combination with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(3):228–35.
- (108) O'Dell JR. Triple therapy with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998;24(3):465-77.
- (109) Jong PH, Hazes JM, Han HK, Huisman M, Zeben DV, Lubbe PAVD, et al. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1331-1339.
- (110) Jeffrey A, Sparks JA, Krumme AA, Matlin OS, Gregory Brill G, Shrank WH, Choudhry NK et al. Intensification to triple therapy non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis in the United States from 2009 to 2014. *Arthritis & rheumatology* 2016;68(7):1588-1595.
- (111) Kapral T, Stamm T, Machold KP et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis is frequently effective, even if re-employed after a previous failure. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8: R46. [acesso em 31 maio 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/ar1902>
- (112) Tornero-Molina J, Andreu JL, Martín-Martínez M-A, Corminas H, Venegas JJP, Román-Ivorra JA et al. Metotrexato en pacientes con artritis reumatoide en España: subanálisis del proyecto AR excellence. *Reumatol Clín*. 2017. [acesso em 31 maio 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.11.007>

- (113) Anvari B. Leading causes of methotrexate and antimalarial drugs discontinuation in Iranian patients with rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol*. 2016; 38:147-152.
- (114) Bettembourg-Brault I, Gossec L, Pham T, Gottenberg JE, Damiano J, Dougados M. Leflunomide in rheumatoid arthritis in daily practice: treatment discontinuation rates in comparison with other DMARDs. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24:168-171
- (115) Mittal N, Sharma A, Jose V Mittal R, Wanchu A, Bambery P. Causes of DMARD withdrawal following ADR within 6 months of initiation among Indian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int*. 2012; 32:743-748.
- (116) Wabe N, Lee A, Wechalekar M, McWilliams L, Proudman S, Wiese M. Adherence to combination DMARD therapy and treatment outcomes in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of new and existing DMARD users. *Rheumatol Int*. 2017;37(6):897-904.
- (117) Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. *Clin Ther*. 2014;36(3):427-35.
- (118) Choquette D, Rahman P, Chow A, Faraawi R, Olszynski W, Rampakakis et al AB0436 Consolidated long-term safety of infliximab in inflammatory arthritis from a prospective, observational registry *Annals of the Rheumatic Diseases* 2018;77:1380-1381.
- (119) Flendrie M, Creemers MC, Welsing PM, den Broeder AA, van Riel PL. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62 Suppl 2:ii30-3.
- (120) Iannone F, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol*. 2012;39(6):1179-84. doi: 10.3899/jrheum.111125
- (121) Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May;61(5):560-8. doi: 10.1002/art.24463.
- (122) Neovius M, Arkema EV, Olsson H, Eriksson JK, Kristensen LE, Simard JF, et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):354-60.
- (123) Kosuke E, Motomu H, Wataru Y, Akira O, Daijiro K, Toru H et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *Plos One*. 2018; [acesso em 31 maio 2019]. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194130>

- (124) de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine*. 2017;84(2):133-140.
- (125) Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, A A den Broeder, and P L C M van Riel. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003;62:ii30-ii33.
- (126) Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(1):22–32.
- (127) Favalli EG, Pregolato F, Biggioggero M, Becciolini A, Penatti AE, Marchesoni A, et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(4):432–9.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”

Você está sendo convidado a participar como voluntário deste estudo. Este estudo está sendo desenvolvido para estimar as características demográficas, clínicas, terapêuticas, de qualidade de vida e capacidade física e laboral de pacientes brasileiros com artrite reumatoide. O objetivo é, futuramente, facilitar as decisões de profissionais do sistema de saúde sobre as melhores práticas para o tratamento da sua doença. Assim, espera-se obter uma qualidade de vida melhor. Você irá responder a algumas perguntas sobre a sua doença, seu tratamento, sua atividade física e de trabalho durante às suas consultas na Reumatologia que ocorrerem no período de hoje até 12 meses. A duração aproximada destas consultas é de 40 minutos.

O estudo será feito no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário de Brasília, no endereço SGAN 604/605, Avenida L2 Norte, Ambulatório de Reumatologia, CEP:70919970. Em caso de dúvida, o contato poderá ser feito com a Dra. Ana Paula Monteiro Gomides Reis, pelos telefones 3547-9493 ou 9339-9494, ou contactá-lo diretamente no endereço acima, no Hospital Universitário de Brasília, Ambulatório de Reumatologia, CEP:70919970. Ela poderá ser encontrado no corredor laranja, sala D, às quartas-feiras, das 8h às 12 horas.

Não ocorrerá divulgação de nenhum dos nomes dos participantes e os resultados obtidos serão informados ao final do estudo. Também não haverá nenhuma forma de compensação ou despesa para os participantes. Os dados obtidos serão utilizados somente para esta pesquisa e não há benefícios, riscos ou prejuízos diretos para o participante.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”. Eu discuti com a médica ou investigador por ela designado sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Nome do paciente ou responsável legal: _____

Assinatura do paciente ou responsável legal: _____

Data/...../.....

Nome da testemunha: _____

Assinatura da testemunha: _____

Data/...../.....

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome do responsável pelo estudo:

Assinatura do responsável pelo estudo:

Data/...../.....

ANEXO B - VARIÁVEIS ESTUDADAS NA PESQUISA

Tabela 1 – Variáveis estudadas	
	Convite
	TCLE
Anamnese e revisão de prontuário	Avaliação dos critérios de inclusão e exclusão
	Dados demográficos
	Dados socioeconômicos
	Tempo de doença
	Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico
	Tempo do início dos sintomas ao 1º MMCD
	Local e especialidade do médico no 1º atendimento relacionado com o início dos sintomas
	Medicações passadas / infiltrações
	História de cirurgias nas articulações
	Comorbidades
	Manifestações extra-articulares
Anamnese	Classe funcional – Steinbrocker
	Tabagismo
	Frequência de exercício físicos
	Situação laboral
	Medicações em uso / infiltrações
Exame físico	Pressão arterial
	Frequência cardíaca
	IMC
	Contagem articular
Desfechos descritos	Capacidade funcional (HAQ-DI)
	EVA de dor
	EVA do estado geral de saúde

	EVA da atividade de doença nos últimos 6 meses
	EVA da atividade de doença atual
	EVA de fadiga
	EVA de rigidez matinal
	Avaliação psicológica
	Qualidade de vida (SF-12 / SF-6D)
	Aderência ao uso dos MMCD (MMAM)
	Avaliação do índice articular
Laboratório	VHS
	PCR (mg/dl)
	Fator reumatoide
	ACPA
Rx	Erosões ósseas de mãos e pés
Médico	Avaliação da atividade de doença pelo reumatologista
Índices de atividade de doença	DAS28-VHS
	DAS28-PCR
	CDAI
	SDAI
	RADAI

ANEXO C – CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA BRASIL (CCEB) DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP)

Modelo de Questionário sugerido para aplicação

Entrevistador: “Agora vou fazer algumas perguntas sobre itens do domicílio para efeito de classificação econômica. Todos os itens de eletroeletrônicos que vou citar devem estar funcionando, incluindo os que estão guardados. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.”

Vamos começar? No domicílio tem _____ (LEIA CADA ITEM)

ITENS DE CONFORTO	NÃO POSS UI	QUANTIDA DE QUE POSSUI			
		1	2	3	4 +
Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular					
Quantidade de empregados mensalistas, considerando apenas os que trabalham pelo menos cinco dias por semana					
Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho					
Quantidade de banheiros					
DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel					
Quantidade de geladeiras					
Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex					
Quantidade de microcomputadores, considerando computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones					
Quantidade de lavadora de louças					
Quantidade de fornos de micro-ondas					
Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para uso profissional					

Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca					
--	--	--	--	--	--

A água utilizada neste domicílio é proveniente de?	
<input type="checkbox"/> 1	Rede geral de distribuição
<input type="checkbox"/> 2	Poço ou nascente
<input type="checkbox"/> 3	Outro meio

Considerando o trecho da rua do seu domicílio, você diria que a rua é:	
<input type="checkbox"/> 1	Asfaltada/Pavimentada
<input type="checkbox"/> 2	Terra/Cascalho

Qual é o grau de instrução do chefe da família? Considere como chefe da família a pessoa que contribui com a maior parte da renda do domicílio.

Nomenclatura atual	Nomenclatura anterior
<input type="checkbox"/> Analfabeto / Fundamental I incompleto	Analfabeto / Primário Incompleto
<input type="checkbox"/> Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	Primário Completo / Ginásio Incompleto
<input type="checkbox"/> Fundamental completo/Médio incompleto	Ginásio Completo / Colegial Incompleto
<input type="checkbox"/> Médio completo / Superior incompleto	Colegial Completo / Superior Incompleto
<input type="checkbox"/> Superior completo	Superior Completo

ANEXO D – CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

CLASSE	PONTOS
A1	45 - 100
B1	38-44
B2	29-37
C1	23-28
C2	17 -22
D-E	0-16

**ANEXO E – ESTIMATIVA PARA A RENDA MÉDIA FAMILIAR PARA OS
ESTRATOS DO CRITÉRIO BRASIL**

ESTRATO SÓCIO ECONÔMICO	RENDA MÉDIA DOMICILIAR (em reais)
A1	20.888
B1	9.254
B2	4.852
C1	2.705
C2	1.625
D-E	768

ANEXO F – CCEB PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral:

Devem ser considerados todos os bens que estão dentro do domicílio em funcionamento (incluindo os que estão guardados) independente da forma de aquisição: compra, empréstimo, aluguel, etc. Se o domicílio possui um bem que emprestou a outro, este não deve ser contado pois não está em seu domicílio atualmente. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suíte(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Empregados Domésticos

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham

pelo menos cinco dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esqueça de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Note bem: o termo empregado mensalista se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos cinco dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (pessoal e profissional) não devem ser considerados.

Microcomputador

Considerar os computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks. Não considerar: calculadoras, agendas eletrônicas, tablets, palms, smartphones e outros aparelhos.

Lava-Louça

Considere a máquina com função de lavar as louças.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de

geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

Havendo uma geladeira no domicílio, serão atribuídos os pontos (2) correspondentes a posse de geladeira;

Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer. Dessa forma, esse domicílio totaliza 4 pontos na soma desses dois bens.

Lava-Roupa

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

DVD

Considere como leitor de DVD (Disco Digital de Vídeo ou Disco Digital Versátil) o acessório doméstico capaz de reproduzir mídias no formato DVD ou outros formatos mais modernos, incluindo videogames,

computadores, notebooks. Inclua os aparelhos portáteis e os acoplados em microcomputadores.

Não considere DVD de automóvel.

Micro-ondas

Considerar forno micro-ondas e aparelho com dupla função (de micro-ondas e forno elétrico).

Motocicleta

Não considerar motocicletas usadas exclusivamente para atividades profissionais. Motocicletas apenas para uso pessoal e de uso misto (pessoal e profissional) devem ser consideradas.

Secadora de roupas

Considerar a máquina de secar roupa. Existem máquinas que fazem duas funções, lavar e secar. Nesses casos, devemos considerar esse equipamento como uma máquina de lavar e como uma secadora.

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral:

Devem ser considerados todos os bens que estão dentro do domicílio em funcionamento (incluindo os que estão guardados) independente da forma de aquisição: compra, empréstimo, aluguel, etc. Se o domicílio possui um bem que emprestou a outro, este não deve ser contado pois não está em seu domicílio atualmente. Caso não estejam funcionando, considere apenas se tiver intenção de consertar ou repor nos próximos seis meses.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suíte(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Empregados Domésticos

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham

pelo menos cinco dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esqueça de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas.

Note bem: o termo empregado mensalista se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos cinco dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (pessoal e profissional) não devem ser considerados.

Microcomputador

Considerar os computadores de mesa, laptops, notebooks e netbooks. Não considerar: calculadoras, agendas eletrônicas, tablets, palms, smartphones e outros aparelhos.

Lava-Louça

Considere a máquina com função de lavar as louças.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de

geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

Havendo uma geladeira no domicílio, serão atribuídos os pontos (2) correspondentes a posse de geladeira;

Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer. Dessa forma, esse domicílio totaliza 4 pontos na soma desses dois bens.

Lava-Roupa

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semiautomática. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

DVD

Considere como leitor de DVD (Disco Digital de Vídeo ou Disco Digital Versátil) o acessório doméstico capaz de reproduzir mídias no formato DVD ou outros formatos mais modernos, incluindo videogames, computadores, notebooks. Inclua os aparelhos portáteis e os acoplados em microcomputadores.

Não considere DVD de automóvel.

Micro-ondas

Considerar forno micro-ondas e aparelho com dupla função (de micro-ondas e forno elétrico).

Motocicleta

Não considerar motocicletas usadas exclusivamente para atividades profissionais. Motocicletas apenas para uso pessoal e de uso misto (pessoal e profissional) devem ser consideradas.

Secadora de roupas

Considerar a máquina de secar roupa. Existem máquinas que fazem duas funções, lavar e secar. Nesses casos, devemos considerar esse equipamento como uma máquina de lavar e como uma secadora

**ANEXO G: INSTRUMENTO PARA AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL
– HAQ –DI (*HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE-DISABILITY INDEX -DI*)**

Nesta seção, gostaríamos de saber como a sua doença afeta a sua capacidade de realizar suas atividades do dia-a-dia. Sinta-se à vontade para acrescentar qualquer comentário na parte de trás desta página.

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade em realizar as atividades do dia-a-dia. NA SEMANA QUE PASSOU:

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
Vestir-se e arrumar-se				
Você foi capaz de:				
• Vestir-se, inclusive amarrar o cadarço do sapato e abotoar a roupa?	_____	_____	_____	_____
• Lavar seu cabelo?	_____	_____	_____	_____
Levantar-se				
Você foi capaz de:				
• Levantar-se de uma cadeira sem se apoiar?	_____	_____	_____	_____
• Deitar-se e levantar-se da cama?	_____	_____	_____	_____
Comer				
Você foi capaz de:				
• Cortar um pedaço de carne?	_____	_____	_____	_____
• Levar uma xícara ou copo cheio até sua boca?	_____	_____	_____	_____
• Abrir uma caixa de leite nova?	_____	_____	_____	_____
Andar				
Você foi capaz de:				
• Andar fora de casa em lugar plano?	_____	_____	_____	_____
• Subir cinco degraus?	_____	_____	_____	_____

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Bengala | <input type="checkbox"/> Aparelhos usados para se vestir (abotoador, gancho para puxar o zíper, calçadeira comprida, etc.) |
| <input type="checkbox"/> Andador | <input type="checkbox"/> Utensílios de cozinha especiais ou feitos sob medida |
| <input type="checkbox"/> Muletas | <input type="checkbox"/> Cadeiras especiais ou feitas sob medida |
| <input type="checkbox"/> Cadeira de rodas | <input type="checkbox"/> Outros (descreva: _____) |

Por favor, marque com um X as atividades para as quais você geralmente precisa de AJUDA DE OUTRA PESSOA:

- | | |
|---|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Vestir-se e arrumar-se | <input type="checkbox"/> Comer |
| <input type="checkbox"/> Levantar-se | <input type="checkbox"/> Andar |

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade em realizar as atividades do dia-a-dia. NA SEMANA QUE PASSOU:

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
Higiene				
Você foi capaz de:				
• Lavar e secar seu corpo?	_____	_____	_____	_____
• Tomar um banho de banheira / chuveiro?	_____	_____	_____	_____
• Sentar e levantar-se de um vaso sanitário?	_____	_____	_____	_____
Alcançar objetos				
Você foi capaz de:				
• Alcançar e pegar um objeto de cerca de 2 quilos (por exemplo, um saco de batatas) colocado acima da sua cabeça?	_____	_____	_____	_____
• Curvar-se ou agachar-se para pegar roupas no chão?	_____	_____	_____	_____
Pegar				
Você foi capaz de:				
• Abrir as portas de um carro?	_____	_____	_____	_____
• Abrir potes que já tenham sido abertos?	_____	_____	_____	_____
• Abrir e fechar torneiras?	_____	_____	_____	_____
Atividades				
Você foi capaz de:				
• Ir ao banco e fazer compras?	_____	_____	_____	_____
• Entrar e sair de um carro?	_____	_____	_____	_____
• Fazer tarefas de casa (por exemplo, varrer e trabalhar no jardim?)	_____	_____	_____	_____

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Vaso sanitário mais alto | <input type="checkbox"/> Barra de apoio na banheira / no chuveiro |
| <input type="checkbox"/> Banco para tomar banho | <input type="checkbox"/> Aparelho com cabo longo para alcançar objetos |
| <input type="checkbox"/> Abridor de potes (para potes que já tenham sido abertos) | <input type="checkbox"/> Objetos com cabo longo para o banheiro (por exemplo,
uma escova para o corpo) |
| | <input type="checkbox"/> Outros (descreva: _____) |

ANEXO H: APROVAÇÃO NOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA

Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

Campus Universitário, Asa Norte – CEP 70910-9000 – Brasília, DF - Tel.: (061) 3307-2520 / 3273-4069

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de projeto: CEP-FM 028/2007

Título: "Artrite reumatóide inicial: avaliação prospectiva de possíveis marcadores sorológicos de atividade, determinantes prognósticos funcionais radiográficos."

Pesquisador responsável: Licia Maria Henrique da Mota

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de Responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo(s) de pesquisador(es)

Data de entrada: 15/06/2007

Proposição do(a) relator(a)

() Aprovação

() Não aprovação

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UnB: 22/08/2007

Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UnB: 22/08/2007

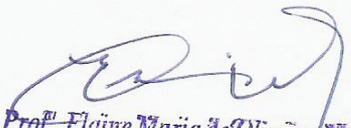
PARECER

Com base na Resolução CNS/MS Nº 196/96, que regulamenta a matéria, a Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR** na reunião ordinária de 22/08/2007, conforme parecer do(a) relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1 – Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;

2 – O(s) pesquisador(es) deve(m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 24 de agosto de 2007.


Prof.^a Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina - UnB



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO ESTADO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico

Pesquisador: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro **Área Temática:** **Versão:** 1

CAAE: 45781015.8.1001.5259 **Instituição Proponente:** POLICLÍNICA PIQUET CARNEIRO **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 1.100.742

Data da Relatoria: 10/06/2015

Apresentação do Projeto:

Foram escolhidos 13 (treze) centros de assistência médica, ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS), especializados no atendimento de pacientes com AR e coordenados por um sub-investigador reumatologista e membro da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR). Os centros escolhidos, de diferentes regiões geográficas do Brasil, procurarão representar da melhor maneira possível a diversidade populacional do país. Cada centro incluirá um total de 100 pacientes de AR, tratados com MMCD sintéticos (MMCDs) ou biológicos (MMCDb), respeitando a proporcionalidade desses medicamentos no serviço em questão. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, que descreverá as características demográficas, clínicas, laboratoriais, radiográficas, terapêutica, de qualidade de vida e de aderência ao tratamento de cada paciente, num período de seguimento de doze meses.

A coordenação será centralizada por uma equipe da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e da Universidade de Brasília (UnB), constituída por dois reumatologistas, o pesquisador principal e o assistente, que coordenarão o estudo, um administrador geral, um gerente de dados e um estatístico. O estudo será constituído de 3 fases:

1a fase: delineamento do estudo 2a fase: treinamento e qualificação das equipes participantes

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo **Bairro:** Vila Isabel

UF: RJ **Telefone:** (21)2868-8253

CEP: 20.551-030 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Município:

RIO DE JANEIRO

Página 01 de 03



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 1.100.742

3a fase: implementação do estudo

Objetivo da Pesquisa:

Descrever as características demográficas, clínicas e o padrão de tratamento de pacientes brasileiros com AR, avaliar a aderência dos mesmos ao seu tratamento e estimar o impacto dessa doença na qualidade de vida e na capacidade funcional e laboral desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para os sujeitos de pesquisa, pois trata-se de estudo observacional para descrever a prática assistencial no tratamento de pacientes com Artrite Reumatóide (AR). Não haverá intervenção relacionada a pesquisa. Os benefícios se traduzem pelo maior conhecimento da prática assistencial, investigar possível gap entre a evidência e a prática de mundo real e a possibilidade de melhorar o cuidado dos pacientes com AR no Brasil.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de alta relevância para formulação de políticas de saúde no Brasil. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão

adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todas as informações necessárias para apreciação ética. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes ao participante de pesquisa envolvido.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº 466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo **Bairro:** Vila Isabel

UF: RJ **Telefone:** (21)2868-8253

CEP: 20.551-030 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Município:

RIO DE JANEIRO

Página 02 de 03



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO ESTADO



Continuação do Parecer: 1.100.742

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa e apresentar relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) Meses e ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 10 de Junho de 2015

Assinado por:

MICHELLE QUARTI MACHADO DA ROSA (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo **Bairro:** Vila Isabel

UF: RJ **Telefone:** (21)2868-8253

CEP: 20.551-030 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Município:

RIO DE JANEIRO

Página 03 de 03

