

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**

**AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS**

MARINA BORTOLUZZI

Porto Alegre, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
MESTRADO ACADÊMICO

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS

Dissertação apresentada por **Marina
Bortoluzzi** para obtenção do GRAU DE
MESTRE em Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Tânia Alves Amador

Porto Alegre, 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 19.07.2018, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dra. Maria Cristina Werlang

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Prof. Dra. Edyane Cardoso Lopes

Escola de Saúde Pública (ESP/RS)

CIP - Catalogação na Publicação

Bortoluzzi, Marina

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS / Marina Bortoluzzi. -- 2018. 90 f.

Orientadora: Tânia Alves Amador.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Artrite reumatoide. 2. Medicamentos biológicos. 3. Qualidade de vida. I. Alves Amador, Tânia, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido na farmácia especializada do município de Caxias do Sul.

AGRADECIMENTOS

À UFRGS, pela oportunidade de excelente ensino público.

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

À Prof. Dra. Tânia Alves Amador, pela grande oportunidade, pelos ensinamentos e contribuições que fizeram com que este trabalho fosse realizado.

À Secretaria Municipal de Saúde de Caxias do Sul, por ceder espaço na farmácia especializada do município, onde este trabalho foi realizado.

Aos funcionários da farmácia especializada do município de Caxias do Sul, por toda a colaboração.

Aos voluntários, alunos de graduação em Farmácia da Universidade de Caxias do Sul, pela grande colaboração e dedicação.

À Universidade Feevale, onde formei minha base profissional e ao Laboratório de Microbiologia Molecular, onde experimentei a pesquisa científica.

À Prof. Dra. Juliane Deise Fleck, que, desde a graduação, até hoje, me acolhe e me inspira.

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio e pelos momentos de descontração.

Ao meu pai, minha mãe e minha irmã, por tudo!

Ao meu namorado Guilherme, pelo amor!

A todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram e torceram por mim.

RESUMO

Objetivos: Revisar estudos que avaliem a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide em uso de medicamentos biológicos e avaliar a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes domiciliados em Caxias do Sul que possuem artrite reumatoide e fazem uso de medicamentos biológicos.

Métodos: Para a revisão narrativa, utilizou-se as bases de dados *PubMed*, *Scielo* e as bibliotecas virtuais *Bireme* e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações. Como limites da pesquisa foram selecionados estudos publicados nos últimos quatro anos e as palavras-chave utilizadas foram “*arthritis, rheumatoid*”, “*quality of Life*”, “*antirheumatic agents*” e “*biologic*”, assim como seus correspondentes em português. Para avaliar a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes de Caxias do Sul, foram aplicados os seguintes questionários: sociodemográfico, percepção do paciente sobre o serviço de saúde, HAQ (do inglês, “*Stanford Health Assessment Questionnaire*”) e SF-12 (do inglês, “*Medical Outcomes Study 12 - Item Short - Form Health Survey*”). **Resultados:** A busca da revisão narrativa resultou em 113 artigos, sendo que destes, 14 foram selecionados. Em relação ao tipo de publicação: 12 eram artigos originais, 1 dissertação e 1 revisão sistemática. Na pesquisa de avaliação da qualidade de vida em pacientes de Caxias do Sul, dos 83 pacientes que preenchiam os requisitos de inclusão no estudo, 35 participaram da pesquisa. Os participantes tinham idade média de 58 anos (DP= 10,75) e a maioria (91,4%) era do sexo feminino. Os medicamentos biológicos mais utilizados foram o adalimumabe e o etanercepte. Em relação a qualidade de vida, verificou-se que os pacientes ficaram praticamente divididos entre os desfechos bom e ruim. Quanto à capacidade funcional, observou-se que grande parte dos pacientes obteve grau leve a moderada (62,8%). A percepção dos pacientes em relação ao acesso ao medicamento, ao tratamento com medicamento biológico, às orientações do médico e ao serviço de saúde, incluindo a farmácia, foram considerados como bom, muito bom ou ótimo pela maioria dos pacientes. **Conclusões:** Com base nos estudos revisados, é possível concluir que MMCD biológicos possuem efeitos benéficos na CF e QV de pacientes com AR. Entretanto, fatores como efeitos a longo prazo e superioridade frente a MMCD sintéticos, ainda precisam de maior elucidação. Em relação a capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes de Caxias do Sul, verifica-se que, apesar da maioria destes pacientes apresentarem bons resultados nestes desfechos, um número considerável de pacientes apresenta qualidade de vida classificada como ruim e capacidade funcional gravemente afetada.

Palavras-chave: artrite reumatoide; capacidade funcional; qualidade de vida; medicamentos biológicos.

ABSTRACT

Objective: To review studies that evaluate the quality of life and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis in use of biological drugs and to evaluate the quality of life and functional capacity in patients domiciled in Caxias do Sul who have rheumatoid arthritis treating with biological drugs. **Methods:** For this review, we used the databases PubMed, Scielo and the virtual libraries Bireme and Digital Library of Theses and Dissertations. As limits of the research were selected studies published in the last four years and the keywords used were "arthritis, rheumatoid", "quality of Life", "antirheumatic agents" and "biologic", as well as their correspondents in Portuguese. To evaluate the quality of life and functional capacity in patients from Caxias do Sul, the following surveys were applied: sociodemographic, patient perception about health service, Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Medical Outcomes Study 12 - Item Short - Form Health Survey (SF-12). **Results:** In search for this review resulted in 113 articles, 14 were selected. Regarding the type of publication: 12 were original articles, 1 thesis and 1 systematic review. For the evaluation of the quality of life in patients from Caxias do Sul, 83 patients fulfilled the inclusion requirements in the study, but only 35 participated in the study. The average age of the participants were 58 years (SD= 10,75) and the majority (91.4%) were female. The most commonly used biological drugs were adalimumab and etanercept. Regarding quality of life, it was verified that the patients were practically divided between good and bad outcomes. Regarding functional capacity, it was observed that a large part of the patients (62,8%) had a mild to moderate degree. Patients' perception of access to the treatment, biological drug treatment, physician guidelines and health care provider's, including pharmacy, were considered to be good, very good or excellent for most patients. **Conclusions:** Based on the reviewed studies, it is possible to conclude that biological disease-modifying antirheumatic drugs have beneficial effects on functional capacity and quality of life in rheumatoid arthritis patients. However, factors such as long-term effects and superiority to synthetic disease-modifying antirheumatic drugs still need further elucidation. Regarding quality of life and functional capacity of the patients from Caxias do Sul, it is verified that, although most of these patients present good results in these outcomes, a considerable number of patients present quality of life classified as poor and functional capacity severely affected.

Keywords: rheumatoid arthritis; functional capacity; quality of life; biological drugs.

LISTA DE TABELAS

Tabela I - Dados sobre estudos originais sobre capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes em uso de MMCD biológicos. 2018	33
Tabela II - Dados sobre estudos revisão sobre capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes em uso de MMCD biológicos. 2018	41
Tabela III - Dados sociodemográficos de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017	56
Tabela IV - Perfil farmacoterapêutico de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017	57
Tabela V. Hábitos de vida e presença no mercado de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017	58
Tabela VI - Dados sobre atividade da doença (DAS 28), capacidade funcional (HAQ) e qualidade de vida (SF-12) de pacientes com artrite reumatoide de Caxias do Sul/RS em uso de MMCD biológicos. 2017	58
Tabela VII - Percepção dos pacientes de Caxias do Sul/RS com artrite reumatoide em uso de medicamentos biológicos sobre o serviço de saúde. 2017	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR: American College of Rheumatology

AINE: Anti-inflamatório não esteroide

AR: Artrite Reumatoide

CEAF: Componente especializado da assistência farmacêutica

CF: Capacidade funcional

DAS28: Disease Activity Score 28

DMCS: Diferença mínima clinicamente significativa

EQ-5D: EuroQol-5 dimensions

EULAR: European League Against Rheumatism

HAQ: Health Assessment Questionnaire

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - disability index

mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire

MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença

MS: Ministério da saúde

PCDT: Protocolo clínico e diretriz terapêutica

QV: Qualidade de vida

SF-12: Medical Outcomes Study 12-Item Short-Form Health Survey

SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

SUS: Sistema Único de Saúde

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa

Whoqol-brief: World Health Organization Quality of Life- brief

SUMÁRIO

[INTRODUÇÃO](#)17

[JUSTIFICATIVA](#)22

[OBJETIVO GERAL](#)24

[OBJETIVOS ESPECIFICOS](#)24

[ARTIGO I: REVISÃO SOBRE CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA PROMOVIDAS POR MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE](#)25

[INTRODUÇÃO](#)28

[MÉTODOS](#)29

[RESULTADOS](#)30

[DISCUSSÃO](#)41

[CONCLUSÕES](#)45

[REFERÊNCIAS](#)46

[ARTIGO II: QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES DE CAXIAS DO SUL COM ARTRITE REUMATOIDE TRATADOS COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS](#)49

[INTRODUÇÃO](#)52

[MÉTODOS](#)53

[RESULTADOS](#)55

[DISCUSSÃO](#)60

[CONCLUSÕES](#)64

[REFERÊNCIAS](#)65

[CONSIDERAÇÕES FINAIS](#)69

[REFERÊNCIAS](#)71

[ANEXOS](#)74

[ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO](#)75

[ANEXO II: FORMULÁRIO COM QUESTÕES SOCIODEMOGRÁFICAS DO PACIENTE](#)76

[ANEXO III: PERCEPÇÃO DOS PACIENTES SOBRE O ACESSO E SERVIÇO DE SAÚDE](#)77

[ANEXO IV: HAQ - HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE](#)78

[ANEXO V: SF-12 SHORT-FORM HEALTH SURVEY](#)79

[ANEXO VI: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFRGS](#)82

[ANEXO VII: PARECER DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAXIAS DO SUL](#)85

[ANEXO VIII: AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RS](#)86

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, sistêmica, crônica e progressiva que afeta principalmente as articulações sinoviais, podendo levar a destruição cartilaginosa e óssea¹. Ocorre predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta década de vida, embora possa atingir todas as faixas etárias. Acomete cerca de 0,5% a 1% da população mundial adulta e sua ocorrência é observada em todos os grupos étnicos. No Brasil possui prevalência de 0,46%^{2;3;4}.

A principal característica física da AR é o acometimento simétrico de pequenas e grandes articulações, com maior frequência de mãos e pés⁵. As manifestações clínicas podem ser articulares ou extra-articulares. As articulares são as mais características, sendo comum queixas de dor, inchaço e limitação dos movimentos⁶. O relato de rigidez matinal prolongada, caracterizada por enrijecimento e sensação de inchaço, é indício de doença ativa, sendo este, geralmente, o sintoma inicial da doença^{6;7}. Entretanto, a AR pode ocasionar acometimento de outros órgãos, incluindo quadros cutâneos, oculares, cardíacos, hematológicos e neurológicos, sendo estas as manifestações denominadas de extra-articulares⁶. Ainda, a perda da capacidade funcional e aumento da mortalidade demonstram a gravidade da doença⁷.

Diferentes fatores genéticos e ambientais vêm sendo associados à etiologia AR, porém ainda não estão totalmente elucidados⁸. Na fisiopatologia da doença, o dano das articulações tem início na membrana sinovial, visto que nos pacientes de AR, essa membrana é altamente vascularizada e hiperplástica, assim sendo infiltrada por células inflamatórias^{9;10}. Essa infiltração promove a formação de um tecido inflamatório denominado de “*pannus*”, que resulta na destruição de articulações sinoviais ósseas e cartilaginosas, característica marcante da doença⁸. A destruição dessas articulações ocorre devido à presença de, entre outros, linfócitos T e B e citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucinas, como a IL-1 e a IL-6^{9;10}.

O diagnóstico da AR é feito com base em achados clínicos e exames complementares, sendo que nenhum exame isolado, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico^{6;7}.

Os marcadores laboratoriais mais utilizados para avaliar a atividade da AR são as provas de atividade inflamatória, velocidade de hemossedimentação, dosagem de proteína C reativa e fator reumatoide. Além dos marcadores clínicos, métodos de imagens podem ser utilizados na avaliação do dano estrutural articular, sendo a radiografia convencional o método de imagem mais utilizado⁶.

No momento do diagnóstico e no monitoramento da AR, índices de atividade de doença devem ser utilizados, sendo um dos principais o índice DAS28 (do inglês, *Disease Activity Score 28*). Esses índices utilizam uma contagem de 28 articulações e determinam um valor numérico para atividade da AR⁶.

Marcadores laboratoriais, juntamente com a contagem do número de articulações dolorosas e edemaciadas, radiografia de mãos, punhos e pés, questionários de avaliação da capacidade funcional, índices de qualidade de vida e escalas visuais de dor podem ser utilizados para monitoração da atividade da doença⁶.

Para o controle da atividade da doença, o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são fundamentais. Porém, apesar da remissão completa ser o objetivo final do tratamento, raramente ela é alcançada¹¹.

Os tratamentos para AR objetivam evitar ou controlar a lesão articular, diminuir a dor, prevenir a perda de função física e maximizar a qualidade de vida (QV) dos pacientes, sendo que, sem um tratamento adequado, o curso da doença é progressivo^{7;11}. O período inicial da doença (primeiro ano) é considerado uma janela de oportunidade terapêutica e a intervenção farmacológica realizada nessa etapa pode alterar o curso da doença e melhorar a QV dos pacientes^{5;7;12}.

O tratamento medicamentoso da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e glicocorticoides no intuito de diminuir o processo inflamatório e a dor no início da doença⁵. Medicamentos imunossupressores podem ser utilizados com base na evidência dos mecanismos imunológicos da doença⁷. A administração de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos deve ser iniciada tão logo o diagnóstico seja definido, sendo o metotrexato o medicamento padrão^{5;7}.

O desenvolvimento dos MMCD biológicos é um dos mais relevantes avanços na terapia desta doença. Estes medicamentos têm como alvo as células específicas inflamatórias e citocinas que medeiam o dano tecidual relacionado à AR^{5;13}. Ao bloquear seletivamente estes receptores celulares e citocinas, ocorre redução significativa da inflamação, diminuindo a progressão das erosões articulares⁸. As respostas clínicas são rápidas e os pacientes experimentam melhorias dentro de algumas semanas após o início do tratamento¹³.

O tratamento com essa classe de medicamentos é indicado quando há falha ao tratamento com MMCD sintético. Usualmente são utilizados no tratamento de AR moderada a grave em associação a um MMCD não biológico, preferencialmente o metotrexato^{5;13}. A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada, devido ao potencial risco de infecções graves^{5;7}.

No Brasil, os medicamentos para tratamento da AR são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e integram o elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), segundo a Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013¹⁴. O Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica do Ministério da Saúde (PCDT/MS) para AR, atualizado pela Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017, contempla os seguintes medicamentos biológicos para o tratamento da doença: adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe⁷. Estes medicamentos possuem diferentes mecanismos de ação, como a inibição do TNF α (infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe), inibição da ativação dos linfócitos T (abatacepte), depleção de células B (rituximabe) e inibição de IL-6 (tocilizumabe)⁸.

Apesar da introdução destes potentes MMCD biológicos ter ampliado as alternativas para o tratamento da AR, esses medicamentos apresentam custos substancialmente altos em comparação aos MMCD sintéticos tradicionais^{5;15}. E, considerando que o tratamento da AR com estes medicamentos coloca um encargo financeiro considerável sobre os pacientes e sistemas de saúde, a avaliação destes custos deve considerar os benefícios na redução do impacto da AR na vida dos pacientes¹³.

O impacto econômico da AR está também associado a custos indiretos, visto que a doença gera prejuízos físicos, emocionais e sociais, como a perda de produtividade, que acarreta em desempenho reduzido ou falta no trabalho e aposentadoria antecipada. No Brasil, estes custos são expressivos e semelhantes àqueles observados nas nações desenvolvidas^{16;17;18}.

Dessa forma, a QV e a incapacidade funcional estão fortemente relacionadas aos custos totais da doença, sendo que uma pior QV acarreta em maior custo¹⁸. Ainda, pacientes que possuem maiores expectativas em relação ao tratamento, tendem a apresentar maiores taxas de remissão da doença, melhorias na capacidade funcional e QV¹⁹. Assim, compreender as expectativas e prioridades que os pacientes têm em relação ao tratamento se mostra necessário e pode ajudar na otimização do mesmo^{19;20}.

Medidas avaliativas de QV são importantes, visto que a doença, mesmo em sua fase inicial, impacta negativamente em fatores físicos, psicológicos e sociais^{21;22;23}. Os fatores mais relevantes na contribuição para a diminuição da QV nesses pacientes são a capacidade funcional, a atividade da doença e a intensidade da dor, além de fatores sociodemográficos e ambientais^{21;24}. Assim, além do uso de questionários que avaliam a QV possibilitar a compreensão do impacto da doença na vida do indivíduo, eles também auxiliam no desenvolvimento de novas estratégias de gestão para melhorar a vida diária dos pacientes^{21;25}. Para isso, diversos instrumentos têm sido propostos, sendo o “*Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey*” (SF-36), seu derivado SF-12 e o “*Stanford Health Assessment Questionnaire*” (HAQ), amplamente utilizados²⁶.

O SF-36 é um questionário genérico que apresenta boa adaptação em pacientes com AR. É considerado o padrão ouro na avaliação da QV²⁵. Entretanto, por ser um questionário longo, uma versão reduzida, o SF-12 (*Medical Outcomes Study, 12 – Item Short-Form Health Survey*) foi criada e apresenta boa concordância com o SF-36. Este questionário teve seu uso validado no Brasil em 2004²⁷ e, assim como o SF-36, engloba oito aspectos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental²⁸.

O HAQ é o instrumento mais preciso, específico e o padrão ouro para medir a capacidade funcional em pacientes com AR^{25;29}. Possui como finalidade a quantificação do impacto da doença sobre as funções diárias dos indivíduos, podendo ser útil no acompanhamento da resposta funcional ao tratamento²⁵. Foi validado para uso em população brasileira em 1990 e consiste em 20 perguntas, divididas em oito domínios: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade³⁰.

Ambos os questionários são fáceis de entender e rápidos de responder, podendo ser aplicados em ambientes clínicos e de pesquisa, demonstrando boa sensibilidade e especificidade²⁵.

Dessa forma, além de monitoramento de parâmetros clínicos, o acompanhamento da percepção do paciente sobre sua doença deve ser realizado²⁵. E a avaliação da QV na rotina de monitoramento dos pacientes deve ser priorizada a fim de melhorar os resultados do tratamento dos pacientes, especialmente com o advento de agentes biológicos²¹.

Assim, tendo em vista o enorme impacto que a doença causa na QV dos indivíduos afetados, que não há estudos publicados de QV em pacientes com AR que estejam em tratamento com MMCD biológicos no sul do Brasil e que, tanto a doença como o tratamento com MMCD biológicos acarretam um importante impacto econômico aos pacientes e ao sistema público, este trabalho teve como objetivo avaliar a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com AR que recebem MMCD biológicos através do SUS.

JUSTIFICATIVA

A AR é uma doença em que as medidas subjetivas do paciente são os melhores preditores de resposta ao tratamento e aos resultados de saúde futuros²⁹. A percepção do paciente sobre seu estado de saúde e QV são parâmetros importantes que, além de revelar o impacto físico, psicológico e social da doença, pode acarretar em uma atenção em saúde mais integral²⁶. Os aspectos envolvidos na QV também podem ser alvos da atuação clínica dos profissionais de saúde envolvidos no processo de tratamento do paciente com AR²⁴.

Considerando tratar-se de uma doença crônica, com deterioração progressiva da capacidade física e que impacta negativamente a QV, está clara a necessidade de que as investigações sobre a doença devam transcender as pesquisas que desconsiderem a perspectiva do paciente, para pesquisas com abordagens multidimensionais, que possam convergir em conhecimento científico os resultados da pesquisa e expectativas das pessoas afetadas. Neste sentido, a avaliação da QV é uma das melhores opções para a obtenção de benefícios clínicos, priorização de recursos de saúde e orientação de programas de saúde pública²⁶. Além disso, o PCDT/MS de AR recomenda que, além da atividade de doença, a capacidade funcional seja periodicamente avaliada⁷.

Ressalta-se também que pesquisas que avaliem a QV em pacientes com AR são de baixa frequência, embora sejam de grande utilidade acadêmica e clínica²⁴. A maioria dos estudos de QV em pacientes com AR é realizado na Europa e EUA, sendo que o Brasil possui apenas 4% de todas as publicações mundiais envolvendo QV em pacientes com AR²⁶, sendo estas mais frequentes nas regiões sudeste e nordeste^{12;24;31;32,33}.

O sistema de saúde brasileiro apresenta a particularidade de ser universal e deve atender todos os cidadãos que recorrem ao serviço e, no caso da AR e dos medicamentos biológicos, por conta do alto custo, muitos pacientes solicitam o tratamento ao setor público. Estes medicamentos constituem a principal despesa do SUS em relação à AR, sendo que o aumento dos gastos com estes medicamentos é progressivo^{34;35}. Além disso, o impacto econômico da AR está associado também à custos indiretos, visto que a doença gera perda de produtividade¹⁶. Dessa forma, a

capacidade funcional e QV estão fortemente relacionadas aos custos totais da doença¹⁸.

Assim, conhecer como esses medicamentos beneficiam a vida dos usuários é importante para subsidiar políticas públicas de assistência farmacêutica e auxiliar no acompanhamento e efetividade dos pacientes e medicamentos, respectivamente.

OBJETIVO GERAL

Avaliar a capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes domiciliados em Caxias do Sul com artrite reumatoide em uso de medicamentos biológicos e, complementarmente, realizar uma revisão narrativa para analisar a capacidade funcional e qualidade de vida promovida por medicamentos biológicos na artrite reumatoide.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Realizar uma revisão narrativa que contemple avaliações de capacidade funcional e/ou qualidade de vida de pacientes com AR em uso de medicamentos biológicos.
- Caracterizar o perfil farmacoepidemiológico de pacientes com AR em uso de medicamentos biológicos;
- Avaliar a atividade da doença, a capacidade funcional e a qualidade de vida de pacientes em terapia com medicamentos biológicos;
- Verificar a percepção dos pacientes quanto ao serviço oferecido, no que tange à oferta do medicamento e aos requisitos para acesso a estes medicamentos pelo SUS;
- Verificar qual a percepção dos pacientes em relação ao seu conhecimento sobre o tratamento utilizado, sua confiança no profissional médico e sua satisfação com o serviço de saúde.

ARTIGO I: REVISÃO SOBRE CAPACIDADE FUNCIONAL E QUALIDADE DE VIDA
PROMOVIDAS POR MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE

Marina Bortoluzzi¹ e Tânia Alves Amador¹

¹Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) impacta significativamente a capacidade funcional (CF) e qualidade de vida (QV) do paciente. Os medicamentos biológicos têm sido considerados uma importante estratégia farmacológica para a melhoria destes desfechos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa que contemplasse avaliações de CF e/ou QV de pacientes com AR em uso destes medicamentos. Para isso, realizou-se um levantamento bibliográfico, o qual abrangeu estudos indexados nas bases *PubMed*, *Scielo* e nas bibliotecas virtuais *Bireme* e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações. As palavras-chave foram “*arthritis, rheumatoid*”, “*quality of Life*”, “” e “”, assim como seus correspondentes em português. Foram selecionados “estudos em humanos”, nos “idiomas: português, inglês e espanhol”, publicados nos “últimos quatro anos” e com “texto completamente disponível”. Como resultado, verificou-se que o uso de medicamentos biológicos em monoterapia parece melhorar os desfechos avaliados, porém estes medicamentos apresentam efeitos mais expressivos quando utilizados concomitantemente a medicamentos sintéticos. Ainda, seus efeitos parecem ser rápidos e com mais significância num curto período. Dessa forma, medicamentos biológicos parecem promover efeitos benéficos na CF e QV de pacientes com AR. Entretanto, fatores como efeitos a longo prazo e a superioridade frente a medicamentos sintéticos, ainda precisam de maior elucidação.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, Qualidade de vida, Antirreumáticos.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis impacts the functional capacity and quality of life of the patient. The use of biological drugs, has been considered an important pharmacological strategy to improve these outcomes. The objective of the present study is to conduct a narrative review that includes assessments of functional capacity and/or quality of life of patients with rheumatoid arthritis using biological drugs. For this, a bibliographic survey was carried out which included studies indexed in PubMed, Scielo and the Bireme and Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations libraries. The key words used were "arthritis, rheumatoid", "quality of life", "antirheumatic agents" and "biologic", as well as their correspondents in Portuguese. As limits for the research, "human studies" were selected, in "Portuguese, English and Spanish languages", published in the "last four years" with "text completely available". The use of biologic drugs in monotherapy seems to be effective in improving the outcomes evaluated, but have more expressive effects when used in combination with synthetic drugs. The biological drugs seem to promote fast and more significant effects in a short period. Thus, biological drugs seems to have beneficial effects on the functional capacity and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. However, factors such as long-term effects and its superiority over synthetic drugs still need further elucidation.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Quality of life, Antirheumatic agents.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva que afeta principalmente as articulações sinoviais (Lee & Weinblatt, 2001). Seus principais impactos são a diminuição da capacidade funcional (CF) e a redução da qualidade de vida (QV) dos pacientes (Scott *et al.*, 2014).

Para reduzir esse impacto, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido, sendo o tratamento primário o uso de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, dos quais o metotrexato é o medicamento padrão (Brasil, 2017; Mota *et al.*, 2012). Um relevante avanço na terapia desta doença é o desenvolvimento dos MMCD biológicos, que têm como alvo de tratamento as células inflamatórias específicas e citocinas que medeiam o dano tecidual (Mota *et al.*, 2012; Curtis & Singh, 2011). O tratamento com essa classe de medicamentos é indicado quando há falha no tratamento com MMCD sintético, sendo usualmente utilizada no tratamento de AR moderada a grave (Brasil, 2017).

Apesar do alto custo, o uso dos MMCD biológicos em pacientes com AR tem sido considerado uma importante estratégia farmacológica para a melhoria da CF e QV (Azevedo *et al.*, 2015; Yacoub *et al.*, 2012). Nesse sentido, medidas que avaliem estes desfechos são importantes e, para isso, diversos instrumentos vêm sendo utilizados em pesquisas, como os questionários SF 36 (do inglês, *Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*), e sua versão reduzida SF-12, HAQ (do inglês, *Health Assessment Questionnaire*), entre outros (Ribas *et al.*, 2016).

Assim, estudos que avaliem a CF e QV em pacientes tratados com MMCD biológicos são importantes e vem sendo realizados. O objetivo do presente estudo é realizar uma revisão narrativa que contemple avaliações de CF e/ou QV de pacientes com AR em uso de MMCD biológicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, realizada por meio de levantamento bibliográfico que abrangeu estudos indexados nas bases *PubMed*, *Scielo* e nas bibliotecas virtuais *Bireme* e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). Como limites da pesquisa foram selecionados “estudos em humanos”, nos “idiomas: português, inglês e espanhol”, publicados nos “últimos quatro anos” com “texto completamente disponível”. Para a inclusão foram definidos artigos originais, dissertações de mestrado, teses de doutorado e revisões sistemáticas que avaliassem a capacidade funcional e/ou qualidade de vida de pacientes em uso de MMCD biológicos. Estudos que não contemplassem o tema da pesquisa foram excluídos.

As palavras-chave utilizadas foram “*arthritis, rheumatoid*”, “*quality of life*”, “”, “”, assim como seus correspondentes em português.

Os estudos foram inicialmente avaliados pelo título e resumo. Após a leitura dos mesmos, estando estes de acordo com os critérios definidos, realizou-se a leitura na íntegra e, caso não contemplasse o objetivo da revisão, eram excluídos.

De cada artigo selecionado foram coletadas as seguintes informações: a) ano/autor; b) MMCD biológico; c) desenho do estudo; d) número de pacientes; e) local do estudo; f) tempo total do estudo; g) instrumentos de avaliação de CF e QV; h) uso de MMCD sintéticos; i) uso ou não de controle.

RESULTADOS

Os estudos selecionados para esta revisão utilizaram diferentes questionários de avaliação de CF e QV, sendo o HAQ e o SF-36 os mais utilizados.

Descrição de questionários usados na avaliação de capacidade funcional e qualidade de vida:

Para avaliar a capacidade funcional, o HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) ou HAQ *Disability Index* (HAQ-DI) é o instrumento mais preciso e o padrão ouro, sendo específico para a AR (Ribas *et al.*, 2016; Maska, Anderson & Michaud, 2011). Possui como finalidade a quantificação do impacto da doença sobre as funções diárias dos indivíduos, podendo ser útil no acompanhamento da resposta funcional ao tratamento (Ribas *et al.*, 2016). Consiste em 20 perguntas, divididas em oito domínios: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias, sendo a capacidade funcional classificada da seguinte forma:

1. Zero, capacidade funcional normal;
2. > 0 a 1, incapacidade leve;
3. > 1 a 2, incapacidade moderada; e
4. > 2 a 3, incapacidade severa (Bruce & Fries, 2005; Ferraz, 1990).

Para avaliar a efetividade do tratamento, observa-se que mudanças médias superiores a -0,22 são clinicamente significativas (Ruiz Garcia *et al.*, 2017). Há também disponível, o mHAQ (*modified HAQ*), sendo esta uma versão reduzida com apenas 8 perguntas. Estes dois escores tem boa correlação, entretanto, em relação ao mHAQ, uma diferença clinicamente importante é verificada com mudanças de -0.25 pontos (Strand & Singh, 2008; Uhlig, Haavardsholm & Kvien, 2006).

O questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*) é genérico, mas apresenta boa adaptação em pacientes com AR (Ribas *et al.*, 2016). É considerado o padrão ouro na avaliação da QV e é composto por 36 itens, englobando oito aspectos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental (Ribas *et al.*, 2016). Os resultados do SF-36 são resumidos em dois grandes componentes, o

componente físico e o componente mental. A pontuação dos componentes varia de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde, e 100 ao melhor estado de saúde (Ciconelli *et al.*, 1999). Há também sua versão reduzida, o SF-12 (*Medical Outcomes Study, 12 – Item Short-Form Health Survey*) que também conta com oito domínios, porém é composto por doze perguntas. Uma diferença clinicamente importante é verificada com 5 pontos de alteração nos escores destes questionários (Strand & Singh, 2008).

Além destes, também foram utilizados os questionários EQ-5D (*EuroQol*) e Whoqol-brief (*World Health Organization Quality of Life* - abreviado).

O EQ-5D classifica estado de saúde e possui cinco dimensões, sendo elas: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Seu resultado é apresentado em escala de -0,59 a 1,00, sendo 1,00 a referência de "saúde total" e 0 a representação de óbito. Os escores negativos do EQ-5D representam estados de saúde avaliados como piores que óbitos. Uma diferença mínima clinicamente significativa neste questionário é de 0,08 (Walters & Brazier, 2005).

O Whoqol-brief é um questionário de avaliação de QV e pode ser aplicado em populações doentes ou em populações saudáveis. É composto por 26 questões, as quais contêm domínio global de QV, domínio de capacidade física, bem-estar psicológico, relações sociais e meio ambiente. A pontuação varia de 1 a 5, sendo a pontuação mais alta relacionada com melhor QV (Fleck *et al.*, 2000).

Dados dos estudos selecionados:

Os estudos originais selecionados nesta revisão utilizaram diferentes métodos, sendo que apenas um era ensaio clínico randomizado e os demais estudos observacionais, como coorte e transversal. Dados como: autoria, medicamentos analisados, desenho experimental, tempo de estudo, entre outros, estão apresentados no Quadro 1.

Tabela 1: Dados sobre estudos originais sobre capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes em uso de MMCD biológicos. 2018.

Ano/autor	MMCD biológicos	Objetivos	Descrição dos estudos						
			Local do estudo	Nº de pacientes	Desenho	Tempo total do estudo	Uso de MMCD sintéticos	Instrumentos de avaliação de CF e QV	Controle
2017 Kavanaugh <i>et al.</i>	MMCD biológicos (SE)	Comparar desfechos clínicos entre pacientes com AR moderada versus severa após o início de MMCD biológicos	Estados Unidos	1269	Coorte retrospectiva	24 meses	Sim (por 85%)	mHAQ	Não
2017 Miwa <i>et al.</i>	tocilizumabe abatacapte	Identificar os fatores que predizem a chance de remissão da doença em pacientes com AR que receberam outros MMCD biológicos	Japão	97	Coorte retrospectiva	06 meses	Não	HAQ SF 36	Pacientes com HAQ>0,5
2017 Jorgensen <i>et al.</i>	abatacapte adalimumabe certolizumabe etanercepte golimumabe infiximabe rituximabe tocilizumabe	Avaliar e comparar a resposta ao tratamento de MMCD biológicos em monoterapia através de dados de QV e tolerabilidade entre os diferentes bDMARDs	Suécia	554	Coorte prospectiva	06 meses	Não	EQ-5D HAQ	Não

2016 Boubouchairopoulou <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte infiximabe	Avaliar o efeito de MMCD biológicos na QV e atividade da doença e descrever possíveis preditores para ganhos na QV	Grécia	255	Coorte prospectiva	12 meses	SE	HAQ EQ-5D	Não
2016 Kopciuch <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte	Avaliar a resposta de tratamento com MMCD biológicos e seu efeito na atividade da doença e na QV	Polônia	78	Coorte prospectiva	12 meses	Sim (por 74%)	WHOQoL-Bref HAQ	Não
2016 Santos <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte	Avaliar a eficácia e segurança entre MMCD biológicos	Minas Gerais/BR	151	Coorte prospectiva	12 meses	Sim (por 76%)	EQ-5D HAQ	Não
2016 Gülfe <i>et al.</i>	abatacapte rituximabe tocilizumabe	Descrever ganhos na QV em pacientes com AR em uso inicial de MMCD biológicos	Suécia	1757	Coorte prospectiva	18 meses	SE	EQ-5D HAQ	Inibidores do TNF α (SE)
2015 Giacomelli <i>et al.</i>	MMCD biológicos (SE)	Avaliar o envolvimento em decisões médicas, QV e necessidades não satisfeitas de pacientes com AR e outras artropatias.	Itália	327	Transversal	-	SE	HAQ SF 36	Pacientes em uso de MMCD sintéticos, elegíveis para MMCD biológicos
2015 Gerhold <i>et al.</i>	Inibidores do TNF α (SE) rituximabe	Comparar QV em pacientes com AR tratados com	Alemanha	3875	Coorte prospectiva	24 meses	Não	SF-36	MMCD sintéticos

	abatacepte	MMCD sintéticos e biológicos, sendo estes estratificados pelo número de falhas ao MMCD biológico							
2015 Azevedo <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte infiximabe	Avaliar a QV em pacientes com AR, antes e após o tratamento com MMCD biológicos	Pernambuco/BR	30	Coorte prospectiva	06 meses	Sim (por 56%)	HAQ SF 36	Não
2015 Junior <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte infiximabe golimumabe certolizumabe abatacepte rituximabe tocilizumabe	Analisar os fatores associados à resposta QV de pacientes com AR, APs e ES tratados pelo SUS com MMCD biológicos.	Minas Gerais/BR	284	Coorte prospectiva, aberta	06 meses	Sim (por 75%)	HAQ EQ-5D	Não
2014 Scott <i>et al.</i>	adalimumabe etanercepte infiximabe	Avaliar benefícios clínicos e econômicos de MMCD sintéticos e MMCD biológicos	Reino Unido	214	ECR	12 meses	Sim (por 100%)	HAQ EQ-5D	MMCD sintéticos combinados

SE: sem especificar; ECR: ensaio clínico randomizado; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; mHAQ: *modified Health Assessment Questionnaire*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*; EQ-5D: *EuroQol-5D*; WHOQoL-Bref: *World Health Organization Quality of Life*; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

A apresentação dos resultados dos estudos está organizada conforme o nível de evidência dos mesmos, sendo inicialmente apresentado o estudo transversal, seguido pelos estudos de coorte não controlados, estudos de coorte controlados, ensaio clínico randomizado e estudos de revisão sistemática.

Giacomelli *et al.* (2015), por meio de estudo transversal, compararam pacientes em uso de MMCD biológicos com pacientes em uso de MMCD sintéticos, sendo estes elegíveis para o uso de MMCD biológicos. Nos pacientes tratados com MMCD biológicos, o questionário HAQ apresentou pontuação de 0,8 e o componente físico do SF-36, 72,5 pontos. No grupo dos pacientes que utilizavam MMCD sintéticos, os valores encontrados foram de 2,3 e 45 pontos para os respectivos questionários, sendo essa diferença entre os grupos significativa ($p < 0,01$). O estudo concluiu que pacientes em terapia biológica apresentam melhores resultados na CF e QV em comparação aos pacientes em uso de MMCD sintéticos.

Uma coorte prospectiva não-controlada avaliou a CF pelo HAQ e QV pelo EQ-5D em pacientes em monoterapia com MMCD biológicos. Após seis meses de tratamento foi verificado que a CF dos pacientes avaliados apresentou melhoras, sendo que um aumento de 0,3 pontos no questionário HAQ foi atingido por até 44% destes pacientes. Em relação a QV, os pacientes apresentaram, após seis meses de tratamento, uma diferença de 0,23 pontos no questionário EQ-5D. De acordo com o estudo houve melhora na CF e QV dos pacientes, sendo que não houve diferença nos resultados em relação aos diferentes MMCD biológicos utilizados (Jørgensen *et al.*, 2017).

Dos estudos de coorte não-controlados, nos quais grande parte dos pacientes estavam em tratamento combinado de MMCD biológicos e MMCD sintéticos, três deles foram realizados no Brasil. O estudo de De Oliveira *et al.* (2015) avaliou 284 pacientes de Minas Gerais durante seis meses. Foi verificado que o tratamento com MMCD biológicos proporcionou melhoras significativas na QV, avaliada pelo ED-5D, sendo que a pontuação do referido questionário passou de 0,58 pontos, obtidos no início do tratamento, para 0,69 pontos após os seis meses ($p = 0,000$). Ainda, pacientes com piores resultados de CF no início do tratamento, apresentaram melhoras mais significativas na QV. A conclusão dos autores é que mesmo em pacientes com uma CF significativamente

prejudicada, o uso de MMCD biológicos leva a melhoras consideráveis na QV destes pacientes.

Outro estudo avaliou pacientes de Pernambuco por seis meses, sendo estes tratados com inibidores do TNF α . A CF, avaliada pelo HAQ, passou de 1,97 pontos no início do tratamento, para 1,23 pontos após seis meses ($p < 0,001$), sendo que, em apenas 3 meses de tratamento, estes pacientes já apresentavam pontuação de 1,21 no HAQ. Em relação a QV, a maioria dos domínios do SF-36 apresentou melhora significativa após 3 meses de tratamento ($p < 0,01$). Essa melhora foi mantida até o sexto mês. Dos oito domínios presentes no questionário, apenas 2 (estado geral de saúde e saúde mental) não apresentaram resultados estatisticamente significativos. Em relação a este resultado, os autores apontam que o pequeno tamanho da amostra pode ter sido a possível causa. Dessa forma, verificaram que, mesmo com uma amostra limitada de 30 pacientes, o uso de MMCD biológicos promoveu benefícios na CF e QV dos mesmos e concluíram que o uso de terapia biológica demonstra ser uma importante estratégia farmacológica para melhorar QV em pacientes com AR (Azevedo *et al.*, 2015).

O uso de dois inibidores do TNF α (adalimumabe e etanercepte) foi avaliado num estudo realizado em Minas Gerais. Neste estudo os pacientes foram acompanhados durante 12 meses e, apesar do artigo publicado não apresentar a pontuação obtida nos questionários HAQ e EQ-5D, os autores informam que os escores destes questionários apontam que pacientes com melhor CF no início do tratamento apresentaram melhores resultados de atividade da doença com o uso dos MMCD biológicos. Os autores não informaram se houve diferença de resultado entre os dois medicamentos avaliados (Santos *et al.*, 2016).

Outros estudos de coorte não controlados também avaliaram os efeitos dos inibidores do TNF α na CF e QV dos pacientes com AR. Um deles foi realizado na Polônia e acompanhou 78 pacientes em uso de adalimumabe e etanercepte durante 12 meses. Foi verificado que houve melhora na QV destes pacientes, sendo que, no domínio físico do questionário WHOQol-Bref, o resultado passou de 42,61 pontos no início do tratamento para 63,54 pontos após 12 meses ($p < 0,001$). O domínio de bem-estar psicológico também apresentou melhoras,

passando de 53,85 no início do tratamento para 66,43 após 12 meses ($p < 0,001$). O resultado de CF, avaliada pelo HAQ, apresentou diferença de 1,695 pontos no início do tratamento, para 1,485 pontos após 12 meses ($p = 0,05$) (Kopciuch *et al.*, 2016). Outro estudo que acompanhou 255 pacientes durante 6 e 12 meses também avaliou o uso de inibidores do TNF α . A CF e QV, medidas pelo HAQ e EQ-5D, respectivamente, apresentaram melhoras significativas ($p < 0,05$) com uso destes medicamentos, sendo que, após seis meses, a pontuação do HAQ passou de 1,01 para 0,49 e a do EQ-5D passou de 0,36 para 0,77. Aos doze meses, resultados semelhantes foram encontrados. Os autores apontam que uma boa CF inicial foi preditiva de ganho na QV (Boubouchairopoulou *et al.*, 2016).

O estudo de coorte não controlado, conduzido por Kavanaugh *et al.* (2017) por dois anos nos EUA, comparou a CF em pacientes com AR moderada e grave. Uma diferença mínima clinicamente significativa (DMCS) no mHAQ foi avaliada com um resultado maior que 0,25 pontos. Dos 1269 pacientes avaliados, 30,9% com AR moderada e 44,6% com AR grave apresentam uma DMCS ainda no primeiro ano de tratamento. No segundo ano de tratamento, uma DMCS foi observada em porcentagem similar, sendo esta de 32,2% de pacientes com AR moderada e 42,2% com AR grave. Os autores inferem que ambos os grupos apresentaram melhorias na CF, sendo que uma maior proporção de pacientes com AR severa apresentou uma DMCS, porém estes pacientes demonstraram menos chances de atingir a remissão da doença. Em conclusão, o estudo aponta a possibilidade de que o início de terapia biológica, em pacientes que ainda não possuem uma doença severa, pode aumentar a probabilidade destes pacientes atingirem melhores resultados.

Em relação aos estudos de coorte controlados, um deles avaliou o uso de MMCD biológicos em monoterapia por pacientes que haviam tido falhas terapêuticas com uso de outros MMCD biológicos em comparação a pacientes em uso de MMCD sintéticos. Os pacientes foram separados em grupos conforme o número de falhas, sendo uma, duas ou três falhas terapêuticas. Em todos os grupos avaliados, incluindo o controle (MMCD sintéticos), os pacientes apresentaram melhoras significativas nos escores físicos e mentais do SF-36 até o 12^o mês ($p < 0,05$), mantendo estes resultados até o 24^o mês. Nos grupos de

tratamento com MMCD biológicos, mais de 20% dos pacientes excederam a DMCS do componente mental do SF-36 e mais de 30% excederam a DMCS do componente físico do SF-36, sendo que essa DMCS foi atingida por uma maior porcentagem de pacientes em tratamento com o primeiro MMCD biológico em comparação à pacientes em uso do terceiro MMCD biológico ou em uso de MMCD sintético. Em relação aos diferentes MMCD biológicos utilizados, não houve diferença significativa. Os autores consideraram que houve melhoria duradoura da saúde física e mental de todos os pacientes avaliados, inclusive dos que apresentavam uma ou mais falhas à MMCD biológicos (Gerhold *et al.*, 2015).

O estudo de coorte retrospectiva, no qual o grupo controle era composto de pacientes com a CF prejudicada, avaliada por HAQ maior de 0,5, 97 pacientes em uso de tocilizumabe ou abatacepte em monoterapia foram acompanhados durante 6 meses. Pacientes que atingiram resultado de HAQ inferior a 0,5 pontos apresentavam atividade da doença mais baixa do que os pacientes que não atingiram esse resultado no HAQ. O mesmo foi verificado nos resultados dos componentes físico e mental do SF-36. Ainda, foi verificado que pacientes que não apresentavam prejuízos na CF no início do tratamento, apresentam melhores resultados, após seis meses, de CF e QV em comparação aos pacientes com CF inicial prejudicada (Miwa *et al.*, 2017).

O uso de abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, comparados aos inibidores do TNF α , foi avaliado num estudo de coorte prospectiva, o qual acompanhou 1757 pacintes por 18 meses. Apesar do estudo não apresentar os resultados numéricos dos questionários, os autores informam que melhorias de CF e QV foram observadas rapidamente, em até 45 dias, em todas as terapias, incluindo o controle (inibidores do TNF α), e permanecendo estáveis durante todo o seguimento. Assim, todos tratamentos foram associados com resultados favoráveis nestes desfechos (Gülfe, Wallman & Kristensen, 2016).

O ensaio clínico randomizado e multicêntrico de Scott *et al.* (2014) que acompanhou pacientes em uso de inibidores do TNF α em associação com MMCD sintéticos por 12 meses, verificou que, em relação ao grupo controle (MMCD sintéticos combinados), estes pacientes não apresentaram melhoras significativas na CF e QV. Os autores sugerem que o tratamento da AR com

inibidores do TNF α deva ser reservado para não-respondedores de MMCD sintéticos, sendo essa conduta considerada efetiva e custo-efetiva.

Neste estudo também foram incluídos dois estudos de revisão que avaliaram os efeitos de MMCD biológicos na CF e QV de pacientes com AR. As principais informações coletadas estão apresentadas no Quadro 2. A revisão sistemática de Jansen *et al.* (2014) incluiu 17 ensaios clínicos randomizados nos quais os MMCD biológicos em monoterapia foram comparados com MMCD biológicos em associação ao metotrexato. Os resultados do estudo apontam que, no que tange a QV, avaliada pelo SF-36, os MMCD biológicos em associação com o metotrexato apresentam melhores resultados no componente físico deste questionário. Esse resultado também foi verificado em relação a CF, medida pelo questionário HAQ. Entretanto, não houve diferença em relação ao tipo de MMCD biológico utilizado.

A comparação de MMCD biológicos, em monoterapia ou em associação à MMCD sintéticos, com MMCD sintéticos em monoterapia também foi avaliada na tese de Rosal (2017) que consistiu de um overview de 10 revisões sistemáticas. Neste estudo foi verificado que, após 24 semanas, a CF, medida pelo HAQ, apresentou melhora nos pacientes que utilizaram tanto MMCD biológicos em monoterapia, quanto em associação à MMCD sintéticos, porém essa diferença não foi significativa ao longo das 52 semanas. Em relação aos componentes físico e mental do SF-36, observou-se superioridade dos MMCD biológicos, tanto em monoterapia quanto em associação à MMCD sintéticos nas 24 semanas iniciais. E em 52 semanas, em comparação com MMCD sintético, apenas a terapia associada de MMCD biológico e sintético mostrou-se superior no componente físico do SF-36. O autor sugere que não há diferenças entre o uso de terapia biológica e terapia convencional na melhora da CF e QV há longo prazo.

Tabela 2: Dados sobre estudos de revisão sobre capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes em uso de MMCD biológicos. 2018.

Ano Autor	MMCD biológicos avaliados	Objetivos	Tipo de revisão	Estudos revisados	Instrumentos de avaliação de CF e QV	Comparação
2017 Rosal	Inibidores do TNF α abatacepte tocilizumabe rituximabe	Avaliar e comparar CF e QV promovidas por MMCD sintéticos e biológicos	Overview de revisões sistemáticas	10 Revisões sistemáticas	HAQ SF-36	MMCD biológicos em monoterapia ou em associação a MMCD sintéticos <i>versus</i> MMCD sintéticos
2014 Jansen <i>et al</i>	Inibidores do TNF α abatacepte tocilizumabe	Comparar CF e QV promovidas por MMCD biológicos em monoterapia ou em combinação com MTX em pacientes com resposta inadequada a MMCD sintéticos	Revisão sistemática	17 ECR	HAQ SF-36	MMCD biológicos em monoterapia <i>versus</i> MMCD biológicos + MTX

ECR: Ensaio clínico randomizado; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; SF-36: *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey*, MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos originais incluídos nesta revisão apresenta delineamento observacional, sendo oito coortes prospectivas, duas retrospectivas e um transversal. Um ensaio clínico, de delineamento experimental, também foi incluído. As coortes, pelo fato da exposição preceder o desfecho, podem favorecer a identificação da relação temporal entre os fatores analisados, sendo, portanto, os mais relevantes entre os estudos observacionais analisados (De Oliveira & Parente, 2010). Na presente revisão, os dois desfechos de interesse são a CF e a QV em pacientes com AR.

Pelo fato dos estudos selecionados para esta revisão possuírem diferentes delineamentos, objetivos e metodologias, uma comparação direta entre eles não foi possível de ser realizada. Assim, na discussão deste estudo, optou-se por comparar os resultados dos estudos revisados no que se refere à: uso de MMCD biológicos em monoterapia e em associação a MMCD sintéticos, superioridade entre os diferentes MMCD biológicos, tempo de uso, entre outros. Além disso, alguns estudos não apresentavam dados claros em relação aos efeitos dos MMCD biológicos na CF e QV dos pacientes estudados, o que dificulta uma análise mais detalhada destes estudos.

O uso de MMCD biológicos em monoterapia foi estudada por poucos autores, sendo que estudos originais não controlados apontaram que a monoterapia destes medicamentos é efetiva na melhora de CF e QV dos pacientes (Jørgensen *et al.*, 2017; Miwa *et al.*, 2017). Quando a monoterapia de MMCD biológicos foi comparada à monoterapia de MMCD sintéticos, verificou-se que uma maior porcentagem de pacientes em uso do primeiro MMCD biológico apresentou uma DMCS nos componentes físico e mental do SF-36 (Gerhold *et al.*, 2015). Nos estudos de revisão, a comparação da monoterapia de MMCD biológicos foi realizada tanto em relação a monoterapia de MMCD sintéticos quanto em relação ao uso associado de MMCD biológicos e sintéticos. Na revisão sistemática, a CF e QV dos pacientes que utilizavam MMCD biológicos apresentou melhores resultados quando estes medicamentos foram utilizados em associação à MMCD sintéticos (Jansen *et al.*, 2014). No overview de revisões sistemáticas, o autor concluiu que, no tratamento há

longo prazo, não há superioridade no uso de MMCD biológicos em associação a MMCD sintéticos em relação a monoterapia (Rosal, 2017).

Em relação ao tipo de MMCD biológico utilizado, um estudo original comparou inibidores do TNF α com outras classes de MMCD biológicos e não encontrou superioridade de nenhuma classe destes medicamentos em relação a CF e QV dos pacientes (Gülfe, Wallman & Kristensen, 2016). Nos outros estudos que avaliaram mais de um MMCD biológico e realizaram comparações entre os mesmos, uma diferença nos resultados de CF e QV entre os medicamentos também não foi verificada (Jørgensen *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2016).

Quanto a melhora de QV em pacientes que apresentaram falhas no tratamento com MMCD biológico, o estudo que realizou esta avaliação aponta que a troca de MMCD biológico promove benefícios na QV destes pacientes. Entretanto, esses benefícios são menores do que os verificados em pacientes que não haviam apresentado falhas anteriores (Gerhold *et al.*, 2015).

Ao avaliar a relação do tempo de tratamento com os resultados de CF e QV dos pacientes, verifica-se que estudos originais que analisaram diferentes períodos de tratamento (06 a 24 meses) concluíram que estes desfechos se mostraram melhorados em todos os períodos avaliados, sendo que essa melhora foi verificada em curto prazo e mantida até um longo período de tratamento (Jørgensen *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2016; Kavanaugh *et al.*, 2017; Gerhold *et al.*, 2015; Gülfe, Wallman & Kristensen, 2016). O estudo de Gulfe *et al.* (2016) verificou que os MMCD biológicos proporcionam benefícios em um mês e meio de tratamento. Entretanto, no overview de revisões sistemáticas, o autor sugere que MMCD biológicos, em um longo período, não apresentam superioridade na CF e QV frente a MMCD sintéticos, com exceção da terapia combinada destes medicamentos no componente físico do SF-36 (Rosal, 2017). Assim, os MMCD biológicos parecem promover efeitos rápidos e com mais significância num curto período, apesar desses benefícios serem duradouros.

Apenas um estudo comparou pacientes com AR moderada e grave. Este estudo constatou que, em uso de MMCD biológicos, pacientes com AR grave apresentam melhorias maiores de CF, porém pacientes com AR moderada possuem mais chances de remissão da doença (Kavanaugh *et al.*, 2017). Esses resultados podem indicar que o uso de MMCD biológicos é mais efetivo quando utilizado em pacientes com uma menor gravidade da doença. Ainda, dos estudos que avaliaram

se a CF inicial dos pacientes apresenta impacto no resultado do tratamento, verificou-se que pacientes apresentam mais chances de atingir melhorias na QV, CF e remissão da doença quando apresentam uma boa CF inicial (Boubouchairopoulou *et al.*, 2016; Gülfe, Wallman & Kristensen, 2016; Santos *et al.*, 2016). Apenas um estudo apontou que essa relação é negativa, ou seja, que pacientes com CF inicial prejudicada apresentam melhorias mais significativas após o tratamento (De Oliveira *et al.*, 2015).

De modo geral, verifica-se que estudos originais que avaliaram os efeitos dos MMCD biológicos na CF e QV dos pacientes com AR concluíram que estes medicamentos proporcionaram melhoras nestes desfechos. É importante observar que os pacientes destes estudos já haviam sido tratados com MMCD sintéticos, direcionando esse resultado a pacientes que se encontravam numa etapa mais avançada da doença. Destes estudos originais, apenas um concluiu que estas melhorias não foram maiores do que as obtidas com MMCD sintéticos (Scott *et al.*, 2014). Entretanto, é importante salientar que uma limitação apontada pelos autores deste estudo é que os pacientes tratados com MMCD sintéticos que não responderam bem à terapia, iniciaram tratamento com MMCD biológicos. Dessa forma, a comparação entre esses dois grupos ficou prejudicada, visto que estes se tornaram muito similares. Os estudos de revisão compararam os MMCD biológicos, tanto em monoterapia como em associação com MMCD sintéticos, com os MMCD sintéticos. Nestes estudos, verificou-se que os MMCD biológicos proporcionaram resultados melhores de CF e QV quando estes foram utilizados em associação ao metotrexato. Ainda, concluíram que os efeitos destes medicamentos ocorreram em um curto prazo, sendo que a longo prazo esses efeitos não apresentaram superioridade em relação aos MMCD sintéticos.

Em relação aos possíveis conflitos de interesse dos estudos revisados, as publicações de Gülfe *et al.* (2016), Giacomelli *et al.* (2015), Gerhold *et al.* (2015) e Santos *et al.* (2016) informam que, apesar dos autores terem relações profissionais com indústrias farmacêuticas, não houve conflito de interesse durante a realização e publicação do estudo. O estudo de Miwa *et al.* (2017), Jansen *et al.* (2014) e Jorgensen *et al.* (2017) informa que os autores possuem relações profissionais com indústrias farmacêuticas. O estudo de Kavanaugh *et al.* (2017) informa que teve financiamento de um laboratório farmacêutico. Os demais alegam que não houve

conflito de interesse em seus estudos (Rosal, 2017; Boubouchairopoulou *et al.*, 2016; Kopciuch *et al.*, 2016; Azevedo *et al.*, 2015; De Oliveira *et al.*, 2015; Scott, 2014).

CONCLUSÕES

Com base nos estudos revisados, é possível concluir que, em pacientes com AR nos quais o tratamento com MMCD sintéticos não apresentou resultados satisfatórios, os MMCD biológicos promovem benefícios na CF e QV. Entretanto, fatores como efeitos a longo prazo e a superioridade frente a MMCD sintéticos ainda precisam de maior elucidação, principalmente na utilização em monoterapia. Assim, visto o alto custo que estes medicamentos possuem, é necessário que estudos que avaliem a CF e QV de pacientes com AR continuem a ser realizados a fim de elucidar os reais benefícios destes medicamentos nestes pacientes, além de auxiliarem na formulação de políticas públicas eficazes e de qualidade.

REFERÊNCIAS

- Azevedo AFB, Petribú KCL, Lima MN *et al.* Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy. *Rev Assoc Med Bras.* 61(2):126-131, 2015.
- Boubouchairopoulou N, Flouri I, Drosos AA *et al.* Treatment with the first TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologic Therapies improves quality of life especially in young patients with better baseline functional status. *Clin Exp Rheumatol.* 34(6):999-1005, 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, p. 902, 26 dez. 2017.
- Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 23(39):14-18, 2005.
- Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W *et al.* Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36. *Rev Bras Reumatol.* 39(3):143-150, 1999.
- Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *J Rheumatol.* 33(6):679-707, 2011.
- De Oliveira JHA, Santos JB, Acurcio FA *et al.* Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Único de Saúde), Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 15(3):403-12, 2015.
- De Oliveira MAP, Parente RCM. Estudos de Coorte e de Caso-Controlle na Era da Medicina Baseada em Evidência. *Bras. J. Video-Sur.* 3(3):115-125, 2010.
- Ferraz MB. *Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional "Stanford Health Assessment Questionnaire"*. 1990. São Paulo. Tese (doutorado). Universidade Federal de São Paulo.
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M *et al.* Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-Bref". *Rev Saude Publica.* 34(2):178-183, 2000.
- Gerhold K, Richter A, Schneider M *et al.* Health-related quality of life in patients with long-standing rheumatoid arthritis in the era of biologics: data from the German biologics register RABBIT. *Rheumatology.* 54(10):1858-1866, 2015.
- Giacomelli R, Gorla R, Trotta F *et al.* Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology.* 54(5):792-797, 2015.

Gülfe A, Wallman JK, Kristensen LE. EuroQol-5 dimensions utility gain according to British and Swedish preference sets in rheumatoid arthritis treated with abatacept, rituximab, tocilizumab, or tumour necrosis factor inhibitors: a prospective cohort study from southern Sweden. *Arthritis Research & Therapy*. 18(51), 2016.

Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F *et al*. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 12(102), 2014.

Jørgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M *et al*. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS ONE*. 12(2), 2017.

Kavanaugh A, Keystone E, Greenberg JD *et al*. Benefit of biologics initiation in moderate versus severe rheumatoid arthritis: evidence from a United States registry. *Rheumatology*. 56(7):1095-1101, 2017.

Kopciuch D, Paczkowska A, Leszczynsk P *et al*. Effect of therapy with anti-tnf α drugs and dmard on disease activity and health related quality of life among women with rheumatoid arthritis. *Drug Research*. 73(2):547-554, 2016.

Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 358:903-911, 2001.

Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 63(11), 2011.

Miwa Y, Saito M, Furuya H *et al*. Clinical Characteristics of Rheumatoid Arthritis Patients Achieving Functional Remission after Six Months of Non-tumor Necrosis Factor Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) Treatment. *Intern Med*. 56(17):2271-2275, 2017.

Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV *et al*. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 52(2):135-174, 2012.

Ribas AS, Mendes SD, Pires LB *et al*. Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2016; 56(5):406-413.

Rosal GF. *Qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com artrite reumatóide tratados com biológicos: overview de revisões sistemáticas*. 2017. São Paulo. Dissertação (mestrado). Universidade Federal de São Paulo.

Ruiz Garcia V, Burls A, Cabello JB. *et al.* Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 9, 2017. DOI: 10.1002/14651858.CD007649.pub4

Santos JBR, Almeida AM, Acurcio FA *et al.* Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. *J. Comp. Eff. Res.* 5(6):539–549, 2016.

Scott DI, Ibrahim F, Farewell V *et al.* Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technology Assessment*. 18(66), 2014.

Strand V, Singh JA. Improved Health-related Quality of Life With Effective Disease-modifying Antirheumatic Drugs: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Am J Manag Care*. 14(4):239-253, 2008.

Uhlig T, Haavardsholm EA, Kvien TK. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ (MHAQ) in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 45(4):454–458, 2006.

Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res*. 14(6):1523-1532, 2005.

Yacoub YI, Amine B, Laatiris A *et al.* Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 31(10):1471–1477, 2012.

ARTIGO II: QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL EM PACIENTES
DE CAXIAS DO SUL COM ARTRITE REUMATOIDE TRATADOS COM
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Marina Bortoluzzi¹ e Tânia Alves Amador¹

¹Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica e crônica que agrava progressivamente a capacidade funcional dos pacientes, impactando negativamente na qualidade de vida dos mesmos. A percepção dos pacientes sobre seu estado de saúde e qualidade de vida são parâmetros importantes que revelam o impacto físico, psicológico e social da doença. Uma estratégia farmacológica, utilizada com o propósito de melhorar a qualidade de vida destes pacientes, são os medicamentos biológicos, que, no Brasil, são disponibilizados pelo sistema único de saúde (SUS). Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade funcional, a qualidade de vida e a percepção em relação ao serviço de saúde dos pacientes com artrite reumatoide que recebem medicamentos biológicos através do SUS, no município de Caxias do Sul. Para isso foram aplicados questionários sociodemográfico, de percepção do paciente sobre o serviço de saúde, de capacidade funcional e de qualidade de vida. Participaram da pesquisa 35 pacientes, sendo a maioria do sexo feminino e com idade média de 58 anos (DP= 10,75). Os medicamentos mais utilizados foram o etanercepte 50 mg e o adalimumabe 40 mg. A percepção dos pacientes em relação ao acesso ao medicamento, aos benefícios do tratamento com medicamentos biológicos, às orientações do médico e ao serviço de saúde, incluindo a farmácia, foram considerados pela maioria dos pacientes como bom, muito bom ou ótimo. Em relação à capacidade funcional, observou-se que grande parte (62,8%) dos pacientes obteve grau leve a moderada de incapacidade. Quanto a qualidade de vida, verificou-se que os pacientes ficaram praticamente divididos entre os desfechos bom e ruim. Nas análises de correlação, verificou-se que a atividade física está ligada à uma melhor capacidade funcional e o fumo ligado a resultados piores de qualidade de vida ($p < 0,05$). A remissão da doença foi verificada em 26,5% dos pacientes, enquanto 50% dos pacientes apresentaram atividade moderada a alta. Com isso, verifica-se que muitos pacientes, mesmo com o uso de medicamentos biológicos, continuam a ter sinais e sintomas de doença ativa. E, apesar da maior parte dos pacientes apresentarem resultados satisfatórios na capacidade funcional e qualidade de vida, um número considerável apresenta qualidade de vida classificada como ruim e capacidade funcional gravemente afetada.

Palavras-chave: artrite reumatoide; capacidade funcional; qualidade de vida; medicamentos biológicos.

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is a systemic and chronic inflammatory disease that progressively worsens functional capacity, negatively impacting patients' quality of life. Patients' perception of their health status and quality of life are important parameters that reveal the physical, psychological and social impact of the disease. A pharmacological strategy to improve the quality of life of these patients are the biological drugs, which in Brazil, are available through the public health system. Thus, the objective of this study was to evaluate perception in relation to the health service, functional capacity and quality of life of patients with rheumatoid arthritis who receive biological drugs through public health system in the city of Caxias do Sul. Questionnaires about socio-demographic, patient perception about the health service, functional capacity and quality of life were applied. Thirty-five patients, with a mean age of 58 years, mostly females participated in the study. The most used drugs were etanercept 50 mg and adalimumab 40 mg. Patients' perception of access to the drug, the benefits of biological drug treatment, physician guidelines and health care provider's, including pharmacy, were considered by the majority of patients to be good, very good, or excellent. Regarding functional capacity, it was observed that most patients had a mild to moderate degree of disability. In terms of the quality of life, it was verified that patients were practically divided between good and bad outcomes. In the correlation analysis, it was verified that physical activity is linked to a better functional capacity and smoking related to worst results in the quality of life. The remission of the disease was verified in 26.5% of the patients, while 50% of the patients presented moderate to high activity disease. Therefore, it is verified that many patients, even with the use of biological medicines, continue to have signs and symptoms of active disease. Although most patients present satisfactory results in functional capacity and quality of life, a considerable number of patients present quality of life classified as poor and severely affected functional capacity.

Keywords: rheumatoid arthritis; quality of life; biological drugs.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva que impacta o indivíduo fisicamente por meio de lesão articular, óssea e cartilaginosa^{1;2}. A manifestação e a atividade da doença agravam progressivamente a capacidade funcional (CF), impactando negativamente a qualidade de vida (QV) dos pacientes³. Assim, a percepção do paciente sobre seu estado de saúde e QV são parâmetros importantes que, além de revelar o impacto físico, psicológico e social da doença, pode sugerir uma atenção mais integral da saúde do indivíduo³.

Uma estratégia farmacológica para melhorar a QV destes pacientes são os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos^{4;5}. No Brasil estes medicamentos são disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e integram o elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, devendo ter seu uso iniciado quando o tratamento com MMCD sintéticos não proporciona resultados satisfatórios^{2;6}.

Estes medicamentos constituem a principal despesa do SUS em relação à AR, sendo que o aumento dos gastos com estes medicamentos é progressivo^{7;8}.

Pesquisas que avaliem a CF e QV em pacientes com AR são de baixa frequência e até o ano de 2015 o Brasil possui apenas 4% de todas as publicações mundiais^{3;9}.

Assim, esta pesquisa teve como objetivo avaliar a atividade da doença, a CF, a QV e a percepção em relação ao serviço de saúde dos pacientes com AR que recebem MMCD biológicos por meio do SUS, assim como realizar uma análise de correlação entre as variáveis coletadas.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e descritivo de natureza quantitativa. A população do estudo foi composta por pacientes com AR que apresentavam processos administrativos aprovados para recebimento de MMCD biológicos pelo SUS, no município de Caxias do Sul, sendo este o segundo maior município do estado, com população estimada em 480.000 pessoas¹⁰.

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade superior a 18 anos e que apresentavam diagnóstico de AR definidos pelos critérios de classificação e diagnóstico propostos pelo PCDT/MS de AR (critérios ACR de 1987 ou critérios ACR/EULAR de 2010)². Os participantes deveriam estar em tratamento com o MMCD biológicos em tempo superior a um mês e em condições de saúde física e cognitiva que permitisse a participação no estudo. Os critérios de exclusão foram pacientes que tivessem o uso interrompido do medicamento.

As entrevistas foram realizadas na Farmácia Especializada do município de Caxias do Sul e foram aplicados os seguintes questionários: sociodemográfico, percepção do paciente sobre o serviço de saúde, capacidade funcional e qualidade de vida. Além destes questionários, a informação do índice de atividade da doença DAS 28 (do inglês *Disease Activity Score 28*) foi coletada a partir dos laudos médicos constantes nos processos administrativos dos pacientes. O DAS 28 é um dos índices de diagnóstico e monitoramento de AR, o qual utiliza uma contagem de 28 articulações e determina um valor numérico para atividade da AR. Uma alta atividade da doença é verificada em resultados superiores a 5,1. Uma atividade moderada é verificada em resultados entre 3,2 e 5,1. Atividade baixa e remissão da doença são verificadas em resultados de 2,6 a 3,2 e inferior a 2,6, respectivamente^{2;11}.

O questionário sociodemográfico contou com questões referentes ao gênero, idade, escolaridade e renda familiar dos pacientes. O questionário de percepção dos pacientes sobre o serviço de saúde contou com questões referentes ao tempo e aos requisitos para obtenção do medicamento, aos benefícios do tratamento biológico, à relação de confiança do paciente com o médico, ao conhecimento do paciente sobre os efeitos colaterais do medicamento e às orientações passadas ao paciente pela farmácia.

Para avaliar a capacidade funcional, utilizou-se o questionário HAQ (*Health Assessment Questionnaire*). Este questionário é o instrumento mais preciso e o padrão ouro para medir a CF de pacientes com AR¹², sendo validado no Brasil desde 1990¹³. Consiste em 20 perguntas, divididas em oito domínios: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene, alcançar objetos, preensão e desempenho de atividade. A pontuação final do HAQ é a média das pontuações das oito categorias. A CF dada pelo HAQ é classificada da seguinte forma: zero, CF normal; > 0 a 1, incapacidade leve; > 1 a 2, incapacidade moderada; e > 2 a 3, incapacidade severa^{13;14}.

O SF-12 (*Medical Outcomes Study, 12 – Item Short-Form Health Survey*) é um questionário genérico de avaliação de QV e foi validado para uso no Brasil em 2004¹⁵. É uma versão reduzida do SF-36 e que engloba oito aspectos: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A análise dos resultados do SF-12 é realizada mediante a atribuição de escores que são resumidos em dois grandes componentes, o componente físico e o componente mental. Cada componente varia de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde, e 100 o melhor estado de saúde. Para que a QV dos pacientes fosse classificada como “Boa” ou “Ruim”, utilizou-se o valor da mediana como ponto de corte¹⁶.

A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos, sendo o trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, conforme designado pela Plataforma Brasil, sob número 1.958.746. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de iniciar a sua participação.

Foi criado um banco de dados no *software* Microsoft Excel[®] 2016 e a análise posterior foi realizada por meio do pacote estatístico SPSS[®] 18.0 (Statistical Package for Social Sciences). Os dados são apresentados como médias (desvio padrão) para variáveis contínuas e como frequências absolutas e percentuais para variáveis categóricas. A análise estatística inclui a correlação entre variáveis por meio dos testes de *Pearson* e Teste *t de Student*. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram identificados 83 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão no estudo, sendo que dez estavam com o tratamento interrompido, totalizando 73 pacientes elegíveis. Destes, 38 não participaram da pesquisa por motivos de: indisponibilidade de tempo; viagem durante o período da coleta de dados; insucesso no contato com o paciente; e não interesse em participar da pesquisa. Assim, participaram da pesquisa 35 pacientes.

Em relação às características sociodemográficas apresentadas na Tabela 1, observa-se que há predominância do sexo feminino. A idade média dos participantes era de 58 anos e os participantes haviam sido diagnosticados há, em média, 16 anos a maior parte dos participantes possuía ensino médio incompleto e apresentava renda entre dois a quatro salários mínimos.

Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017.

	Variável	Média (DP)
	Idade	58 (10,75)
	Tempo de diagnóstico	16 (13,38)
	Variável	F (%)
Sexo	Feminino	32 (91,4)
	Masculino	3 (8,6)
	Ensino médio incompleto	18 (51,5)
	Ensino médio completo	11 (31,3)
	Curso superior incompleto	1 (2,9)
	Curso superior completo	5 (14,3)
Renda familiar	Até 2 SM*	12 (34,2)
	2 a 4 SM	15 (42,9)
	4 a 10 SM	8 (22,9)

F: frequência; SM: salário mínimo; *SM = R\$ 937,00

Os usuários de MMCD biológicos do município de Caxias do Sul utilizavam principalmente etanercepte 50 mg e adalimumabe 40 mg. A maioria deles utilizava os MMCD biológicos há mais de dois anos e não eram refratários tratamento. A terapia complementar com MMCD sintéticos era realizada por 70,6% dos pacientes, sendo que a maioria utilizava o metotrexato. As informações sobre o perfil farmacoterapêutico desses pacientes são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Perfil farmacoterapêutico de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017.

Variável	F (%)	
MMCD biológicos	Etanercepte 50 mg	16 (45,8)
	Adalimumabe 40 mg	11 (31,4)
	Golimumabe 50 mg	4 (11,4)
	Abatacepte 125 mg/mL	2 (5,7)
	Tocilizumabe 20 mg/mL	2 (5,7)
Tempo de uso de MMCD biológicos	Menos de 6 meses	6 (17,2)
	De 6 meses a 1 ano	4 (11,4)
	De 1 ano a 2 anos	4 (11,4)
	Mais de 2 anos	21 (60,0)
Pacientes Refratários à MMCD biológicos	Sim	4 (11,4)
	Não	31 (88,6)
Uso MMCD sintético*	Sim	24 (70,6)
	Não	10 (29,4)
Uso de outros medicamentos para AR*	AINE	7 (20,6)
	Corticoide	22 (64,7)
	Metotrexato	21 (61,8)
	Leflunomida	6 (17,6)
	Hidroxicloroquina	4 (11,8)

*Um (1) dado perdido; F: frequência; MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença; AINE: anti-inflamatórios não-esteroides

A maioria (54,3%) dos participantes da pesquisa praticava algum tipo de atividade física e apenas 20% fumavam (Tabela 3). A análise de correlação entre a CF e a realização de atividade física mostrou significância, sendo que a prática de atividade física está ligada à uma melhor CF ($p < 0,05$), visto que estes pacientes apresentavam pontuação média de 1,1 no HAQ, em comparação a 1,9 dos pacientes sedentários. Já os pacientes fumantes apresentaram escores mais baixos, com média de 31,9, no componente físico do SF-12, indicando uma menor QV ($p < 0,05$), em comparação a pacientes não fumantes, que apresentavam média de 40,07 pontos.

Em relação a vida profissional destes pacientes, verificou-se que 41,7% dos pacientes que trabalhavam informaram que a doença atrapalha sua vida profissional. E 65% dos pacientes que não trabalhavam, informaram que pararam de trabalhar em função da doença. Esses dados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Hábitos de vida e presença no mercado de pacientes de Caxias do Sul em uso de MMCD biológicos fornecidos pelo SUS. 2017.

Variável	F (%)	
Atividade física	Sim	19 (54,3)
	Não	16 (45,7)
Fumante	Sim	7 (20,0)
	Não	28 (80,0)
Trabalha	Sim ^a	12 (34,3)
	Não ^b	23 (65,7)

ªA doença atrapalha a vida profissional?	Sim	5 (41,7)
	Não	7 (58,3)
ºParou de trabalhar em função da doença?*	Sim	13 (65,0)
	Não	7 (35,0)

*Um (1) dado perdido; F: frequência.

Em relação à CF, medida pelo questionário HAQ, observou-se que grande parte dos pacientes (62,8%) obteve grau leve a moderada de incapacidade. No que se refere a QV, avaliada pelo questionário SF-12, verificou-se que os pacientes ficaram praticamente divididos entre os desfechos bom e ruim, tanto na dimensão física quanto mental. A média do escore dos componentes foi de 38,4 para o componente físico e de 41,8 para o componente mental. Estes dados são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Dados sobre atividade da doença (DAS 28), capacidade funcional (HAQ) e qualidade de vida (SF-12) de pacientes com artrite reumatoide de Caxias do Sul/RS em uso de MMCD biológicos. 2017.

Desfecho	F (%)
DAS 28* (atividade da doença)	
Remissão (<2,6)	9 (26,5)
Leve (2,6 - 3,2)	8 (23,5)
Moderada (3,2 - 5,1)	12 (35,3)
Alta (> 5,1)	5 (14,7)
HAQ (capacidade funcional)	
Leve (0 A 1)	9 (25,8)
Moderada (1 A 2)	13 (37,1)
Grave (2 A 3)	13 (37,1)
SF-12 (componente mental)	
Bom	18 (51,4)
Ruim	17 (48,6)
SF-12 (componente físico)	
Bom	18 (51,4)
Ruim	17 (48,6)

*Um (1) dado perdido; F: frequência; DAS 28: *Disease Activity Score 28*; HAQ: *Health Assessment Questionnaire*; SF-12: *Medical Outcomes Study, 12 – Item Short-Form Health Survey*.

A remissão da doença, avaliada pelo DAS 28, foi verificada em 26,5% dos pacientes. Ainda, 23,5% dos pacientes apresentavam atividade leve. Entretanto, uma atividade moderada da doença foi verificada em 35,3% dos pacientes e, em 14,7%, uma atividade alta.

Os pacientes refratários ao tratamento biológico (ou seja, aqueles que já haviam utilizado outro MMCD biológico antes do atual) apresentaram piores resultados no componente físico do SF-12. A pontuação média desses pacientes era

de 28,1 em comparação a 39,7 pontos de pacientes que não eram refratários ao tratamento. Essa correlação demonstrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,01$). Quanto ao tipo de MMCD biológico utilizado, verificou-se que o etanercepte 50 mg se mostrou correlacionado significativamente ao componente físico do SF-12 ($p < 0,05$), visto que pacientes em uso de Etanercepte apresentavam média de 44,3 pontos em comparação a 32,5 pontos dos pacientes que utilizavam outros medicamentos.

As variáveis, gênero, idade, escolaridade, tempo de diagnóstico, tempo de uso de MMCD biológicos, uso concomitante de MMCD sintético e percepção do paciente sobre benefícios do tratamento e confiança no médico, avaliadas no estudo, não apresentaram correlação significativa com a CF e a QV dos pacientes.

A percepção dos pacientes em relação ao acesso ao medicamento, ao tratamento com MMCD biológico, às orientações do médico e ao serviço de saúde oferecido pela farmácia foram considerados pela maioria dos pacientes como bom, muito bom ou ótimo. Estes resultados estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Percepção dos pacientes de Caxias do Sul/RS com artrite reumatoide em uso de medicamentos biológicos sobre o serviço de saúde. 2017.

VARIÁVEL	F (%)
<i>Opinião sobre requisitos e protocolos para conseguir o medicamento pelo SUS</i>	
Péssimo	1 (2,9)
Ruim	2 (5,7)
Bom	21 (60,0)
Muito bom	5 (14,3)
Ótimo	6 (17,1)
<i>Opinião em relação ao tempo para receber o MMCD biológico</i>	
Péssimo	2 (5,7)
Ruim	4 (11,4)
Bom	16 (45,7)
Muito bom	8 (22,9)
Ótimo	5 (14,3)
<i>Opinião sobre os benefícios do medicamento na saúde</i>	
Péssimo	0 (0)
Ruim	1 (2,9)
Bom	10 (28,6)
Muito bom	9 (25,7)
Ótimo	15 (42,8)
<i>Opinião sobre a relação de confiança com as orientações passadas pelo médico</i>	
Péssimo	0 (0)
Ruim	2 (5,7)
Bom	4 (11,4)
Muito bom	13 (37,2)
Ótimo	16 (45,7)
<i>Opinião sobre o nível de conhecimento dos possíveis efeitos colaterais do medicamento</i>	
Péssimo	2 (5,8)
Ruim	5 (14,3)
Bom	22 (62,9)
Muito bom	5 (14,3)
Ótimo	1 (2,9)
<i>Opinião sobre as informações e orientações passadas pela farmácia sobre o tratamento</i>	
Péssimo	0 (0)
Ruim	3 (8,6)
Bom	15 (42,8)
Muito bom	10 (28,6)
Ótimo	7 (20,0)

F: frequência; SUS: sistema único de saúde.

DISCUSSÃO

No presente estudo a maioria dos pacientes pertencia ao sexo feminino, sendo esta prevalência provavelmente ligada ao fato da doença ter incidência predominante em mulheres em razão das características hormonais e genéticas do gênero^{17;18;19}. A idade média dos participantes se mostrou compatível com evidências que apontam que a AR afeta principalmente indivíduos entre a quarta e sexta década de vida²⁰.

O metotrexato foi o MMCD sintético mais utilizado em associação aos MMCD biológicos. Esse dado condiz com o manejo de tratamento previsto pelo PCDT/MS, visto que o metotrexato é o MMCD sintético padrão no tratamento da AR e deve ser utilizado mesmo em pacientes que tenham iniciado o uso de MMCD biológicos².

Os MMCD biológicos mais utilizados foram o etanercepte 50 mg e o adalimumabe 40 mg. A motivação para o uso de um ou outro medicamento não foi investigada neste estudo, porém, visto que não há evidências de superioridade de eficácia entre os MMCD biológicos^{21;22}, essa prevalência de uso pode ser decorrente destes serem uns dos primeiros MMCD biológicos fornecidos pelo SUS⁷. Este resultado também segue os perfis de prescrição de outros estudos nacionais e internacionais^{4;23;24;25}.

Na análise de correlação pacientes que faziam uso do etanercepte 50 mg apresentaram melhores resultados no componente físico do SF-12. Assim, apesar de estudos não demonstrarem superioridade entre os MMCD biológicos^{26;27;28;29}, um estudo que utilizou o SF-12 para avaliar as diferenças entre o adalimumabe e o etanercepte, verificou que o adalimumabe não apresentou ação moduladora sobre o componente físico deste questionário³⁰.

Pacientes refratários ao tratamento apresentaram prejuízos no componente físico do SF-12. Outros estudos indicam que a troca de tratamento entre medicamentos de mesmo mecanismo de ação pode não proporcionar remissão da doença e nem melhora significativa da CF³¹. Entretanto, quando a troca ocorre por medicamento de diferente mecanismo de ação, uma relação positiva com a melhora da QV é demonstrada^{32;33}. Em razão deste estudo contar com uma pequena amostra, não se estratificaram os tratamentos de mesmo ou diferente mecanismo de ação para realização na análise de correlação. Assim, não é possível avaliar se a troca de um

MMCD biológico por de outro mecanismo de ação representou ganhos na QV destes pacientes.

A melhora da capacidade de trabalho é um fator importante no manejo da doença³⁴. Neste estudo, grande parte dos participantes relatou que a doença atrapalha sua vida profissional, e a maioria dos participantes que não trabalhava, informou que parou de trabalhar em função da doença. É importante ressaltar que, além de prejuízos físicos, a AR também pode ocasionar prejuízos mentais aos pacientes e estes fatores podem impactar na realização do trabalho e levar a uma perda de dias trabalhados^{34;35}. Ao correlacionar a presença de trabalho com a CF e QV, uma associação estatisticamente significativa não foi encontrada. Entretanto, é importante salientar que, dos estudos que demonstraram correlação entre estes aspectos, a maioria apresentava metodologia de acompanhamento e amostras maiores^{34;36;37}. Ainda, a presença dos pacientes no mercado de trabalho foi avaliada a partir da perspectiva da doença, e não do tratamento, não sendo possível assim, fazer associação entre o uso de MMCD biológicos e a presença dos mesmos no mercado de trabalho.

A diminuição da atividade da doença ou, até mesmo a remissão, são objetivos do tratamento³⁸ e a metade dos pacientes apresentou este objetivo alcançado. Entretanto, verifica-se que a outra metade dos pacientes, mesmo em uso de MMCD biológicos, continuam a ter sinais de doença ativa.

Ao avaliar a CF dos pacientes, verificou-se que a maioria (62,8%) apresentava grau entre leve e moderado de incapacidade. Com relação a QV, tanto no componente físico quanto no componente mental do SF-12, pouco mais da metade dos pacientes apresentava resultado classificado como bom. Assim, percebe-se que a maior parte dos pacientes avaliados apresentaram resultados satisfatórios na CF e QV. Entretanto, deve-se salientar que uma parcela considerável dos pacientes não apresentou resultados satisfatórios nestes desfechos, visto que 37,1% dos pacientes apresentava CF de grau grave e 48,6% teve resultado categorizado como ruim na QV.

O prejuízo na CF e QV destes pacientes pode ser decorrente de diversos motivos. Um deles é o fato de que resposta ao tratamento biológico está sujeita a variações e até 40% dos pacientes desenvolvem falha terapêutica^{30;39;40}. Ainda, as condições de CF e QV dos pacientes antes do início do uso de MMCD biológico não

foram avaliadas, assim não é possível dimensionar o impacto que estes medicamentos provocaram na vida desses pacientes.

Com isso, percebe-se que uma avaliação mais robusta, na qual outros fatores que também possam impactar os desfechos avaliados, como comorbidades físicas e mentais, é necessária para inferir qual a efetiva contribuição dos MMCD biológicos na CF e QV destes pacientes.

Ao contrário do componente físico do SF-12, o componente mental não apresentou correlação significativa com nenhuma variável do estudo, o que pode ser justificado pelo fato da AR ser uma doença predominantemente física, impactando de menor forma os aspectos mentais.

A QV em pacientes com AR é frequentemente correlacionada a variáveis como gênero, idade, escolaridade e tempo da doença^{5;23;26;37;41;42}, entretanto, neste estudo, essa correlação não foi observada. Essa diferença de resultados pode ocorrer devido ao fato de que estudos que demonstraram correlação entre estas variáveis contavam com amostras maiores e mais significativas.

O presente estudo também avaliou a percepção dos pacientes sobre aspectos relacionados ao tratamento e aos serviços de saúde. Os participantes se mostraram satisfeitos quanto a todas as questões avaliadas, possuindo maior satisfação na relação de confiança com o médico e nos benefícios do tratamento biológico. Entretanto, o questionário utilizado para avaliar estas questões era pouco acurado, visto que, quanto ao conhecimento dos eventos adversos pelos pacientes, por exemplo, não foram utilizadas estratégias que realmente medissem esse conhecimento. Ainda, a percepção sobre o atendimento médico e o atendimento na farmácia podem ter sofrido viés de informação, uma vez que o paciente pode não ter se sentido à vontade em criticar o serviço temendo algum tipo de represália. Contudo, o conhecimento das percepções dos pacientes em relação aos aspectos relacionados ao tratamento e aos serviços de saúde é importante, visto que identificar as necessidades identificadas pelos pacientes facilita a oferta de serviços de qualidade³⁴.

Um dado interessante é que, apesar de uma parte considerável dos pacientes não apresentar atividade da doença, CF e QV satisfatória, 68,6% dos pacientes consideram que os MMCD biológicos trazem benefícios muito bons ou ótimos para

sua saúde. Ainda, apesar da percepção e satisfação sobre os serviços de saúde e sobre a doença possuírem influência na QV dos pacientes, nosso estudo não apresentou correlação significativa entre estes aspectos^{34;42}. Isso pode ser decorrente do pequeno número de amostra ou de possíveis vieses nas respostas dos pacientes, visto que os questionários foram aplicados no local onde os pacientes recebiam os medicamentos.

É importante salientar que este estudo apresenta limitações. Primeiramente, por se tratar de um estudo transversal, não é possível afirmar que as correlações encontradas sejam causais. Além disso, pelo fato da amostra ser pequena é possível que algumas correlações não tenham se mostrado estatisticamente significativas. Também, conforme já exposto anteriormente, o desconhecimento da condição anterior ao uso do MMCD biológicos limita qualquer extrapolação dos dados.

Ainda, o fato de alguns usuários não terem participado da pesquisa por indisposição ou incapacidade física, pode sugerir que estes pacientes apresentem falha ao tratamento. Entretanto estas são inferências que estudos posteriores podem considerar. Faz-se necessário futuramente conhecer as comorbidades existentes, visto que estas podem influenciar as respostas dos pacientes e também avaliar os possíveis efeitos adversos que estes pacientes apresentam, em razão dos MMCD biológicos serem uma alternativa terapêutica recente, com uma farmacovigilância de longo prazo não tão bem estabelecida.⁴³ Considerando o alto custo do tratamento e a moderada CF e QV apresentada pelos pacientes em uso de MMCD biológicos em Caxias do Sul, sugere-se que esses pacientes tenham acompanhamento farmacoterapêutico e que as informações coletadas nessa rotina possam subsidiar a tomada de decisão de médicos e de gestores de saúde sobre o tratamento e a gestão clínica de medicamentos biológicos adquiridos no setor público.

CONCLUSÕES

Os pacientes em uso de MMCD biológicos, fornecidos pelo SUS, de Caxias do Sul/RS, apresentaram, em sua maioria, incapacidade funcional de grau leve a moderada e boa qualidade de vida. A atividade da doença se apresentava em valores de remissão e baixa para metade dos pacientes. Os pacientes consideram-se satisfeitos em relação aos aspectos relacionados ao tratamento e aos serviços de saúde, demonstrando maior satisfação na relação de confiança com o médico e nos benefícios do tratamento biológico. Entretanto, apesar de 68,6% dos pacientes considerarem que os MMCD biológicos trazem benefícios muito bons ou ótimos para sua saúde, um número considerável não apresentou bons resultados nas avaliações de atividade da doença, capacidade funcional e qualidade de vida.

Os dados coletados no presente estudo são relevantes para que novas medidas que possam auxiliar os cuidados com pacientes de AR em uso de MMCD biológico sejam incorporadas às rotinas de avaliação destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, v. 358, p. 903-911, 2001.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 26 dez. 2017, p. 902.
3. FRANCO-AGUIRRE, J. Q.; ARIAS, J. C. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003-2013. *IATREIA*, v. 28, n. 2, p. 109-119, 2015.
4. AZEVEDO, A. F. B.; PETRIBÚ, K. C. L.; LIMA, M. N. *et al.* Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy. *Rev Assoc Med Bras*, v.61, n. 2, p. 126-131, 2015.
5. YACOUB, Y. I.; AMINE, B.; LAATIRIS, A. *et al.* Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, v. 31, n. 10, p. 1471–1477, 2012.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 de jul. 2017, p. 69.
7. COSTA, J. O.; ALMEIDA, A. M.; JUNIOR, A. A. G. *et al.* Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública*, v. 30, n. 2, p. 283-295, 2014.
8. GOMES, R. K. S.; PIRES, F. A.; NOBRE, M. R. C. *et al.* Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil, v. 57, n. 3, 2017.
9. CAMPOS, A. P. R.; SILVA, C. M.; CASTRO, S. S. *et al.* Depressão e qualidade de vida em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com saúde estável: um estudo comparativo. *Fisioter Pesq.* v. 20, n. 4, p. 401-407, 2013.
10. BRASIL. IBGE, Censo demográfico, 2018. Disponível em: <
11. MOTA L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.
12. RIBAS, S.A.; MENDES, S. D.; PIRES, L. B. *et al.* Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, n. 5, p. 406-413, 2016.
13. FERRAZ, M. B. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional “Stanford Health Assessment Questionnaire”. 1990. Tese (Doutorado). Universidade Federal de São Paulo; Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1990.
14. BRUCE, B.; FRIES, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin. Exp. Rheumatol.*, v. 23, n. 39, p. 14-18, 2005.
15. CAMELIER, A. A. Avaliação da Qualidade de Vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. 2004. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2004
16. WARE J.; KOSINSKI, M. A.; KELLER, S. D. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, Second Edition, 1995.

17. SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.*, v. 4, p. 265-272, 2002.
18. SAPIR-KOREN, R.; LIVSHITS, G. Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: Does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4⁺ T-cells, and their interactions? *Mol Cell Endocrinol.*, v. 431, p. 145-163, 2016.
19. PUTRIK, P.; RAMIRO, S.; KESZEI, A. P. *et al* Extended report: Lower education and living in countries with lower wealth are associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: results from the multinational COMORA study. *Ann Rheum Dis annrheumdis*, v. 75, n. 3, p. 540-546, 2014.
20. MOTA, L. M.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V. *et al*. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*, v. 53, n. 2, p. 141–157, 2013.
21. .; .; . *et al*. Why the findings of published multiple treatment comparison meta-analyses of biologic treatments for rheumatoid arthritis are different: an overview of recurrent methodological shortcomings. , v. 72, n. 9, p. 1524-1535, 2013.
22. JANSEN, J. P.; BUCKLEY, F.; DEJONCKHEERE, F. *et al*. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2014. DOI: 10.1186/1477-7525-12-102
23. De OLIVEIRA JUNIOR, H. A.; SANTOS, J. B.; ACURCIO, F. A. *et al*. Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Único de Saúde), Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.*, v. 15, n. 3, p. 403-12, 2015.
24. JØRGENSEN, T. S.; TURESSON, C.; KAPETANOVIC, M. *et al* EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS ONE*, doi:10.1371/journal.pone.0169946, v. 12, n. 2, 2017.
25. DE OLIVEIRA HAJ; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. A. *et al*. Profile of patients with rheumatic diseases undergoing treatment with anti-TNF agents in the Brazilian Public Health System (SUS), Belo Horizonte – MG. *Braz. J. Pharm. Sci.*, v. 51, n. 3, p. 709-719, 2015.
26. SANTOS, J. B. R.; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. A. *et al*. Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. *J. Comp. Eff. Res*, v. 5, n. 6, p. 539–549, 2016.
27. HOCHBERG, M. C.; TRACY, J. K.; HAWKINS-HOLT, M. *et al*. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, v. 62, p. 13-16, 2003.
28. DONAHUE, K. E.; GARTLEHNER, G.; JONAS, D. E. *et al*. Systematic review: comparative effectiveness and harms of diseasemodifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann. Intern. Med.*, v. 148, n. 2, p. 124–134, 2008.
29. DOS SANTOS J. B.; COSTA. J. O.; OLIVEIRA JUNIOR, H. A. *et al*. What is the best biological for arthritis rheumatoid? A systematic review of effectiveness. *World J. Rheumatol.*, v. 5, n. 2, p. 108–126, 2015.

30. MILLAN, N.; HERRINTON, L. J.; CHEN, L. *et al.* Comparative Effectiveness of Etanercept and Adalimumab in Patient Reported Outcomes and Injection-Related Tolerability, v. 11, n. 3, 2016.
31. SOARES, M. R. M.; REIS NETO, E. T.; LUZ, K. R. *et al.* Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução. *Rev Bras Reumatol*, v. 52, n. 1, 2012.
32. STRAND, V.; BURMESTER, G. R.; OGALE, S. *et al.* Improvements in health-related quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study. *Rheumatology*, v. 51, n. 10, p. 1860-1869, 2012.
33. KEYSTONE, E.; BURMESTER, G. R.; FURIE, R. *et al.* Improvement in patient reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, v. 59, n. 6, p. 785–793, 2008.
34. GIACOMELLI, R.; GORLA, R.; TROTTA, F. *et al.* Quality of life and unmet needs in patients with inflammatory arthropathies: results from the multicentre, observational RAPSODIA study. *Rheumatology*, v. 54, n. 5, p. 792-797, 2015.
35. KVIENT, T. K. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(2 Suppl 1):S1-12.
36. KAVANAUGH, A.; KEYSTONE, E.; GREENBERG, J. D. *et al.* Benefit of biologics initiation in moderate versus severe rheumatoid arthritis: evidence from a United States registry. *Rheumatology*, v. 56, n. 7, p. 1095-1101, 2017.
37. KOPCIUCH, D.; PACZKOWSKA, A.; LESZCZYNSKI, P. *et al.* Effect of therapy with anti-tnf α drugs and dmard on disease activity and health related quality of life among women with rheumatoid arthritis. *Drug Research*, v. 73, n. 2, p. 547-554, 2016.
38. MIAN, A.; IBRAHIM, F.; SCOTT, D. *et al.* Optimal responses in disease activity scores to treatment in rheumatoid arthritis: Is a DAS28 reduction of >1.2 sufficient? *Arthritis Research & Therapy*, v. 18, n. 1, 2016. DOI: 10.1186/s13075-016-1028-8
39. KRIECKAERT, C. L.; JAMNITSKI, A.; NURMOHAMED, M. T. *et al.* Comparison of longterm clinical outcome with etanercept treatment and adalimumab treatment of rheumatoid arthritis with respect to immunogenicity. *Arthritis and rheumatism*, v. 64, n. 12, p. 3850–3855, 2012.
40. CHEN, D. Y.; CHEN, Y. M.; TSAI, W. C. *et al.* Significant associations of antidrug antibody levels with serum drug trough levels and therapeutic response of adalimumab and etanercept treatment in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 74, n. 3, 2015.
41. DASGUPTA, B.; COMBE, B.; LOUW, I. *et al.* Patient and Physician Expectations of Add-On Treatment With Golimumab for Rheumatoid Arthritis: Relationships Between Expectations and Clinical and Quality of Life Outcomes. *Arthritis Care & Research*, v. 66, n. 12, p. 1799–1807, 2014.
42. GÓMEZ-RAMÍREZ, O. J.; GÓMEZ-RAMÍREZ, A. P. Calidad de vida, nivel de salud percibido y factores sociodemográficos en personas con artritis reumatoide. *Aquichan*, v. 17, n. 2, p. 150-161, 2017.

43. DA MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev bras reumatol.* 2015. 55(3):281–309

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa conduzida para esta dissertação produziu dois artigos científicos que serão submetidos a revistas da área.

O primeiro artigo teve por objetivo elaborar uma revisão narrativa de estudos de avaliação de capacidade funcional e/ou qualidade de vida de pacientes com AR em uso de MMCD biológicos. Para isso, um levantamento bibliográfico foi realizado, o qual abrangeu estudos indexados nas bases de dados *PubMed*, *Scielo* e nas bibliotecas virtuais *Bireme* e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (*BDTD*). Como limites da pesquisa foram selecionados estudos publicados nos últimos quatro anos e as palavras-chave utilizadas foram “*arthritis, rheumatoid*”, “*quality of Life*”, “*antirheumatic agents*” e “*biologic*”, assim como seus correspondentes em português. A busca da revisão resultou em 113 artigos, sendo que destes, 14 foram selecionados. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão apresentava delineamento observacional, sendo oito coortes prospectivas, duas retrospectivas, um transversal e um ensaio clínico. Também foram selecionados dois estudos de revisão, sendo uma revisão sistemática e um overview de revisões sistemáticas.

Nestes estudos avaliados, verificou-se que os medicamentos biológicos apresentam efeitos mais expressivos na capacidade funcional e qualidade de vida quando são utilizados em combinação a medicamentos sintéticos do que em monoterapia. Em relação ao tempo de tratamento, estes medicamentos parecem promover efeitos rápidos e com mais significância num curto período, apesar desses benefícios serem duradouros. Em nenhum estudo revisado foi verificada superioridade de eficácia entre os diferentes medicamentos biológicos.

O segundo artigo teve por objetivo avaliar a capacidade funcional, a qualidade de vida e a percepção em relação ao serviço de saúde dos pacientes com AR que recebem MMCD biológicos através do SUS. Para isso, foram aplicados questionários sociodemográficos, de percepção do paciente sobre o serviço de saúde, capacidade funcional e qualidade de vida. Dos 83 pacientes que preenchiam os requisitos de inclusão no estudo, participaram da pesquisa 35 pacientes.

Os participantes tinham idade média de 58 anos e a maioria (91,4%) era do sexo feminino. Os medicamentos biológicos mais utilizados foram o etanercepte 50 mg e o adalimumabe 40 mg. A satisfação dos pacientes em relação ao acesso ao

medicamento, ao tratamento com MMCD biológico, às orientações do médico e ao serviço de saúde, incluindo a farmácia, foi considerada pela maioria dos pacientes como boa, muito boa ou ótima. Ao avaliar a qualidade de vida destes pacientes, verificou-se que os pacientes ficaram praticamente divididos entre o desfecho “bom” e o “ruim”. A incapacidade funcional de 62,8% dos pacientes foi considerada com grau de leve a moderada.

Com base nos resultados encontrados, verifica-se que medicamentos biológicos possuem efeitos benéficos na capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com AR, considerando que os pacientes avaliados tinham diagnóstico há, em média, 16 anos e que já haviam passado por tratamentos prévios, conforme preconizado no PCDT/MS. Ressalta-se que um número significativo de pacientes apresentou desfecho de qualidade de vida classificado como ruim, alta atividade da doença no momento da pesquisa e capacidade funcional gravemente afetada.

Assim, tendo em vista que um dos principais impactos da AR é a diminuição da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes, que pacientes com AR apontam a melhora da qualidade de vida como uma das prioridades do tratamento e que a AR gera custos diretos e indiretos para o poder público e sociedade, é de grande importância que a prática de avaliação da qualidade de vida destes pacientes seja incorporada na rotina de avaliação e monitoramentos dos mesmos¹⁹.

Desta forma, o presente estudo apresenta como resultado principal que os desfechos de capacidade funcional e qualidade de vida para uma expressiva parcela dos pacientes estudados não são satisfatórios, sugerindo que estes pacientes necessitam receber uma visão mais integral de saúde. Visto isso, considera-se necessária a condução de pesquisas de delineamentos mais robustos com o intuito de estabelecer quais os reais efeitos que os MMCD biológicos podem proporcionar na CF e QV destes pacientes, assim como avaliar outros aspectos importantes, tais quais comorbidades físicas e mentais e efeitos colaterais dos MMCD biológicos, tendo em vista que estes não foram avaliados no presente estudo. Estudos que avaliem de forma mais profunda as necessidades destes pacientes também são necessários para que os profissionais e gestores de saúde possam, de fato, colaborar para a melhoria da qualidade de vida dos mesmos.

REFERÊNCIAS

1. LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 358, p. 903-911, 2001.
2. SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L.; SILVA, E. O. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.
3. SILMAN, A. J.; PEARSON, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res.**, v. 4, p. 265-272, 2002.
4. ALARCON, G. S. Epidemiology of rheumatoid arthritis. **Rheum Dis Clin North Am**, v. 21, n. 3, p. 589-604, 1995.
5. MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, n. 2, p. 135-174, 2012.
6. MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V. *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 dez. 2017, p. 902.
8. TAYAR, J. H.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. New understanding and approaches to treatment in rheumatoid arthritis. **British Medical Bulletin**, v. 94, p. 201–214, 2010.
9. ZAMPELI, E.; VLACHOYIANNOPOULOS, P.G.; TZIOUFAS, A.G. Treatment of rheumatoid arthritis Unraveling the conundrum. **Journal of Autoimmunity**, v. 65, p. 1-18, 2015.
10. ATZENI, F.; BENUCCI, M.; SALLÌ, S. *et al.* Different effects of biological drugs in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 5, p. 575–579, 2013.
11. BERTOLO M. B.; BRENOL, C. V.; SCHAINBERG, C. G. *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v. 47, n. 3, 2007.
12. MOTA, L. M. H.; LAURINDO, I. M.M.; NETO, L. L. S. Avaliação prospectiva da qualidade de vida em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. **Rev Bras Reumatol**, v. 50, n. 3, p. 249-261, 2010.
13. CURTIS, J. R.; SINGH, J. A. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. **Arthritis Care Res**, v. 33, n. 6, p. 679-707, 2011.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 de jul. 2017, p. 69.
15. DOAN, Q. V.; CHIOU, C. F.; DUBOIS, R. W. Review of Eight Pharmacoeconomic Studies of the Value of Biologic DMARDs (Adalimumab, Etanercept, and Infliximab) in the Management of Rheumatoid Arthritis. **Journal of Managed Care Pharmacy**, v. 12, n. 7, p. 555-569, 2006.
16. AZEVEDO, A. B.; CICONELLI, R. M.; FERRAZ, M. B. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health**, v. 11, n. 5, p. 869-877, 2008.
17. LI, X.; GIGNAC, M. A. M.; ANIS, A. H. The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work. **Med Care.**, v. 44, n. 4, p. 304–310, 2006.

18. RAT, A. C.; BOISSIER, M. C. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. **Joint Bone Spine**, v. 71, n. 6, p. 518–524, 2004.
19. DASGUPTA, B.; COMBE, B.; LOUW, L. *et al.* Patient and Physician Expectations of Add-On Treatment With Golimumab for Rheumatoid Arthritis: Relationships Between Expectations and Clinical and Quality of Life Outcomes. **Arthritis Care Res.**, v. 66, n. 12, p. 1799-1807 2014.
20. CORBACHO, M. L.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 50, n. 1, p. 31-43, 2010.
21. YACOUB, Y. I.; AMINE, B.; LAATIRIS, A. *et al.* Health-related quality of life in Moroccan patients with rheumatoid arthritis. **Clin Rheumatol**, v. 31, n. 10, p. 1471–1477, 2012.
22. KOSINSKI, M.; KUJAWISC, S. C.; MARTIN, R. *et al.* Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. **Am J Manag Care**, v. 8, n. 3, p. 231-240, 2002.
23. WALKER, J. G.; LITTLEJOHN, G. O. Measuring quality of life in rheumatic conditions. **Clin Rheumatol.**, v. 26, n. 5, p. 671-673, 2007.
24. CAMPOS, A. P. R.; SILVA, C. M.; CASTRO, S. S. *et al.* Depressão e qualidade de vida em indivíduos com artrite reumatoide e indivíduos com saúde estável: um estudo comparativo. **Fisioter Pesq.** v. 20, n. 4, p. 401-407, 2013.
25. RIBAS, S.A.; MENDES, S. D.; PIRES, L. B. *et al.* Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatoide. **Rev. Bras. de Reumatol.**, v. 56, n. 5, p. 406-413, 2016.
26. FRANCO-AGUIRRE, J. Q.; ARIAS, J. C. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003-2013. **Iatreia**, v. 28, n. 2, p. 109-119, 2015.
27. CAMELIER, A. A. Avaliação da Qualidade de Vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP. 2004. Tese (Doutorado em Ciências) - **Universidade Federal de São Paulo**, São Paulo, 2004
28. WARE J.; KOSINSKI, M. A.; KELLER, S. D. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Boston, MA: **The Health Institute, New England Medical Center**, Second Edition, 1995.
29. MASKA, L.; ANDERSON, J.; MICHAUD, K. Measures of Functional Status and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Care & Research.**, v. 63, n. 11. DOI: 10.1002/acr.20620.
30. FERRAZ, M. B. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional “Stanford Health Assessment Questionnaire”. 1990. Tese (Doutorado). **Universidade Federal de São Paulo**; Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1990.
31. De OLIVEIRA JUNIOR, H. A.; SANTOS, J. B.; ACURCIO, F. A. *et al.* Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Único de Saúde), Minas Gerais, Brazil. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.**, v. 15, n. 3, p. 403-12, 2015.
32. SANTOS, J. B. R.; ALMEIDA, A. M.; ACURCIO, F. A. *et al.* Comparative effectiveness of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in the Brazilian Public Health System. **J. Comp. Eff. Res**, v. 5, n. 6, p. 539–549, 2016.

33. AZEVEDO, A. F. B.; PETRIBÚ, K. C. L.; LIMA, M. N. *et al.* Quality of life of patients with rheumatoid arthritis under biological therapy. **Rev Assoc Med Bras**, v.61, n. 2, p. 126-131, 2015.
34. GOMES, R. K. S.; PIRES, F. A.; NOBRE, M. R. C. *et al.* Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil. **Rev Bras Reumatol Engl.**, v. 57, n. 3, 2017.
35. COSTA, J. O.; ALMEIDA, A. M.; GUERRA JUNIOR, A. A. *et al.* Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 283-295, 2014.

ANEXOS

ANEXO I: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sr(a),

Convidamos a participar, como voluntário, da pesquisa intitulada “AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS”. A pesquisa se refere ao projeto de Mestrado da farmacêutica Marina Bortoluzzi, mestranda do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), orientada pela Profª Drª Tânia Alves Amador. O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide em uso de medicamentos imunobiológicos, domiciliados em Caxias do Sul.

Sua participação será respondendo a questionários que avaliam a sua qualidade de vida e capacidade funcional, além da sua percepção sobre a qualidade do serviço de saúde. A entrevista pode demorar até uma hora, mas você não é obrigada (o) a terminar, isto é, você pode pedir para cancelar sua participação a qualquer momento.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato, e a divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Os dados obtidos serão utilizados somente para este estudo, sendo os mesmos armazenados pela pesquisadora durante 5 (cinco) anos e, após este prazo, totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução CNS/MS nº 466/12).

Nenhum valor financeiro será utilizado para a execução desta pesquisa, não haverá gastos e não estão previstos ressarcimentos ou indenizações. Considerando que toda pesquisa oferece algum tipo de risco, nesta pesquisa o risco a ser considerado é o tempo de preenchimento do questionário, que poderá gerar desconforto e se constituir em uma potencial dificuldade para a participação na pesquisa, mas você pode desistir de participar a qualquer momento. Pode também ser considerado um risco a identificação dos participantes, mas nós usaremos códigos para não identificá-la(o), todos os cuidados serão tomados para que isso não ocorra.

A sua participação não interferirá, de nenhuma forma (positiva ou negativa), no seu atendimento na farmácia especializada do município de Caxias do Sul e também não lhe prejudicará ou beneficiará quanto à disponibilidade e retirada do medicamento.

Os benefícios da pesquisa podem ser usados para subsidiar políticas de qualificação de serviços de saúde, incluindo serviços farmacêuticos.

Reafirmamos que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento, ou ainda descontinuar sua participação se assim o preferir, sem penalização alguma ou sem prejuízo ao seu tratamento de saúde.

Desde já, agradecemos sua atenção e participação e colocamo-nos à disposição para maiores informações. Se houver dúvidas sobre a ética da pesquisa entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS na Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro, Porto Alegre/RS - CEP: 90040-060, Fone: (51)33083738 ou pelo email: .

Declaro que li e compreendi os objetivos da pesquisa intitulada: “AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS”, sob responsabilidade da Profa. Tânia Alves Amador e da farmacêutica Marina Bortoluzzi e aceito participar voluntariamente desta pesquisa.

Caxias do Sul, _____ de _____ de 2017.

ANEXO II: FORMULÁRIO COM QUESTÕES SOCIODEMOGRÁFICAS DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Data: _____ Entrevistador: _____

Escolaridade:

- 1 - () Ensino fundamental incompleto
- 2 - () Ensino fundamental completo
- 3 - () Ensino médio incompleto
- 4 - () Ensino médio completo
- 5 - () Curso superior incompleto
- 6 - () Curso superior completo
- 7 - () Mestrado
- 8 - () Doutorado

Ano do diagnóstico OU quanto tempo desde o diagnóstico: _____

Índices de atividade da doença (coletado dos documentos da SES):

Realiza atividade física? 1- () Sim; 2 - () Não

Qual?

- 1 - () Caminhada
- 2 - () Ginástica (Dança, zumba, RPM,...)
- 3 - () Musculação
- 4 - () Hidroginástica
- 5 - () Outra: _____

Frequência?

- 1 - () Uma vez por semana
- 2 - () Duas a três vezes por semana
- 3 - () Quatro a cinco vezes por semana
- 4 - () Mais de seis vezes por semana

É fumante? 1- () Sim; 2 - () Não

Há quanto tempo? _____

Trabalha:

- 1 - () Sim - A doença atrapalha a vida profissional? 1- () Sim; 2 - () Não
- 2 - () Não - Parou de trabalhar em função da doença? 1- () Sim; 2 - () Não

Renda familiar (SM: salário mínimo):

- 1 - () Até 2 SM - Até R\$ 1.874,00
- 2 - () 2 a 4 SM - R\$ 1.874,01 a R\$ 3.748,00
- 3 - () 4 a 10 SM - R\$ 3.748,01 a R\$ 9.370,00
- 4 - () 10 a 20 SM - R\$ 9.370,01 a R\$ 18.740,00
- 5 - () Acima de 20 SM - R\$ 18.740,01 ou mais

Medicamentos usados (somente para AR, além do imunobiológico):

- 1 - () AINE: _____
- 2 - () Corticoide: _____
- 3 - () Metotrexato
- 4 - () Sulfassalazina
- 5 - () Leflunomida
- 6 - () Hidroxicloroquina
- 7 - () Outro: _____

Observações: _____

ANEXO III: PERCEPÇÃO DOS PACIENTES SOBRE O ACESSO E SERVIÇO DE SAÚDE

N	PERCEPÇÃO	SCORE (PONTOS)				
		1 PÉSSIMO	2 RUIM	3 BOM	4 MUITO BOM	5 ÓTIMO
1	Como você considera os requisitos e protocolos para conseguir o medicamento pelo SUS?					
2	Em relação ao tempo para receber o medicamento, como você considera esse tempo?					
3	Em relação aos benefícios desse medicamento na sua saúde, como você considera?					
4	Em relação à sua relação de confiança com as orientações que seu médico lhe passa, como você se sente?					
5	Sobre possíveis efeitos colaterais do medicamento, como você considera o seu nível de conhecimento sobre esses efeitos?					
6	Sobre as informações e orientações que são passadas a você, na farmácia, sobre o seu tratamento, como você considera?					

ANEXO IV: HAQ - HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE

AVALIAÇÃO DE CAPACIDADE FUNCIONAL

Este questionário é para sabermos como é que a sua doença afeta as suas atividades diárias. Para cada atividade citada, informe seu grau de dificuldade em realizá-la.

Nº	Atividade	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
2	Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
3	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
4	Deitar-se e levantar-se da cama?				
5	Cortar um pedaço de carne?				
6	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
7	Abrir um saco de leite comum?				
8	Caminhar em lugares planos?				
9	Subir cinco degraus?				
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

ANEXO V: SF-12 SHORT-FORM HEALTH SURVEY

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Estas últimas perguntas são para sabermos sua opinião sobre sua saúde. Essa informação nos ajudará a saber como você se sente e como é capaz de fazer suas atividades do dia a dia.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

Excelente	1
Muito boa	2
Boa	3
Regular	4
Ruim	5

As perguntas seguintes são sobre coisas que você faz no seu dia a dia.

Você acha que sua saúde atual o dificulta de fazer algumas coisas do dia a dia, como por exemplo:

2. Atividades moderadas (como mover uma cadeira, fazer compras, limpar a casa, trocar de roupa)?

Sim, dificulta muito	1
Sim, dificulta um pouco	2
Não, não dificulta de modo algum	3

3. Subir três ou mais degraus de escada?

Sim, dificulta muito	1
Sim, dificulta um pouco	2
Não, não dificulta de modo algum	3

Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou em suas atividades do dia a dia, como por exemplo:

4. Fez menos do que gostaria, por causa de sua saúde física?

Sim	1
Não	2

5. Sentiu-se com dificuldade no trabalho ou em outras atividades, por causa de sua saúde física?

Sim	1
Não	2

Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas, como por exemplo:

6. Fez menos do que gostaria, por causa de problemas emocionais (tal como se sentir deprimido ou ansioso)?

Sim1
 Não2

7. Deixou de fazer seu trabalho ou outras atividades cuidadosamente, como de costume, por causa de problemas emocionais?

Sim1
 Não2

8. Durante as últimas 4 semanas, alguma dor atrapalhou seu trabalho normal (tanto o trabalho de casa como o de fora de casa)?

Não, nem um pouco1
 Um pouco2
 Moderadamente3
 Bastante4
 Extremamente5

Estas questões são sobre como você se sente e como as coisas têm andado para você durante as 4 últimas semanas. Para cada questão, por favor, dê a resposta que mais se assemelha à maneira como você vem se sentindo.

Quanto tempo durante as últimas 4 semanas:

9. Você tem se sentido calmo e tranquilo?

Todo o tempo1
 A maior parte do tempo2
 Uma boa parte do tempo3
 Alguma parte do tempo4
 Uma pequena parte do tempo5
 Nem um pouco do tempo6

10. Você teve bastante energia?

Todo o tempo1
 A maior parte do tempo2
 Uma boa parte do tempo3
 Alguma parte do tempo4
 Uma pequena parte do tempo5
 Nem um pouco do tempo6

Quanto tempo durante as últimas 4 semanas:

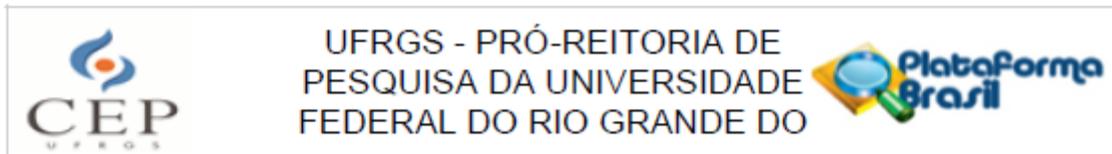
11. Você sentiu-se desanimado e deprimido?

Todo o tempo	1
A maior parte do tempo	2
Uma boa parte do tempo	3
Alguma parte do tempo	4
Uma pequena parte do tempo	5
Nem um pouco do tempo	6

12. Durante as últimas 4 semanas, até que ponto a sua saúde física ou problemas emocionais atrapalharam suas atividades sociais, tais como: visitar amigos, parentes, sair, etc?

Todo o tempo	1
A maior parte do tempo	2
Uma boa parte do tempo	3
Alguma parte do tempo	4
Uma pequena parte do tempo	5
Nem um pouco do tempo	6

ANEXO VI: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFRGS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS

Pesquisador: Tânia Alves Amador

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64043317.4.0000.5347

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.958.746

Apresentação do Projeto:

Esse é o projeto de mestrado da aluna Marina Bortoluzzi, intitulado "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICO", enviado pela Profa. Tânia Alves Amador. Abaixo está o resumo do projeto como enviado pelas autoras.

Resumo do Projeto: A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva que afeta principalmente as articulações sinoviais, podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa. Para o controle da atividade da doença, o início imediato do tratamento é fundamental e o desenvolvimento dos MMCD biológicos é um dos mais relevantes avanços neste contexto. Tais agentes foram elaborados para reduzir os sinais e sintomas causados pela AR, melhorando assim a produtividade dos pacientes. As respostas clínicas são rápidas e os pacientes experimentam melhorias dentro de algumas semanas após o início do tratamento. O uso destes medicamentos em pacientes com AR, especialmente os que não respondem ao tratamento convencional, se mostra uma importante estratégia farmacológica para a melhoria da qualidade de vida (QV) destes pacientes. No Brasil, os medicamentos para tratamento da AR são disponibilizados pelo sistema único de saúde (SUS) e integram o elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), segundo a Portaria no 1.554, de 30 de julho de

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha **CEP:** 90.040-080
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 **Fax:** (51)3308-4085 **E-mail:** etica@propesq.ufrgs.br



UFRGS - PRÓ-REITORIA DE
PESQUISA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO GRANDE DO



Continuação do Parecer: 1.958.746

2013. Ainda, considerando tratar-se de uma doença crônica, com deterioração progressiva da capacidade física e que impacta negativamente a QV dos pacientes, medidas subjetivas dos pacientes são considerados os melhores preditores de resposta ao tratamento e aos resultados de saúde futuros. Entretanto, na maioria das vezes não ocorrem avaliação sobre o uso e os resultados na saúde e qualidade de vida dos pacientes. A percepção do paciente sobre seu estado de saúde e QV, além de revelar o impacto físico, psicológico e social da doença, pode acarretar em uma atenção em saúde mais integral. Dessa forma, o objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida em pacientes, domiciliados em Caxias do Sul, com artrite reumatoide em uso de medicamentos imunobiológicos. Para isso serão aplicados questionários com questões sociodemográficas e questionários para avaliação de dor, QV e capacidade funcional destes pacientes. Após, os dados serão analisados por meio de estatística descritiva como frequência, porcentagens e crosstabs.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar a qualidade de vida em pacientes, domiciliados em Caxias do Sul, com artrite reumatoide em uso de medicamentos imunobiológicos.
- Caracterizar o perfil sócio demográfico de pacientes com AR em uso de imunobiológicos;
- Avaliar a qualidade de vida, intensidade de dor e atividade da doença de pacientes em terapia com imunobiológicos;
- Determinar a capacidade funcional nesta amostra de pacientes;
- Verificar a opinião dos pacientes quanto ao serviço oferecido, no que tange à oferta do medicamento e os requisitos para acesso a estes medicamentos pelo SUS;
- Verificar qual a visão dos pacientes em relação à crença sobre o tratamento utilizado, sua confiança no profissional médico e sua satisfação com o serviço de saúde.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são baixos e usualmente relacionados a perda de confidencialidade ou aqueles inerentes a responder questionários.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Uma pesquisa acadêmica que visa obter mais dados sobre a qualidade de vida e tratamento de pacientes com artrite reumatóide em Caxias do Sul.

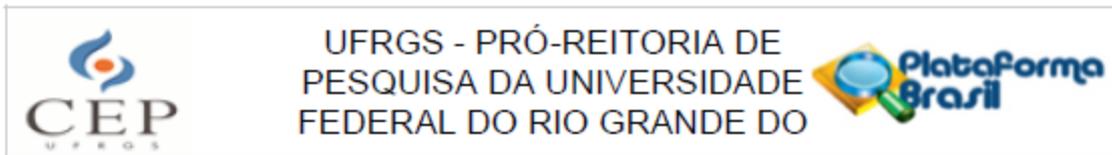
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes.

Recomendações:

Recomendo aprovação do projeto conforme apresentado.

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br



Continuação do Parecer: 1.958.746

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser aprovado conforme apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_853235.pdf	24/01/2017 19:27:12		Aceito
Folha de Rosto	FRTaniaAmadorASS.pdf	24/01/2017 19:26:47	Tânia Alves Amador	Aceito
Outros	AutorizacaoSMSCaxiasSul.pdf	20/01/2017 15:06:07	Tânia Alves Amador	Aceito
Outros	AutorizacaoSES.pdf	20/01/2017 15:04:30	Tânia Alves Amador	Aceito
Outros	ParecerCompesq.pdf	20/01/2017 15:03:19	Tânia Alves Amador	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCompletoMarinaBort.pdf	20/01/2017 14:41:38	Tânia Alves Amador	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEMarinaBortoluzziTaniaAA.pdf	20/01/2017 14:40:03	Tânia Alves Amador	Aceito

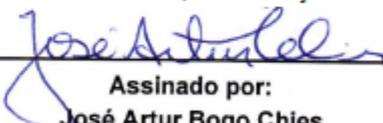
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 10 de Março de 2017


 Assinado por:
José Artur Bogo Chies
 (Coordenador)

Endereço: Av. Paulo Gama, 110 - Sala 317 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro
 Bairro: Farroupilha CEP: 90.040-060
 UF: RS Município: PORTO ALEGRE
 Telefone: (51)3308-3738 Fax: (51)3308-4085 E-mail: etica@propesq.ufrgs.br

ANEXO VII: PARECER DA SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE CAXIAS DO SUL



Estado do Rio Grande do Sul
 Prefeitura Municipal de Caxias do Sul
 Secretaria Municipal da Saúde

PARECER SOBRE SOLICITAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA

Em relação ao pedido de realização da Pesquisa "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS" da pesquisadora **Marina Bortoluzzi**, do Curso em Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul conforme protocolo nº 451/16, esta Secretaria manifesta-se favorável à realização da mesma e autoriza a coleta de dados conforme prevista no Projeto, desde que o pesquisador cumpra os seguintes requisitos:

- Entregar obrigatoriamente, parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com aprovação do projeto antes da coleta de dados;
- Fornecimento de cópia da conclusão do trabalho a SMS;
- Inclusão do nome da Prefeitura Municipal de Caxias do Sul/SMS em possíveis publicações científicas;

Caxias do Sul, 22 de dezembro 2016

Dilma Maria Tonoli Tessari
 Secretária Municipal de Saúde

Assinatura do Pesquisador: _____

Data prevista para entrega do material: _____

ANEXO VIII: AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS DA SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RS

AUTORIZAÇÃO PARA USO DE DADOS

Eu, Marina Bortoluzzi (RG 6100098661, CPF 017497420-55), mestranda do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), sob a orientação da Profª Drª Tânia Alves Amador (RG 2366159, CPF 247883762-5), professora da Faculdade de Farmácia da UFRGS, venho solicitar autorização para coleta de dados dessa instituição, com a finalidade de realizar a pesquisa intitulada "AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE EM USO DE IMUNOBIOLOGICOS" cujo objetivo é avaliar a qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide em uso de medicamentos imunobiológicos domiciliados em Caxias do Sul.

A coleta de dados ocorrerá mediante consulta de processos administrativos de medicamentos imunobiológicos de pacientes com artrite reumatoide residentes no município de Caxias do Sul através do sistema AME/PROA. Os dados coletados serão, entre outros; nome do paciente, endereço e telefone, nome e dose do medicamento, CID-10 e DAS 28.

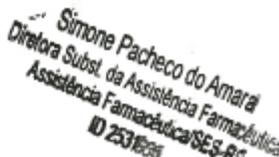
Igualmente, assumo o compromisso de utilizar os dados obtidos somente para fins científicos, com sigilo total, bem como de disponibilizar os resultados obtidos para esta instituição.

Atenciosamente,


Marina Bortoluzzi

De acordo,


Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul


Simone Pacheco do Amaral
Diretora Subst. da Assistência Farmacêutica
Assistência Farmacêutica/SES-RS
ID 2531805

Caxias do Sul, 14 de dezembro de 2016