



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE FARMACIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA**

PRISCILA MOREIRA LAUTON

**ADESÃO AO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE EM
PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IMUNOMEDIADAS
ATENDIDOS EM UM CENTRO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO EM SALVADOR – BA**

Salvador

2024

PRISCILA MOREIRA LAUTON

**ADESÃO AO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE EM
PACIENTES COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IMUNOMEDIADAS
ATENDIDOS EM UM CENTRO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO EM SALVADOR – BA**

Dissertação apresentada por Priscila Moreira Lauton
ao Programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica da Universidade Federal do Bahia
para a obtenção do título de Mestre em Assistência
Farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Pablo Moura Santos

Salvador

2024

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Lauton, Priscila Moreira
ADESÃO AO TRATAMENTO COM INFliximabe EM PACIENTES
COM DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IMUNOMEDIADAS ATENDIDOS EM
UM CENTRO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM
SALVADOR ? BA / Priscila Moreira Lauton. -- Salvador,
2023.

70 f. : il

Orientador: Pablo de Moura Santos.
Dissertação (Mestrado - Programa de Pós Graduação em
Assistência Farmacêutica) -- Universidade Federal da
Bahia, Faculdade de Farmácia, 2023.

1. Adesão. 2. Infliximabe. 3. Doenças Inflamatórias
Imunomediadas. I. Santos, Pablo de Moura. II. Título.

PRISCILA MOREIRA LAUTON

**ADESÃO AO TRATAMENTO COM INFLIXIMABE EM PACIENTES COM
DOENÇAS INFLAMATÓRIAS IMUNOMEDIADAS ATENDIDOS EM UM CENTRO
DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM SALVADOR – BA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do
Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica
UFBA como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre.

Aprovada em dia 06 de dezembro de 2023.

Examinadores:



Documento assinado digitalmente
PABLO DE MOURA SANTOS
Data: 20/12/2023 14:07:18 -0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

Prof. Dr. Pablo de Moura Santos - presidente
(Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
GENOILE OLIVEIRA SANTANA SILVA
Data: 20/12/2023 12:29:08 -0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

Profa. Dra. Genoile Oliveira Santana Silva
(Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
LINDEMBERG ASSUNÇÃO COSTA
Data: 18/12/2023 21:20:22 -0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

Prof. Dr. Lindemberg Assunção Costa
(Universidade Federal da Bahia)



Documento assinado digitalmente
MICHAEL RUBERSON RIBEIRO DA SILVA
Data: 06/12/2023 22:13:15 -0300
Verifique em <https://validar.jti.gov.br>

Prof. Dr. Michael Ruberson Ribeiro da Silva
(Universidade Federal do Espírito Santo)

Salvador, Bahia
2023

AGRADECIMENTOS

Ao PPGASFAR, por proporcionar um ambiente acadêmico acolhedor e oportunidades de troca de experiências com colegas e docentes de diversos lugares do Brasil.

À equipe do Polo de Infusão do HUPES e ao Setor de Farmácia Hospitalar e, em especial, a Leonardo Kister, chefe da farmácia, pela compreensão e pelo apoio no desenvolvimento deste estudo.

A Alline Brauer, Aramis Tupiná, Marcela Salles, Maria Carmélia Neta e Priscila Leão, farmacêuticas que já vestiram ou vestem a camisa do Polo de Infusão, e que construíram as bases para que nos tornássemos uma equipe não só de assistência, mas também de pesquisa.

A Lívia Brito, pelas orientações e direcionamentos na condução das análises estatísticas.

A Fernanda Pereira e Ana Flavia Rocha, estudantes de iniciação científica, pelo apoio na coleta de dados e construção deste trabalho.

A Prof. Dr. Pablo Moura, por ter me encorajado a realizar o mestrado, pelos ensinamentos, pela paciência e pelo respeito na condução da orientação.

Aos pacientes do Polo de Infusão, pela disponibilidade, disposição e por renovar em mim, todos os dias, o interesse pelo cuidado e o encantamento pelo meu ofício.

À minha família, por ter construído as bases para que eu chegasse até aqui.

A meus amigos (Mariana Lopes, Marina Lage, Fernanda Lage, Luana Pitta, Amanda Gonzaga, Ivan Quintana, Rodolfo Lima, Ana Carla Vale, Luana Paranhos...) – que não fazem ideia do quanto renovam as minhas forças para conduzir minha jornada acadêmica e profissional.

A Marcos Vinicius, parceiro de vida que, especialmente na reta final do mestrado, me trouxe a paz necessária para que tudo fluísse como tem que ser: leve!

Priscila Moreira Lauton

RESUMO

A terapia com infliximabe pode trazer grandes benefícios no controle de sintomas e remissão clínica das doenças inflamatórias imunomediadas, porém, a adesão ao tratamento é imprescindível para garantir o alcance do objetivo terapêutico. **Objetivo:** Determinar a taxa de adesão ao tratamento com infliximabe em pacientes atendidos em um Centro de Infusão de um Hospital Universitário em Salvador – BA. **Método:** Coorte com coleta de dados prospectiva e retrospectiva (ambispectiva), de um ano de duração, realizada no Centro de Infusão do HUPES, um hospital de referência no estado da Bahia, no período de março de 2022 e fevereiro de 2023, por meio de entrevista e revisão de prontuário, através de um formulário estruturado com dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos. A taxa de adesão foi definida pela proporção de dias cobertos em um ano. Foram considerados aderentes os pacientes que obtiveram taxa superior a 80%. **Resultados:** A taxa de adesão ao tratamento foi de 91,04%. Indivíduos com doenças inflamatórias intestinais tiveram 39,1% mais risco de serem não aderentes ao tratamento que os demais pacientes. A maioria dos pacientes avaliados estava em remissão ou em controle da atividade da doença de base e apresentavam boa capacidade funcional e índice de qualidade de vida. A principal motivação para não comparecimento na data programada foi dificuldade de deslocamento até o centro de infusão. **Conclusão:** Apesar das dificuldades relatadas, a adesão ao tratamento foi considerada elevada. Por se tratar de uma unidade de referência com atendimento multidisciplinar e monitorização contínua da efetividade, segurança e adesão ao tratamento, o acolhimento e o bom grau de comunicação entre profissionais e pacientes podem ter contribuído para as altas taxas de adesão encontradas.

Palavras-chave: adesão; infliximabe; doenças inflamatórias imunomediadas

ABSTRACT

Infliximab therapy is effective in controlling symptoms and attaining clinical remission of immune-mediated inflammatory diseases; however, treatment adherence is essential to achieve the therapeutic objective. This study aimed to determine the rate of adherence to infliximab treatment in patients treated at an infusion center at a university hospital. **Method:** This ambispective cohort study included patients treated at the HUPES infusion center of our university hospital between March 2022 and February 2023. Sociodemographic, clinical, and pharmacotherapeutic data were collected from patients through interviews and medical record reviews using a structured form. The adherence rate was defined as the proportion of days covered in a year. Patients who achieved an adherence rate >80% were considered adherent. **Results:** The treatment adherence rate was 91.04%. Individuals with inflammatory bowel diseases had a 39.1% higher risk of non-adherence to treatment compared with other patients. Most patients achieved remission or control of the underlying disease activity and had good functional capacities and quality-of-life indices. The main reason for absence on the scheduled date was difficulty traveling to the infusion center. **Conclusions:** Despite the reported difficulties, treatment adherence was observed to be high. As the study was conducted in a reference unit with multidisciplinary care and continuous monitoring for treatment effectiveness, safety, and adherence, welcoming and good communication between professionals and patients may have contributed to the high adherence rate.

Keywords: adherence; infliximab; immune-mediated inflammatory diseases

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Frequência absoluta de reações infusionais experimentadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	31
Gráfico 2 –	Frequência absoluta de doenças infecciosas por sítio de infecção experimentadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	32
Gráfico 3 –	Frequência relativa das causas de suspensão de infusão dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	33
Gráfico 4 –	Frequência de eventos adversos relatados pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	33
Gráfico 5 –	Frequência de administrações atrasadas e perdidas por falha de adesão e suspensas por razões clínicas dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	37
Gráfico 6 –	Frequência das motivações para não comparecimento relatadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização sociodemográfica dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	28
Tabela 2 –	Características clínicas e farmacoterapêuticas dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	30
Tabela 3 –	Frequência de reações infusionais, infecções e suspensão de infusões e percepção de eventos adversos por grupo de pacientes em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	34
Tabela 4 –	Características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes aderentes e não aderentes em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	35
Tabela 5 –	Atividade da doença dos 65 pacientes com DII aderentes e não aderentes ao infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	37
Tabela 6 -	Frequência de respostas afirmativas às perguntas do questionário de adesão ao tratamento respondido pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	Antiinflamatório Não Esteroidal
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
DC	Doença de Crohn
DIIM	Doenças Inflamatórias Imunomediadas
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EA	Espondilite Anquilosante
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQS	Health Assessment Questionnaire Spondylitis
IHB	Índice de Harvey Bradshaw
MPR	Razão de Posse de Medicamentos
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDC	Proporção de Dias Cobertos
RCU	Retocolite Ulcerativa
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo geral.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	Doenças Inflamatórias Imunomediadas.....	15
3.1.1	Artrite Reumatoide.....	15
3.1.2	Espondilite Anquilosante.....	16
3.1.3	Doença de Crohn.....	17
3.1.4	Retocolite Ulcerativa.....	19
3.1.5	Psoríase e Artrite Psoriaca.....	19
3.2	Uso do Infliximabe no tratamento das DIIM.....	20
3.3	Avaliação da adesão ao tratamento com medicamentos biológicos endovenosos.....	23
4	METODOLOGIA.....	25
4.1	Desenho do estudo.....	25
4.2	Período o local do estudo.....	25
4.3	Critérios de Inclusão e Exclusão.....	25
4.4	Coleta de dados.....	26
4.5	Análise Estatística.....	27
4.6	Aspectos Éticos.....	28
5	RESULTADOS.....	28
5.1	Características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes.....	28
5.2	Dados de segurança.....	31
5.3	Adesão ao tratamento.....	34
6	DISCUSSÃO.....	40
7	CONCLUSÃO.....	48
8	REFERÊNCIAS.....	49
	APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS.....	55
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E	

ESCLARECIDO.....	60
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	63
ANEXO B - BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX	
– BASDAI (VALIDADO EM PORTUGUÊS).....	68
ANEXO C – HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE	
MODIFICADO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE – HAQS	
(VALIDADO EM PORTUGUÊS).....	69
ANEXO D - HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE - HAQ	
(VALIDADO EM PORTUGUÊS).....	70
ANEXO E - DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX - DLQI	
(VALIDADO EM PORTUGUÊS).....	71
ANEXO F – ÍNDICE DE HARVEY BRADSHAW – IHB (VALIDADO	
EM PORTUGUÊS).....	72

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Imunomediadas (DIIM) compreendem um grupo heterogêneo de condições caracterizadas por inflamação crônica e que afetam aproximadamente 3% da população geral. Possuem cronicidade notável, afetando pessoas em idade jovem e persistindo ao longo da vida adulta, com progressão substancial, podendo chegar à perda de função dos órgãos afetados (SCHETT; MCINNES; NEURATH, 2021).

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel crucial na resposta imune contra vários patógenos, mas que também possui envolvimento na patogênese de DIIM, como artrite reumatóide (AR), espondilite anquilosante (EA), psoríase e doenças inflamatórias intestinais (DII). (ATZENI *et al*, 2007). A inibição do TNF- α surgiu como estratégia de tratamento eficaz contra estas doenças, através do desenvolvimento de medicamentos que bloqueiam a interação do TNF- α com seus receptores, ou que atuam como agonistas ao estimular a sinalização reversa, causando apoptose de células produtoras de TNF- α . Vários medicamentos biológicos inibidores de TNF- α foram aprovados para uso clínico, como etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe (JANG *et al*, 2021).

O infliximabe, cuja administração é endovenosa, foi o primeiro inibidor de TNF- α disponível e seus benefícios no manejo das DIIM têm sido observados na prática clínica há mais de duas décadas. Estudos nacionais feitos com bases de dados administrativas que abordam os gastos diretos do tratamento ambulatorial e medicamentoso de doenças autoimunes apontaram que os medicamentos corresponderam a 68,72% do valor total gasto com pacientes com artrite reumatoide (GOMES *et al.*, 2017). No período avaliado, o medicamento biológico mais prescrito foi o infliximabe. No Brasil, o acesso ao tratamento com infliximabe se dá através do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS que busca garantir a integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, por meio de linhas de cuidado definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013).

A adequada adesão ao tratamento com Infiximabe é fundamental para alcançar o controle e impedir a progressão das DIIM e está associada a um menor tempo de internação hospitalar e menores custos de internação (CHAN *et al*, 2017). A baixa adesão ao tratamento pode ser considerado um grande desafio dos sistemas de saúde, especialmente no enfrentamento de condições crônicas (SOUZA, 2014). Nos países em desenvolvimento, a escassez de recursos de saúde e a desigualdade no acesso podem trazer uma magnitude ainda maior para o problema, e estudos de diagnóstico são necessários para fornecer um quadro completo da magnitude e direcionar o desenvolvimento de políticas de apoio eficazes (WHO, 2003).

É reconhecido que a adesão é um fenômeno multidimensional, sendo influenciada por fatores socioeconômicos, demográficos, relacionados à doença, à percepção do paciente, à interação com o serviço de saúde, à complexidade do tratamento, dentre outros aspectos (TAVARES *et al*, 2016). Estudos sobre adesão ao tratamento com medicamentos biológicos, como o infliximabe, são limitados, com metodologias não padronizadas, e as taxas de adesão tendem a ser variáveis e derivadas de medidas substitutas, como persistência do tratamento (tempo entre início da prescrição até a descontinuação do tratamento) e taxa de posse de medicamentos obtida através de dados administrativos (LOPEZ, 2013; MORGAN, 2015; WENTWORTH, 2018; HAAR, 2021; LI *et al*, 2023).

Dada a necessidade de monitorização cuidadosa de eventos adversos, incluindo reações infusionais, preocupações associadas à segurança costumam atrasar a avaliação extensiva da administração de infliximabe em locais de atendimento alternativos que não possuem médicos no local administrando ou supervisionando a infusão (CHECKLEY, 2019). Ademais, alterações clínicas e laboratoriais comuns podem levar à suspensão temporária do tratamento, como a ocorrência de processo infeccioso bacteriano, viral ou fúngico e alterações hepáticas ou hematológicas (BRASIL, 2013). O tratamento com infliximabe pode, portanto, representar um fardo extra para os pacientes, que passam, de acordo com estudo prospectivo realizado na França, uma média de 6,5 horas fora de casa para cada infusão, necessitando de folga, afastamento por doença ou acordo com empregador para viabilizar a manutenção do tratamento (BUISSON *et al*, 2013).

Na Bahia, estado de grande extensão territorial, a administração de infliximabe ocorre na capital do estado, requerendo, portanto, que o paciente se

desloque de acordo com o intervalo posológico proposto até o centro de infusão para realização da administração do medicamento (BAHIA, 2021). Estudo realizado no estado da Bahia com pacientes com Doença de Crohn (DC) em uso de medicamentos biológicos, como o infliximabe, identificou que estes eram, na maioria, adultos jovens, pretos ou pardos, procedentes de áreas urbanas e com baixa renda familiar (SANTOS, 2021).

Considerando-se o alto impacto clínico e econômico das DIIM, e a necessidade de monitorização constante e superação de barreiras para o acesso ao tratamento com infliximabe, investigar a adesão ao tratamento no mundo real, compreendendo as particularidades do sistema de saúde brasileiro e características socioeconômicas e clínicas dos pacientes, é fundamental para proporcionar subsídios para tomada de decisão no âmbito do SUS, tanto do ponto de vista clínico, como na formulação de ações e políticas, visando aprimorar o cuidado prestado aos pacientes com DIIM em uso de biológicos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a taxa de adesão ao tratamento com infliximabe em pacientes atendidos em um Centro de Infusão de um Hospital Universitário em Salvador – BA.

2.2 Objetivos específicos

Determinar a incidência de administrações atrasadas, perdidas e as motivações para não realização conforme intervalo posológico;

Identificar as condições clínicas e laboratoriais, independentemente da adesão do paciente, que ocasionam atrasos ou perdas de administrações;

Analisar os fatores que influenciam a adesão ao tratamento com infliximabe;

Comparar as características sociodemográficas, clínicas, farmacoterapêuticas e a adesão dos pacientes de doenças inflamatórias intestinais e doenças reumatológicas e/ou dermatológicas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doenças Inflamatórias Imunomediadas

As doenças inflamatórias imunomediadas (DIIM) compreendem um grupo heterogêneo de condições que compartilham vias inflamatórias comuns. A patogênese das DIIM envolve desregulação de citocinas indispensáveis para a função imunológica normal, como fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e a interleucina 10 (IL-10), que, em condições de desequilíbrio de sua produção, podem levar a condições inflamatórias crônicas (KUEK; HAZLEMAN; OSTOR, 2007).

Fazem parte deste grupo heterogêneo condições como DII, incluindo doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU), psoríase, esclerose múltipla e doenças reumatológicas, incluindo AR, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Elas compartilham características patogénéticas subjacentes comuns, mas também apresentam vias imunes únicas que definem seu fenótipo clínico, distribuição por idade e sexo, localização tecidual e perfil de resposta terapêutica (MC INNES; GRAVALLESE, 2021).

3.1.1 Artrite Reumatoide

A AR é uma doença crônica caracterizada por uma inflamação simétrica progressiva das articulações afetadas, resultando em destruição da cartilagem, erosão óssea e incapacidade (ALETAHA; SMOLEN, 2016). Embora a causa da AR seja desconhecida, fatores genéticos e ambientais demonstraram contribuir para o seu desenvolvimento. Como é hipotetizado para outras doenças com componente autoimune, é provável que o estabelecimento inicial requeira dois eventos separados: predisposição genética do respectivo paciente, resultando na geração de células T e B autorreativas e um evento desencadeante, como infecções virais e bacterianas ou lesão tecidual (LIN; ANZAGUE; SCHULKE, 2020).

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento da AR estão o tabagismo, obesidade, exposição à luz ultravioleta, hormônios sexuais, drogas, alterações na microbiota do intestino, boca e pulmão, doença periodontal e infecções. (LITTLEJOHN; MONRAD, 2018). A AR afeta mulheres duas a três vezes mais do que homens, com o maior número de novos diagnósticos na sexta década de vida,

sendo mais comum nas áreas urbanas do que nas rurais, com prevalência variando entre 0,4 e 1,3% da população (LIN; ANZAGUE; SCHULKE, 2020).

O diagnóstico da AR é baseado em uma combinação de critérios clínicos, exames laboratoriais e imagens das articulações (ARANA-ARGÁEZ *et al.*, 2015). Uma vez diagnosticada, o objetivo geral do tratamento é atingir a remissão total ou, pelo menos, diminuir significativamente a atividade da doença em um período de aproximadamente 6 meses, a fim de evitar danos nas articulações, incapacidade e manifestações sistêmicas. Há diferentes instrumentos para classificação da atividade da doença, como o CDAI (Cinical Disease Activity Index) e o DAS-28 (Disease Activity Score 28). A avaliação da atividade da doença deve ser feita, preferencialmente, em todas as consultas. A avaliação da capacidade funcional do paciente usando um questionário padronizado e validado, como Health Assessment Questionnaire (HAQ), deve ser realizada rotineiramente para pacientes com AR, pelo menos uma vez por ano, e com maior frequência se a doença estiver ativa (BRASIL, 2020).

O tratamento da AR foi revolucionado com a descoberta do envolvimento do fator de necrose tumoral na patogênese da doença, expresso em grande quantidade no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR, e com o desenvolvimento de drogas biológicas anti-TNF, como o infliximabe (DA MOTA *et al.*, 2015). Demonstrou-se que o infliximabe reduz a inflamação articular e retarda a progressão radiográfica, com boa eficácia e tolerância (PERDRIGER, 2009).

3.1.2 Espondilite Anquilosante

A EA é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente a coluna vertebral e articulações sacroilíacas, podendo evoluir com rigidez e limitação funcional e progressiva do esqueleto axial. A EA afeta principalmente adultos jovens, principalmente do gênero masculino e forte associação com a presença do antígeno HLA-B27, com prevalência por volta de 6% em indivíduos HLA-B27 positivos, que correspondem a 1-8% da população geral (ZHU *et al.*, 2019).

A causa exata da EA permanece desconhecida, mas a combinação de fatores genéticos e ambientais, como desenvolvimento de infecções, parece ser importante na patogênese (GOUVEIA; ELMANN; MORALES, 2012). Acredita-se que a presença do HLA-B27 desencadeie uma resposta imune anormal, resultando na ativação de células imunológicas, como linfócitos T e macrófagos, e na produção de

citocinas pró-inflamatórias (BRANDÃO *et al.*, 2020). Estudos que demonstram a presença de autoanticorpos (como anticorpos anti-CD74, anti-esclerostina e anti-noggin) e evidências de ativação e expansão clonal de populações de células T suportam um componente autoimune para a doença (MAURO *et al.*, 2021).

As manifestações clínicas da EA incluem sintomas axiais, como dor lombar inflamatória, e sintomas periféricos, como artrite, entesite e dactilite. Podem ocorrer manifestações extra articulares, tais como uveíte anterior aguda, insuficiência aórtica, distúrbios de condução cardíacos, fibrose de lobos pulmonares superiores, compressão nervosa ou neurite, nefropatia ou amiloidose renal secundária (BRASIL, 2018).

O diagnóstico precoce da EA pode ser desafiador, uma vez que os sintomas iniciais são inespecíficos e podem ser confundidos com outras condições, como dor lombar mecânica ou artrite periférica. O diagnóstico baseia-se em uma combinação de critérios clínicos e radiológicos, com evidência radiográfica de sacroileíte bilateral ou unilateral. (SAMPAIO-BARROS *et al.*, 2013).

O objetivo do tratamento da EA é o controle de atividade da doença. A avaliação da atividade da doença de um paciente com EA pode ser feita pelo escore BASDAI. Um escore igual ou superior a 4 numa escala de 0 a 10 indica doença ativa. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são recomendados como primeira linha de tratamento. Cerca de 70% a 80% dos pacientes com EA apresentam melhora dos sintomas, incluindo melhora da dor e da rigidez axial, apenas com AINE. O uso de anti-TNF deve ser considerado se houver doença ativa e grave, além de falha terapêutica com o uso de AINE ou, no caso de artrite periférica, falha com sulfassalazina ou metotrexato (BRASIL, 2018). Uma revisão sistemática que comparou indiretamente os efeitos dos anti-TNF em pacientes com EA concluiu que todos são eficazes em induzir resposta e que o infliximabe apresentou a maior probabilidade (67,6%) de ser o melhor tratamento (MIGLIORE *et al.*, 2012).

3.1.3 Doença de Crohn

A DC é uma DII caracterizada pelo acometimento de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante, acometendo principalmente os segmentos do íleo, cólon e região perianal. Os sintomas mais comuns são dor abdominal, diarreia, sangramento, perda de peso, febre e fístulas (KIM; CHEON, 2017). Além das manifestações no sistema

digestório, a DC pode ter manifestações extra intestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas (LICHTENSTEIN *et al.*, 2009).

A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. Em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000, respectivamente (BRASIL, 2017). Seu desenvolvimento envolve uma complexa interação entre fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbiológicos. Um pilar na etiopatogenia da DC está relacionado com a sensibilização de células citotóxicas do trato gastrointestinal por agentes infecciosos, como pseudomonas, micobactérias atípicas e vírus. A inflamação da microbiota intestinal está relacionada com a dominância de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , em relação as anti-inflamatórias, que resulta na produção de quimiocinas, moléculas de adesão e recrutamento de mais células inflamatórias da corrente sanguínea (BARATTA *et al*, 2022).

A DC apresenta diagnóstico difícil, pela heterogeneidade de sintomas, e a endoscopia digestiva baixa é o método preferencial. Sua história natural é marcada por ativações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (BRASIL, 2017). Dentre as diversas linhas de tratamento da DC, os medicamentos biológicos vêm se tornando uma das classes mais utilizadas, em especial em pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8). O grupo mais frequentemente prescrito é dos anticorpos anti-TNF (TRINDADE *et al*, 2019). Evidências demonstram que estes agentes são capazes de reduzir o risco de hospitalizações e cirurgias decorrentes da DC, particularmente quando a terapia é iniciada precocemente (COHEN e SACHAR, 2017). O Infliximabe é o agente anti-TNF α mais bem estudado e traz benefícios tanto na remissão clínica quanto na cicatrização da mucosa. Com base em comparações indiretas por meio de meta-análise em rede, o infliximabe parece ser o agente biológico mais eficaz para a indução de remissão em pacientes sem história de uso prévio de imunobiológicos (SINGH *et al*, 2014).

3.1.4 Retocolite Ulcerativa

A RCU é uma DII crônica que afeta primariamente o cólon e o reto. Clinicamente, DC e RCU compartilham sintomas, porém, há diferenças na localização e padrão de inflamação. O processo inflamatório na DC é tipicamente descontínuo, transmural, envolvendo todas as camadas do intestino, acometendo da boca ao ânus, enquanto o processo inflamatório da RCU é contínuo e limitado à mucosa e submucosa superficial (BILSKI *et al.*, 2019).

O pico de incidência da RCU parece ocorrer entre os 20 e os 40 anos. A América Latina é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada a países como os Estados Unidos, o Reino Unido e a Austrália, com estimativa de incidência de 3,8 a 6,7 casos por 100 mil habitante/ano. O diagnóstico é estabelecido pela história clínica, exame físico, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos. Os exames endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) são parte fundamental no diagnóstico e para classificação da doença (BRASIL, 2021b). Sistemas de pontuação têm sido utilizados para quantificar a atividade inflamatória na RCU. O *escorte Mayo* é bastante utilizado na rotina de avaliação e que indica doença remissão, leve, moderada ou grave (GEDIIB, 2019).

A abordagem terapêutica da RCU visa controlar a inflamação, aliviar os sintomas, prevenir as recidivas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os agentes biológicos, como os inibidores do fator de necrose tumoral, são indicados para pacientes com RCU moderada a grave que não respondem aos outros medicamentos, como os aminossalicilatos, imunossupressores e corticosteróides (BRASIL, 2021b).

3.1.5 Psoríase e Artrite Psoriásica

A psoríase é uma doença inflamatória crônica caracterizada por manifestações cutâneas, ungueais e articulares, que afeta cerca de 2% da população mundial (SCHLEICHER, 2016). O fator de necrose tumoral α , as células dendríticas e as células T contribuem substancialmente para sua patogênese. Vários fenótipos clínicos de psoríase são reconhecidos, sendo a placa crônica (psoríase vulgar) responsável por 90% dos casos (GRIFFITHS; BARKER, 2007).

A artrite psoriásica é uma artrite articular inflamatória soronegativa crônica que afeta aproximadamente 25% a 30% dos indivíduos com psoríase. A condição

afeta igualmente homens e mulheres e tem um pico de idade de início entre 35 e 45 anos de idade. A prevalência aumenta em indivíduos com doença de pele mais extensa. Na maioria dos pacientes, a psoríase cutânea precede a AP; entretanto, em aproximadamente 15%, observa-se o inverso (SCHLEICHER, 2016). O quadro musculoesquelético é caracterizado por artrite, entesite e/ ou dactilite, bem como envolvimento axial com curso clínico heterogêneo e limitação funcional variável (ROMITI; CARVALHO; DUARTE, 2021).

O diagnóstico da psoríase é baseado na apresentação clínica, necessitando eventualmente de biópsia de pele para confirmação em casos atípicos ou de dúvida diagnóstica. Um importante método de avaliação da qualidade de vida do paciente com psoríase é o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). Trata-se de um questionário de 10 itens que avalia o impacto de doenças dermatológicas na qualidade de vida dos pacientes em relação a atividades de vida diária, lazer, trabalho, estudo, relações pessoais e tratamento. Uma redução de 5 pontos no escore total tem demonstrado significância clínica como desfecho positivo de uma intervenção terapêutica (BRASIL, 2021a).

O tratamento é escolhido de acordo com a classificação da psoríase em leve, moderada ou grave. Para pacientes com psoríase leve, as opções de tratamento incluem corticosteroides tópicos, análogos de vitamina D, inibidores de calcineurina, ceratolíticos e fototerapia direcionada. Medicamentos sistêmicos são a base do tratamento para pacientes com psoríase moderada a grave. No geral, os biológicos têm maior eficácia em comparação com medicamentos orais ou fototerapia. Os inibidores de TNF- α são a classe mais antiga de produtos biológicos atualmente aprovados para o tratamento de psoríase e AP (ARMSTRONG; READ, 2020). Vários ensaios clínicos demonstraram a eficácia do infliximabe na psoríase moderada a grave. O infliximabe não apenas elimina a lesão cutânea, mas também promove a melhora dos sintomas articulares e da qualidade de vida dos pacientes, sendo uma alternativa importante para pacientes com psoríase moderada a grave recalcitrantes a outras modalidades de tratamento (SUBEDI *et al*, 2019).

3.2 Uso do Infliximabe no tratamento das DIIM

O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que neutraliza a atividade biológica do TNF- α ao se ligar a formas solúveis e

transmembranas dessa citocina, formando um complexo antígeno-anticorpo que impede a ligação da molécula TNF- α ao receptor da célula-alvo. O TNF- α é um potente indutor da resposta inflamatória, um regulador chave da imunidade inata e desempenha um papel importante na regulação das respostas imunes contra bactérias intracelulares e certas infecções virais. No entanto, o TNF desregulado também pode contribuir para inúmeras situações patológicas (SILVA; ORTIGOSA; BENARD, 2010). Com a neutralização da atividade biológica do TNF- α , a célula deixa de receber o estímulo pró-inflamatório e ocorre a inibição da proliferação celular característica de doenças mediadas pelo TNF, como artrite, reumatoide, psoríase, doenças inflamatórias intestinais e espondilite anquilosante (ANTONIO *et al*, 2016).

O uso de inibidores de TNF- α revolucionou o tratamento das DIIM e têm implicado na melhoria dos resultados terapêuticos e da qualidade de vida, bem como na redução na morbimortalidade dos pacientes com doenças reumatológicas (DA MOTA *et al.*, 2015). Do mesmo modo, melhorou significativamente o manejo das doenças inflamatórias intestinais refratárias às terapias convencionais. São agentes bem tolerados, porém, requerem monitoramento cuidadoso de eventos adversos, como infecções, reações à infusão, linfomas e doenças desmielinizantes (MAGRO; PORTELA, 2010).

Devido ao papel central do TNF- α no sistema imunológico, estimulando a diferenciação de monócitos em macrófagos, recrutamento de neutrófilos e criação de granulomas, a inibição desta citocina poderia prejudicar a eficácia da função imunológica contra organismos infecciosos, conduzindo a um risco aumentados de infecções de etiologia viral, bacteriana e fúngica (ANDERSEN; JESS, 2014). Revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte, que estimou o risco comparativo de infecções graves em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, observou um risco maior em pacientes em uso de inibidores do TNF alfa em comparação com outros tratamentos (SINGH *et al*, 2019). Do mesmo modo, outra revisão sistemática e meta-análise encontrou aumentos estatisticamente significativos na ocorrência de quaisquer infecções (20%), infecções graves (40%) e tuberculose (250%) associadas ao uso de drogas anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante (MINOZZI *et al*, 2016). O risco de reativação de infecções latentes de tuberculose deve ser reconhecido e minimizado por meio de testes de tuberculose antes do início do tratamento. Da

mesma forma, recomenda-se a triagem de infecção latente pelo vírus da hepatite B e Varicela Zoster (ANDERSEN e JESS, 2014).

As dosagens recomendadas de infliximabe não são iguais para diferentes indicações. Diretrizes internacionais recomendam 3mg/kg por peso corporal em um regime de indução em 0, 2 e 6 e, posteriormente, a cada 8 semanas para pacientes com artrite reumatoide. Para pacientes com doenças dermatológicas, intestinais ou espondilite anquilosante, consensos orientam a dosagem de infliximabe de 5mg/kg. Quando a resposta é atenuada, a dosagem pode ser aumentada para 10 mg/kg de peso corporal ou o intervalo entre as infusões pode ser reduzido para até 4 semanas (VRIES *et al*, 2011). Fatores como depuração acelerada, tipo de doença, uso concomitante de outros medicamentos e grau de inflamação podem levar a níveis séricos de infliximabe subterapêuticos, interferindo em sua eficácia e requerendo otimização terapêutica. Ademais, o componente murino do infliximabe pode gerar imunogenicidade contra a droga e formação de anticorpos, responsáveis por redução de eficácia ou desenvolvimento de eventos adversos. A dosagem dos níveis séricos de IFX e anticorpos anti infliximabe pode ser uma ferramenta útil para orientar o acompanhamento de pacientes permitindo otimizar as administrações de infliximabe (KAMPA *et al*, 2017).

As infusões de infliximabe são geralmente administradas no ambiente hospitalar e existem dados limitados sobre a incidência e o manejo das reações infusionais em um ambiente de atendimento alternativo, sem supervisão direta de médico (CHECKLEY, 2019). A administração em uma unidade de infusão sob supervisão de pessoal treinado permite intervenções diretas caso o paciente relate sintomas. A avaliação inicial dos pacientes, incluindo sinais vitais, deve ser realizada como prática clínica normal para descartar possíveis infecções ou outras contraindicações para a infusão (VRIES *et al*, 2011).

A maioria das reações infusionais são leves a moderadas, e não impedem a continuação da terapia com infliximabe. O uso de protocolos de pré-medicação após reações à infusão é bem-sucedido na literatura e está associado a uma baixa taxa de descontinuação do medicamento. Para reações graves à infusão, os riscos e benefícios da infusão adicional devem ser avaliados em relação a outras opções terapêuticas (CULLEN; CHEIFETZ, 2012).

3.3 Avaliação da adesão ao tratamento com medicamentos biológicos endovenosos

A adesão é definida como o grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa (em tomar medicamentos, seguir uma dieta, e/ou executar de mudanças no estilo de vida) e as orientações do profissional da saúde (WHO, 2003). Trata-se de um fenômeno multifatorial complexo, resultante da interação de diversos determinantes, como fatores socioeconômicos, relacionados à terapia, à pessoa, à condição de saúde/doença e relacionados ao profissional, serviço ou equipe de saúde. A interação de mais de um fator pode influenciar no comportamento da adesão e este processo é bastante peculiar de cada indivíduo e do meio em que vive. Acredita-se que essa peculiaridade seja uma das causas da inexistência de um preditor consistente do comportamento de adesão (OLIBONI; CASTRO, 2018).

Avaliar a adesão farmacoterapêutica no mundo real pode permitir identificar necessidades não atendidas e melhorar a abordagem junto ao paciente. Diversas estratégias são utilizadas para avaliar a adesão: métodos diretos, como a determinação da dosagem plasmática ou urinária, ou métodos indiretos, como contagem de comprimidos, resposta clínica, acompanhamento do registro de dispensação, reabastecimento de comprimidos, acompanhamento eletrônico do tratamento medicamentoso, autorrelato do paciente, testes ou escalas de autopercepção de adesão e percepção do profissional de saúde. Entretanto, dada a limitação de cada método, como o custo dos métodos diretos e restrição da comprovação da administração do medicamento nos métodos indiretos, não existe um padrão ouro para avaliar adesão (TRAUTHMAN *et al*, 2014).

Os indicadores baseados no processo de dispensação de medicamentos foram desenvolvidos ao longo dos anos em cenários de pesquisa e de serviço a partir de critérios de praticidade. São calculados os períodos, geralmente em dias, em que se pressupõe a posse do medicamento consequente à sua dispensação ou as possíveis lacunas decorrentes do recebimento irregular ou outras falhas na posse (LIMA-DELLAMORA *et al*, 2017). Nenhuma escala validada está atualmente disponível para produtos biológicos que requerem administrações intravenosas planejadas (MARTELLI *et al*, 2017). A via de administração endovenosa pode não se traduzir bem nas métricas de adesão padrão utilizadas para medicamentos administrados por via oral, uma vez que o medicamento é administrado

ambulatorialmente, e o intervalo entre infusões pode ser personalizado de acordo com o quadro clínico do paciente. Como resultado, a adesão aos produtos biológicos é frequentemente medida usando o número de infusões ao longo do tempo ou simplesmente o tempo até a descontinuação (TKACZ, 2015).

Os principais métodos utilizados para estimar a adesão a medicamentos biológicos na literatura são o índice ou razão de posse de medicamentos (MPR), a lacuna de medicação cumulativa (CMG) e proporção de dias cobertos (PDC). O MPR é calculado dividindo-se o número de dias para os quais foi dispensado o medicamento, ou administrado, pelo número total de dias em um determinado período (SOUSA *et al*, 2014). Na métrica PDC, por sua vez, o numerador é o número de dias cobertos pelo medicamento fornecido, evitando, desta forma, sobreposição de dias e uma superestimação da taxa caso medicamento tenha sido fornecido ou administrado antes da data. O PDC tem sido defendido pela Pharmacy Quality Alliance (PQA) como o indicador de qualidade preferido para estimar a adesão a terapias para doenças crônicas (PRIETO-MERINO, 2021). O CMG representa o somatório dos intervalos temporais nos quais o paciente não teve disponibilidade do medicamento, dividido pelo número cumulativo de dias de tratamento prescrito (HAAR *et al*, 2021). Diferentemente dos dois anteriores, fundamenta-se nas falhas ou lacunas no período e não na cobertura.

Novas medidas de adesão têm sido propostas, com boa correlação com o intervalo médio entre infusões: dias de uso ininterrupto (período entre data inicial de uso até o primeiro intervalo de infusão $\geq 10\%$ além do intervalo de tratamento de manutenção recomendado), tempo cumulativo sem tratamento (somatório de todas as lacunas de infusão, isto é, qualquer intervalo nas infusões além do intervalo de tratamento de manutenção recomendado), observações repetidas de subutilização (número total de eventos de infusão em 365 dias para os quais o intervalo de infusão foi $\geq 10\%$ além do intervalo de tratamento de manutenção recomendado), dentre outros (TKACZ, 2015). Entretanto, a correlação destas medidas com desfechos clínicos não foi bem elucidada. A literatura reivindica a pertinência de medidas de adesão a partir da demonstração de sua validade preditiva para desfechos clínicos e sua correlação com métodos alternativos de mensuração (LIMA-DELLAMORA *et al*, 2017). A combinação de múltiplas fontes de dados, medidas de adesão e desfechos clínicos pode resultar, portanto, numa avaliação da adesão mais abrangente no mundo real.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, de abordagem quantitativa descritiva. Trata-se de uma coorte, com coleta de dados prospectiva e retrospectiva (ambispectiva), de um ano de duração.

4.2 Período e local do estudo

Estudo realizado no Centro de Infusão do HUPES, um hospital de referência no estado da Bahia, localizado em Salvador, com coleta de dados no período entre março de 2022 e fevereiro de 2023. O Centro de Infusão do HUPES é uma unidade de saúde que possui 15 leitos para infusão de medicamentos venosos e consultórios para atendimento dos pacientes, contando com equipe multiprofissional composta por farmacêuticos, enfermeiros, médicos, técnicos de enfermagem, além de equipe administrativa. Em todos os dias de administração do medicamento, o paciente passa por consulta farmacêutica, médica e de enfermagem, oportunizando momentos para esclarecimento de dúvidas, estímulo à adesão e resolução de problemas relacionados a medicamentos.

4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico confirmado de Doença de Crohn, Retocolite Ulcerativa, Artrite Reumatoide, Artrite Psoriásica, Psoríase ou Espondilite Anquilosante, em uso de Infiximabe há pelo menos um ano no Centro de Infusão. Foram excluídos do estudo pacientes transferidos de outras unidades de referência e pacientes que modificaram ou interromperam em definitivo o tratamento durante o período de acompanhamento.

4.4 Coleta de dados

Durante consulta farmacêutica, no ato de comparecimento à unidade para realização de tratamento com infliximabe, os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa. Após aceite e assinatura do TCLE, foram entrevistados por assistente previamente treinado utilizando formulário estruturado para coleta de dados sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos.

Os pacientes foram questionados sobre seu conhecimento sobre o tratamento, crenças, dificuldades encontradas para cumprimento do intervalo posológico, percepção de eventos adversos e grau de comunicação com os profissionais de saúde.

Os pacientes foram avaliados clinicamente no momento de inclusão no estudo. O grau de atividade das doenças inflamatórias intestinais foi determinado pelo Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), para os pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn, e pelo índice MAYO parcial, para os pacientes com diagnóstico de Retocolite Ulcerativa, através de avaliação médica no ato de inclusão do paciente no estudo. A avaliação da atividade da doença dos pacientes com Espondilite Anquilosante foi determinada através da aplicação do questionário *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI). A aplicação de questionários de avaliação da atividade da doença para artrite reumatoide, como DAS-28 e CDAI, não foi realizada devido às limitações do serviço para perfazer as avaliações clínicas requeridas para compor os escores. A capacidade funcional dos pacientes com doença reumatológica foi determinada através da aplicação dos questionários *Health Assessment Questionnaire* (HAQ). O questionário *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) foi aplicado para os pacientes com Artrite psoriática e Psoríase, para avaliação do impacto da doença na qualidade de vida.

A avaliação da adesão ao tratamento ocorreu de forma retrospectiva, através de revisão de prontuário, onde constam os registros de programação de infusão dos medicamentos, solicitações de remarcações e justificativas para não realização da administração. A taxa de adesão foi definida pela proporção de dias cobertos (PDC) designada em 100% (razão entre o total de dias cobertos pela administração do medicamento e o total de dias avaliados x100), para os últimos doze meses de tratamento. Considerando-se que a administração do medicamento ocorre, de acordo com o PCDT, a cada 56 dias durante fase de manutenção (BRASIL, 2013), para efeito de cálculo o denominador foi ajustado para 336. Suspensões temporárias de tratamento por contraindicação momentânea (vigência de processos infecciosos, programação cirúrgica, alterações laboratoriais), assim como pequenas antecipações e adiamentos da programação por questões logísticas do serviço e feriados não foram considerados falha de adesão para efeito de cálculo. O paciente foi considerado aderente quando obteve taxa de adesão superior a 80%. Este ponto de corte foi determinado com base em estudos anteriores envolvendo pacientes em

uso de medicamentos imunobiológicos (LOPEZ *et al*, 2013). Foi determinado o número de infusões realizadas na data programada, infusões realizadas com atraso, infusões perdidas e infusões suspensas por razões clínicas. Foi considerada perdida a infusão de infliximabe que não foi realizada na data programada e gerou um intervalo entre infusões >12 semanas, para pacientes cujo intervalo posológico é de 08 semanas, e >09 semanas, para pacientes cujo intervalo posológico é de 06 semanas. Infusões que foram reprogramadas e realizadas dentro deste prazo foram consideradas infusões atrasadas. Foi calculado o intervalo médio entre infusões e o número médio de dias descobertos no período de um ano.

4.5 Análise Estatística

Os dados coletados em questionário foram lançados e revisados em um banco de dados no Microsoft Excel® para Microsoft 365. As análises estatísticas foram realizadas através dos softwares Jamovi® versão 2.3 (2022) e R Core Team® versão 4.4 (2021). A análise estatística foi composta por análise descritiva de frequência simples, através de medidas central e de dispersão. Para testar a normalidade da distribuição dos dados, foi aplicado o teste de Shapiro Wilk. A média e o desvio-padrão foram considerados para as variáveis quantitativas que apresentam distribuição normal e medianas e intervalos interquartílicos para as variáveis com distribuição anormal. As variáveis categóricas foram apresentadas em forma de frequência e percentuais.

O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram utilizados para a avaliação de significância estatística entre variáveis categóricas e o teste t de Student foi utilizado para a comparação entre as médias dos dados quantitativos. Os testes U de Mann-Whitney foi utilizado para a análise das variáveis quantitativas assimétricas. O nível de significância estatística adotado foi de $p < 0,05$. O grau de associação entre as variáveis estudadas foi avaliado através do coeficiente de contingência e risco relativo.

4.6 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (parecer consubstanciado nº 2.702.265). Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e seus dados de identificação foram mantidos em confidencialidade.

5 RESULTADOS

5.1 Características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes

Foram incluídos 101 pacientes. Destes, 61 (60,39%) eram do sexo masculino, com média de idade de 42,6 (\pm 15.1) anos. Os dados sociodemográficos dos pacientes estão dispostos na tabela 1. Dentre os pacientes avaliados, 65 (64,37%) apresentavam diagnóstico de doença inflamatória intestinal. Destes, 58 (57,42) tinham diagnóstico de doença de Crohn e 7 (6,93%) retocolite ulcerativa. Os demais, 36 (35,64%), apresentavam doença reumatológica e/ou dermatológica: 15 (14,85%) espondilite anquilosante, 11 (10,89%) artrite psoriásica, 5 (4,95%) psoríase, 5 (4,95%) artrite reumatoide.

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.

Variáveis	Doença Inflamatória Intestinal (n=65)	Doença Reumatológica e/ou Dermatológica (n=36)	Todos os pacientes (n=101)	p
Idade (em anos), média \pm DP	37,3 \pm 13,6	52,2 \pm 13,1	43 \pm 15,1	<0.01
Gênero, n (%)				
Feminino	29 (44,6)	11 (30,6)	40 (39,60)	0,166
Masculino	36 (55,4)	25 (69,4)	61 (60,40)	
Cor da pele, n (%)				
Branca	9 (13,8)	5 (13,9)	14 (13,86)	0,104
Preta	19 (29,2)	4 (11,1)	23 (22,77)	
Parda	37 (56,9)	27 (75,0)	64 (63,37)	
Local de residência, n (%)				
Capital	21 (32,3)	9 (25,0)	30 (29,70)	0,441
Interior	44 (67,7)	27 (75,0)	71 (70,30)	
Estado civil, n (%)				
Solteiro	37 (56,9)	11 (30,6)	48 (47,52)	0,016

Casado	22 (33,8)	23 (63,9)	45 (44,56)	
Divorciado	3 (4,6)	2 (5,6)	5 (4,95)	
Viúvo	3 (4,6)	0 (0,0)	3 (2,97)	
Situação ocupacional, n (%)				
Ocupado	25 (38,5)	8 (22,2)	33 (32,67)	<0,01
Desempregado	13 (20,0)	6 (16,7)	19 (18,81)	
Aposentado por idade	1 (1,5)	3 (8,3)	4 (3,96)	
Aposentado por invalidez	12 (18,5)	19 (52,5)	31 (30,69)	
Do lar	5 (13,8)	0 (0,0)	9 (8,91)	
Estudante	9 (13,8)	0 (0,0)	5 (4,95)	
Renda familiar (em salários-mínimos), mediana (AIQ)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0,062
Escolaridade, n (%)				
Fundamental Incompleto	10 (15,4)	10 (27,8)	20 (19,80)	0,554
Fundamental Completo	3 (4,6)	2 (5,6)	5 (4,95)	
Médio Incompleto	7 (10,8)	3 (8,3)	10 (9,90)	
Médio Completo	36 (55,4)	15 (41,7)	51 (40,50)	
Superior	9 (13,8)	6 (16,7)	15 (14,85)	
Religião, n (%)				
Sem religião	17 (26,2)	10 (27,8)	27 (26,73)	0,579
Católica	21 (32,3)	16 (44,4)	37 (36,63)	
Protestante	23 (35,4)	10 (27,8)	33 (32,67)	
Umbanda/Candomblé	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (0,99)	
Espírita	3 (4,6)	0 (0,0)	3 (2,97)	

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A maioria dos pacientes, 71 (70,30%), residia em município diferente do centro de infusão, precisando deslocar-se para a capital a cada administração do medicamento. A mediana de distância entre a capital e o município de residência destes pacientes foi de 287,29 (Amplitude interquartil - AIQ=333) km, sendo o município mais próximo localizado a 28 km e o mais distante a 987km. Entre os pacientes que residem no interior, 48 (67,60%) dispunham do benefício Tratamento Fora do Domicílio, disponibilizado pelo município de residência, para se deslocar até o centro de infusão. Os demais deslocavam-se para a administração do medicamento com recursos próprios.

Entre os 65 pacientes com diagnóstico de doenças inflamatórias intestinais avaliados, 56 (86,15%) foram classificados como em remissão, de acordo com o score IHB ou MAYO parcial. Cinco pacientes (7,69%) apresentavam atividade da doença leve e quatro (6,15%) atividade moderada. Nenhum paciente em tratamento apresentava atividade grave.

Quanto aos pacientes com doenças reumatológicas, entre os 15 pacientes com espondilite anquilosante, 11 (73,33%) obtiveram score BASDAI abaixo de quatro, indicando controle da atividade da doença. Quanto à avaliação da capacidade funcional dos pacientes com artrite reumatoide e artrite psoriásica, nove (56,25%) obtiveram média do HAQ menor que um, indicando deficiência leve, três (18,75%) obtiveram média entre 1 e 2, indicando deficiência moderada e quatro (25%) pacientes obtiveram média maior que 2, indicando deficiência grave. Quanto à avaliação de qualidade de vida dos 16 pacientes com doenças dermatológicas (psoríase ou artrite psoriaca), 13 (81,25%) apresentaram score DQLI menor que 5, demonstrando baixo ou nenhum impacto da doença na qualidade de vida do paciente.

As características clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes estão descritas na tabela 2.

Tabela 2 – Características clínicas e farmacoterapêuticas dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.

Variáveis	Doença Inflamatória Intestinal (n=65)	Doença Reumatológica e/ou Dermatológica (n=36)	Todos os pacientes (n=101)	p
Presença de comorbidade, n(%)				
Sim	35 (53,85)	23 (63,89)	58 (57,43)	0,328
Não	30 (46,15)	13 (36,11)	43 (42,57)	
Número de comorbidades, mediana (AIQ)	1 (1)	1,5 (3)		0,018
Necessidade de hospitalização no último ano, n(%)				
Sim	5 (7,7)	1 (2,8)	6 (5,94)	0,417
Não	60 (92,3)	35 (97,2)	95 (94,06)	
Associação com medicamentos sintéticos, n(%)				
Sim	51 (78,5)	17 (47,2)	68 (67,33)	<0,01
Não	14 (21,5)	19 (52,8)	33 (32,67)	
Uso prévio de outro biológico				
Sim	6 (9,2)	2 (5,6)	8 (7,92)	0,708
Não	59 (90,8)	34 (94,4)	93 (92,08)	
Tempo de tratamento com infliximabe em meses, mediana (AIQ)	46 (40)	120 (60)	64 (80)	<0,01

Necessidade de redução do intervalo posológico, n (%)				
Sim	4 (6,2)	8 (22,2)	12 (1,88)	0,017
Não	61 (93,8)	28 (77,8)	89 (88,12)	
Necessidade de aumento da dose padrão, n (%)				
Sim	21 (32,3)	5 (13,9)	26 (25,74)	0,043
Não	44 (67,7)	31 (86,1)	75 (74,23)	

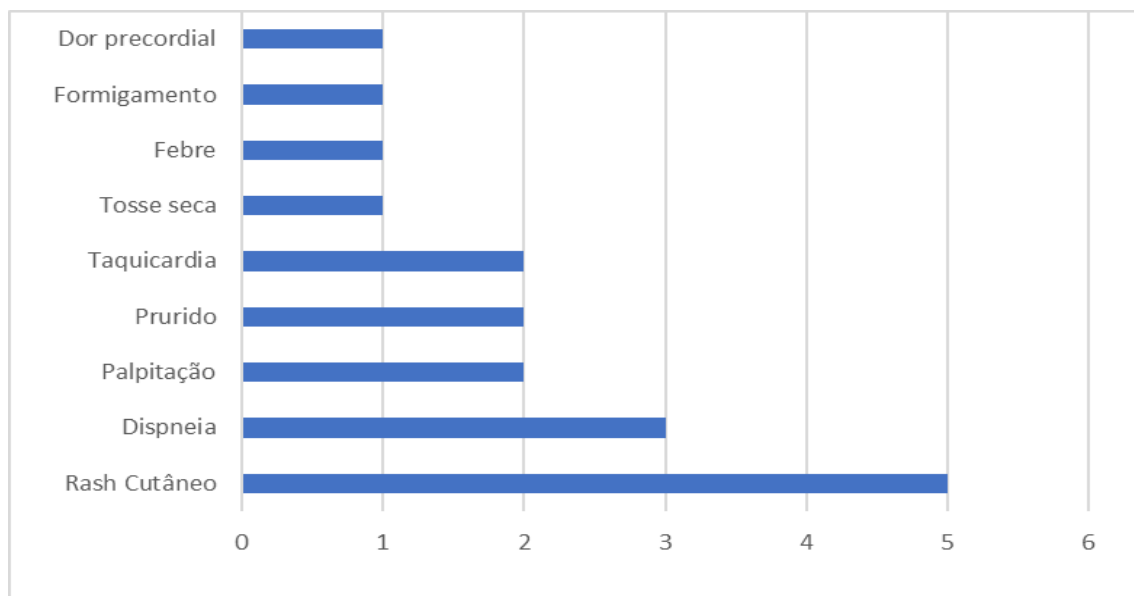
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Ao comparar o grupo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais e o grupo com doenças reumatológicas e/ou dermatológicas quanto às características clínicas e farmacoterapêuticas, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes nas variáveis: número de comorbidades, associação com medicamentos sintéticos, tempo de tratamento com infliximabe, necessidade de redução do intervalo posológico e necessidade de aumento da dose padrão.

5.2 Dados de segurança

Entre os 101 pacientes estudados, 11 (10,89%) já experimentaram alguma reação infusional ao infliximabe anteriormente, de caráter leve a moderado, sem necessidade de interrupção do tratamento. Todos os pacientes que experimentaram reação infusional prévia utilizam medicamentos pré-infusionais, sendo a combinação de hidrocortisona com difenidramina a mais comum (77% dos casos). As reações infusionais experimentadas pelos pacientes estão evidenciadas no gráfico 1.

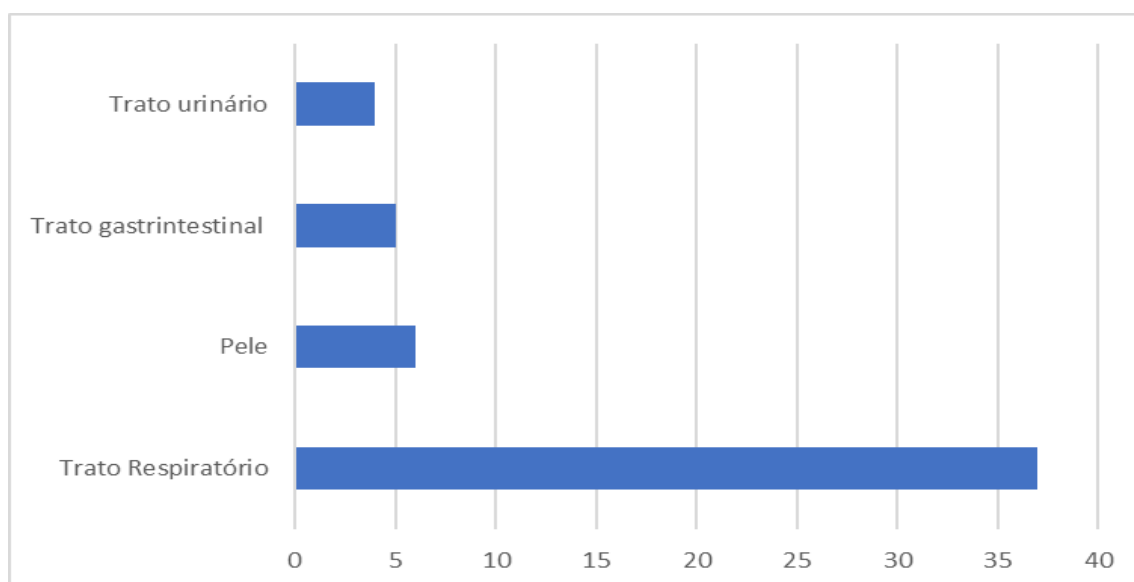
Gráfico 1. Frequência absoluta de reações infusionais experimentadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

48 (47,52%) pacientes relataram ao menos um episódio de doença infecciosa no último ano de tratamento. Os dados estão evidenciados no gráfico 2.

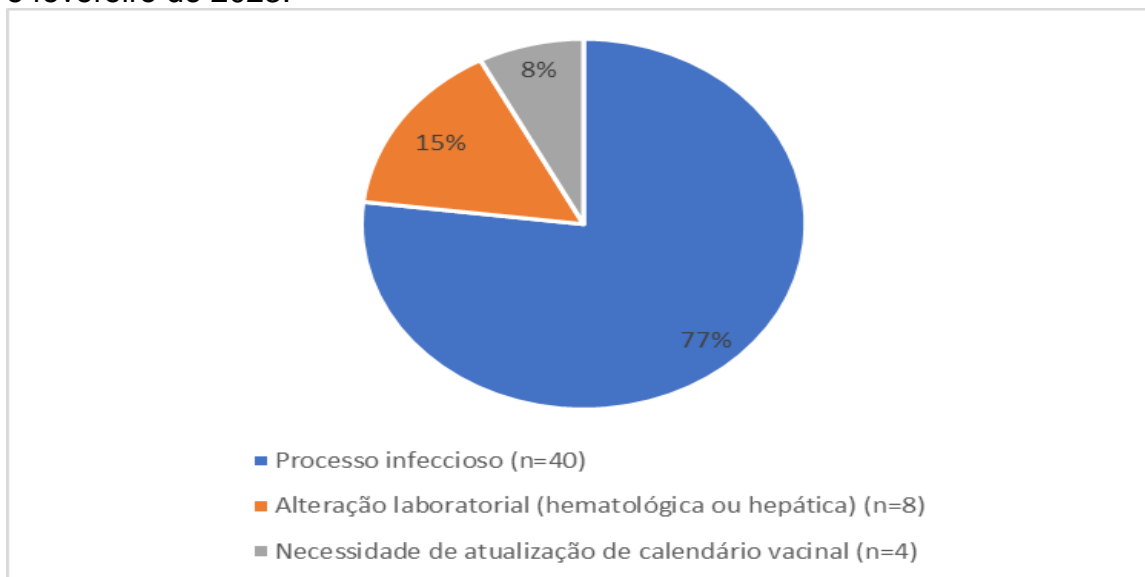
Gráfico 2. Frequência absoluta de doenças infecciosas por sítio de infecção relatadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

No período avaliado, foram realizadas 709 infusões de infliximabe. 52 infusões (6,83% dos casos) foram suspensas e reprogramadas por razões clínicas, no intuito de preservar a segurança do paciente. As causas de suspensão estão elencadas no gráfico 3.

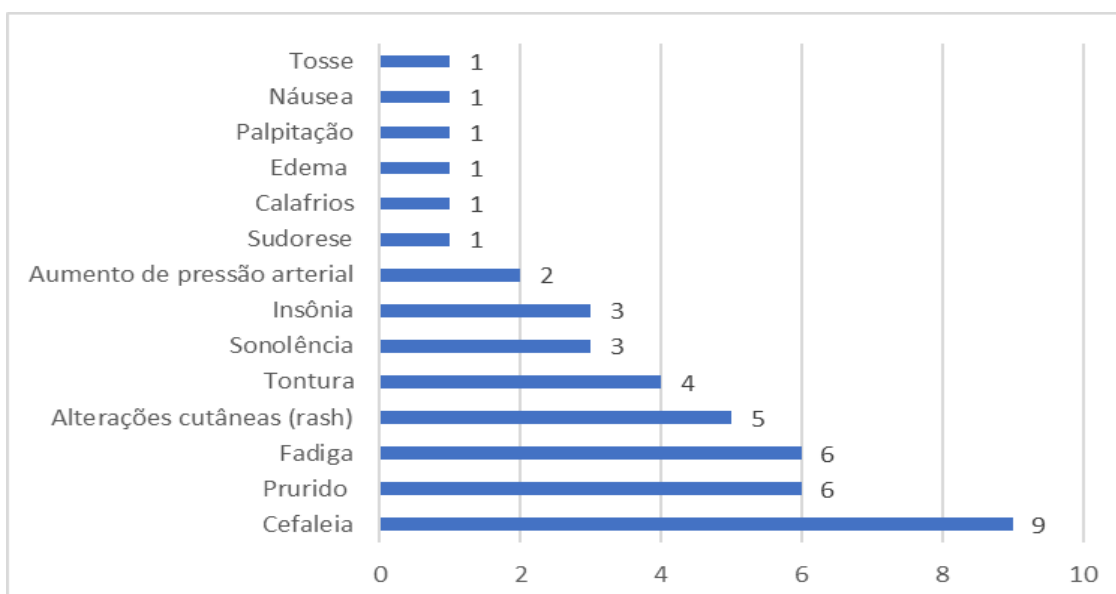
Gráfico 3. Frequência relativa das causas de suspensão de infusão dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Quanto à percepção dos pacientes sobre os eventos adversos causados pelo infliximabe, 30 pacientes (29,70%) relataram ter experimentado no último ano ao menos um evento adverso relacionado ao infliximabe. A frequência dos eventos adversos relatados pelos pacientes está disposta no gráfico 4.

Gráfico 4. Frequência de eventos adversos relatados pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na frequência de reações infusionais, de ocorrência de doenças infecciosas, de suspensões de infusão por razões clínicas, e na percepção de eventos adversos, quando comparados os grupos de DII e doenças reumatológicas e/ou dermatológicas (tabela 3).

Tabela 3. Frequência de reações infusionais, infecções, suspensão de infusões e percepção de eventos adversos por grupo de pacientes em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.

Variáveis	Doença Inflamatória Intestinal (n=65)	Doença Reumatológica e/ou Dermatológica (n=36)	Todos os pacientes (n=101)	p
Reações Infusionais, n (%)				
Sim	9 (13,8)	2 (5,6)	11 (10,9)	0,319
Não	56 (86,2)	34 (94,4)	90 (89,1)	
Infecções no último ano, n (%)				
Sim	30 (46,2)	18 (50,0)	48 (47,5)	0,711
Não	35 (53,8)	18 (50,0)	53 (52,5)	
Número de infusões suspensas por razões clínicas no último ano, mediana (AIQ)	0 (1)	0 (1)	0 (1)	0,776
Percepção de eventos adversos no último ano, n (%)				
Sim	16 (24,6)	14 (38,9)	30 (29,7)	0,173
Não	49 (75,4)	22 (61,1)	71 (70,3)	

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

5.3 Adesão ao tratamento

92 pacientes (91,1%) alcançaram taxa de adesão ao infliximabe superior a 80% pelo método PDC, sendo considerados aderentes ao tratamento. A taxa média de adesão dos participantes da pesquisa foi de 94%. 51 (50,49%) pacientes obtiveram 100% de adesão ao tratamento com infliximabe no último ano. A menor taxa de adesão encontrada foi de 21%. A média de dias descobertos de tratamento durante o ano foi de 22,3 dias por paciente.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa ao comparar a adesão entre pacientes com doenças reumatológicas e/ou dermatológicas e pacientes com doenças inflamatórias intestinais. 36 (100%) pacientes com doença reumatológica

e/ou dermatológica alcançaram taxa de adesão acima de 80%, sendo considerados aderentes. Entre os pacientes com doenças inflamatórias intestinais, 56 (86,2%) foram classificados como aderentes ($p=0,025$; $RR= 0,609$). Neste estudo, indivíduos com doenças inflamatórias intestinais tiveram 39,1% mais risco de serem não aderentes ao tratamento que os demais pacientes.

Não foram encontradas associações significantes considerando o desfecho de adesão ao tratamento e as variáveis independentes (tabela 4). Porém, foi encontrada uma mediana de idade menor no grupo dos não aderentes ($p=0,054$).

Tabela 4. Características sociodemográficas, clínicas e farmacoterapêuticas dos pacientes aderentes e não aderentes em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023

Variáveis	Aderentes (n=92)	Não Aderentes (n=9)	p	C	RR
Idade, mediana (AIQ)	44 (25,5)	35 (21)	0,054		
Gênero, n (%)					
Masculino	56 (60,9)	5 (55,6)	0,756	0,0309	1.02
Feminino	36 (39,1)	4 (44,4)			
Local de residência, n (%)					
Capital	28 (30,4)	2 (22,2)	0,722	0,0511	1.04
Interior	64 (69,6)	7 (77,8)			
Estado civil, n (%)					
Solteiro	42 (45,7)	6 (66,7)	0,179	0,208	
Casado	43 (46,7)	2 (22,2)			
Divorciado	5 (5,4)	0 (0,0)			
Viúvo	2 (2,2)	1 (11,1)			
Situação ocupacional, n (%)					
Ocupado	30 (32,6)	3 (33,3)	0,184	0,283	
Desempregado	17 (18,5)	2 (22,2)			
Aposentado por idade	4 (4,4)	0 (0,0)			
Aposentado por invalidez	30 (32,6)	1 (11,1)			
Do lar	5 (5,4)	0 (0,0)			
Estudante	6 (6,5)	3 (33,3)			
Renda familiar (em salários-mínimos), mediana (AIQ)	1 (1)	2 (1)	0,286		
Escolaridade, n (%)					
Fundamental Incompleto	18 (19,6)	2 (22,2)	0,544	0,154	
Fundamental Completo	4 (4,3)	1 (11,1)			
Médio Incompleto	9 (9,8)	1 (11,1)			
Médio Completo	46 (50,0)	5 (55,5)			

Superior	15 (16,30)	0 (0,0)			
Religião					
Sem religião	23 (25,0)	4 (44,5)	0,601	0,143	
Católica	35 (38,0)	2 (22,2)			
Protestante	30 (32,6)	3 (33,3)			
Espírita	3 (3,3)	0 (0,0)			
Umbanda/Candomblé	1 (1,1)	0 (0,0)			
Distância do Centro de Infusão (em km)	137	102	0,538		
Tempo de tratamento (em meses), mediana (AIQ)	62(88)	72(39)	0,99		
Número de comorbidades, mediana (AIQ)	1	1	0,407		
Aumento de dose, n (%)					
Sim	23 (25,0)	2 (22,2)	1	0,0183	1.01
Não	69 (75,0)	7 (77,8)			
Reações Infusionais, n (%)					
Sim	11 (12,0)	0 (0,0)	0,592	0,109	1.11
Não	81 (88,0)	9 (100,0)			
Infecções no último ano, n (%)					
Sim	43 (46,7)	5 (55,6)	0,733	0,0502	0.969
Não	49 (53,3)	4 (44,4)			
Percepção de eventos adversos, n (%)					
Sim	29 (31,5)	1 (11,1)	0,274	0,126	1.09
Não	63 (68,5)	8 (88,9)			

C= coeficiente de contingência RR= Risco Relativo

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Foi identificada uma fraca associação entre adesão e estado civil (C=0,208), escolaridade (C=0,154), religião (C=0,143), situação ocupacional (C=0,283), percepção de eventos adversos (C=0,126), reações infusionais (C=0,109). Houve uma maior proporção de casados, aposentados por invalidez, indivíduos de nível superior e católicos no grupo dos pacientes classificados como aderentes ao tratamento. Foi observada uma maior proporção de indivíduos que experimentaram reações infusionais e que perceberam eventos adversos relacionados ao infliximabe no grupo de pacientes aderentes, que tiveram uma maior exposição à droga ao longo do ano.

Quando comparados os pacientes com DII aderentes e não aderentes quanto aos desfechos de atividade da doença, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes (tabela 5).

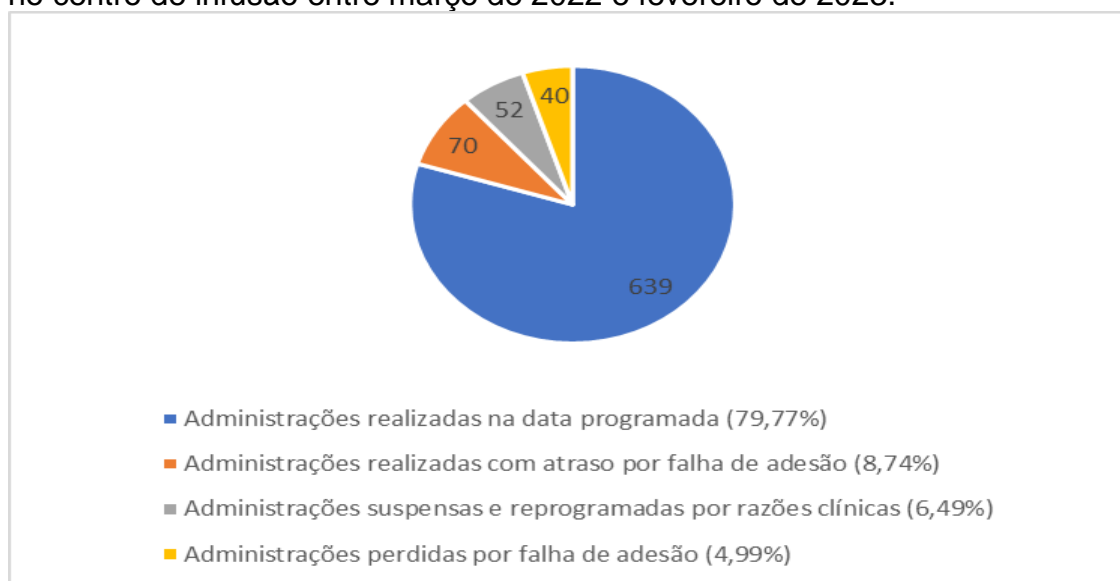
Tabela 5. Atividade da dos 65 pacientes com DII aderentes e não aderentes ao infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.

Variáveis	Aderentes (n=56)	Não Aderentes (n=9)	p
Atividade da doença			0.541
Remissão, n (%)	48 (85,7)	8 (88,9)	
Leve, n (%)	5 (8,9)	0 (0)	
Moderada, n(%)	3 (5,4)	1 (11,1)	
Grave, n (%)	-	-	

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A adesão foi avaliada em 749 programações de administração do medicamento. 639 (85,31%) administrações foram realizadas conforme programação e intervalo posológico, sem falhas de adesão dos pacientes. 70 (9,35%) administrações foram realizadas com atraso, fora do intervalo posológico do medicamento, por falha de adesão dos pacientes. 40 administrações programadas (5,34%) não foram realizadas e foram consideradas perdidas por falta de adesão. No gráfico 5, estão sumarizadas as frequências de administrações perdidas e atrasadas por falha de adesão e suspensas por razões clínicas. A maioria dos pacientes (66,34%) teve ao menos uma infusão não realizada em data programada por falha de adesão ou razões clínicas.

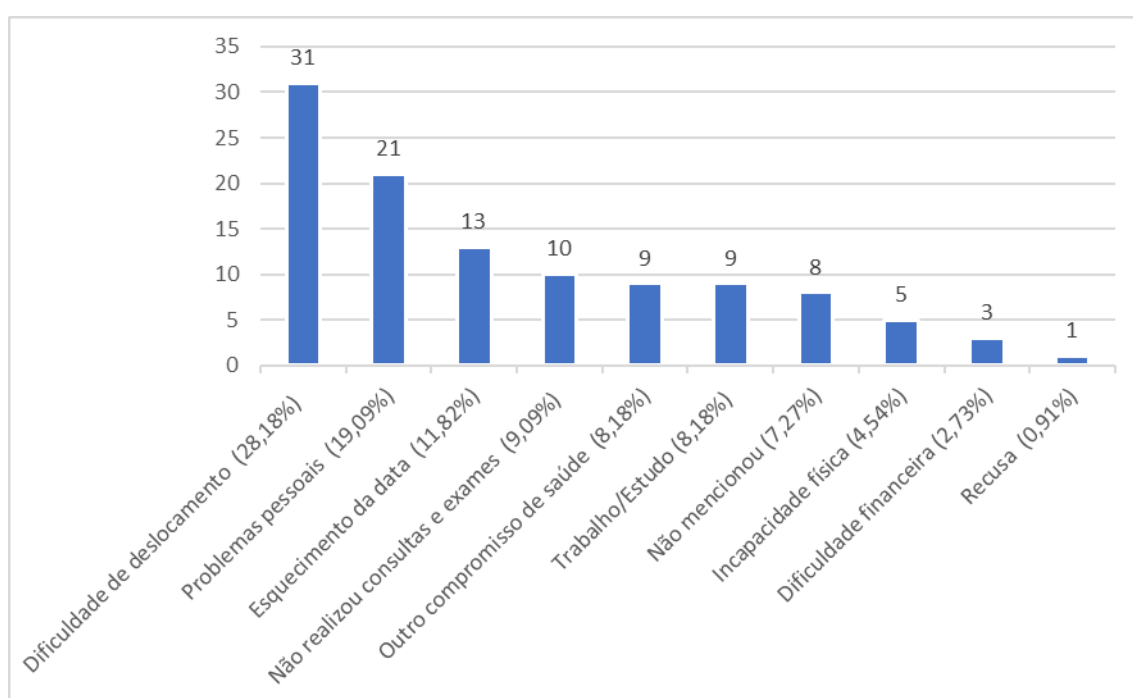
Gráfico 5. Frequência de administrações atrasadas e perdidas por falha de adesão e suspensas por razões clínicas dos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A principal motivação para não comparecimento na data programada foi dificuldade de deslocamento até o centro de infusão (28,18% das infusões atrasadas ou perdidas). As motivações para não comparecimento para a administração do medicamento pelos pacientes estão descritas no gráfico 6.

Gráfico 6. Frequência das motivações para não comparecimento relatadas pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Quando questionados sobre os desafios encontrados para cumprimento do intervalo posológico e adequação da administração do medicamento com a rotina, a maioria dos pacientes, 69 (68,32%), referiu ter apoio de terceiros para o tratamento. Porém, 29 (28,71%) pacientes acreditam que a administração do medicamento interfere muito no trabalho ou em outras atividades da vida, e 47 (46,53%) relataram já ter perdido compromissos importantes por causa da administração do medicamento. 35 (34,65%) pacientes relataram já ter deixado de administrar o medicamento alguma vez por dificuldade de deslocamento até a unidade de saúde.

Quando questionados sobre a relação com a equipe de saúde, 99 (98,02%) pacientes relataram que a equipe fala uma linguagem de fácil entendimento e 100

(99,01%) sentem-se à vontade para tirar dúvidas sobre o tratamento. 4,95% dos pacientes relataram sentir-se desconfortáveis quando em contato com médicos, farmacêuticos e outros profissionais de saúde ou por estar dentro de um hospital. Todas as respostas do questionário de adesão estão dispostas na tabela 6.

Tabela 6. Frequência de respostas afirmativas às perguntas do questionário de adesão ao tratamento respondido pelos 101 pacientes avaliados em uso de infliximabe no centro de infusão entre março de 2022 e fevereiro de 2023.

Pergunta	Frequência de resposta afirmativa, n (%)
Você acha que a administração do seu medicamento interfere muito no seu trabalho ou outras atividades em sua vida?	29 (28,71)
Você já precisou perder algum compromisso importante por causa da administração do medicamento?	47 (46,53)
Você tem alguém que possa te auxiliar no seu tratamento, algum membro da família, amigo, parceiro(a)?	69 (68,32)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por alguma incapacidade física?	24 (23,76)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por questões financeiras?	19 (18,81)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por dificuldade de deslocamento até a unidade de saúde?	35 (34,65)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por estar sentindo-se bem ou assintomático?	8 (7,92)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por ter se esquecido da data programada?	14 (13,86)
Você já deixou de fazer uso do medicamento por temer efeitos colaterais?	2 (1,98)
Você se opõe a usar seu medicamento por questões filosóficas, religiosas ou espirituais?	0 (0)
Você acha que seu estado emocional se altera quando pensa em seu medicamento?	35 (34,65)
O consumo de álcool ou drogas já interferiu no uso do seu medicamento?	1 (0,99)
Você já deixou de usar seu medicamento para usar fitoterápicos?	0 (0)
Você sente-se desconfortável quando em contato com médicos, farmacêuticos e outros profissionais da área de saúde ou por estar dentro de um hospital?	5 (4,95)
Você acha que a equipe de saúde te trata de maneira ineficaz por não entender os seus hábitos culturais?	0 (0)
Você sente-se mal se outras pessoas te observam enquanto faz uso dos medicamentos?	2 (1,98)

Você acha que a equipe de saúde fala uma linguagem de fácil entendimento?	99 (98,02)
Você se sente à vontade para tirar dúvidas sobre o seu tratamento?	100 (99,01)

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

6 DISCUSSÃO

Este estudo permitiu traçar um quadro abrangente sobre os aspectos relacionados à adesão ao tratamento com infliximabe em uma coorte de mundo real, através da determinação da contribuição de fatores sociodemográficos, clínicos e farmacoterapêuticos. Não foram encontrados outros estudos na literatura sobre adesão ao infliximabe envolvendo, de forma ampla, pacientes com DIIM, nem estudos que comparem a adesão em diferentes patologias. A não adesão ao tratamento é um importante problema de saúde pública, bastante comum entre as doenças crônicas, com média de 50% nos países desenvolvidos e é ainda pior nos países em desenvolvimento (BRASIL, 2016). Em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, a não adesão ao tratamento com infliximabe está associada a maior morbidade e mortalidade, recaídas, perda de resposta e maiores custos com internação (CHAN *et al*, 2017). Estudo observacional prospectivo realizado no Brasil com pacientes com artrite psoriásica tratados com infliximabe concluiu que uma alta adesão ao tratamento implica em melhorias significativas nas medidas clínicas, de funcionalidade e qualidade de vida e está associada a menor atividade da doença (SOUZA, 2021).

No presente estudo, foi encontrada uma alta proporção de pacientes aderentes ao tratamento com infliximabe (91,04%), especialmente no grupo de doenças reumatológicas e/ou dermatológicas, no qual 100% dos pacientes foram classificados como aderentes. A definição de adesão e os métodos para calcular a taxa de adesão variam consideravelmente na literatura, dificultando a comparação com outros estudos. Uma revisão sistemática que avaliou a adesão ao tratamento com medicamentos biológicos na artrite reumatoide encontrou uma taxa de proporção de pacientes aderentes de 81% ao tratamento com infliximabe. Dos 52 estudos identificados por essa revisão, 73% foram baseados na Europa e 21% nos Estados Unidos (BLUM; KOO; DOSHI, 2011). Estudo observacional prospectivo

realizado no Brasil com pacientes com artrite psoriásica tratados com infliximabe utilizando o método PDC e com mesmo ponto de corte deste estudo (80%) encontrou uma taxa de adesão ao infliximabe de 90,1% em 21 pacientes avaliados (SOUZA, 2021). Um estudo de coorte retrospectivo relatou uma adesão de 70% à terapia biológica com infliximabe em pacientes com doença inflamatória intestinal. (WENTWORTH *et al.*, 2018). A taxa de adesão menor, quando comparada ao nosso estudo, pode ser justificada por diferenças metodológicas, visto que no estudo mencionado qualquer infusão perdida em dois anos foi categorizada como não adesão. Em uma revisão sistemática que avaliou adesão ao tratamento com infliximabe em pacientes com DII, encontrou-se uma prevalência de adesão de 82,6%, em geral, e 70,7% em pacientes tratados com infliximabe (LOPEZ *et al.*, 2013).

Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com doenças reumatológicas e/ou dermatológicas podem ter contribuído para que todos os pacientes deste grupo fossem classificados como aderentes. Considerando-se que se trata de um grupo com maior média de idade e maior proporção de indivíduos aposentados por invalidez, economicamente inativos, a maior conveniência no acesso ao tratamento pode ter contribuído para uma maior adesão. Estudo observacional realizado na França identificou como principal causa para não adesão ao tratamento com infliximabe restrições profissionais (MARTELLI *et al.*, 2017). A literatura sugere, ainda, que indivíduos mais jovens costumam apresentar menor adesão ao tratamento de doenças crônicas, inclusive na população brasileira (TAVARES *et al.*, 2016). Ao comparar o grupo de pacientes aderentes com o grupo de pacientes não aderentes, independentemente da doença de base, em nosso estudo, foram encontradas apenas associações fracas entre as variáveis estudadas e a adesão. Houve uma maior proporção de indivíduos casados, mais velhos, aposentados por invalidez, de nível superior e católicos no grupo dos pacientes classificados como aderentes ao tratamento.

Na literatura, não há concordância entre os estudos sobre fatores preditores de má adesão ao tratamento com infliximabe. Lopez *et al.* (2013) identificaram como fatores preditores de má adesão ao tratamento com infliximabe gênero feminino, tabagismo, restrições relacionadas ao tratamento e ansiedade. Em estudo realizado na China, por sua vez, gênero feminino foi identificado como fator preditor de boa adesão. Indivíduos do sexo feminino, casados e com maior conveniência de acesso

ao tratamento (tempo de deslocamento e espera no centro de infusão) apresentavam maior adesão (LI *et al*, 2023). Estudo retrospectivo de coorte realizado na Austrália identificou que indivíduos do sexo masculino, com menor duração da doença e com menor comparecimento às consultas foram associados a uma menor adesão (HAAR *et al*, 2021). De acordo com Oliboni e Castro (2018), a inexistência de um preditor consistente do comportamento de adesão é fruto da peculiaridade do contexto em que cada indivíduo vive. Apesar da dificuldade de generalização, a identificação destes fatores é fundamental para definir políticas e orientar práticas profissionais que atuem de modo a minimizar a interferência destes fatores na adesão e, conseqüentemente, no alcance dos objetivos terapêuticos.

A maioria dos pacientes avaliados estava em remissão ou em controle da atividade da doença de base e apresentavam boa capacidade funcional e índice de qualidade de vida. 94,06% dos pacientes não precisaram de hospitalização no último ano. A associação entre adesão ao tratamento com infliximabe e melhores desfechos clínicos e de qualidade de vida é observada em diversos estudos na literatura (CHAN *et al*, 2017; HAAR *et al*, 2021; IGLESIAS *et al*, 2021; SOUZA, 2021). Neste sentido, dois contextos podem ser possíveis neste estudo: que a alta adesão ao tratamento contribua para o controle da doença e de suas complicações, mas também que o adequado controle da doença e melhoria da qualidade de vida proporcionados pelo tratamento estimulem uma maior adesão ao tratamento. Estudo de base populacional realizado no Brasil com pacientes com doenças crônicas apontou que uma autopercepção de saúde ruim está fortemente associada à baixa adesão ao tratamento (TAVARES *et al*, 2016). No presente estudo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na atividade da doença e qualidade de vida entre pacientes aderentes e não aderentes. É válido ressaltar que estes desfechos foram avaliados de forma transversal, no ato de inclusão do paciente no estudo (após um ano de tratamento), não sendo possível avaliar a resposta ao tratamento, nem associar falhas de adesão a recidivas no período avaliado. Pacientes que cursaram com falha e modificaram o tratamento não foram incluídos neste estudo. Também não foi realizada avaliação endoscópica para avaliação de remissão. Estas limitações dificultam o estabelecimento de uma associação entre a alta adesão observada e resposta clínica.

Entre os pacientes avaliados, 10,89% já experimentaram alguma reação infusional. Este resultado é semelhante aos de demais estudos encontrados na

literatura, onde reações infusionais são relatadas em 5–23% dos pacientes com DII que participam de grandes ensaios clínicos randomizados envolvendo o infliximabe (LICHTENSTEIN, 2015). Em um estudo desenvolvido no Canadá com pacientes com doenças reumatológicas, 12,3% dos pacientes relataram pelo menos uma reação infusional (CHOQUETTE *et al*, 2015). Preocupações acerca dos efeitos dos medicamentos podem estar associadas com menor aceitação dos fármacos anti TNF- α , como o infliximabe (MORGAN *et al*, 2015). Entretanto, no presente estudo, todos os pacientes que experimentaram alguma reação infusional ao tratamento foram classificados como aderentes. Uma fraca associação foi identificada entre adesão e ocorrência de reações infusionais (RR=1,11). É válido considerar que os pacientes aderentes ao tratamento tiveram uma maior exposição à droga, o que pode contribuir para a ocorrência de reações infusionais. As reações foram leves a moderadas, possibilitando a reexposição do paciente ao medicamento usando protocolos específicos para prevenir e tratar essas reações, e não houve impacto na adesão no contexto avaliado. Apenas 1,98% dos pacientes do presente estudo relataram já ter adiado ou não realizado alguma administração do infliximabe por temer efeitos colaterais. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes no perfil de segurança quando comparados os grupos de pacientes com DIII e doenças reumatológicas e/ou dermatológicas, bem como entre os aderentes com os não aderentes. De forma semelhante, em estudo desenvolvido na China, experiência com eventos adversos não foi significativamente associada à adesão ao infliximabe (LI *et al*, 2023).

O tempo de tratamento com infliximabe foi consideravelmente maior no grupo de pacientes com doenças reumatológicas e/ou dermatológicas, com uma mediana de 120 meses. Em contraste, a mediana no grupo das doenças inflamatórias intestinais foi de 46 meses. Esta diferença pode ser justificada pelas peculiaridades na resposta ao tratamento em cada patologia. Apesar de termos, em nosso estudo, 86,15% dos pacientes com DII em tratamento com infliximabe em remissão da doença, dados da literatura demonstram que quase metade dos pacientes que experimentam melhora clínica perdem os efeitos do tratamento após o primeiro ano de tratamento, necessitando de mudança de tratamento ou otimização de dose (SANTOS *et al*, 2020). Um estudo de 20 anos que avaliou a persistência do tratamento a longo prazo com infliximabe em pacientes com doenças inflamatórias intestinais encontrou uma mediana de persistência de tratamento de apenas 19

meses. A falha ao tratamento foi a principal razão para interrupção (BLESL *et al*, 2021). Em contraste, em outro estudo com pacientes com psoríase foi observado um tempo médio de persistência do tratamento com infliximabe de 121,6 meses (ONSUN *et al*, 2023). É válido ressaltar que, no presente estudo, a persistência do tratamento não foi determinada, uma vez que todos os pacientes avaliados estavam em tratamento de manutenção, não tendo sido acompanhados até a suspensão do tratamento.

A principal motivação para não comparecimento na data programada foi dificuldade de deslocamento até o centro de infusão (28,18% das infusões atrasadas ou perdidas), localizado na capital do estado. A maioria dos pacientes participantes da pesquisa (70,30%) residiam fora do município de administração do medicamento, requerendo uma mediana de deslocamento de 287,29km, o que pode justificar a alta frequência desta motivação. Estudo realizado na China identificou que quanto maior o tempo gasto no centro de infusão e os custos despendidos pelo paciente, menor a adesão ao tratamento com infliximabe (LI *et al*, 2023). Considerando-se a extensão territorial do estado da Bahia, a descentralização estratégica da administração do medicamento para unidades em outras cidades poderia contribuir para uma maior comodidade e adesão dos pacientes ao tratamento, tornando-o acessível, inclusive, para pacientes que têm indicação do uso e não o fazem devido a esta barreira primária de acesso.

Em um estudo do Reino Unido que encontrou uma taxa de adesão ao infliximabe de 76,83%, a maioria (94,12%) dos pacientes que não cumpriram as infusões programadas citaram “inconvenientes” que dificultaram o comparecimento (DUNCAN *et al*, 2011). Estudo observacional realizado na França identificou como principal causa (44,9%) para não adesão ao tratamento com infliximabe restrições profissionais (MARTELLI *et al*, 2017). As características sociodemográficas da população, bem como as condições de acesso aos recursos de saúde no local de pesquisa são distintas e podem influenciar de sobremaneira nos resultados encontrados. Porém, em concordância com a literatura, observa-se que falhas de adesão não intencionais, como limitações de disponibilidade e de recursos são mais frequentes do que causas de não adesão intencionais (recusa por preferências ou crenças).

Além de custo, complexidade do esquema terapêutico e condição de acesso ao serviço de saúde, outros fatores relacionados ao tratamento podem influenciar na

adesão, como o relacionamento com a equipe de saúde. (TAVARES *et al*, 2016). Neste estudo, foi observado um bom grau de comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, que relataram utilização de linguagem de fácil entendimento e sentiram-se à vontade para tirar dúvidas. A observância de taxas maiores de adesão em medicamentos endovenosos, quando comparados a medicamentos orais para outras doenças crônicas, que gira em torno de 50%, pode ser justificada pela influência positiva da equipe de enfermagem, farmácia e médicos, que facilitam a adesão, fornecendo datas de infusão programadas e acompanhando e abordando preventivamente problemas de assiduidade (HAAR *et al*, 2021). Apenas 4,95% dos pacientes relataram sentir-se desconfortáveis no ambiente hospitalar ou em contato com os profissionais de saúde. É válido ressaltar que este estudo foi desenvolvido em um hospital universitário, unidade de referência em múltiplas especialidades, com equipe multiprofissional qualificada e comprometida com a formação de novos profissionais em consonância com as diretrizes do SUS, havendo, portanto, um ambiente favorável para práticas que contribuam para a adesão do paciente, como a cultura de segurança, monitorização contínua da efetividade e segurança do tratamento e acompanhamento farmacoterapêutico para resolução e prevenção de problemas relacionados a medicamentos.

O atraso na administração do infliximabe é uma questão clinicamente relevante a ser considerada. Num contexto de exposição insuficiente ao infliximabe ocasionado por atrasos na administração, a queda da concentração sérica é um fator preditivo para o desenvolvimento de anticorpos antiinfliximabe (BRANDSE *et al*, 2017). Atrasos na administração podem contribuir para desenvolvimento de imunogenicidade e aumento do risco de perda de resposta ao biológico ao longo do tempo. Apesar da alta proporção de pacientes aderentes identificada, a maioria dos pacientes (66,34%) teve ao menos uma infusão não realizada em data programada por falha de adesão ou razões clínicas. Entre as 801 administrações de infliximabe programadas analisadas, 20,23% não foram realizadas na data programada. Estudo de coorte prospectivo realizado no Canadá com 214 pacientes em uso de infliximabe durante dois anos encontrou uma taxa ainda maior: 92,1% dos pacientes realizaram pelo menos uma infusão de infliximabe atrasada (MA *et al*, 2015).

Há duas questões a serem consideradas: primeiro, em nosso estudo, 32,10% das infusões não realizadas em data programada foram reprogramadas por razões clínicas, visando garantia da segurança do paciente, principalmente devido à

ocorrência de processos infecciosos. Segundo, o ponto de corte de 80% adotado permite que o paciente, dentro de um ano, tenha até 73 dias de tratamento descobertos por falha de adesão e ainda assim ser considerado aderente, o que justifica uma alta proporção de pacientes aderentes, mesmo com uma proporção relevante de pacientes com ao menos uma infusão atrasada. É importante considerar que o ponto de corte foi adotado para facilitar comparação com estudos anteriores e por considerar um cenário de vida real. Ainda assim, a taxa média geral de adesão ao tratamento foi de 94%, e 51% dos pacientes obtiveram 100% de adesão durante um ano. A média de dias descobertos de tratamento durante o ano por falha de adesão foi de apenas 22,3 dias por paciente, demonstrando que, embora a maioria dos pacientes tenham atrasado ao menos uma infusão, o ponto de corte adotado não superestimou a adesão dos pacientes.

Este estudo possui algumas limitações. Quanto à validade externa, não é possível generalizar os resultados para pacientes em cenários diferentes do encontrado. Por se tratar de um estudo que inclui coleta de dados retrospectiva, e considerando que algumas variáveis foram coletadas através de questionário para o período recordatório do último ano, está sujeito ao viés de memória dos participantes. Outra limitação refere-se a viés de seleção. Pacientes que tiveram tratamento suspenso ou substituído no período por ocorrência de reação adversa grave ou falha de resposta não fizeram parte do estudo. Deste modo, os resultados positivos de controle da doença de base e de segurança do infliximabe refletem exclusivamente a realidade de pacientes que mantiveram uso medicamento. Mais estudos são necessários para determinar o impacto positivo da adesão ao tratamento em desfechos clínicos, como remissão da doença e melhoria da qualidade de vida, bem como seu impacto econômico.

7 CONCLUSÃO

Foi encontrada uma alta proporção de pacientes aderentes ao tratamento com infliximabe (91,04%), especialmente no grupo de doenças reumatológicas e/ou dermatológicas, no qual 100% dos pacientes foram classificados como aderentes. Considerando-se que se trata de um grupo com maior média de idade e maior proporção de indivíduos aposentados por invalidez, economicamente inativos, a maior conveniência no acesso ao tratamento pode ter contribuído para uma maior adesão. Indivíduos com doenças inflamatórias intestinais tiveram 39,1% mais risco de serem não aderentes ao tratamento que os demais pacientes. A maioria dos pacientes (66,34%) teve ao menos uma infusão não realizada em data programada por falha de adesão ou razões clínicas. 6,83% das infusões programadas no período avaliado foram suspensas e reprogramadas por razões clínicas, como vigência de processo infeccioso ou alteração laboratorial, no intuito de preservar a segurança do paciente. A principal motivação para falha de adesão foi dificuldade de deslocamento até o centro de infusão (28,18% das infusões atrasadas ou perdidas). Por se tratar de uma unidade de referência com atendimento multidisciplinar e monitorização contínua da efetividade, segurança e adesão ao tratamento, o acolhimento e bom grau de comunicação entre profissionais e pacientes podem ter contribuído para as altas taxas de adesão encontradas.

REFERÊNCIAS

- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. **JAMA**, v. 320, n. 13, p. 1360-1372, 2018.
- ANDERSEN, N.N.; JESS, T. Risk of infections associated with biological treatment in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v.20, n. 43, 2014.
- ANTONIO, J. R. *et al.* Infliximab in patients with psoriasis and other inflammatory diseases: evaluation of adverse events in the treatment of 168 patients. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 91, p. 306-310, 2016.
- ARANA-ARGAÉZ, V. E., *et al.* Diagnóstico y clasificación de la artritis reumatoide. **Reumatología Clínica**; v. 11, n. 4, p. 223-227, 2015.
- ARMSTRONG, W.; READ, C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. **JAMA**, v. 19, p. 1945-1960, 2020.
- ATZENI, F. *et al.* Potential target of infliximab in autoimmune and inflammatory diseases. **Autoimmunity Reviews**, v. 6, n. 8, p. 529-536, 2007.
- BAHIA (Estado). Secretaria de Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica. **Fluxo de Acesso a Medicamentos – Doença de Crohn** [internet]. Salvador, 2021. Disponível em: < <http://www.saude.ba.gov.br/patologia/doenca-de-crohn/>>. Acesso em 30 de dezembro de 2021.
- BARATTA, L.P. M. *et al.* Doença de Crohn–novas tecnologias. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 5, n. 5, p. 20784-20801, 2022.
- BLESL, A. *et al.* Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases : a 20-year real-world study . **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 54, n. 5, 2021.
- BLUM, M.A., KOO, D, DOSHI, J.A. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. **Clinical Therapeutics**, v. 33, n. 7, 2011.
- BRANDÃO L. C. G., *et al.* Prevalence and clinical features of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with spondyloarthritis: a systematic literature review. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 60, n. 6, 668-675, 2020.
- BRANDSE, J. F. *et al.* A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 23, n. 4, p. 650-660, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.554 de 30 de julho de 2013. **Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado**

da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Poder Executivo. Brasília, DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Síntese de evidências para políticas de saúde: adesão ao tratamento medicamentoso por pacientes portadores de doenças crônicas. **Brasília:** Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 14, de 28 de novembro de 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn.** 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf/view>

BRASIL. Portaria Conjunta Nº 25, de 22 de outubro de 2018. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante.** 2018. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20210428_pcdt-espondilite-ancilosante-1.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 5, de 16 de março de 2020. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil.** 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2020/PortariaConjunta_SCTIE_SAE_S_05_2020.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 18, de 14 de outubro de 2021. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase.** 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2019/PortariaConjunta18de14102021_PCDT_Psoriase.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 22, de 20 de dezembro de 2021. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa.** 2021b. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal-portaria-conjunta-22_2021_pcdt_retocolite-ulcerativa.pdf

BILSKI, J. *et al.* Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases. **Biomolecules.** v. 9, n. 12, 2019.

BUISSON, A. *et al.* The extra burden of infliximab infusions in inflammation bowel disease. **Inflammatory Bowel Disease,** v. 19, n. 11, p 2464-2467, 2013.

CHAN, W. *et al.* Medication adherence in inflammatory bowel disease. **Intestinal Reseach,** v.15, n. 4, p.434-445, 2017.

CHECKLEY, L. A. *et al.* Incidence and management of infusion reactions to infliximab in an alternate care setting. **Digestive Diseases and Sciences,** v. 64, p. 855-862, 2019.

CHOQUETTE, D. *et al.* Incidence and Management of Infusion Reactions to Infliximab in a Prospective Real-world Community Registry. **The Journal of Rheumatology,** v.42, n.7, p. 1105-1111, 2015.

COHEN, B.L.; SACHAR, D. B. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. **BMJ Clinical Research**, v.357, 2017.

CULLEN, G.; CHEIFETZ, A. S. Infusion reactions related to Infliximab therapy are not usually associated with drug discontinuation. **The Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 8, p. 1500-1502, 2012.

DA MOTA, L. M. H. *et al.* Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritides. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.55(3), p. 281-309, 2015

DUNCAN, J., *et al.* An audit of adherence to anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Journal**, v. 60, n. 1, 2011

IGLESIAS, F. R. *et al.* Lack of adherence to infliximab in inflammatory bowel disease patients contributes to loss of response in Crohn's disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v.15 , n. 1, 2021.

GEDIB. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil. **Diretriz sobre Retocolite Ulcerativa**. International Journal of Inflammatory Bowel Disease, v. 5, n.1, 2019.

GOUVEIA, E.B.; ELMANN, D., MORALES, M.S.A. Espondilite anquilosante e uveíte: revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n.5, p. 749-759, 2012.

GOMES, R.K.S. *et al.* Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 7, n.3, p. 204-209, 2017.

GRIFFITHS, C. E. M; BARKER, J. N. W. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. **The Lancet**, v. 370, n. 9583, p. 263-271, 2007.

HAAR, G.S., *et al.* Assessing adherence in infusion-based biological therapies in patients with inflammatory bowel disease . **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 8, p.1420-1425, 2021.

JANG, D.I. *et al.* The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. **International Journal of Molecular Sciences**, v22, n. 5, 2021.

KAMPA, K. C. *et al.* Importance of measuring levels of infliximab in patients treating inflammatory bowel disease in a Brazilian cohort. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 54, p. 333-337, 2017.

KIM, D.H.; CHEON, J.H. Pathogenesis of inflammatory bowel disease and recent advances in biologic therapies. **Immune Network**, v.17, n.1, p. 25-40, 2017.

KUEK, A.; HAZLEMAN, B.L.; OSTOR, A.J.K. Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. **Postgraduate medical journal**, v. 83, n. 978, p. 251-260, 2007.

LI, S. *et al.*, The impact of medication belief on adherence l'm infliximab in patients with Crohn's disease. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, n.14, 2023.

LICHTENSTEIN G.R. *et al.* Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n.2, p. 465-483, 2009.

LIMA-DELLAMORA, E. C. L. *et al.* Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: revisão crítica da literatura. **Cadernos de Saúde Pública**, v.33, n.3, 2017.

LIN, Y.; ANZAGHE, M.; SCHULKE, S. **Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis**. Cells; v. 9, n. 4, p. 880, 2020.

LITTLEJOHN, E.A.; MONRAD, S.U. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 45, n. 2, p. 237-255, 2018.

LOPEZ, A. *et al.* Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 19, n. 7, p. 1528–33, 2013.

MA, C. *et al.* Inflammatory bowel disease patients are frequently nonadherent to scheduled induction and maintenance infliximab therapy: a Canadian cohort study. **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 29, p. 309-314, 2015.

MAGRO, F.; PORTELA, F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. **Biodrugs**, v. 24, n.1, p. 3-14, 2010.

MARTELLI, L. *et al.* Adherence to infliximab therapy in inflammatory bowel disease patients in a real-life setting. **Journal of Digestive Diseases**, v. 8, n.10, p.566-573, 2017.

MAURO, D. *et al.* Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 7, p. 387-404, 2021.

MCINNES, I.B.; GRAVALLESE, E.M. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 10, p680-686, 2021.

MIGLIORE, A. *et al.* Indirect comparison of the effects of anti-TNF biological agents in patients with ankylosing spondylitis by means of a mixed treatment comparison performed on efficacy data from published randomised, controlled trials. **Journal of Medical Economics**, v. 3, p. 473-480, 2012.

MINOZZI, S. *et al.* Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. **Expert opinion on drug safety**, v. 15, n. 1, p. 11-34, 2016.

MORGAN, C. *et al.* The influence of behavioral and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics was. **Rheumatology (Oxford)**, v.54, n.10, p 1780-91, 2015.

OLIBONI, L. S.; DE CASTRO, M. S. Adesão à farmacoterapia, que universo é esse? uma revisão narrativa. **Clinical and Biomedical Research**, v. 38, n. 2, 2018.

ONSUN, N. *et al.* Comparison of Survival and Retention Rates between Infliximab and Adalimumab for Psoriasis: 10-Year Experience at a Single Tertiary Center. **Dermatology**, v. 239, n. 3, p355-61, 2023.

PERDRIGER, A. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. **Biologics: Targets and Therapy**, p. 183-191, 2009.

PRIETO-MERINO, D. *et al.* Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. **Journal of Pharmaceutical Policy Practice**, v. 14, n.1, 2021.

ROMITI, R.; CARVALHO, A. V. E. de; DUARTE, G. V. **Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 e Algoritmo de Tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 6, p. 778-781, 2021.

SAMPAIO-BARROS, P. D. *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 4, p. 319-333, 2013.

SANTOS, B.R. M., *et al.* Predictive factors for loss of response to anti-tnf in crohn's disease. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva**, v. 33, n. 3, 2020.

SANTOS, M. C. A. *et al.* Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com Doença de Crohn em uso de terapia biológica de um centro de referência em Salvador, Bahia. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.3, p. 489-502, 2021.

SCHETT, G.; MCINNES, I. B.; NEURATH, M. F. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. **New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 7, p. 628-639, 2021.

SCHLEICHER, S. M. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment and therapeutic update. **Clinics in podiatric medicine and surgery**, v. 33, n. 3, pág. 355-366, 2016.

SILVA, L. C. R.; ORTIGOSA, L. C. M.; BENARD, G. Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. **Immunotherapy**, v. 2, n. 6, p. 817-833, 2010.

SINGH, S. *et al.* Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta- analysis. **MayoClin**, v. 89, n. 12, p.1621-35, 2014.

SOUSA, D. M P. *et al.* Métodos indiretos para mensurar a adesão ao tratamento medicamentoso na hipertensão arterial: uma revisão integrativa da literatura. **Boletim Informativo Geum**, v.4, n.1, p.50-64, 2014.

SOUZA, T.T. *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 4, p 519-532, 2014.

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

SUBEDI, S. *et al.* Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 2491-2502, 2019.

TAVARES, N. U. L. *et al.* Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil. **Revista Saúde Pública**, v. 50, n. 2, 2016.

TKACZ, J. *et al.* Novel Adherence Measures for Infusible Therapeutic Agents Indicated for Rheumatoid Arthritis. **American Health & Drug Benefits**. v.8, n. 9, 2015.

TRAUTHMAN, S. C. *et al.* Methods for evaluation of therapeutic medication adherence adopted in Brazil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 26, n. 1, p. 11-26, 2014.

TRINDADE, M. *et al.* Terapia Biológica na Doença de Crohn: Quando iniciar? Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v, 17, n.1, p. 41-46, 2019.

VRIES, H. S. *et al.* Appropriate infliximab infusion dosage and monitoring: results of a panel meeting of rheumatologists, dermatologists and gastroenterologists. **British journal of clinical pharmacology**, v. 71, n. 1, p. 7-19, 2011.

WENTWORTH B. J. *et al.* Nonadherence to Biologic Therapies in Inflammatory Bowel Disease, **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 9, p. 2053–2061, 2018.

World Health Organization. (2003). **Adherence to long-term therapies: evidence for action**. World Health Organization. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>

ZHU, W. *et al.* **Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments**. Bone research, v. 7, n. 1, p. 22, 2019.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO

DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Nome:	Prontuário:
Data Nascimento:	Estado civil: <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Viúvo
Situação ocupacional: <input type="checkbox"/> Ocupado <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Aposentado por idade <input type="checkbox"/> Aposentado por invalidez <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> Estudante	
Município de residência: _____	Distância de Salvador (em km): _____
Meio de deslocamento para a unidade: <input type="checkbox"/> TFD <input type="checkbox"/> Carro próprio <input type="checkbox"/> Ônibus <input type="checkbox"/> Ônibus intermunicipal <input type="checkbox"/> Carro de aplicativo/Táxi <input type="checkbox"/> Outro: _____	
Idade:	Gênero: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Cor da Pele: <input type="checkbox"/> Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Outra
Renda familiar: _____ (em salários-mínimos)	
Número de pessoas que residem no mesmo local: _____	
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Sem escolaridade <input type="checkbox"/> Fundamental incompleto <input type="checkbox"/> Fundamental completo <input type="checkbox"/> Médio incompleto <input type="checkbox"/> Médio completo <input type="checkbox"/> Superior	
Religião: <input type="checkbox"/> Católica <input type="checkbox"/> Protestante/Evangélica <input type="checkbox"/> Espírita <input type="checkbox"/> Umbanda/Candomblé <input type="checkbox"/> Sem religião <input type="checkbox"/> Outra: _____	

2. Dados Clínicos

Peso	Kg / Altura	_____m → IMC_____
Hábitos de vida: Fumante? () Não () Sim () Já fumou Frequência: _____		
Bebe? () Não () Sim Frequência: _____ () Já bebeu		
Exercícios Físicos: () Não () Sim Frequência: _____		
CID:	Ano do diagnóstico:	
Tratamentos anteriores (sintéticos e biológicos): _____		
Hospitalizações no último ano: () Não () Sim		
Quantidade:	Dias internado:	Causa:
Cirurgias no último ano: () Não () Sim		
Quais? _____		
Comorbidades concomitantes (assinalar as comorbidades e/ou déficits presentes):		
() Dislipidemia	() Hipertensão Arterial Sistêmica	() Diabetes
() Osteoporose	() Angina ou doença cardíaca	() Câncer

<input type="checkbox"/> Asma	<input type="checkbox"/> Infarto agudo do miocárdio	<input type="checkbox"/> Doença renal
<input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="checkbox"/> Anemia	<input type="checkbox"/> Doença hepática
<input type="checkbox"/> Hipotireoidismo <input type="checkbox"/> Outras comorbidades:		

3. FARMACOTERAPIA ATUAL

Medicamentos prescritos	Posologia
Infliximabe	

Início do tratamento com infliximabe:

Aumento de dose de Infliximabe? ☐ Sim ☐ Não

Redução de intervalo do Infliximabe? ☐ Sim ☐ Não

Utilização de medicamentos não prescritos (AINES, corticóides, homeopático, fitoterápico, caseiro etc.?)

☐ não ☐ sim → quais

Uso de Medicamentos não-prescritos	Indicação

5. SEGURANÇA:

Tempo de infusão (em horas):

Ocorrência de reações infusionais ao medicamento: ☐ Sim ☐ Não

Qual? _____

Necessidade de uso de medicamentos pré infusão: ☐ Sim ☐ Não

Quais:

O paciente apresentou, no último ano, alguma das ocorrências descritas abaixo)?

☐ Nenhuma ☐ Infecção de trato respiratório ☐ Infecção de trato urinário ☐ Infecção de pele ☐ Infecção parasitária ☐ Outro processo infeccioso: _____

Alterações laboratoriais:

☐ Nenhuma ☐ Alteração enzimas hepáticas ☐ Plaquetopenia ☐ PFF positivo
☐ Pancitopenia ☐ Neutropenia ☐ Outra alteração laboratorial:

Percepção do paciente de eventos adversos:

O senhor apresentou, no último ano, algum dos eventos adversos citados relacionados a seu medicamento?

☐ Nenhum ☐ Cefaleia ☐ Prurido ☐ Descamação de Pele ☐ Manchas avermelhadas em Pele ☐ Tontura ☐ Fadiga ☐ Sudorese ☐ Calafrios ☐ Edema ☐ Aumento da pressão arterial ☐ Hematomas ☐ Insônia ☐ Sonolência ☐ Palpitação
☐ Outro: _____

6. ADESÃO AO TRATAMENTO

Infusão	Data programada	Data realizada	Período sem cobertura em dias
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

Motivação (Identificar com o número da infusão):

() Recusa () Esquecimento () Problemas familiares/pessoais
 () Problemas financeiros () Problemas com o deslocamento para a unidade
 () Incapacidade Física

- () Compromisso de saúde na mesma data () Trabalho/estudo () Outro compromisso () Não realizou exames necessários/ sem acompanhamento
- () Identificou por conta própria sintomas infecciosos () Diagnóstico de infecção em outra unidade
- () Outros: VACINA COVID
- () Infusão adiada por ajuste de agenda (feriados, imprevistos)
- () Infusão suspensa após avaliação médica:

Número de infusões realizadas na data programada:

Número de infusões realizadas com atraso:

Número de infusões perdidas:

Número de infusões suspensas após avaliação médica (contraindicação momentânea por alterações no estado de saúde do paciente):

Número de infusões desmarcadas pelo paciente por conta própria devido à autopercepção de sintomas infecciosos/diagnóstico em outra unidade:

Taxa de adesão geral do paciente por PDC:

- () Aderente () Não aderente

QUESTIONÁRIO DE ADESÃO:

Você acha que a administração do seu medicamento interfere muito no seu trabalho ou outras atividades em sua vida? () Sim () Não

Você já precisou perder algum compromisso importante por causa da administração do medicamento? () Sim () Não

Você tem alguém que possa te auxiliar no seu tratamento, algum membro da família, amigo, parceiro(a)? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por alguma incapacidade física? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por questões financeiras? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por dificuldade de deslocamento até a unidade de saúde? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por estar sentindo-se bem ou assintomático? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por ter se esquecido da data programada? ()

Sim () Não

Você teme que os seus medicamentos causem efeitos colaterais ruins? () Sim () Não

Você já deixou de fazer uso do medicamento por temer efeitos colaterais? () Sim () Não

Você se opõe a usar seu medicamento por questões filosóficas, religiosas ou espirituais? () Sim () Não

Você acha que seu estado emocional se altera quando pensa em seu medicamento? () Sim () Não

O consumo de álcool ou drogas já interferiu no uso do seu medicamento? () Sim () Não

Você já deixou de usar seu medicamento para usar fitoterápicos? () Sim () Não

Você sente-se desconfortável quando em contato com médicos, farmacêuticos e outros profissionais da área de saúde ou por estar dentro de um hospital? () Sim () Não

Você acha que a equipe de saúde te trata de maneira ineficaz por não entender os seus hábitos culturais? () Sim () Não

Você sente-se mal se outras pessoas te observam enquanto faz uso dos medicamentos? () Sim () Não

Você acha que a equipe de saúde fala uma linguagem de fácil entendimento? () Sim () Não

Você se sente à vontade para tirar dúvidas sobre o seu tratamento? () Sim () Não

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: AVALIAÇÃO DO USO DE IMUNOBIOLOGICOS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM POLO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR- BAHIA

Pesquisador Responsável: Pablo de Moura Santos

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Os objetivos do estudo são: Avaliar a utilização de imunobiológicos para o tratamento de doenças autoimunes em um Polo de Infusão de um Hospital Universitário em Salvador-BA; Caracterizar o perfil sócio demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes; Avaliar o impacto do tratamento com imunobiológicos na qualidade de vida dos pacientes; Descrever os principais problemas relacionados a medicamentos (PRM) associados ao uso de imunobiológicos; Identificar a frequência de eventos adversos nos pacientes submetidos a tratamento com imunobiológicos; Relacionar as trocas entre imunobiológicos e as principais causas.

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 6 (seis) anos.

A sua participação no estudo ocorrerá através de entrevistas estruturadas durante as suas visitas ao Polo de infusão.

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 800 indivíduos.

Este estudo será realizado no Polo de Infusão de Imunobiológicos do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque está em uso de medicamentos imunobiológico no Polo de Infusão do HUPES é regularmente cadastrado no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se seu tratamento for disponibilizado por ação judicial ou como caso especial; se for transferido para outra unidade de referência ou se abandonar o tratamento por mais de um ano.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, será realizada uma entrevista no ato de dispensação, aplicação ou infusão do seu medicamento, durante atendimento farmacêutico de rotina, onde o (a) senhor (a) responderá questionário de avaliação quanto a variáveis acerca da sua doença e seu tratamento e o impacto do tratamento na qualidade de vida. Após

6 meses e 1 ano de tratamento, o(a) senhor (a) terá de comparecer ao serviço para aplicação de novo questionário, com variáveis que avaliam a resposta ao tratamento , visto que estes intervalos de tempo são suficientes para a avaliação da resposta, de acordo com as linhas de cuidados definidas pelo Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

O (a) senhor (a) não será submetido a nenhum tipo de intervenção ou experimentação, tampouco terá seu tratamento alterado em função da pesquisa. O risco associado, portanto, é mínimo, podendo envolver constrangimento. Contudo, a entrevista será realizada em sala reservada e garantimos a confidencialidade dos dados coletados.

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. A avaliação do uso de Imunobiológicos em pacientes com doenças autoimunes proporcionará um levantamento de dados sobre o perfil sócio demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes, assim como o perfil de utilização dos medicamentos sob a perspectiva de indicação, efetividade, segurança e adesão ao tratamento. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este poderão proporcionar subsídios para a tomada de decisão no âmbito do SUS e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento tão pouco alterará a relação da equipe com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações serão analisadas em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Devo Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são Pablo de Moura Santos, Lindemberg Assunção Costa, Priscila Moreira Lauton, Maria Carmélia Almeida, Aramis Tupinã Alcântara de Moreira, Alline Mikaelle Nunes

Wildemberg Brauer, Leonardo Augusto Kister de Toledo. que poderão ser encontrados no endereço: Polo de Infusão de Imunobiológicos do Hospital Universitário Professor Edgard Santos ou nos respectivos telefones: (71) 3283-8256 e (71) 999222054.

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar:

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL: PABLO DE MOURA SANTOS

ENDEREÇO: RUA AUGUSTO VIANA, S/N. HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS. SETOR DE FARMÁCIA.

ANDAR: 1º SUBSOLO

HORÁRIOS DE ATENDIMENTO: 8H ÀS 13H

SALVADOR (BA) - CEP: 41160-000

FONE: (71) 3283-8085 / E-MAIL: PABLOMOURA@UFBA.BR

CEP/HUPES- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS- UFBA

SALVADOR (BA) - CEP: 4011060

FONE: (71) 3283-8043 / E-MAIL: cep.hupes@gmail.com

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado **PROGRAMA DE AVALIAÇÃO DO USO DE IMUNOBIOLÓGICOS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM CENTRO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR- BAHIA.**

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais. Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuário médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Eu receberei uma via desse documento assinado por mim e pelos responsáveis por esta pesquisa, para minha guarda.

_____ Nome do Participante de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina	_____ Data
_____ Assinatura do Participante de Pesquisa	_____ Data
_____ Nome do Representante Legal do Participante de Pesquisa	_____ Data
_____ Assinatura do Representante Legal do Participante de Pesquisa	_____ Data
_____ Nome do Pesquisador Principal	_____ Data
_____ Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal	_____ Data

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PROGRAMA DE AVALIAÇÃO DO USO DE IMUNOBIOLOGICOS EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM CENTRO DE INFUSÃO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SALVADOR- BAHIA.

Pesquisador: Pablo de Moura Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89660418.8.0000.0049

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
INSTITUTO NACIONAL DE ASSISTENCIA FARMACEUTICA E
FARMACOECONOMIA-INAFF

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.702.265

Apresentação do Projeto:

Nas últimas décadas, o uso de medicamentos biológicos (imunobiológicos) vem ganhando destaque para o tratamento de doenças autoimunes, especialmente as reumatológicas. O Ministério da Saúde brasileiro fornece estes medicamentos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) baseados em linhas de cuidados instituídas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Considerando que os imunobiológicos são medicamentos inovadores recentemente incorporados e disponibilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), de alto impacto financeiro e que requer adequado monitoramento, este estudo propõe avaliar a utilização de imunobiológicos para o tratamento de doenças autoimunes em um Hospital Universitário da cidade de Salvador-BA, através de uma coorte prospectiva com abordagem quantitativa e qualitativa e coleta de dados retrospectiva, no qual serão avaliados aspectos relacionados à efetividade, segurança e adesão ao tratamento de pacientes em uso de imunobiológicos regularmente cadastrados no CEAF. Os pacientes habilitados a participar desta coorte são portadores de patologias: Síndrome de Felty (CID M05.0), artrite reumatoide com comprometimento de outro órgãos e sistemas (CID M05.3), Outras artrites reumatoides soro-positivas (M05.8), Artrite reumatoide soro-negativa (CID M06.0), Outras reumatoides especificadas (M06.8), Artropatia psoriásica interfalangiana distal (CID M07.0) , Outras artropatias

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

**UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA**



Continuação do Parecer: 2.702.265

Benefícios:

Este estudo pode trazer uma maior compreensão acerca da utilização de medicamentos biológicos (imunobiológicos) no tratamento de doenças crônicas e, posteriormente, pode servir como subsídio para melhorias na assistência prestada ao paciente no âmbito do SUS, na busca por uma melhor qualidade de vida do paciente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados utilizados nesse estudo serão provenientes de revisão de prontuário armazenados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), registros de dispensação dos medicamentos arquivados no Centro de Infusão e aplicação de questionário de avaliação ao paciente em uma primeira visita (Apêndice I) durante a anamnese e evolução farmacêutica que precede a administração, dispensação ou infusão do medicamento. Posteriormente, será aplicado um novo questionário em mais duas visitas (Apêndice II), após 6 meses e 1 ano de tratamento para avaliação da efetividade, adesão ao tratamento, visto que este intervalo de tempo é suficiente para avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológicos, conforme linhas de cuidados definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Outras análises serão realizadas ao longo de 6 anos, tempo este estimado para o desenvolvimento da coorte, como avaliação de segurança do tratamento, análises farmacoeconômicas e impacto da qualidade de vida. A partir dos questionários serão avaliados dados que caracterizem o perfil populacional (gênero, idade), condição patológica (diagnóstico, tempo de diagnóstico, gravidade da doença, presença de comorbidades) e tratamento (tempo de tratamento, história medicamentosa, problemas relacionados a medicamentos, motivos para troca de terapia, reações adversas experimentadas, exames laboratoriais ou avaliações clínicas sobre respostas terapêuticas).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos foram apresentados.

Recomendações:

Elaborar os Relatórios e promover a devolutiva dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendidos os princípios éticos e bioéticos, conforme discutido em plenária do CEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

**UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA**



Continuação do Parecer: 2.702.265

Esclarecido, na íntegra, completamente assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.

Situação: Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1093928.pdf	15/05/2018 12:20:58		Aceito
Outros	Priscila_Moreira_Cerqueira_Oliveira.pdf	15/05/2018 12:17:58	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Pablo_de_Moura_Santos.pdf	15/05/2018 12:17:44	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Maria_Carmelia_Almeida_Neta.pdf	15/05/2018 12:17:28	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Marcela_Miranda_Salles.pdf	15/05/2018 12:17:11	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Lindemberg_Assuncao_Costa.pdf	15/05/2018 12:14:35	Pablo de Moura Santos	Aceito

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

**UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA**



Continuação do Parecer: 2.702.265

Outros	Leonardo_Augusto_Kister_de_Toledo.pdf	15/05/2018 12:14:19	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Charleston_Ribeiro_Pinto.pdf	15/05/2018 12:13:51	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Aramis_Tupina_Alcantara_de_Moreira.pdf	15/05/2018 12:13:24	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Aline_Mikaele_Nunes_Wildemberg_Brauer.pdf	15/05/2018 12:12:21	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	EQUIPE_DETALHADA.pdf	15/05/2018 12:11:51	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_UTILIZACAO_DE_DADOS_EM_PRONTUARIOS.pdf	15/05/2018 12:11:25	Pablo de Moura Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_de_Consentimento_Livre_e_Escelarecido.pdf	15/05/2018 12:09:54	Pablo de Moura Santos	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_DE_COMPROMISSO_DO_PESQUISADOR_RESPONSAVEL.pdf	15/05/2018 12:09:25	Pablo de Moura Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_SETOR_DE_FARMACIA.pdf	15/05/2018 12:08:51	Pablo de Moura Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_DO_SAME.pdf	15/05/2018 12:08:24	Pablo de Moura Santos	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_DE_ANUENCIA_CENTRO_DE_INFUSAO.pdf	15/05/2018 12:08:07	Pablo de Moura Santos	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DE_PESQUISA_EM_PORTUGUES_ORCAMENTO_CRONOGRAMA.pdf	15/05/2018 12:06:25	Pablo de Moura Santos	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_a_Coordenadora.pdf	15/05/2018 12:05:20	Pablo de Moura Santos	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	15/05/2018 11:55:39	Pablo de Moura Santos	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

UFBA - HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PROF.
EDGARD SANTOS DA



Continuação do Parecer: 2.702.265

SALVADOR, 08 de Junho de 2018

Assinado por:
NEY CRISTIAN AMARAL BOA SORTE
(Coordenador)

Endereço: Rua Augusto Viana, s/nº - 1º Andar

Bairro: Canela

CEP: 40.110-060

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3283-8043

Fax: (71)3283-8140

E-mail: cep.hupes@gmail.com

ANEXO B - BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX – BASDAI (VALIDADO EM PORTUGUÊS)

BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS ACTIVITY INDEX - BASDAI (versão validada para o Português)

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

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

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

0-----10 cm
Nenhum Intenso

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

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

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

ANEXO C – HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE MODIFICADO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE - HAQS (VALIDADO EM PORTUGUÊS)

	Sem Dificuldade 0	Com alguma Dificuldade 1	Com muita dificuldade 2	Incapaz de fazer 3
1.Vestir-se inclusive amarrar os cordões do sapato?				
2.Lavar sua cabeça e cabelos?				
3.Levantar-se de 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 5 degraus?				
10.Lavar e secar o corpo?				
11.Tomar banho de chuveiro?				
12.Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13.Levantar-se e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?				
14.Curvar-se para pegar as suas roupas no chão?				
15.Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16.Abrir potes e vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17.Abrir e fechar torneiras?				
18.Fazer compras na redondeza onde mora?				
19.Entrar e sair do ônibus?				
20.Realizar tarefas, tais como, usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				
21.Carregar pacotes pesados?				
22.Permanecer sentado por longos períodos?				
23.Trabalhar numa mesa ou numa escrivaninha?				
24.Olhar pelo retrovisor do carro ou pela janela do ônibus enquanto sentado?				
25.Dar marcha a ré ou virar a cabeça para olhar alguém atrás?				

ANEXO D - HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE - HAQ (VALIDADO EM PORTUGUÊS)

HAQ		0	1	2	3
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?				

0	Sem dificuldade
1	Com alguma dificuldade
2	Com muita dificuldade
3	Incapaz de fazer

Avaliação dos Escores do HAQ:

média aritmética dos maiores escores de cada componente

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).	Perguntas 1 e 2.	
Componente 2 (levantar-se).	Perguntas 3 e 4.	
Componente 3 (alimentar-se).	Perguntas 5, 6 e 7.	
Componente 4 (caminhar).	Perguntas 8 e 9.	
Componente 5 (higiene pessoal).	Perguntas 10, 11 e 12.	
Componente 6 (alcançar objetos).	Perguntas 13 e 14.	
Componente 7 (apreender objetos).	Perguntas 15, 16 e 17.	
Componente 8 (outras atividades).	Perguntas 18, 19 e 20.	

A fórmula do HAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

ANEXO E - DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX - DLQI (VALIDADO EM PORTUGUÊS)

O objetivo deste questionário é medir o quanto seu problema de pele afetou sua vida NO DECORRER DA ÚLTIMA SEMANA. Marque com um X a melhor resposta para cada pergunta.

1. Na última semana, quanto sua pele coçou, esteve sensível, dolorida ou ardida?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada
2. Na última semana, você ficou com vergonha ou se preocupou com sua aparência por causa de sua pele?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada
3. Na última semana, quanto sua pele interferiu nas suas compras ou nas suas atividades dentro e fora de casa?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
4. Na última semana, quanto sua pele influenciou na escolha das roupas que você vestiu?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
5. Na última semana, quanto sua pele afetou as atividades sociais ou de lazer?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
6. Na última semana, quanto sua pele atrapalhou a prática de esportes?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
7. Na última semana, sua pele o impediu de trabalhar ou ir à escola?
Sim Não Não relevante
- Caso sua resposta seja NÃO, na última semana quanto sua pele lhe causou problemas no trabalho ou na escola?
Muito Um pouco Nada
8. Na última semana, quanto sua pele lhe causou problemas com seu parceiro ou amigos mais próximos e parentes?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
9. Na última semana, quanto seu problema de pele lhe causou dificuldades sexuais?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante
10. Na última semana, quanto o seu tratamento para a pele foi um problema deixando sua casa desorganizada ou tomando muito o seu tempo?
Muitíssimo Muito Um pouco Nada Não relevante

ANEXO F – ÍNDICE DE HARVEY BRADSHAW – IHB (VALIDADO EM PORTUGUÊS)

VARIÁVEL	DESCRIÇÃO	ESCORE
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: <ul style="list-style-type: none"> • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fistula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5