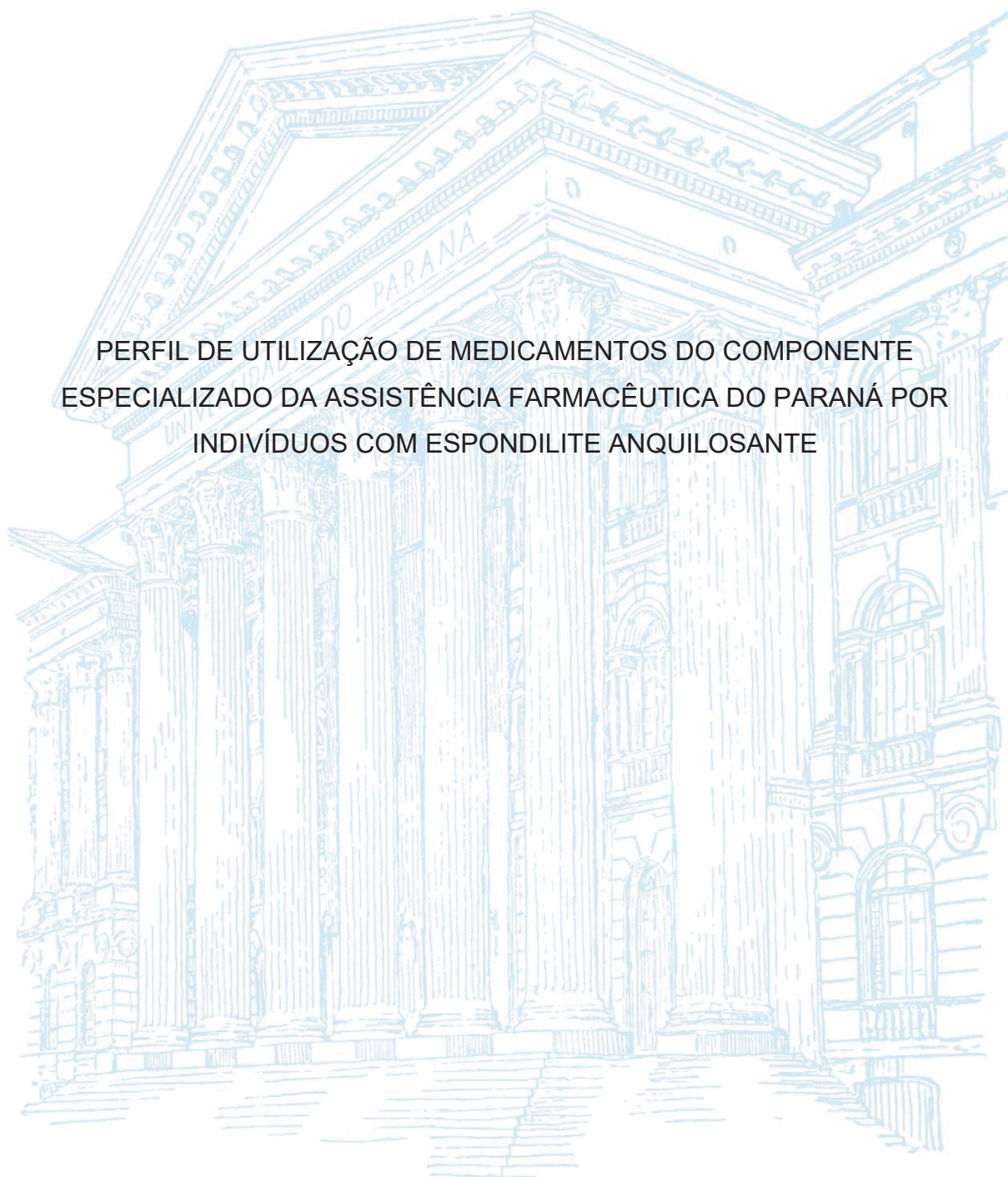


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUÍS GUSTAVO PEDROSO CORRÊA

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO COMPONENTE
ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARANÁ POR
INDIVÍDUOS COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE



CURITIBA

2021

LUÍS GUSTAVO PEDROSO CORRÊA

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO COMPONENTE
ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARANÁ POR
INDIVÍDUOS COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Dissertação de Mestrado apresentada ao
programa de Pós-Graduação em Assistência
Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal do Paraná, como requisito
parcial à obtenção do título de Mestre em
Assistência Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-
Llimós

CURITIBA

2021

Corrêa, Luís Gustavo Pedroso

Perfil de utilização de medicamentos do componente especializado da Assistência Farmacêutica do Paraná por indivíduos com espondilite anquilosante [recurso eletrônico] / Luís Gustavo Pedroso Corrêa – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernández-Llímós

1. Medicamentos. 2. Espondilite anquilosante. 3. Prevalência. 4. Epidemiologia. I. Pontarolo, Roberto. II. Fernández-Llímós, Fernando. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1

TERMO DE APROVAÇÃO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **LUIS GUSTAVO PEDROSO CORRÊA**, intitulada: **PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARANÁ POR INDIVÍDUOS COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE**, sob orientação do Prof. Dr. ROBERTO PONTAROLO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica
20/09/2021 20:54:21.0
ROBERTO PONTAROLO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
04/10/2021 22:07:47.0
ANA CAROLINA MELCHIORI
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
20/09/2021 18:55:20.0
HELENA HIEMISCH LOBO BORBA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
23/09/2021 10:54:07.0
SUZANE VIRTUOSO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

RUA PADRE CAMARGO 280 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80000-000 - Tel: (41) 3360-4076 - E-mail: pgasfar@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SICA-UFPR, com a seguinte identificação única: 110618

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.pgpg.ufpr.br/siga/validante/autenticacaoassinatura.jsp>
e insira o código 110618

Aos meus pais, minha esposa e meus filhos.

AGRADECIMENTO

Agradeço à Deus, por me guiar em todos os momentos.

A minha mãe Eunice Fogaça Pedroso Corrêa e meu pai José Nevito Corrêa, por sempre me incentivarem na busca da minha educação e todo amor e carinho.

À minha família, em especial a minha esposa Caroline Centenaro Corrêa pelo apoio e companheirismo em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Roberto Pontarolo, por acreditar no meu potencial para execução deste trabalho e a paciência para me direcionar nas atividades a serem cumpridas.

Ao meu coorientador, Dr. Fernando Fernandes-Llimós, por auxiliar na construção do tema deste trabalho e por toda contribuição com seus conhecimentos na área.

As minhas colegas da Coordenação de Assistência Farmacêutica, Deise Regina Sprada Pontarolli, pela contribuição da sua vivência na assistência farmacêutica no Paraná e, Paula Silvia Rossignoli, por toda orientação e contribuição para o bom andamento deste trabalho.

A todos os meus colegas das farmácias especiais do Paraná, responsáveis pelo trabalho fruto da geração dos dados aqui analisados, em especial a equipe da farmácia especial da 2ª regional de saúde de Curitiba a qual muito me orgulho em fazer parte.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é se não uma gota de
água no mar. Mas o mar lhe seria menor se lhe faltasse uma gota. ”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune e faz parte de um grupo conhecido como espondiloartrite (EpA). Tem início através de dor lombar insidiosa na região inferior das costas e nádegas e sua progressão pode culminar em junções das vertebbras e articulações periféricas incapacitando o indivíduo. No Brasil, o tratamento para EA normalmente envolve abordagem com medicamentos fornecidos através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Nesse sentido, o estudo de utilização de medicamentos é relevante, pois proporciona informações técnicas que podem auxiliar na tomada de decisão no setor social, econômico e político, contribuindo com alocação de recursos e garantia do acesso aos medicamentos. Este é um estudo observacional descritivo retrospectivo, de utilização de medicamentos, por pacientes com EA, do CEAF do Paraná, avaliando o período de 2007 a 2020 levando em consideração variações demográficas e temporais. A prevalência da EA no CEAF do estado do Paraná apresentou crescimento significativo a partir de 2010, quando comparado aos anos anteriores, alcançando 2,70 por 10.000 habitantes em 2020, fato com possível correlação a mudanças regulatórias, perspectivas diagnósticas e acesso a medicamentos. Com o passar dos anos analisados houve uma inversão no consumo de medicamentos, passando de um predomínio de utilização de medicamentos sintéticos em 2007 (sulfassalazina (100%) e metotrexato 2,5 mg (18%)) para medicamentos biológicos, tendo o adalimumabe (40,73%) a maior taxa de utilização em 2020. Estabelecer uma visão detalhada da utilização de medicamentos para EA no Paraná possibilita-se aos gestores de saúde uma percepção de tendências de consumo, bem como análises comparadas entre regiões com similaridades populacionais, auxiliando na definição de investimentos que precisam ser feitos e melhorando a alocação de recursos.

Palavras-chave: espondilite anquilosante; prevalência; estudo de utilização de medicamentos; epidemiologia.

ABSTRACT

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of an autoimmune nature and is part of a group known as spondyloarthritis (SpA). It begins with insidious low back pain in the lower back and buttocks, and its progression can culminate in joints of the vertebrae and peripheral joints disabling the individual. In Brazil, the treatment for AS usually involves an approach with medications provided through the Specialized Pharmaceutical Assistance Component (SPAC) by Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (CPTG). In this sense, the study of medication utilization is relevant, because it provides technical information that can assist in decision making in the social, economic, and political sectors, contributing to resource allocation and ensuring access to medicines. This is a retrospective descriptive observational study of medication use by patients with AS, from the SPAC of Paraná, evaluating the period from 2007 to 2020 taking into account demographic and temporal variations. The prevalence of AS in the SPAC of Paraná showed significant growth from 2010, when compared to previous years, reaching 2.70 per 10,000 inhabitants in 2020, a fact with possible correlation to regulatory changes, diagnostic perspectives and access to medicines. Over the years analyzed there was a reversal in the consumption of medicines, going from a predominance of synthetic medicines use in 2007 (sulfasalazine (100%) and methotrexate 2.5 mg (18%)) to biological medicines, with adalimumab (40.73%) having the highest rate of use in 2020. Establishing a detailed view of the use of medicines for AS in Paraná enables health managers to have insight into consumption trends, as well as comparative analyses between regions with similar population similarities, helping to define investments that need to be made and improving resource allocation.

Keywords: ankylosing spondylitis; prevalence; drug utilization study; epidemiology

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESPONDILITE ANQUILOSANTE AVANÇADA	21
FIGURA 2 - ALTERAÇÕES NA COLUNA LOMBAR EM ESPONDILITE ANQUILOSANTE. A) CANTOS BRILHANTES E EROSÕES B) SINDESMÓFITOS INICIAIS C) FUSÃO ESPINHAL OU ANQUILOSE	24
FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE – MANIFESTAÇÃO AXIAL.....	33
FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE – MANIFESTAÇÃO PERIFÉRICA	34
FIGURA 5 - MACRORREGIONAIS E REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ	41
FIGURA 6 - LINHA DO TEMPO DE MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE ATIVIDADE DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE	48

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARANÁ	49
GRÁFICO 2 - EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA PREVALÊNCIA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO ESTADO DO PARANÁ ...	50
GRÁFICO 3 - PREVALÊNCIA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR MACRORREGIÃO	50
GRÁFICO 4 - PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR 10.000 HABITANTES NOS ANOS DE 2007 E 2020 POR REGIONAL DE SAÚDE	51
GRÁFICO 5 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ	53
GRÁFICO 6 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE	54
GRÁFICO 7 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NORTE	55
GRÁFICO 8 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE	56
GRÁFICO 9 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE	57
GRÁFICO 10 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ	58
GRÁFICO 11 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE	58

GRÁFICO 12 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NORTE	59
GRÁFICO 13 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE	60
GRÁFICO 14 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE	61
GRÁFICO 15 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ	62
GRÁFICO 16 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE	63
GRÁFICO 17 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NORTE	64
GRÁFICO 18 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE	65
GRÁFICO 19 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE	66
GRÁFICO 20 - IMUNOSSUPRESSORES VINCULADOS A CID-10 DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE NÃO CONTEMPLADOS NO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS NO PARANÁ	66

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO MODIFICADOS DE NOVA YORK PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	25
QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ASAS PARA ESPONDILOARTRITES AXIAIS	26
QUADRO 3 - ÍNDICE DE AVALIAÇÃO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE	27
QUADRO 4 - BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY INDEX (BASDAI) – versão validada para o Português	28
QUADRO 5 - ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDAS).....	29
QUADRO 6 - LINHA DO TEMPO DE MEDICAMENTOS VINCULADOS A ESPONDILITE ANQUILOSANTE	46
QUADRO 7 - CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR CLASSE TERAPÊUTICA	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE	–	Anti-inflamatórios não esteroidais
APAC	–	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/Custo
ASAS	–	<i>Assessment of Spondyloarthritis Intenational Society</i>
ASDAS	–	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ATC	–	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BASDAI	–	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	–	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BAS-G	–	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Global Score</i>
BASMI	–	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BASRI	–	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index</i>
CBAF	–	Componente Básico da Assistência Farmacêutica
CEAF	–	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CELEPAR	–	Tecnologia da Informação e Comunicação do Paraná
CEMEPAR	–	Centro de Medicamentos do Paraná
CESAF	–	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CID	–	Classificação Internacional de Doenças
CMDE	–	Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional
COX-2	–	Ciclo-oxigenase-2
DAF	–	Departamento de Assistência Farmacêutica
DDD	–	Dose Diária Definida
EA	–	Espondilite Anquilosante
EpA	–	Espondiloartrite
EUM	–	Estudo de Utilização de Medicamentos
HLA	–	Antígeno Leucocitário Humano
IL	–	Interleucina
MMCDb	–	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos
MMCDs	–	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos
MS	–	Ministério da Saúde
OMS	–	Organização Mundial da Saúde

PCDT	–	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PCR	–	Proteína C Reativa
RENAME	–	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RM	–	Ressonância Magnética
SCTIE	–	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SESA	–	Secretaria de Saúde do Estado
Sismedex	–	Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais
SUS	–	Sistema Único de Saúde
TNF	–	Fator de Necrose Tumoral
VHS	–	Volume de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS.....	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1 ESPONDILITE ANQUILOSANTE	20
3.1.1 Manifestações clínicas	20
3.1.2 Diagnóstico	22
3.1.3 Critérios de diagnóstico.....	24
3.1.4 Índice de avaliação de pacientes com espondilite anquilosante	26
3.1.5 Tratamento.....	29
3.2 ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS (EUM)	34
3.2.1 Métodos de estudo de utilização de medicamentos.....	36
3.2.2 Sistema de classificação de medicamentos.....	37
3.3 COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	38
3.4 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ.....	40
4 MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 DELINEAMENTO	43
4.2 LEVANTAMENTO DE PCDT	43
4.3 POPULAÇÃO-ALVO.....	43
4.4 VARIÁVEIS.....	43
4.5 INSTRUMENTO	43
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	45
5 RESULTADOS.....	45

5.1 HISTÓRICO DOS MEDICAMENTOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO CEAF	45
5.2 PERFIL DOS PACIENTES TRATADOS COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	48
5.3 PREVALÊNCIA DO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ.....	49
5.4 DETERMINAÇÃO DE CLASSES TERAPÊUTICAS	51
5.5 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS	52
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS.....	77
ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA.....	87

1 INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é a doença com maior predomínio em um grupo de doenças reumáticas correlacionadas denominado espondiloartrite (EpA). Pertencem a este grupo a EA, artrite psoriásica, artrite reativa, artrite associada a doenças inflamatórias intestinais, espondiloartrite indiferenciada e espondiloartrite juvenil, sendo doenças que compartilham de características clínicas, genéticas e radiográficas em comum e costumam afetar principalmente coluna vertebral, podendo envolver articulações periféricas e estruturas extra-articulares (CARVALHO et al., 2014; GOLDER e SCHACHNA, 2013; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Consistindo em uma doença reumática e crônica a EA tem como principal fator o comprometimento do esqueleto axial, iniciando com dor lombar persistente na parte inferior das costas ou nádegas. Quando não tratada, a doença progride podendo gerar incapacitação, chegando em estágios avançados como a fusão de vértebras e das articulações periféricas (TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016).

A prevalência da EA varia significativamente de acordo com a população analisada sendo verificado em estudo uma forte associação entre pacientes diagnosticados para EA com histórico familiar positivo, com HLA-B27 como marcador genético (VAN LUNTEREN et al., 2018). Outras características percebidas dos pacientes com EA são o predomínio em homens e o surgimento da doença no início da fase adulta (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012).

Avaliações clínicas, laboratoriais e por imagem são importantes para diagnosticar pacientes com EA na sua fase inicial, evitando comprometimentos irreversíveis por diagnósticos tardios. Somado a isto, critérios de classificação como critério de Nova York modificado e *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) facilitam a identificação de características mais importantes para o diagnóstico (BRASIL, 2018b).

O tratamento para EA envolve medidas não medicamentosas, como por exemplo atividade física, contudo a principal linha de intervenção está voltada aos medicamentos. No Brasil, a disponibilização de medicamentos para EA na sua maior parte compete à divisão do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que atende aos Protocolos Clínicos e Diretrizes

Terapêuticas (PCDT) definidos a cada patologia (BRASIL, 2010). Atualmente o PCDT de EA contempla anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), como primeira linha de tratamento, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs), para controle de artrite periférica, e medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb), como alternativa sequencial a falha com AINE ou outro MMCDb utilizado anteriormente (BRASIL, 2018b).

Não existem até o presente momento análise de pacientes tratados para EA na região do Paraná e os medicamentos envolvidos no tratamento são de alto custo. Estes fatores geram ao presente estudo uma avaliação singular e de relevância para uso na prática da assistência farmacêutica do estado.

Conduzir um estudo de utilização de medicamento em uma condição de saúde que depende necessariamente de intervenções medicamentosas proporciona informações técnicas para tomada de decisão no setor social, econômico e político, contribuindo com alocação de recursos e acesso aos medicamentos. Isto, com base no planejamento comparando de dados levantados no estado do Paraná com estudos em regiões de população similares estabelecendo prospecções futuras.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o consumo de medicamentos para tratamento de Espondilite Anquilosante por pacientes cadastrados junto ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Paraná nos anos de 2007 a 2020.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a evolução dos PCDT para EA com relação a aspectos relacionados à incorporação de novas tecnologias e diagnóstico da doença e monitoramento do tratamento no CEAF desde 2007;

Determinar a prevalência de pacientes com EA em tratamento no âmbito do CEAF do Paraná;

Analisar mudanças no perfil de consumo de medicamentos para EA no CEAF do Paraná buscando correlação com alterações no PCDT, no período de 2007 a 2020;

Analisar o perfil de uso das terapias medicamentosas para EA entre 2007 e 2020 nas macrorregiões do Paraná.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Espondilite anquilosante é uma doença considerada o padrão de um grupo de doenças reumáticas, denominadas espondiloartrites, que têm em comum características epidemiológicas, clínicas, anatomopatológicas, radiográficas e imunogenéticas. Na EpA pode ser observado espondilite, inflamação da coluna, ou artrite periférica, sendo incluído neste grupo a EA, artrite psoriásica, artrite reativa, artrite associada a doenças inflamatórias intestinais, espondiloartrite indiferenciada, e espondiloartrite juvenil (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Há um conjunto de características clínicas que formam o grupo da EpA que inclui comprometimento das articulações do esqueleto axial, oligoartrite assimétrica predominando em articulações maiores e inferiores, entesite (inflamação na região que liga os tendões, cápsulas articulares, fásCIAS e ligamentos que se conectam aos ossos). Frequentemente o fator reumatoide é negativo e há maior probabilidade de desenvolvimento de EpA pacientes com resultado positivo para o antígeno leucocitário humano HLA-B27, sendo que para cada enfermidade no grupo da EpA existem variações epidemiológicas e clínicas (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

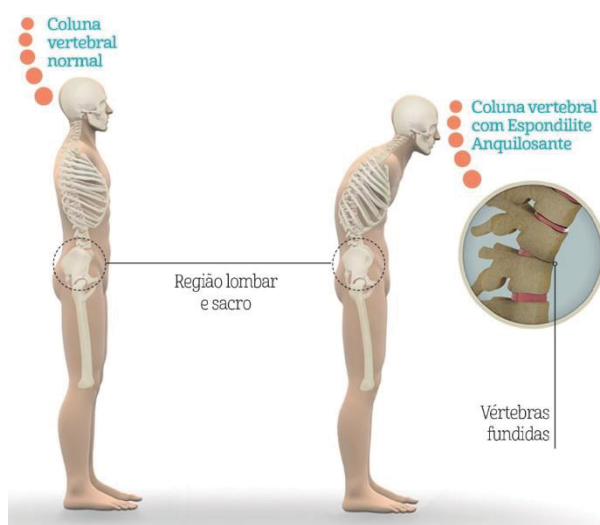
A EA é uma doença encontrada com maior predomínio em pessoas do sexo masculino, estimado em 3:1, com maior incidência em indivíduos no início da sua fase adulta, dos 20 aos 35 anos. A prevalência na população varia significativamente chegando a valores entre 0,5 a 1% em regiões com maior número de indivíduos caucasianos, possivelmente pela incidência na população de HLA-B27 (CARVALHO et al., 2014; BRASIL, 2018b; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

3.1.1 Manifestações clínicas

Inicialmente indivíduos com EA apresentam manifestações de lombalgias, com dores irradiando para a região glútea, que intensificam em determinado

momento e posteriormente desaparecem. Isto dificulta a distinção de uma doença inflamatória e uma lombalgia mecânica, resultando em atraso no diagnóstico, e com a doença não tratada são contínuos os quadros de lombalgia com maior intensidade durante os momentos de repouso, ocasionando rigidez matinal, e amenizando durante atividades (CARVALHO et al., 2014; BRASIL, 2018b). A lombalgia progressiva na EA gera redução de flexibilização, que pode ser avaliada pelo teste de Schober, progredindo para a região da coluna vertebral ocasionando aumento da cifose da coluna torácica e possibilidade de perda da lordose fisiológica normal na coluna cervical, projetando a cabeça para frente (FIGURA 1) (CARVALHO et al., 2014; BRASIL, 2018b; BOND, 2013; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011). O enrijecimento nas costas e dores se tornam frequentes em indivíduos com EA, chegando em estágios avançados a fusão de vertebbras, popularmente conhecida como coluna em “bambu”, além de reduzir a flexibilidade do restante do esqueleto axial (BOND, 2013).

FIGURA 1 - ESPONDILITE ANQUILOSANTE AVANÇADA



FONTE: Sociedade Paranaense de Reumatologia (2015).

As articulações periféricas em indivíduos com EA podem apresentar inchaço e dor com limitações de mobilidade, manifestações oligoarticulares assimétricas e acometimento frequente das articulações maiores de membros inferiores, como quadril joelhos e tornozelos. Além destas, pode-se identificar quadros de entesite (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Sendo a EA uma doença sistêmica podem ocorrer alterações extra-articulares incluindo uveíte anterior aguda, a manifestação mais comum que afeta 25 a 40% dos indivíduos. Outras manifestações extra-articulares são o acometimento cardiovascular, como distúrbio do ritmo cardíaco e insuficiência aórtica, nefropatia e neurite (CARVALHO et al., 2014; BRASIL, 2018b; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

3.1.2 Diagnóstico

Os exames laboratoriais para EA são característicos de doenças crônicas. Os pacientes com EA podem apresentar leve anemia normocítica e normocrômica, elevação nos valores do volume de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR), que não contribuem propriamente com achados específicos da doença (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

O HLA-B27 é um fator hereditário genético com grande correlação com a EA (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011). As pessoas portadoras deste marcador tendem a desenvolver EA em 20% dos casos com estímulos ambientais, que passam para 25 a 50% em portadores do gene com parentes próximos diagnosticados com a doença (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; ZHU et al, 2019).

Apesar da relação do HLA-B27 com a EA, em uma população normal com o marcador HLA-B27 positivo aproximadamente 5% desenvolverá EA. Quando é realizada a avaliação de pessoas que já possuem EA mais de 90% possuem HLA-B27 positivo (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011; ZHU et al, 2019). Isto leva a considerar que o uso do marcador HLA-B27 para conclusão de diagnóstico geraria vários resultados falso positivos (IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Contudo, em estágios iniciais da EA com história clínica, sinais físicos característicos, como dores lombares inflamatórias contínuas, sem apresentar resultado de imagem bem definido, o uso do HLA-B27 pode aumentar a probabilidade de um diagnóstico, sem conclusão definitiva, e serve como prognóstico para manifestações extra-articulares nos casos de uveítes e problemas cardíacos, manifestações estas as mais comuns em indivíduos com

este marcador (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Os achados em radiografia convencional para EA envolvem principalmente a avaliação das articulações sacroilíacas em busca de inflamação local. No entanto, esta avaliação depende de um profissional com grande experiência, pois a interpretação mostra-se complexa devido a anatomia local e sua superfície ondulada e irregular, podendo levar anos para o diagnóstico (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

Na EA pode-se observar nas imagens radiográficas um comprometimento articular sacroilíaco bilateral apresentando sacroiliíte, perda de nitidez dos contornos articulares, inicialmente erosões ilíacas no terço inferior. Com o passar do tempo há pseudo-alargamento da junção sacroilíaca e após vários anos pode ocorrer preenchimento da articulação sacroilíaca com tecido ósseo ou fibroso gerando a fusão articular (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

É possível visualizar na radiografia alterações brilhantes nas pontas superiores e inferiores das vértebras conhecidas como lesões de Romanus. Estas são erosões destrutivas dos corpos vertebrais que podem levar a fibrose e ossificação do anel fibroso do disco intervertebral e das camadas profundas dos ligamentos longitudinais, formando sindesmófitos que, em estágios avançados da doença, podem originar a coluna em “bambu”. A morfologia dos sindesmófitos na EA é diferenciada, apresentando delicada simetria, disposta verticalmente e às margens da coluna vertebral, conforme (FIGURA 2) (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

FIGURA 2 - ALTERAÇÕES NA COLUNA LOMBAR EM ESPONDILITE ANQUILOSANTE. A) CANTOS BRILHANTES E EROSÕES B) SINDESMÓFITOS INICIAIS C) FUSÃO ESPINHAL OU ANQUILOSE



FONTE: GOLDER e SCHACHNA (2013).

Nas articulações periféricas observam-se alterações radiológicas principalmente nas regiões coxofemorais e ombros (CARVALHO et al., 2014). As principais alterações radiográficas são doença da sinóvia ou entese, apresentando assimetria inicial com progressão bilateral e simétrica. No que refere a presença de entesite pode-se observar erosões ósseas com posterior reação periosteal discreta nas proeminências ósseas, em especial na união da fáscia plantar na região subcalcânea e do tendão de Aquiles no retrocalcâneo (CARVALHO et al., 2014; IMBODEN, HELLMANN e STONE, 2011).

O exame de ressonância magnética (RM) é um procedimento sem exposição à radiação, com facilidade na geração de imagens em mais de um ângulo e as variações na intensidade de sinais dos tecidos moles e ossos apresentam contrastes excelentes. Com auxílio da RM na EA é possível identificar na EA processos inflamatórios articulares precoces precedendo lesões estruturais como edema de medula óssea, sinovite, entesite e capsulite, assim como lesões estruturais na articulação sacroilíaca com esclerose óssea subcondral, erosões, formação de pontes ósseas entre as margens articulares e deposição de gordura periarticular (CARVALHO et al., 2014; GOLDER e SCHACHNA, 2013).

3.1.3 Critérios de diagnóstico

A EA até o momento não apresenta critérios bem definidos para diagnóstico levando-se em conta uma série de avaliações como dor lombar inflamatória, imagem de coluna e articulação sacroilíaca, presença de HLA-B27,

manifestações extra-articulares, e boa resposta a AINE. Desta forma os critérios de classificação podem servir como referência para direcionar sinais e sintomas para diagnóstico, sendo que não serão todos os pacientes incluídos nos critérios, ficando a encargo da experiência profissional a definição do diagnóstico (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; CARVALHO et al., 2014).

3.1.3.1 Critérios de classificação de Nova York modificados

Os critérios de classificação de Nova York modificados são específicos para EA e necessitam de alterações radiográficas da articulação sacroilíaca para serem conclusivos no diagnóstico, o que se mostra pouco sensível aos estágios iniciais da doença (BROWN e BRADBURY, 2017), além de outras condições a serem atendidas (QUADRO 1).

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO MODIFICADOS DE NOVA YORK PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Grupos de critérios	Descrição
Clínicos	a) Lombalgia inflamatória ^a por três meses ou mais de duração b) Limitação dos movimentos da coluna lombar nos planos sagital (por exemplo, média variação bilateral dedo-chão ^b inferior a 10cm) e frontal (por exemplo, teste de Schober ^c inferior a 5cm) c) Expansão torácica diminuída ^d (inferior a 2,5cm).
Radiográficos	d) Radiografia com detecção de sacroilíte bilateral graus 2-4 ^e e) Radiografia com detecção de sacroilíte unilateral graus 3 ou 4.

FONTE: BRASIL (2018b)

LEGENDA: ^a Dor lombar que melhora com exercícios, mas não com repouso, que ocorre predominantemente à noite, com início insidioso, antes dos 40 anos. ^b Em ortostatismo, mede-se a distância entre o terceiro quirodáctilo de cada mão e o chão na posição ereta e em flexão lateral máxima para cada lado; calcula-se a média das variações de altura. ^c Variação da distância mediana de 10 cm acima da quinta vértebra lombar (L5) à flexão do tronco com membros inferiores estendidos. ^d Variação da circunferência torácica inframamária na inspiração e expiração máximas. ^e Graus de sacroilíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroilíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

3.1.3.2 Critérios de classificação ASAS

Os estudos de RUDWALEIT et al. (2009a) e RUDWALEIT et al. (2009b) tiveram por objetivo desenvolver um critério de classificação com possibilidade de inclusão de indivíduos com EpA axial com aparecimento ou não de sacroiliíte radiográfica proporcionando maior segurança na inclusão de pacientes em estudos clínicos e auxílio aos reumatologistas no diagnóstico para EpA axial, conforme apresentado no QUADRO 2.

QUADRO 2 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ASAS PARA ESPONDILOARTRITES AXIAIS

Critério obrigatório	a) Lombalgia inflamatória por, no mínimo, 3 meses e idade de início da doença até 45 anos.
Critérios possíveis (b ou c)	b) Sacroiliíte em exames de imagem ^a e, pelo menos 1 característica de espondiloartrite ^b . c) HLA-B27 e 2 ou mais características de espondiloartrite ^b .

FONTE: BRASIL (2018b)

LEGENDA: ^aRadiografia simples (com sacroiliíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou ressonância magnética de articulações sacroilíacas (com edema de medula óssea). Graus de sacroiliíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3, alterações inequívocas (sacroiliíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total. ^bCaracterísticas de espondiloartrite: lombalgia inflamatória, artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (em 24-48 horas de máxima dose tolerada), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27, proteína C reativa elevada.

3.1.4 Índice de avaliação de pacientes com espondilite anquilosante

Com intuito de acompanhamento dos indivíduos com EA foram criados vários índices de avaliação internacionalmente reconhecidos, correlacionando a doença com os efeitos na vida do portador da mesma (BOND, 2013).

Entre os índices de avaliação encontram-se o *Bath ankylosing spondylitis functional index* (BASFI), *Bath ankylosing spondylitis global score* (BAS-G), *Bath ankylosing spondylitis metrology index* (BASMI), *Bath ankylosing spondylitis radiology index* (BASRI), *Bath ankylosing spondylitis disease activity index* (BASDAI) e *ankylosing spondylitis disease activity score* (ASDAS) (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; BOND, 2013) (QUADRO 3).

QUADRO 3 - ÍNDICE DE AVALIAÇÃO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE

BASFI	<i>Bath ankylosing spondylitis functional index</i>	Índice funcional de Bath para espondilite anquilosante
BAS-G	<i>Bath ankylosing spondylitis global score</i>	Escore global de Bath para espondilite anquilosante
BASMI	<i>Bath ankylosing spondylitis metrology index</i>	Índice métrico de Bath para espondilite anquilosante
BASRI	<i>Bath ankylosing spondylitis radiology index</i>	Índice radiológico de Bath para espondilite anquilosante
BASDAI	<i>Bath ankylosing spondylitis disease activity index</i>	Índice de atividade de Bath para espondilite anquilosante
ASDAS	<i>Ankylosing spondylitis disease activity score</i>	Escore de atividade da espondilite anquilosante

Fonte: o autor (2021)

3.1.4.1 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Segundo BRASIL (2018b) o índice de atividade BASDAI (QUADRO 4) é utilizado como uma forma de triagem do quadro do paciente e deve ser medido segundo critério de inclusão do tratamento, assim como monitoramento. Caso o mesmo não seja realizado se faz necessário o índice ASDAS.

O BASDAI é um instrumento validado para língua portuguesa do Brasil, sendo um índice realizado através de escala analógica na qual 0 é bom e 10 ruim, de modo que um escore superior a 4 indica doença ativa, e uma redução em 50% ou 2 pontos absolutos em 12 semanas refere-se a boa resposta ao tratamento (BRASIL, 2018b). Por ser uma avaliação que depende da percepção do paciente a mesma pode ter alguns interferentes, como situações secundárias (por exemplo, outras doenças reumáticas) não relacionadas a patologia que poderiam ocasionar um aumento dos resultados mesmo com melhora da doença (BOND,2013).

QUADRO 4 - BATH ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE 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 _____ 10cm
2. Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?	0 _____ 10cm
3. Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?	0 _____ 10cm
4. Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?	0 _____ 10cm
5. Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?	0 _____ 10cm
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): $[(\text{"1"} + \text{"2"} + \text{"3"} + \text{"4"} + (\text{média de "5" e "6"}))]/5$	

Fonte: BRASIL (2018b)

3.1.4.2 Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)

O índice ASDAS (QUADRO 5) faz uso de várias questões do BASDAI para avaliar dor axial, rigidez matinal, dor/edema periférico através de uma escala analógica ou numérica e se diferenciando por contemplar diversas manifestações de atividade da doença, uma classificação em categoria de estágios da doença (inativa: menor que 1,3, moderada: 1,4 a 2,0, alta: 2,1 a 3,5 e muito alta: maior que 3,5) e inclusão de resultados objetivos de VHS ou PCR (BOND,2013; BRASIL, 2018b). Mesmo considerando que os usos de resultados objetivos possam reduzir a subjetividade inerentes a cada paciente, até 50% dos pacientes com de EA podem não apresentar marcadores de atividade inflamatória (BOND,2013; CARVALHO et al., 2014).

QUADRO 5 - ANKYLOSING SPONDYLITIS DISEASE ACTIVITY SCORE (ASDAS)

ASDAS – PCR	$0.12 \times \text{Dor axial} + 0.06 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação Global do Paciente} + 0.07 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.58 \times \text{Ln (PCR+1)}$
ASDAS - VHS	$0.08 \times \text{Dor axial} + 0.07 \times \text{Duração da rigidez matinal} + 0.11 \times \text{Avaliação Global do Paciente} + 0.09 \times \text{Dor/Edema periféricos} + 0.29 \times \sqrt{\text{VHS}}$

FONTE: BRASIL (2018b)

$\sqrt{\text{VHS}}$, raiz quadrada da velocidade de hemossedimentação (mm/h); Ln (PCR+1) , logaritmo natural da proteína C reativa (mg/L)+1. Dor axial, avaliação global do paciente, duração da rigidez matinal e dor/edema periféricos são avaliados em escala analógica (de 0 a 10 cm) ou em uma escala numérica (de 0 a 10). Dor axial (questão 2 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?" Duração da rigidez matinal (questão 6 do BASDAI): "Quanto tempo dura a rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?" Avaliação do paciente: "Quão ativa esteve a sua espondilite em média na última semana*?" Dor/edema periférico (questão 3 do BASDAI): "Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas, região lombar e quadril?"

3.1.5 Tratamento

Os propósitos do tratamento da EA são melhorar a qualidade de vida do paciente, manter a flexibilidade da coluna e a postura normal, aliviar os sintomas, diminuir as limitações funcionais e reduzir as complicações (TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016; ZHU et al., 2019).

Para o indivíduo receber tratamento segundo o PCDT de EA pela Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 25, de 22 de outubro de 2018, devem ser atendidos os critérios de Nova York modificados ou ASAS e o paciente deve apresentar dor axial ou periférica em atividade estabelecida por índice de atividade ASDAS ou BASDAI e seguirá o fluxo de tratamento conforme apresentado na Figura 3 ou Figura 4 (BRASIL, 2018b).

Medidas de tratamento não medicamentoso são relevantes para pacientes com EA surtindo resultados positivos para complementação do tratamento medicamentoso. As atividades físicas que envolvem fortalecimento e alongamento são necessárias no tratamento da EA e devem ser regulares considerando que esta é uma doença crônica. Outro fator importante é a educação do paciente quanto a aspectos da doença e possibilidades de tratamento, gerando maior comprometimento e probabilidade de melhores resultados. Para que o tratamento não medicamentoso alcance resultados positivos o envolvimento de um grupo multiprofissional com médicos, farmacêuticos, enfermeiros, psicólogos, fisioterapeutas e demais profissionais

da saúde é extremamente importante (AZEVEDO e MEIRELLES, 2012; BOND, 2013; BRASIL, 2018b).

Os tratamentos com medicamentos para EA no Brasil são divididos em quatro grupos principais: AINE, glicocorticoides, MMCDs e MMCDb (BRASIL, 2018b).

Os medicamentos de primeira linha para o tratamento da EA são os AINE, em especial os inibidores seletivos da COX-2, com redução da progressão da doença e alívio de dor. Normalmente são mais eficazes quando o tratamento está na fase inicial da doença e começam a apresentar melhoras ao paciente nas duas primeiras semanas (SIEPER e PODDUBNYY, 2017; ZHU et al., 2019).

Não há uma predileção por AINE com maior eficácia na EA, de modo que a escolha deve levar em consideração condições históricas do paciente para uma boa resposta a medicação, questões de tolerabilidade e, caso não se alcance os resultados almejados são possíveis substituições (BRASIL, 2018b; ZHU et al., 2019). Apesar de não ser um consenso existem recomendações de uso contínuo de AINE principalmente para pacientes que ao interromper o tratamento ou reduzir dose há recorrência de sintomas (ZHU et al., 2019). No entanto, dado devido ao desconhecimento da segurança no uso prolongado de AINE faz-se necessário informar e acompanhar os pacientes quanto a riscos cardiovasculares, gastrointestinais e renais (SIEPER e PODDUBNYY, 2017; TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016).

No Brasil são aprovados dois AINE para tratar EA no Brasil sendo: ibuprofeno (comprimidos revestidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg, solução oral de 50 mg/mL) e naproxeno (comprimidos de 250 mg e 500 mg) (BRASIL, 2013b).

Em situações em que o uso de AINE é ineficaz em pacientes com EA infiltrações de glicocorticoide intra-articulares nas sacroilíacas ou articulação periférica podem surtir bons resultados em curto e médio prazo (BRASIL, 2018b; BROWN e BRADBURY, 2017). Contudo, o uso prolongado de glicocorticoides não é recomendado devido a desmineralização óssea intensificando quadros de osteopenia ou osteoporose pré-existentes, que somado a anquilose pode intensificar o risco de fratura vertebral (CARVALHO et al., 2014; SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Segundo BRASIL (2018b) o glicocorticoide metilprednisolona frasco de 40 mg/2 mL é aprovado para o tratamento da EA no Brasil.

Apesar dos MMCDs serem difundidos em tratamentos de doenças reumáticas, pouco contribuem na EA, não havendo evidências de eficácia no tratamento de sintomas do esqueleto axial, inviabilizando a indicação (BROWN e BRADBURY, 2017; SIEPER e PODDUBNYY, 2017). A sulfassalazina apresenta efeitos modestos na EA para tratamento das articulações periféricas (joelhos e membros inferiores ou superiores), sendo pacientes em estágio inicial da doença, com VHS elevado e artrite periférica, os maiores beneficiados com o medicamento. Ademais, este medicamento se mostra útil no tratamento de uveíte anterior aguda que é frequente nos pacientes com EA (BROWN e BRADBURY, 2017; SAMPAIO-BARROS et al., 2007; TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016).

No que se refere ao metotrexato, este consiste em uma alternativa no caso de contraindicação a sulfassalazina (BRASIL, 2018b). Não há evidências de utilização para condições axiais, sendo utilizado para tratamento periférico, e a combinação com bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) não é recomendada (SAMPALIO-BARROS et al., 2007; SIEPER e PODDUBNYY, 2017).

Segundo BRASIL (2018b) são aprovados os seguintes MMCDs para tratar EA no Brasil: sulfassalazina (comprimido 500 mg) e metotrexato (comprimido de 2,5 mg e frasco-ampola com 50 mg/2 ml).

São aprovados os seguintes MMCDb para tratar EA Brasil: adalimumabe (solução injetável de 40 mg), etanercepte (frasco ampola ou seringa preenchida de 25 mg e 50 mg), infliximabe (frasco ampola com 100 mg/10 ml), golimumabe (seringa preenchida com 50 mg), certolizumabe pegol (solução injetável de 200 mg/mL com caneta aplicadora. Aprovado somente para pacientes adultos) e secuquinumabe (solução injetável com 150 mg/mL de caneta aplicadora. Aprovado apenas para pacientes adultos) (BRASIL, 2018b).

Em situações nas quais o AINE não se mostra eficaz no tratamento de EA os Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) são alternativas terapêuticas de boa resposta, principalmente em indivíduos com doença de curta duração, com idade inferior ou igual a 40 anos, ausência de entesite, positividade a HLA-B27, inflamações detectáveis por ressonância magnética nas articulações sacroilíacas ou na coluna, níveis de PCR elevados e condições funcionais

adequadas (SIEPER e PODDUBNYY, 2017; ZHU et al., 2019). Cerca de 60% dos pacientes em uso de anti-TNF desenvolvem melhora parcial ou total dos sintomas da EA (TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016).

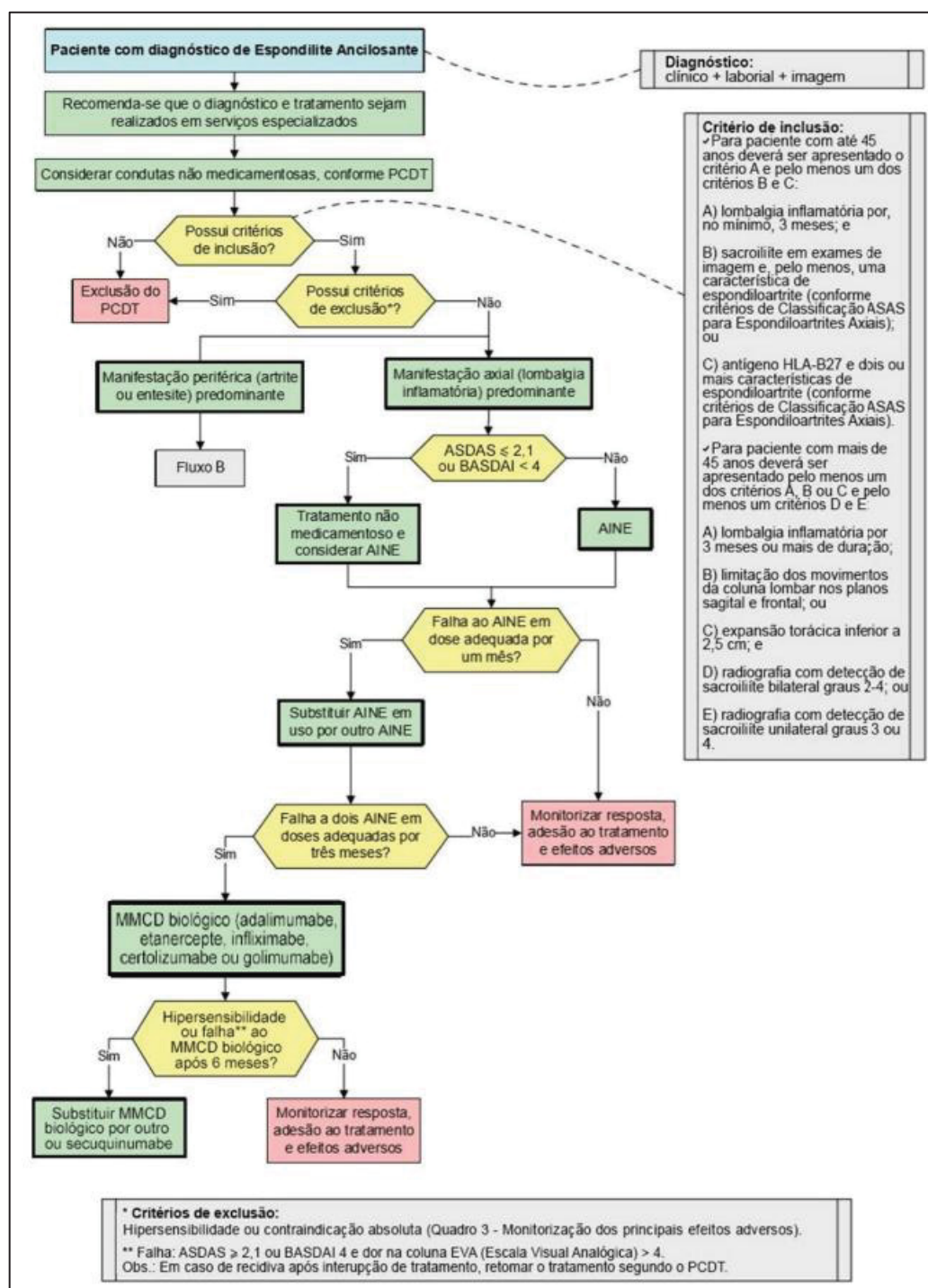
Não há evidências de maior eficácia em relação aos anti-TNF, devendo-se levar em consideração condições de comorbidades do paciente, como por exemplo, serem preferíveis os usos de infliximabe ou adalimumabe para pacientes com EA e doenças inflamatórias intestinais associadas ao invés do etanercepte e observar situações que levam a contraindicações, como infecção ativa, tuberculose, insuficiência cardíaca avançada, lúpus, esclerose múltipla e câncer (TAUROG, CHHABRA e COLBERT, 2016; ZHU et al., 2019).

A resposta máxima ao tratamento com anti-TNF ocorre em aproximadamente 3 meses, e apesar de levantamentos de paciente com EpA axial resultarem em 75 a 90% de casos de progressão da doença com a descontinuação de tratamento em remissão, é factível a retirada lenta e gradual da medicação acompanhando a manutenção do quadro de remissão (SIEPER e PODDUBNYY, 2017). Caso não haja o controle da doença com a primeira escolha do anti-TNF outra opção de medicamento biológico está prevista, podendo ser um novo anti-TNF ou um inibidor de interleucina 17 (anti-IL17) (ZHU et al., 2019).

A IL-17A se apresenta em níveis elevados em pacientes com EA, desencadeando sintomas. Dentro do grupo de medicamentos inibidores de interleucina encontra-se o secuquinumabe que tem como alvo a IL-17A, promovendo efeito inibitório e sendo uma alternativa para substituição de tratamento de EA na falha de anti-TNF (GARCIA-MONTOYA, GUL e EMERY, 2018; SIEPER e PODDUBNYY, 2017; ZHU et al., 2019).

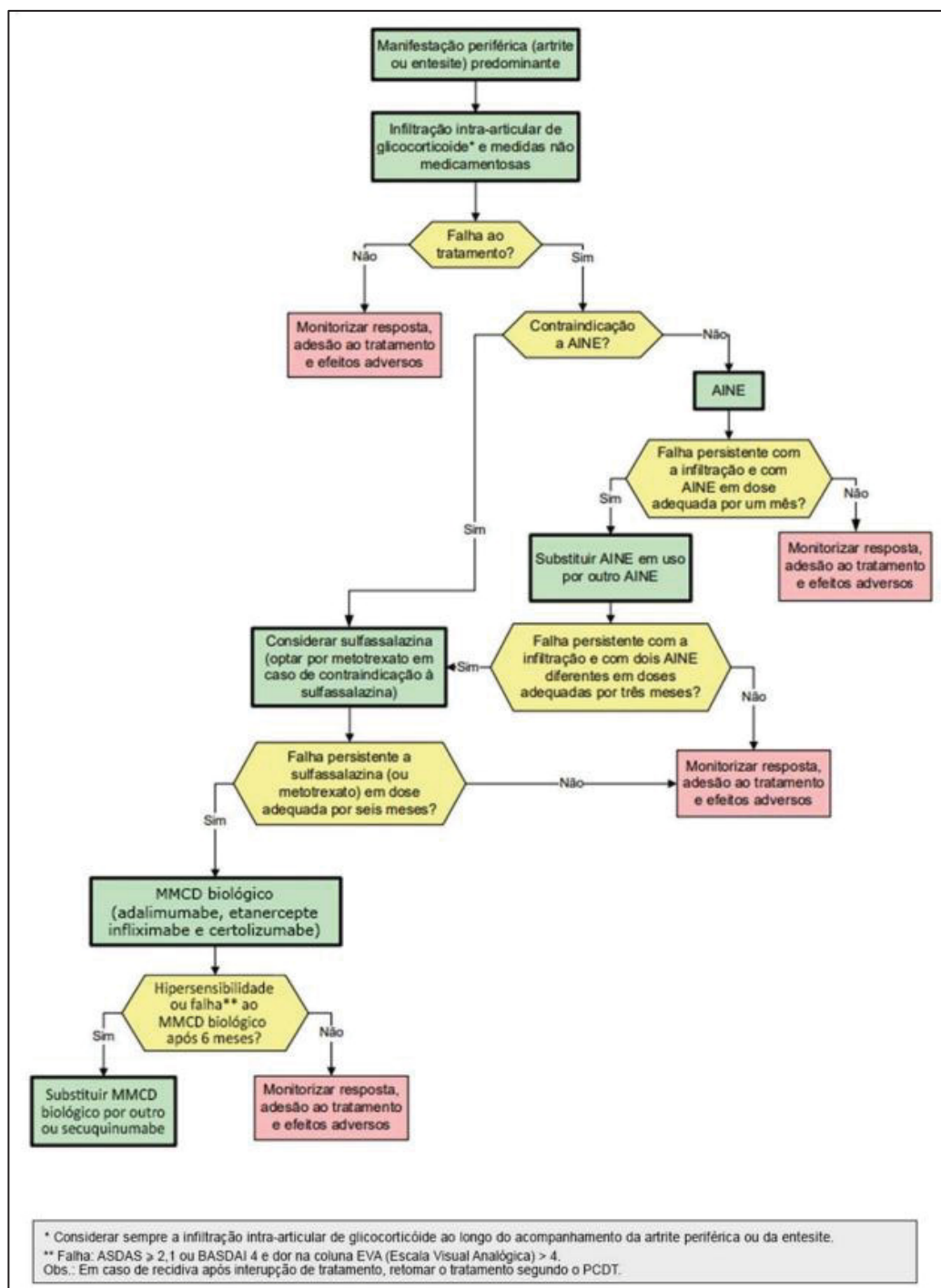
Apesar de uma relação direta da IL-23 com EpA, estudos realizados com ustekinumabe, anticorpo monoclonal que age sobre a IL-12 e IL-23, têm resultados controversos no tratamento de EA e EpA axil não radiográfica (GARCIA-MONTOYA, GUL e EMERY, 2018; ZHU et al., 2019).

FIGURA 3 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE – MANIFESTAÇÃO AXIAL



Fonte: BRASIL (2018b)

FIGURA 4 - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE – MANIFESTAÇÃO PERIFÉRICA



Fonte: BRASIL (2018b)

3.2 ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS (EUM)

Em 1969 foi realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a primeira reunião sobre consumo de medicamentos em que pesquisadores da área indicaram a necessidade de se criar um sistema de classificação de

medicamentos comum para uso nos estudos de utilização de medicamentos. A partir de então surgiram propostas de classificação como *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e Dose Diária Definida (DDD), ambas até hoje empregada pela OMS. Com isto, surgiram grupos de estudo de utilização de medicamentos, entre eles o grupo europeu de pesquisa sobre uso de medicamentos (EuroDURG), centro de educação e pesquisa em terapêutica nos Estados Unidos (CERTs), grupos latino-americanos de estudos de epidemiologia de medicamento e expansão do estudo de utilização de medicamentos para Austrália, África e Ásia (ELSEVIERS et al., 2016).

O relatório técnico da OMS de 1977 sobre seleção de medicamentos essenciais define utilização de medicamentos como: “A comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial nas consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” (WHO, 1977).

Em 1979 foi publicado pela OMS o primeiro livro sobre estudos de utilização de medicamentos apresentando estudos e dados sobre o assunto, problemas no uso de um sistema de classificação comum e estabeleceu a DDD como unidade de comparação (WHO, 1979).

O impacto que os medicamentos geraram ao longo dos últimos anos no que se refere ao cuidado com a saúde reduzindo morbidade e mortalidade é significativo, mas condições como automedicação, reações adversas a medicamentos, entre outros, fazem com que o tratamento de condição de saúde por uso indevido de medicamentos seja cada vez maior. Existem pesquisas que apontam que a cada dólar gasto com medicamento outro dólar é gasto para tratar problemas relacionados aos medicamentos (ELSEVIERS et al., 2016). Esta situação é mais preocupante em países de baixa e média renda, onde se intensificam problemas relacionados a eficácia e segurança dos medicamentos, sendo poucos os estudos farmacoepidemiológicos, em sua grande maioria com caráter descritivos histórico, que auxiliam na decisão orçamentária para os governos (CASTRO, 2000; ELSEVIERS et al., 2016).

O objetivo principal do EUM é promover o uso racional de medicamentos, fornecendo aos usuários do medicamento uma prescrição com dosagem adequada, com as informações necessárias e de forma acessível. Ou seja, o EUM contribui com conceitos técnico-científicos que não se restringem

unicamente ao campo da saúde e sim envolvem contextos sociais, demográficos, administrativos e políticos, revelando aspectos positivos e negativos na utilização de medicamentos e gerando indicadores para facilitar a tomada de decisão dos gestores (CASTRO, 2000; WHO, 2003).

Ao realizar um EUM pode-se gerar dados de padrões de uso de medicamentos por prevalência ou incidência de usuários, para comparação de consumo de medicamentos entre regiões ou entre locais, comparação de tendência de uso de medicamentos em uma população e perfil de grupos relacionados. Além disso, EUM são úteis para monitorar a utilização de medicamentos por categoria terapêutica, analisar se o uso de medicamentos nos devidos tratamentos é adequado, avaliar intervenções para melhoria de uso dos medicamentos, bem como o efeito de decisões regulatórias entre outros (GAMA, 2008; WHO, 2003).

3.2.1 Métodos de estudo de utilização de medicamentos

Os métodos de EUM são categorizados em dois grandes grupos, quantitativos e qualitativos. As pesquisas quantitativas envolvem dados e registros validados com posterior avaliação de informações apresentadas de forma numérica, associando variáveis e classificando em categorias. A análise qualitativa normalmente tem origem em uma hipótese ou teoria, suscitando levantamento de dados para possíveis respostas. As pesquisas qualitativas consistem em busca de significados em informações sem padrões numéricos, como dados de discussão de grupo, questionário aberto, entrevistas e observações, assim como as percepções de prescritores, dispensadores e pacientes, o que proporciona um apanhado de informações e gera questionamentos para maior aprofundamento neste campo de estudo (ELSEVIERS et al., 2016; WETTERMARK et al., 2019).

Um EUM vai estar relacionado ao sistema ou estrutura que envolve o uso dos medicamentos, o processo de uso dos medicamentos e os desfechos em saúde derivando em uma série de desenhos de estudos, como transversais e longitudinais (WHO, 2003).

As fontes de dados são fundamentais para o EUM tanto para estudos quantitativos quanto qualitativos, podendo ser elas fontes primárias (com registro

de dados para fins definidos de pesquisa) e secundárias (com registro de dados não vinculados aos fins propostos pela pesquisa) e a maioria das vezes de origens administrativas, comerciais ou clínicas, com ou sem ligação diagnóstica produzindo diferentes informações referentes a uma população (ELSEVIERS et al., 2016, 2016; GAMA, 2008; WETTERMARK et al., 2019).

O registro de vendas de medicamentos foi uma das primeiras fontes de dados do EUM, podendo comparar valores ao longo da cadeia de comercialização através de custos totais e unitários de comprimido, embalagem, dose ou tratamento. Porém, questões como variação econômica entre países e até mesmo um único país em diferentes momentos podem acarretar em viés de análise. Assim, priorizar a quantificação de apresentações de medicamentos em suas subunidades ao invés de custos pode reduzir as interferências econômicas em análises em um mesmo país, porém, permanecem variações de subunidades comercializadas em países distintos (CASTRO, 2000; WETTERMARK et al., 2019).

As prescrições e registros médicos são fontes muito utilizadas no EUM e agregam dados como medicações em uso pelo paciente, diagnóstico e outras informações relacionadas a saúde, porém, pode haver dificuldades ao relacionar a prescrição aos registros terapêuticos do paciente, necessitando cautela e rigor no uso destes dados para garantir a confiabilidade das informações (CASTRO, 2000; GAMA, 2008).

Fontes de dados eletrônicos são muito utilizadas pelos estabelecimentos de saúde e têm como objetivo primário administrar o serviço e garantir o atendimento dos pacientes, fornecendo uma infinidade de registros como perfil do paciente, tratamento prestado e medicamentos dispensados. Estas fontes ao serem consideradas em EUM devem ter um sistema de captura de dados que garantam a precisão das informações obtidas (ELSEVIERS et al., 2016).

3.2.2 Sistema de classificação de medicamentos

Nos primeiros EUM já era perceptível a necessidade de criar uma ferramenta comparativa para utilização de medicamentos, sendo então criados o sistema de classificação ATC e a unidade de medida DDD. Ambas são adotadas pela OMS, que mantém a estabilidade dos códigos e torna uma

ferramenta de pesquisa e de monitoramento de uso de medicamentos em todo o mundo (TRUTER, 2008; WHO, 2020).

O sistema ATC é dividido em cinco níveis, sendo o primeiro nível com 14 grupos anatômico/farmacológicos principais e cada um destes é seguido do nível 2, com o grupo farmacológico ou terapêutico, nível 3 e 4, pode ser um subgrupo farmacológico, químico ou terapêutico, e o nível 5, que corresponde substância química (WHO, 2020).

A unidade de medida DDD é atribuída somente a medicamentos com código no sistema ATC e não reflete a dose diária de recomendação ou de prescrição, sendo uma média baseada em revisão de informações disponíveis. A DDD oferece a possibilidade de comparação de consumo de medicamento através de uma unidade de medida fixa, reduzindo a variabilidade da análise (WHO, 2020).

3.3 COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

O Conselho Nacional de Saúde, na resolução nº 338 de 06 de maio de 2004, estabeleceu a Política Nacional de Assistência Farmacêutica que é norteadora de políticas setoriais envolvendo setores público e privado na atenção à saúde. Segundo este documento o medicamento é o insumo essencial da assistência farmacêutica, que tem por objetivo promover seu acesso e uso racional (BRASIL, 2004).

Os medicamentos disponibilizados pelo SUS estão relacionados na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo um instrumento primordial à assistência farmacêutica uma vez que direciona as ações nos serviços de saúde. Na RENAME são encontrados os medicamentos disponíveis no sistema público agrupados em Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (CESAF) e CEAF (BRASIL, 2018c).

O CBAF envolve medicamentos e insumos voltados aos principais problemas e programas de saúde a serem tratadas na atenção primária, através de Unidades Básicas de Saúde, com financiamento dos três entes federativos e gestão dos municípios. O CESAF tem medicamentos e insumos estratégicos para situações de doenças e agravos com potenciais endêmicos, normalmente

envolvidos em condições de vulnerabilidade e pobreza, ficando a encargo do Ministério da Saúde (MS) a aquisição e a distribuição aos estados e Distrito Federal, que repassam aos municípios (BRASIL, 2018c).

No período da criação da Central de Medicamentos em 1971, a assistência farmacêutica apresentava um regime centralizado dos serviços e o acesso a medicamentos por pacientes com tratamentos de alto custo e por períodos prolongados era inexistente. Visto esta necessidade e a evolução do sistema de saúde brasileiro, surgiram em 1982 os medicamentos “excepcionais”, destinados a grupos específicos de pacientes que necessitavam de medicamentos não contemplados na RENAME (CONASS, 2004).

O Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE) foi aprovado pela Portaria GM/MS nº 2577, de 27 de outubro de 2006, como parte da política nacional de assistência farmacêutica do SUS, onde estabelece um grupo de medicamentos a serem fornecidos seguindo critérios para dispensação (BRASIL, 2006). Posteriormente com o propósito de aprimorar o conceito de “medicamento excepcional e de alto custo”, com diversas interpretações, foi aprovado o CEAF pela Portaria GM/MS nº 2981, de 26 de novembro de 2009 (BRASIL, 2009b; BRASIL, 2010).

O CEAF é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em PCDT pelo MS. O acesso aos medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas no âmbito deste componente será garantido mediante a pactuação entre a União, Estados, Distrito Federal e Municípios, com as devidas responsabilidades atribuídas (BRASIL, 2013a).

O financiamento dos medicamentos dentro do CEAF está organizado em grupos 1A, 1B, 2 e 3. O MS tem por responsabilidade a aquisição centralizada e fornecimento dos medicamentos do grupo 1A para os estados e Distrito Federal, enquanto no grupo 1B há a transferência de recursos financeiros do MS para estados e Distrito Federal para fazerem a aquisição dos medicamentos. As responsabilidades de programação, armazenamento, distribuição e dispensação ficam a encargo do estado e Distrito federal para os grupos 1 e 2 e para este último grupo inclui o financiamento. Os medicamentos do grupo 3 estão

indicados por PCDT, mas sob responsabilidade dos municípios em todas as etapas segundo ato normativo que regulamenta o CBAF.

O CEAF segue PCDT com incorporação, exclusão, ampliação ou redução de medicamentos realizadas pelo MS assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (BRASIL, 2013a).

O PCDT é uma ferramenta que gera transparência nas informações e permite dispensações mais seguras e eficazes, torna público conhecimentos médicos e aperfeiçoa a gestão da atenção à saúde, trazendo direcionamentos de Classificação Estatística Internacional de Problemas e Doenças Relacionados à Saúde - 10ª revisão (CID-10), métodos para diagnóstico, critérios de exclusão e inclusão, medicamentos, esquemas de administração e monitoramento, entre outras informações relacionadas a linhas de cuidados específicas (BRASIL, 2009a, BRASIL, 2014c).

Considerando as normatizações do CEAF o Ministério da Saúde tem participação em processos que envolvem o medicamento ficando a encargo dos estados a organização e estruturação de farmácias para dispensação de medicamentos deste componente (MANZINI et al., 2015).

3.4 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ

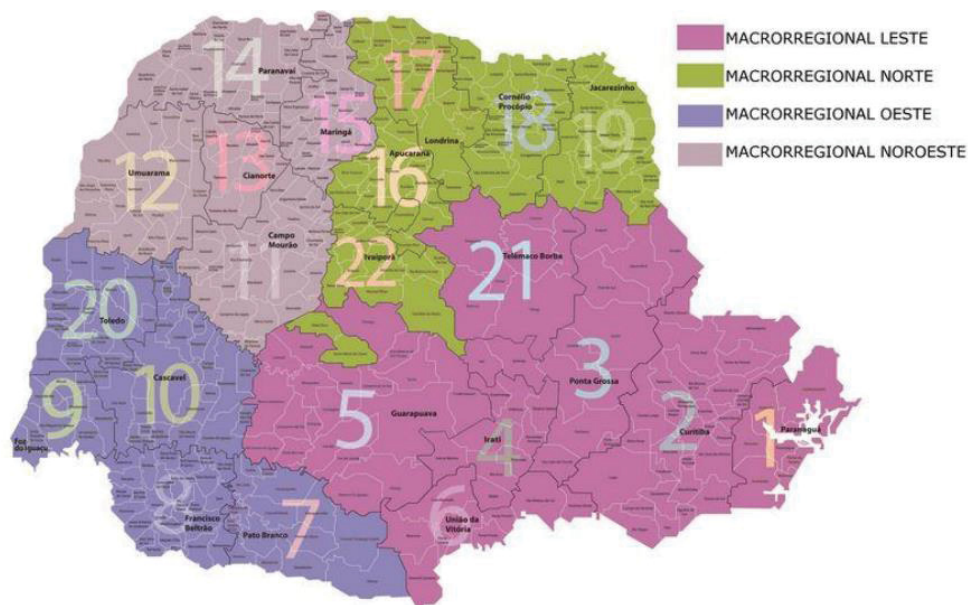
Com o propósito de otimização dos serviços de saúde, principalmente no que se refere a serviços médicos, o processo de regionalização do estado se faz útil permitindo que pacientes que dependam de serviços médicos não disponibilizados na cidade de origem sejam encaminhados o mais rápido possível para outra cidade que disponibilize o atendimento (SCARPIN et al., 2008).

Atualmente o estado do Paraná totaliza 399 municípios dispostos em 22 Regionais de Saúde que por sua vez, estão contidas em quatro macrorregiões (Leste, Oeste, Noroeste, Norte) (FIGURA 3), criando um fluxo logístico para acesso a procedimentos médicos de baixa, média e alta complexidade (PARANÁ, 2020c).

As regionais do estado foram determinadas com base em políticas municipais, na oferta de serviços de saúde e nos polos regionais de desenvolvimento, enquanto as macrorregiões foram criadas de acordo com

serviços de média e alta complexidade oferecidos nas regiões de saúde e dos polos regionais de desenvolvimento econômico (PARANÁ, 2016).

FIGURA 5 - MACRORREGIONAIS E REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ



FONTE: PARANÁ (2015)

O estado conta com o Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) para controle logístico de medicamentos e insumos provenientes do MS e obtidos pela Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA), cabendo ações de programação, aquisição, recebimento, armazenamento e distribuição. Unidades próprias do estado, como central de abastecimento e farmácia, são responsáveis pela distribuição de medicamentos (PARANÁ, 2016).

Existem 22 farmácias do estado dispostas nas cidades sede das regionais que têm por finalidade dispensar medicamentos e insumos do CEAF e de programas próprios do estado (Paraná sem Dor e Análogos de insulina para diabetes tipo 1), garantindo o armazenamento, acesso e orientação aos usuários do serviço (PARANÁ, 2020a; PARANÁ, 2020b). Os medicamentos do CEAF também são dispensados por farmácias municipais do Paraná em 347 municípios, totalizando 369 pontos de dispensação. Caso o município não realize a dispensação de medicamentos do CEAF o usuário do serviço pode solicitar a retirada na farmácia da RS (PARANÁ, 2020a).

Desde 2007 todas as farmácias do estado fazem uso de sistema de informação desenvolvido pela Tecnologia da Informação e Comunicação do

Paraná (CELEPAR). O primeiro software desenvolvido foi denominado SESAFARM e gerou uma visão mais detalhada do serviço e seus usuários ao permitir realizar serviços desde abertura de cadastro dos usuários, renovação e adequação de processos, registros de dispensação, avaliações de processos até geração automática de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade/Custo (APAC) e relatórios, atendendo as demandas necessárias e as regulamentações vigentes do MS (PONTAROLLI, 2012).

Tomando como base o SESAFARM em 2007 foi elaborado o Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos Excepcionais (Sismedex), com o propósito de criar um sistema de informação nacional para o CMDE. A elaboração do Sismedex consistiu em um trabalho conjunto do DAF/SCTIE com o CELEPAR (PONTAROLLI, 2012).

O Sismedex se tornou em 2009 o sistema de informação do estado do Paraná, envolvendo funcionalidades de solicitação (cadastro, renovação e adequação de medicamentos), avaliação do Laudo para Solicitação/Autorização de Medicamentos de Dispensação Excepcional (LME), autorização do medicamento solicitado, dispensação, fluxo de estoque, repasse de informações de dispensação para ressarcimento pelo SIA/SUS, segurança de acesso a funcionalidades e dados, definição de estrutura operacional em nível estadual, interoperabilidade e gestão de dados (PONTAROLLI, 2012, JUNIOR, 2010).

Em 2016 um novo módulo de cuidado farmacêutico foi integrado ao sistema Sismedex como ponto de apoio no atendimento farmacêutico em acompanhamento individualizado ao paciente, gerando registros dinâmicos ao serviço (CELEPAR, 2016).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo quantitativo.

4.2 LEVANTAMENTO DE PCDT

A busca dos PCDT de EA foi feita em uma consulta no site da Conitec¹ no ícone Recomendações da Conitec, de onde extraiu-se as seguintes informações: incorporação de novas tecnologias, diagnóstico da doença e monitoramento do tratamento.

4.3 POPULAÇÃO-ALVO

Pacientes com diagnóstico de EA, segundo PCDT de espondilite anquilosante, cadastrados para recebimento de medicamento no âmbito do CEAF do Paraná para os CID-10 M45 (espondilite anquilosante) e M46.8 (outras espondilopatias inflamatórias específicas) entre os anos de 2007 e 2020.

4.4 VARIÁVEIS

Os dados foram estratificados segundo critérios cronológicos (2007 a 2020), demográficos (municípios, regional de saúde e macrorregião), sendo quantificados indivíduos com registro de dispensação de medicamentos para EA.

4.5 INSTRUMENTO

O conjunto de dados analisados foi proveniente do sistema de informação Sismedex, que gerencia o CEAF do Paraná. As informações foram extraídas pela Coordenação de Assistência Farmacêutica da SESA do Paraná, segundo

¹ <http://conitec.gov.br>

CID-10 e período definidos, e disponibilizados de forma codificada aos pesquisadores, garantindo a confidencialidade dos dados dos pacientes. Cabe ressaltar que este sistema de informação engloba todos os pacientes do estado do Paraná que necessitam de medicamentos padronizados para EA no CEAF.

As informações concedidas incluíram: codificação do paciente, sexo, município de residência, CID cadastrado, medicamento dispensado (em suas variadas apresentações e quantidades) e local de realização das dispensações.

Os dados avaliados corresponderam ao período de 2007 a 2020. Cabe observar que 2007 foi o primeiro ano com dados do CEAF de todas as Regionais de Saúde inseridos no sistema informatizado Sismedex.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados codificados foi analisado através de planilha eletrônica “Excel for Windows”.

Os dados foram organizados de forma cronológica, estratificados em anos e trimestres, e de forma demográfica por municípios, RS e macrorregião. Os medicamentos foram agrupados de acordo com a classe terapêutica.

A determinação da prevalência dos pacientes com EA no CEAF do Paraná foi calculada com base na quantificação da população-alvo no sistema Sismedex, conforme item 4.2, e posterior correlação com a população do estado segundo dados do IBGE, definindo assim, uma razão de pacientes por 10.000 habitantes. Os gráficos foram plotados relacionando pacientes tratados por 10.000 habitantes no decorrer dos trimestres dos anos de 2007 a 2020 segundo perspectivas do estado do Paraná, macrorregião e regionais de saúde.

A proporção de pacientes com EA no CEAF do Paraná segundo o sexo foi calculada com base na quantificação da população-alvo no sistema Sismedex, conforme item 4.2, e posterior cálculo de porcentagem entre pacientes do sexo feminino e masculino presentes na população-alvo ao longo dos anos. Estes dados foram plotados em gráficos segundo porcentagem por sexo no decorrer dos trimestres dos anos de 2007 a 2020 no estado do Paraná.

Com base no histórico de publicações do CEAF foram levantadas as portarias e consultas públicas vinculadas a EA referentes à incorporação de

novas tecnologias, novos métodos diagnósticos da doença e monitoramento do tratamento, sendo apresentada em quadro de linha do tempo vinculado a EA.

A partir da população-alvo definida no item 4.2, foi levantado o número de pacientes por medicamento encontrado no trimestre de referência e definido o percentual de consumo de medicamento dentro do público-alvo. Os gráficos de perfil de utilização de medicamentos foram plotados por classe terapêutica relacionando a porcentagem de pacientes que utilizaram cada apresentação de medicamento no decorrer dos trimestres nos anos de 2007 a 2020 segundo perspectiva do estado do Paraná, macrorregiões e regionais de saúde.

O levantamento de utilização de medicamento foi determinado pelo percentual de pacientes que utilizam o medicamento em relação ao total do público-alvo e não pela padronização de DDD, fato que evita uma discordância de uma possível padronização dos protocolos específicos com a DDD. Isto, devido a DDD expressar um valor aproximado do consumo e não a imagem exata do uso do medicamento na vida real.

As inflexões na prevalência de pacientes e na utilização de medicamentos ao longo do tempo foram analisadas segundo variações de aspectos correlacionados à EA como regulamentações vigentes, mudanças no serviço de saúde, surgimento de novas tecnologias, entre outros fatores de possível impacto.

4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Setor Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (CAAE: 24765119.2.0000.0102) e Comitê de Ética em Pesquisa Setor Hospital do Trabalhador/SES/PR (CAAE: 24765119.2.3001.5225).

5 RESULTADOS

5.1 HISTÓRICO DOS MEDICAMENTOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO CEAF

Até 2014 não havia PCDT publicado para EA. A recomendação dada pela portaria GM/MS nº 1318/2002 era seguir o PCDT ou, na ausência de publicação, seguir o PCDT em consulta pública e, caso ainda não existisse documento em consulta pública, cada gestor estadual deveria estabelecer as regras de dispensação (BRASIL, 2010).

O primeiro PCDT para EA foi publicado pela portaria SCTIE/MS nº 640, de 24 de julho de 2014, com posteriores modificações dadas pelas portarias conjuntas SCTIE/MS nº 7, de 18 de julho de 2017, e nº 25, de 22 de outubro de 2018.

No QUADRO 6 são apresentadas cronologicamente as normas do Ministério da Saúde relacionadas à EA, o assunto tratado e os medicamentos disponibilizados.

QUADRO 6 - LINHA DO TEMPO DE MEDICAMENTOS VINCULADOS A ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Ano de Publicação	Norma	Assunto	Medicamento
2002	PORTARIA SAS/MS Nº 1318 DE 23 DE JULHO DE 2002.	Torna necessário vincular o medicamento prescrito ao CID-10 para autorização de procedimento.	Sulfassalazina 500 mg.
2006	PORTARIA GM Nº 2475 DE 13 DE OUTUBRO DE 2006.	Aprova a 4ª edição da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.	Metotrexato 2,5 mg.
2009	PORTARIA Nº 2981 GM/MS DE 26 DE NOVEMBRO DE 2009.	Ampliação de indicação de medicamentos já padronizados para outras patologias incluindo espondilite anquilosante.	Adalimumabe 40 mg; Etanercepte 25 mg; Etanercepte 50 mg; Infliximabe 10mg/mL.
2012	PORTARIA SCTIE/MS Nº 32 DE 27 DE SETEMBRO DE 2012	Incorporação de medicamento.	Naproxeno 250 mg e 500 mg.
2013	PORTARIA SCTIE/MS Nº 46 DE 10 DE SETEMBRO DE 2013.	Incorporação de medicamento.	Metotrexato 25 mg/mL.
2014	PORTARIA Nº 640, DE 24 DE JULHO DE 2014	PCDT EA.	Ácido acetilsalicílico 500 mg; Ibuprofeno 200 mg, 300 mg e 600 mg; Ibuprofeno 50 mg/mL;

			Naproxeno 250 mg e 500 mg; Sulfassalazina 500 mg; Metilprednisolona 40mg/2ml; Metotrexato 2,5 mg; Metotrexato 25 mg/mL; Adalimumabe 40 mg; Etanercepte 25 mg e 50 mg; Infliximabe 10mg/mL.
2016	PORTARIA SCTIE/MS Nº 21 DE 24 DE MAIO DE 2016	Incorporação de medicamento.	Golimumabe 50 mg.
2017	PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 18 DE JULHO DE 2017	PCDT EA.	Ibuprofeno 200 mg, 300 mg e 600 mg; Ibuprofeno 50 mg/mL; Naproxeno 250 mg e 500 mg; Sulfassalazina 500 mg; Metilprednisolona 40mg/2ml; Metotrexato 2,5 mg; Metotrexato 25 mg/mL; Adalimumabe 40 mg; Etanercepte 25 mg e 50 mg; Infliximabe 10mg/mL; Golimumabe 50 mg.
2017	PORTARIA SCTIE/MS Nº 54 DE 19 DE DEZEMBRO DE 2017	Incorporação de medicamento.	Certolizumabe pegol 200 mg/mL.
2018	PORTARIA SCTIE/MS Nº 65 DE 15 DE JANEIRO DE 2018	Incorporação de medicamento.	Secuquinumabe 150 mg/mL.
2018	PORTARIA CONJUNTA Nº 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018	PCDT EA.	Ibuprofeno 200 mg, 300 mg e 600 mg; Ibuprofeno 50 mg/mL; Naproxeno 250 mg e 500 mg; Sulfassalazina 500 mg; Metilprednisolona 40mg/2ml;

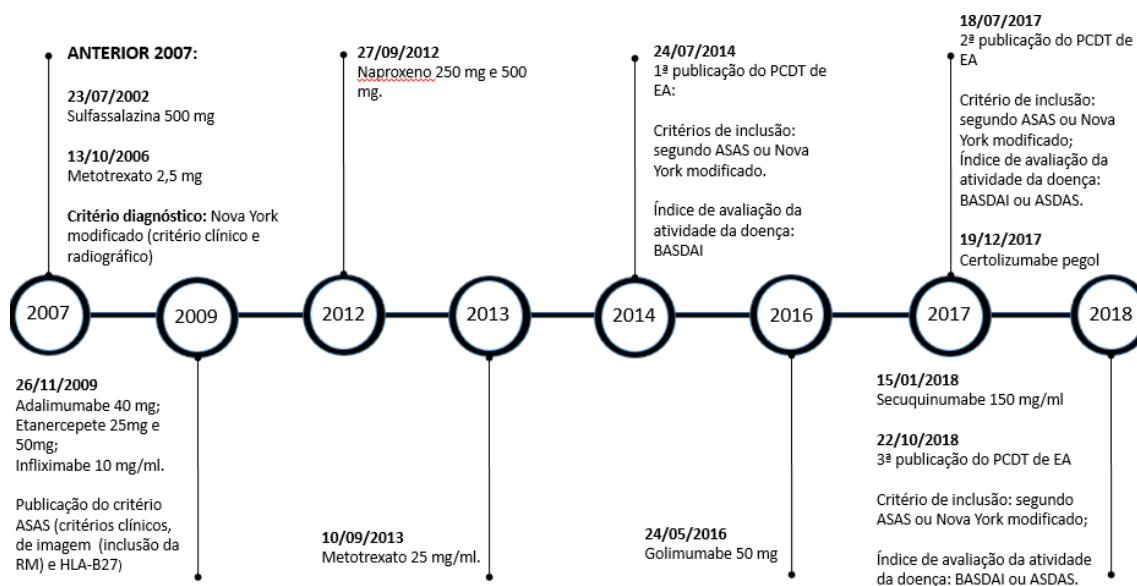
			Metotrexato 2,5 mg; Metotrexato 25 mg/mL. Adalimumabe 40 mg; Etanercepte 25 mg e 50 mg; Infliximabe 10mg/mL; Golimumabe 50 mg; Certolizumabe pegol 200 mg/mL; Secuquinumabe 150 mg/mL.
--	--	--	---

FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, EA: espondilite anquilosante, CID: classificação internacional da doença.

O estudo de novas tecnologias de medicamento, diagnóstico e classificação de atividade da EA contribuíram para evoluções no tratamento dos pacientes, conforme FIGURA 4.

FIGURA 6 - LINHA DO TEMPO DE MEDICAMENTOS DISPONIBILIZADOS NO SUS, DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DE ATIVIDADE DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE



FONTE: o autor (2021)

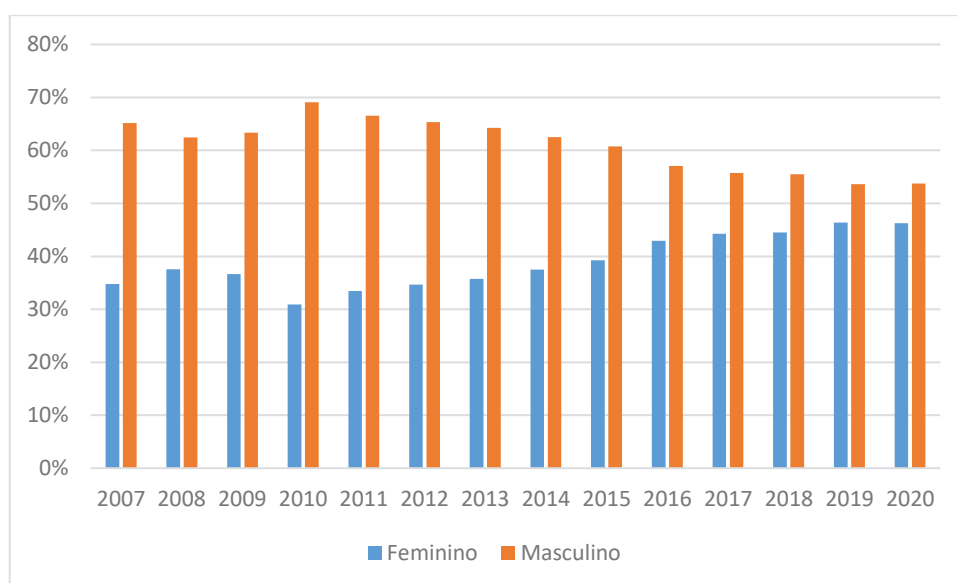
LEGENDA: PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, EA: espondilite anquilosante, ASAS: *Assessment of Spondyloarthritis International Society* (avaliação da sociedade internacional de espondiloartrite), ASDAS: *Ankylosing spondylitis disease activity score*

5.2 PERFIL DOS PACIENTES TRATADOS COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Segundo dados do último censo demográfico de 2010 a população absoluta no estado do Paraná era de 10.444.526 residentes, sendo 49,13% homens e 50,87% mulheres. Estimou-se que para o ano de 2020 uma população de 11.516.840 residentes (IBGE, 2011; IBGE, 2020).

No ano de 2007 havia 54 pacientes com diagnóstico de EA cadastrados no âmbito do CEAF para recebimento de medicamentos e em 2020 foram atendidos 3.115 pacientes, entre os quais no último ano 53,77% eram do sexo masculino e 46,23% do sexo feminino (GRÁFICO 1). Com base nesta proporção, a partir de 2010 houve uma tendência de aumento no número de pacientes do sexo feminino atendidos em relação ao masculino.

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO PARANÁ



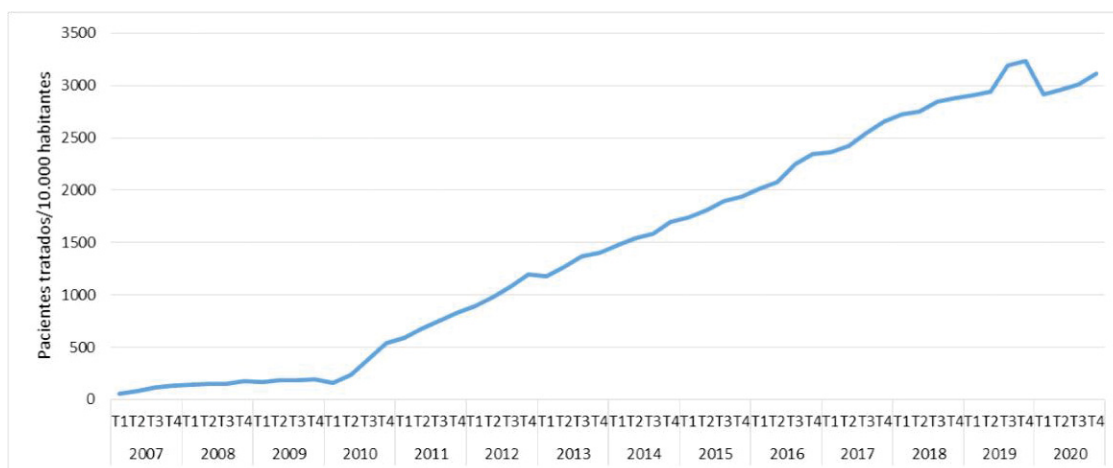
FONTE: o autor (2021)

5.3 PREVALÊNCIA DO TRATAMENTO DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ESTADO DO PARANÁ

A prevalência de tratamento para EA junto ao CEAF expressa em pacientes tratados por 10.000 habitantes variou no estado do Paraná de 0,05 pacientes/10.000 habitantes no início de 2007 até 2,70 pacientes/10.000 habitantes no último trimestre de 2020. O GRÁFICO 2 apresenta a evolução

dessa prevalência, em que se observa um ponto de inflexão no primeiro trimestre de 2010.

GRÁFICO 2 - EVOLUÇÃO HISTÓRICA DA PREVALÊNCIA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA DO ESTADO DO PARANÁ

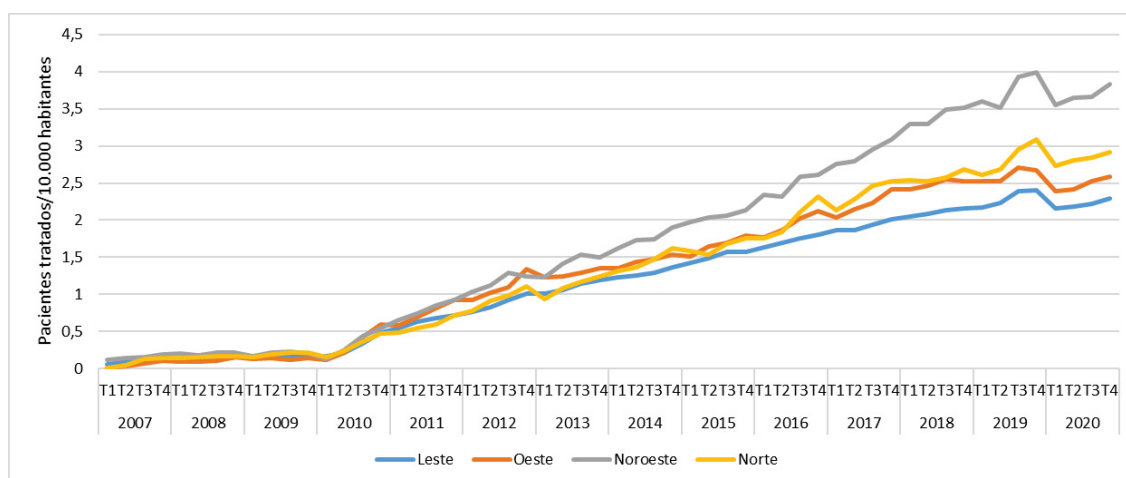


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre.

Ao se analisar as quatro macrorregiões do Paraná encontrou-se variabilidade. Foi observado maior prevalência na macrorregião noroeste, com 3,83 pacientes/10.000 habitantes, e menor na macrorregião leste, com 2,29 pacientes/10.000 habitantes para pacientes com EA em 2020. A macrorregião oeste apresentou prevalência de 2,58 e a norte de 2,92 pacientes/10.000 habitantes no final de 2020 (GRÁFICO 3).

GRÁFICO 3 - PREVALÊNCIA DA ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR MACRORREGIÃO

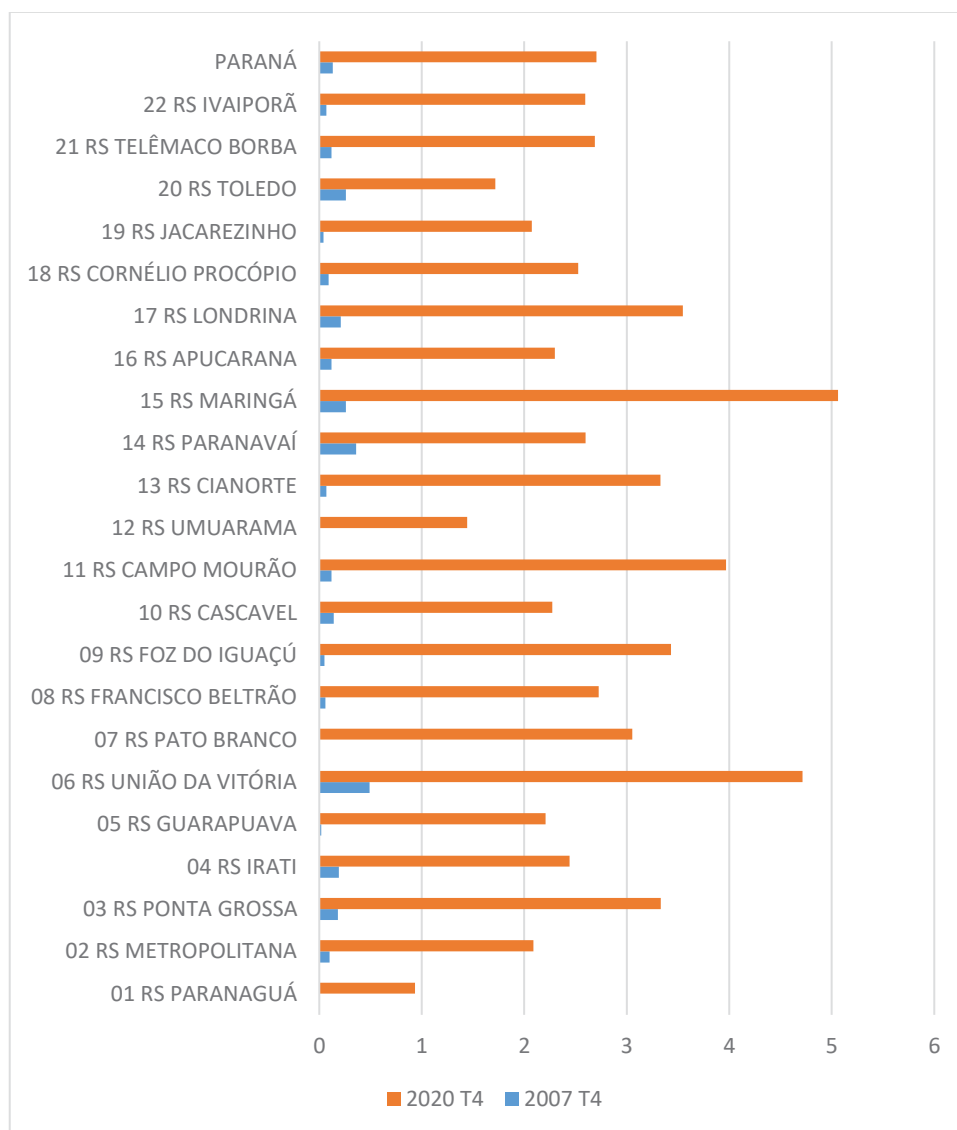


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre.

Ao analisar a prevalência de pacientes com EA tratados por regional de saúde constatou-se variabilidade, com valor de 4,91 pacientes/10.000 habitantes na 15ª regional e 0,93 pacientes/10.000 habitantes na 1ª regional de saúde, considerando o último trimestre de 2020 (GRÁFICO 4).

GRÁFICO 4 - PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR 10.000 HABITANTES NOS ANOS DE 2007 E 2020 POR REGIONAL DE SAÚDE



FONTE: o autor (2020)

LEGENDA: RS: regional de saúde; T4: 4º trimestre

5.4 DETERMINAÇÃO DE CLASSES TERAPÊUTICAS

Segundo levantamento da base de dados 19 apresentações de medicamentos foram encontradas vinculadas ao CID-10 M45 e M46.8, sendo

que 8 não fazem parte dos protocolos publicados até o momento para EA. Contudo, estas apresentações de medicamentos não mencionadas em protocolo podem ter como origem das prescrições médicas o tratamento de condições secundárias a EA, como inflamação intestinal e de articulação periférica, provenientes de prescrições anteriores a existência de PCDT para EA.

Os medicamentos encontrados no estudo foram agrupados em quatro classes terapêuticas conforme QUADRO 7.

QUADRO 7 - CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE POR CLASSE TERAPÊUTICA

CLASSE TERAPÊUTICA	MEDICAMENTO
Anti-inflamatório	Naproxeno 500 mg
	Prednisona 5 mg*
	Prednisona 20 mg*
Imunossupressor	Azatioprina 50 mg*
	Ciclosporina 100 mg*
MMCD sintético	Cloroquina 150 mg*
	Hidroxicloroquina 400 mg*
	Leflunomida 20 mg*
	Mesalazina 400 mg*
	Metotrexato 25 mg/mL
	Metotrexato 2,5 mg
	Sulfassalazina 500 mg
MMCD biológico	Adalimumabe 40 mg
	Certolizumabe Pegol 200 mg
	Etanercepte 25 mg
	Etanercepte 50 mg
	Golimumabe 50 mg
	Infliximabe 10 mg/mL
	Secuquinumabe 150 mg/mL

*Não constam no PCDT de espondilite anquilosante

Fonte: O autor (2020)

LEGENDA: MMCD: medicamento modificador do curso da doença; PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

5.5 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

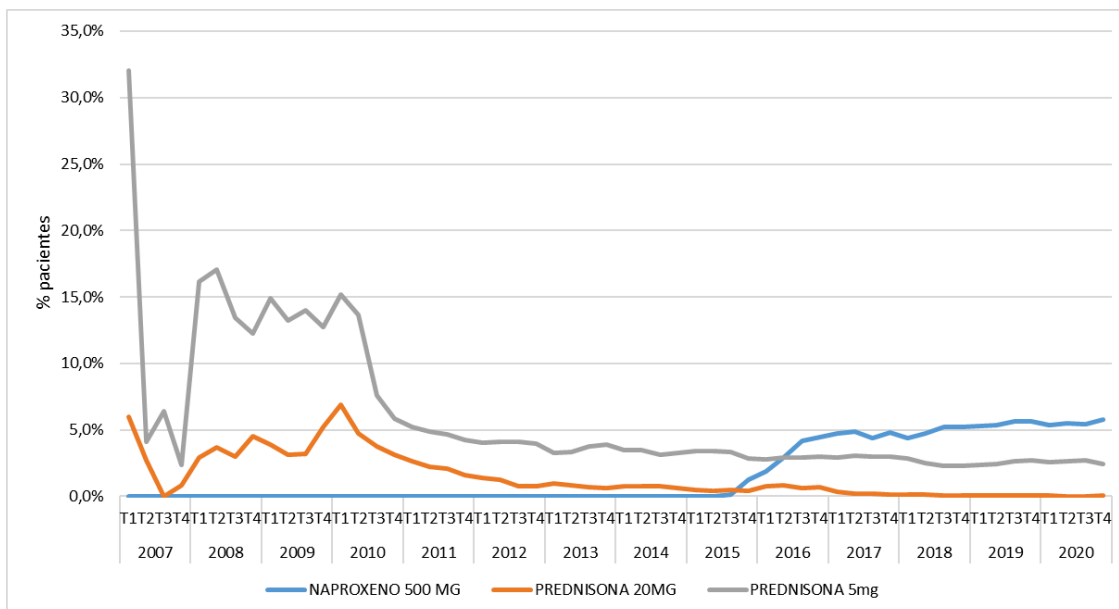
Para o paciente ter acesso aos medicamentos de EA junto as farmácias do CEAF do Paraná este deve atender aos protocolos e diretrizes determinados pelo MS.

Os pacientes tratados para EA podem utilizar um ou mais medicamentos do PCDT ao mesmo tempo. Contudo, os valores apresentados não sofrem qualquer alteração uma vez que o percentual é dado pelo número de indivíduos do público-alvo que utilizam o medicamento.

A seguir serão apresentados os gráficos com o perfil de utilização de anti-inflamatórios no tratamento da EA no Paraná (GRÁFICO 5) e em cada uma das macrorregiões (GRÁFICOS 6, 7, 8 e 9).

Dentro do grupo de anti-inflamatórios, em 2007 predominava a utilização de prednisona, sendo 32% dos pacientes usuários de prednisona 5mg e 6% de prednisona 20 mg. Em 2020 houve queda na utilização prednisona 20 mg para 0,1% e prednisona 5 mg para 2,7% dos pacientes. Com o fornecimento do naproxeno 500 mg e recomendação de primeira linha no tratamento de EA, este passou a ser o anti-inflamatório de maior uso, por 5,8% dos pacientes (GRÁFICO 5).

GRÁFICO 5 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ

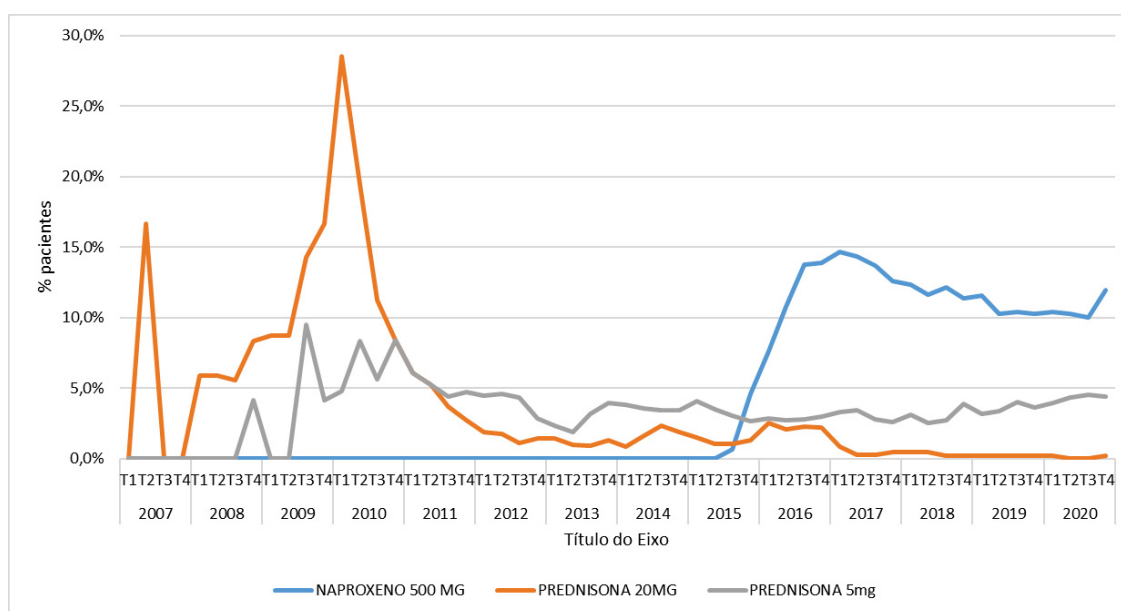


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião oeste, apresentada no GRÁFICO 6 observou-se consumo de anti-inflamatórios somente no segundo trimestre de 2007, com 16% dos pacientes utilizando prednisona 20 mg. Não houve registro de utilização de prednisona 5 mg e de naproxeno 500 mg neste período. No quarto trimestre de 2020 o naproxeno 500 mg passou a ser o anti-inflamatório mais utilizado (11,9% dos pacientes), seguido de prednisona 5 mg (4,4 %) e prednisona 20 mg (0,2%).

GRÁFICO 6 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE

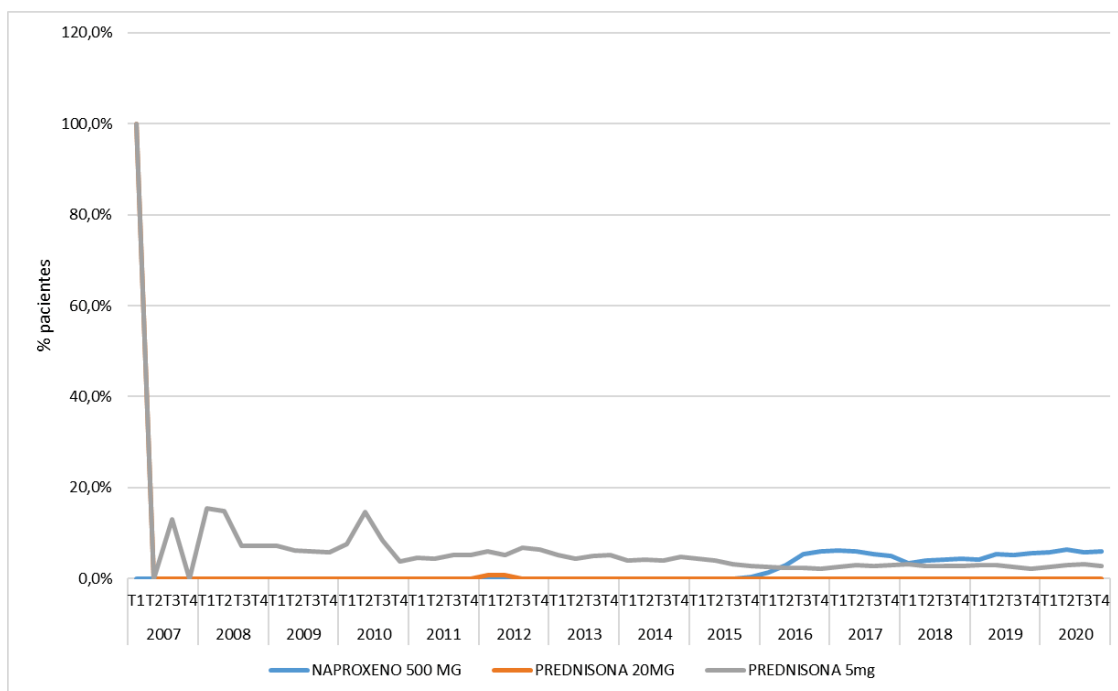


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião norte houve um predomínio da utilização de prednisona 5 mg até a recomendação de padronização do naproxeno 500 mg em 2012 com posterior publicação no PCDT de EA em 2014. No quarto trimestre de 2020 se verificou 5,9% dos pacientes utilizando naproxeno 500 mg seguidos de 2,8% utilizando prednisona 5 mg e nenhum registro de utilização de prednisona 20 mg, conforme GRÁFICO 7.

GRÁFICO 7 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NORTE

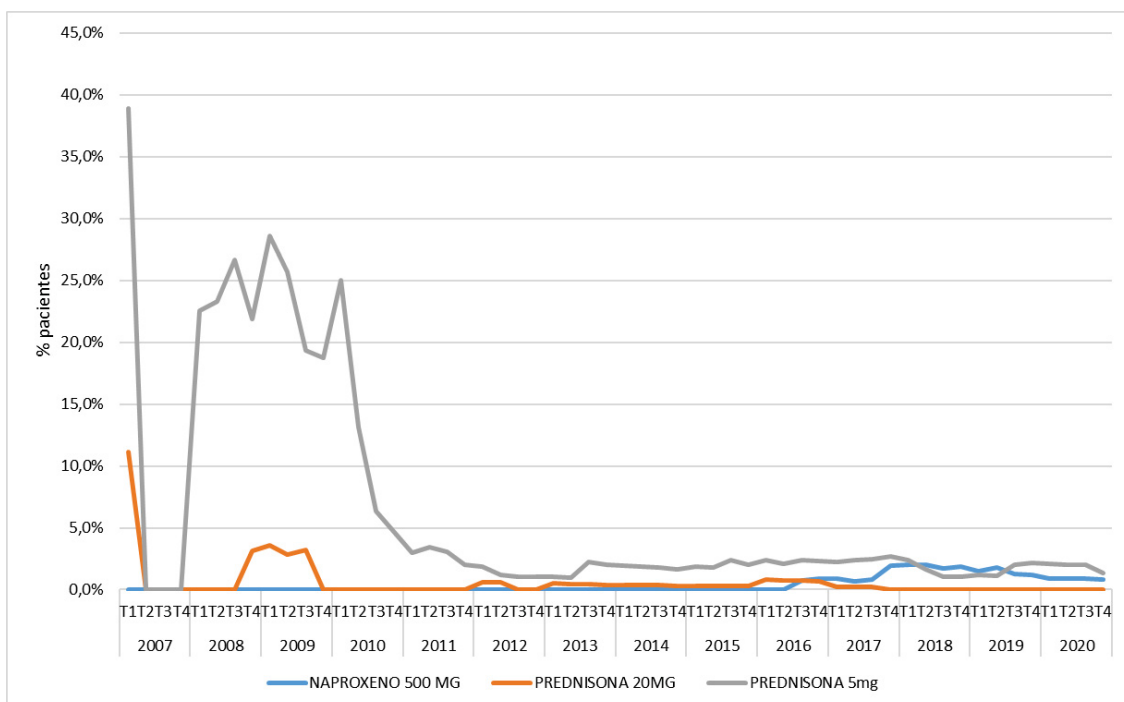


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião noroeste se observou no final de 2020 o menor percentual de utilização de naproxeno 500 mg entre as macrorregiões (0,8%) e predomínio no consumo de prednisona 5 mg entre os anti-inflamatórios, de 1,4% dos pacientes, conforme GRÁFICO 8.

GRÁFICO 8 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE

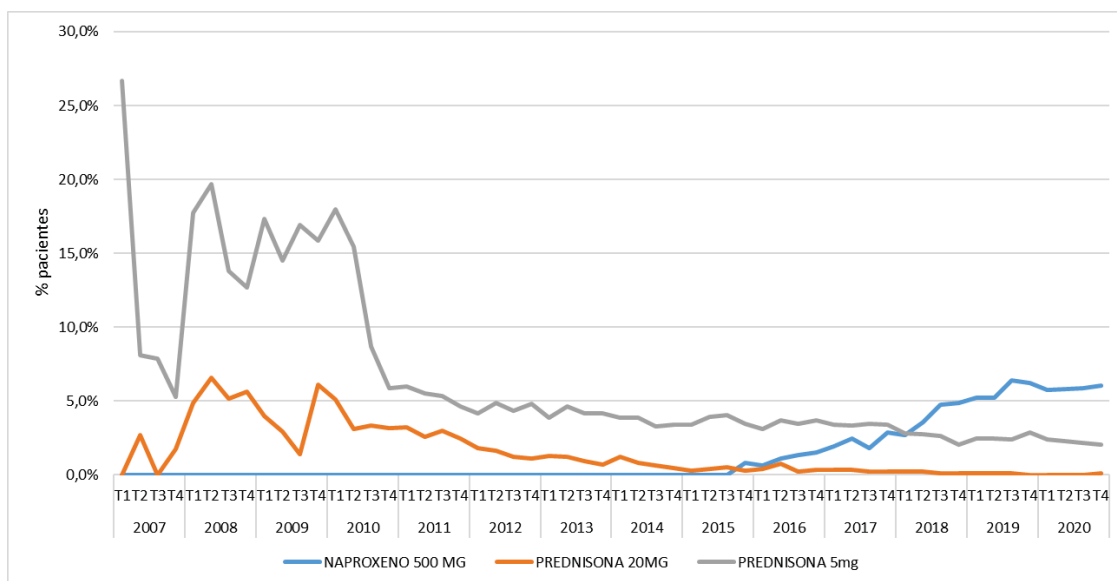


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião leste se observou que no primeiro trimestre de 2007 26,7% dos pacientes utilizavam prednisona 5 mg e não se verificou registros para outros anti-inflamatórios. No quarto trimestre de 2020 o consumo passou a ser de 6% para naproxeno 500mg, 2% para prednisona 5 mg e 0,1% para prednisona 20 mg, conforme GRÁFICO 9.

GRÁFICO 9 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE



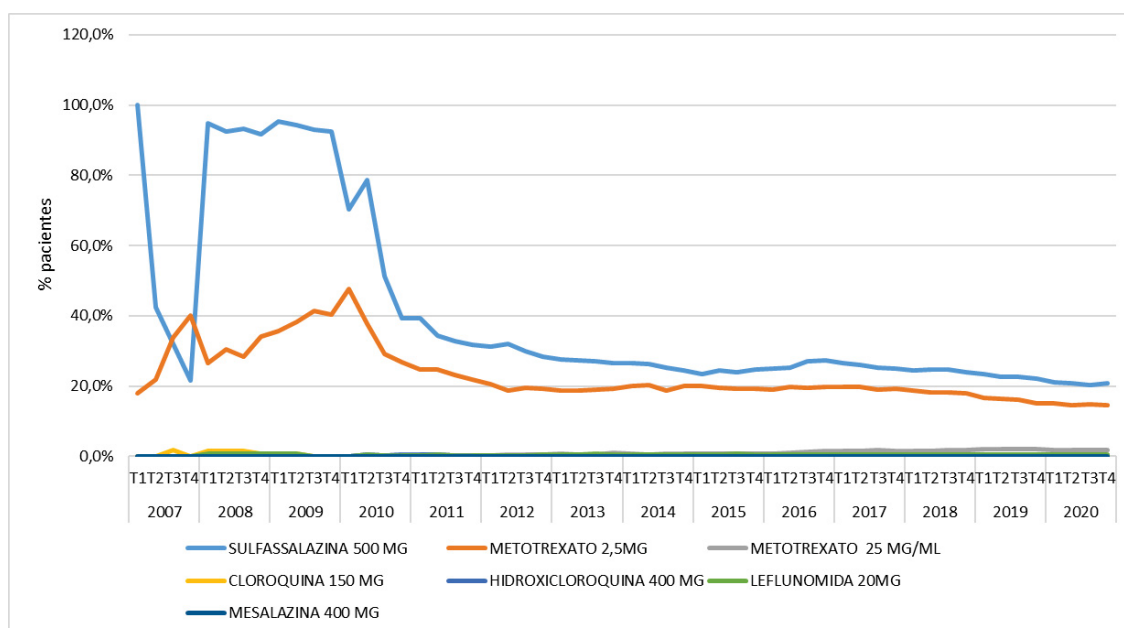
FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

A seguir serão apresentados os gráficos com o perfil de utilização de MMCDs no tratamento da EA no Paraná (GRÁFICO 10) e em cada uma das macrorregiões (GRÁFICOS 11, 12, 13 e 14).

Entre os MMCDs para o tratamento de EA estão padronizados a sulfassalazina 500 mg, metotrexato 2,5 mg e metotrexato 25 mg/mL, utilizados como terapia posterior a falha do AINE no tratamento de espondilite anquilosante. A sulfassalazina 500 mg apresentava elevada relevância de consumo em 2007, com utilização por 100% dos pacientes, seguida pelo metotrexato 2,5 mg com 18%. Em 2020 houve uma diminuição dos MMCDs em uso, sendo empregada sulfassalazina 500 mg para 20,7%, metotrexato 2,5 mg para 14,6% e metotrexato 25 mg/mL injetável para 1,9% dos pacientes. Outras apresentações de MMCDs, vinculadas no levantamento da CID-10 de EA e não contempladas no PCDT, como cloroquina 150 mg, hidroxicloroquina 400 mg, leflunomida 20 mg e mesalazina 400 mg possivelmente estão presentes no consumo para pacientes de EA devido a tratamento de condições secundárias associadas a doença como inflamações das articulações periféricas e intestinais, apresentado no GRÁFICO 10.

GRÁFICO 10 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ

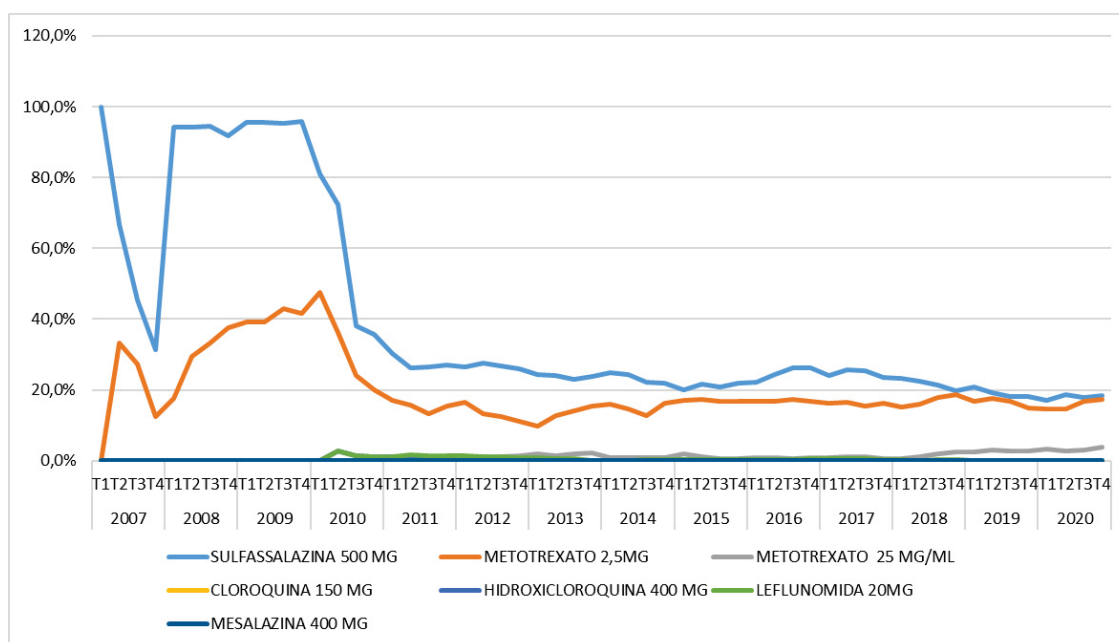


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião oeste o maior consumo de MMCDs no primeiro trimestre de 2007 foi de sulfassalazina 500 mg, por 100 % dos pacientes, com decréscimo no utilizado no quarto trimestre de 2020 (18,3%) seguido pelo metotrexato 2,5 mg (17,3%) e metotrexato 25 mg/mL (3,8%) (GRÁFICO 11).

GRÁFICO 11 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE

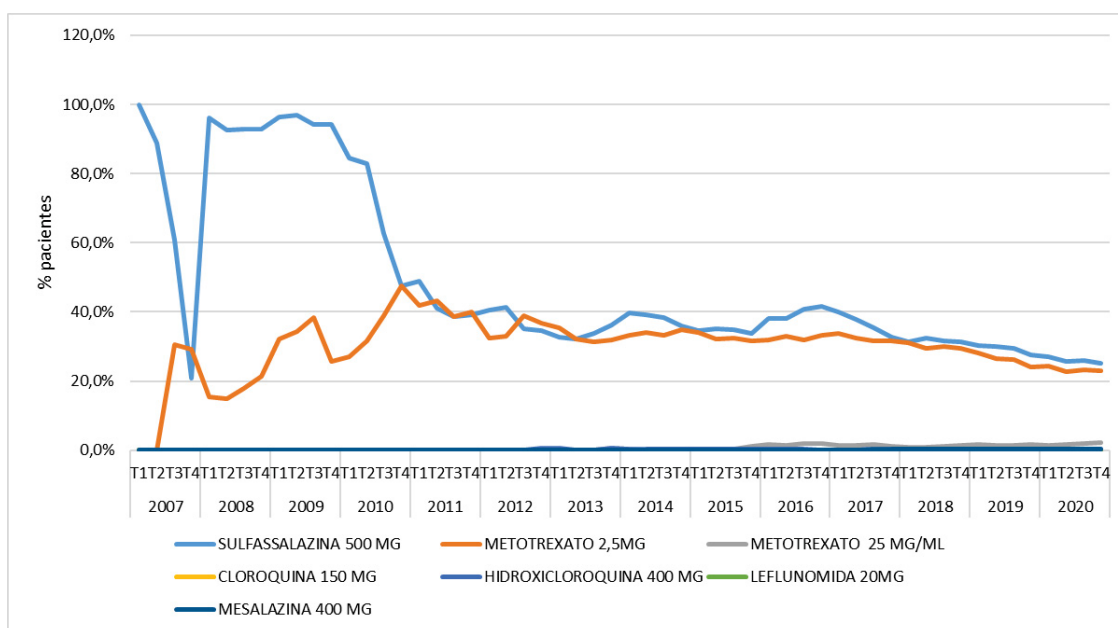


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião norte o maior consumo de MMCDs no primeiro trimestre de 2007 foi de sulfassalazina 500 mg, por 100 % dos pacientes. No quarto trimestre de 2020 se tornou próxima a utilização de sulfassalazina 500 mg (25,2%) de metotrexato 2,5 mg (23,1%), seguida pelo metotrexato 25 mg/mL (2,1%), mesalazina 400 mg (0,2%) e hidroxiclороquina 400 mg (0,2%) (GRÁFICO 12).

GRÁFICO 12 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NORTE

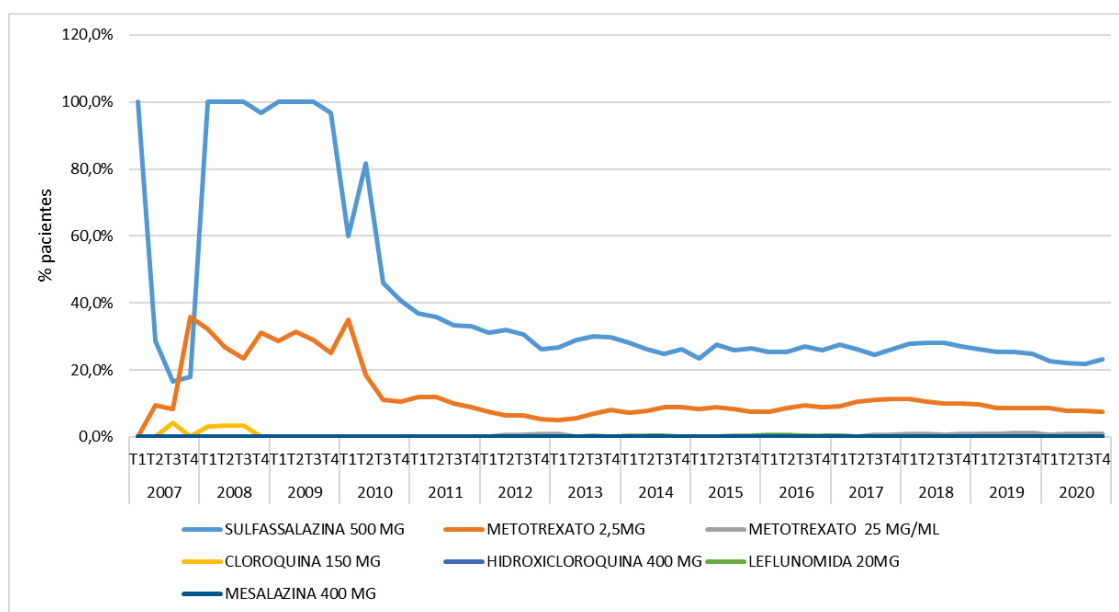


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

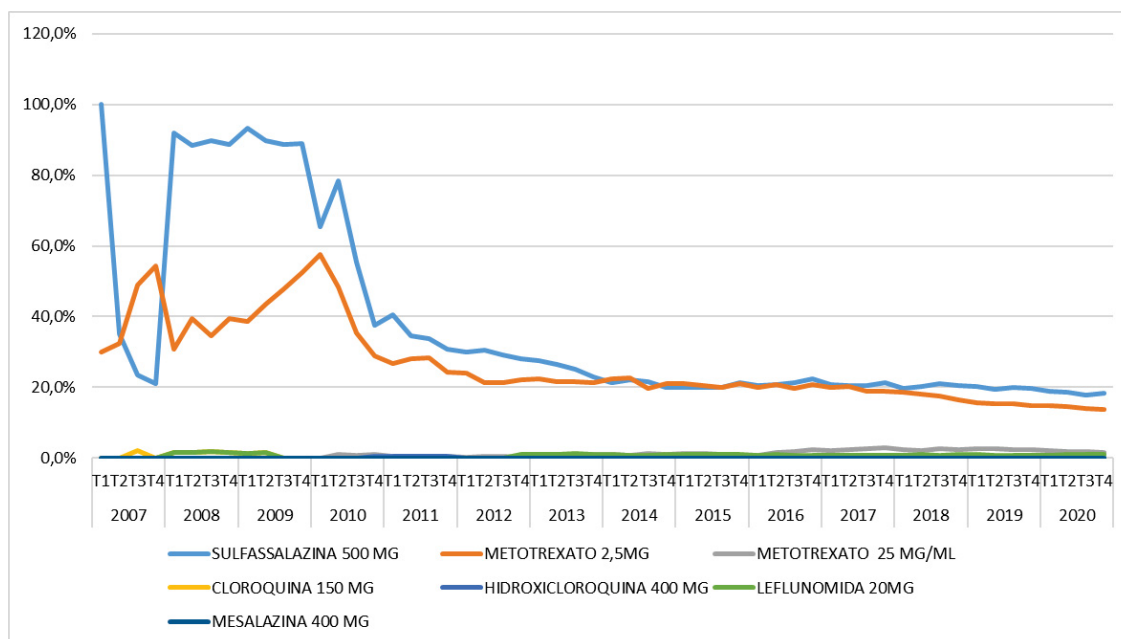
Na macrorregião noroeste o maior consumo de MMCDs no primeiro trimestre de 2007 foi de sulfassalazina 500 mg, por 100 % dos pacientes. No quarto trimestre de 2020 a utilização de sulfassalazina 500 mg foi de 23,1% dos pacientes, seguida pelo metotrexato 2,5 mg (7,4%), metotrexato 25 mg/mL (1%), leflunomida 20 mg (0,1%) e hidroxiclороquina 400 mg (0,1%), conforme GRÁFICO 13.

GRÁFICO 13 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE



Na macrorregião leste o maior consumo de MMCDs no primeiro trimestre de 2007 foi de sulfassalazina 500 mg, por 100 % dos pacientes, e de metotrexato 2,5 mg (30%), com diminuição no utilizado no quarto trimestre de 2020, de 18,4% e 13,7%, respectivamente, seguidos de metotrexato 25 mg/mL (1,5%), leflunomida 20 mg (0,9%) e hidroxicloroquina 400 mg (0,2%), conforme GRÁFICO 14.

GRÁFICO 14 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD SINTÉTICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE



FONTE: o autor (2021)

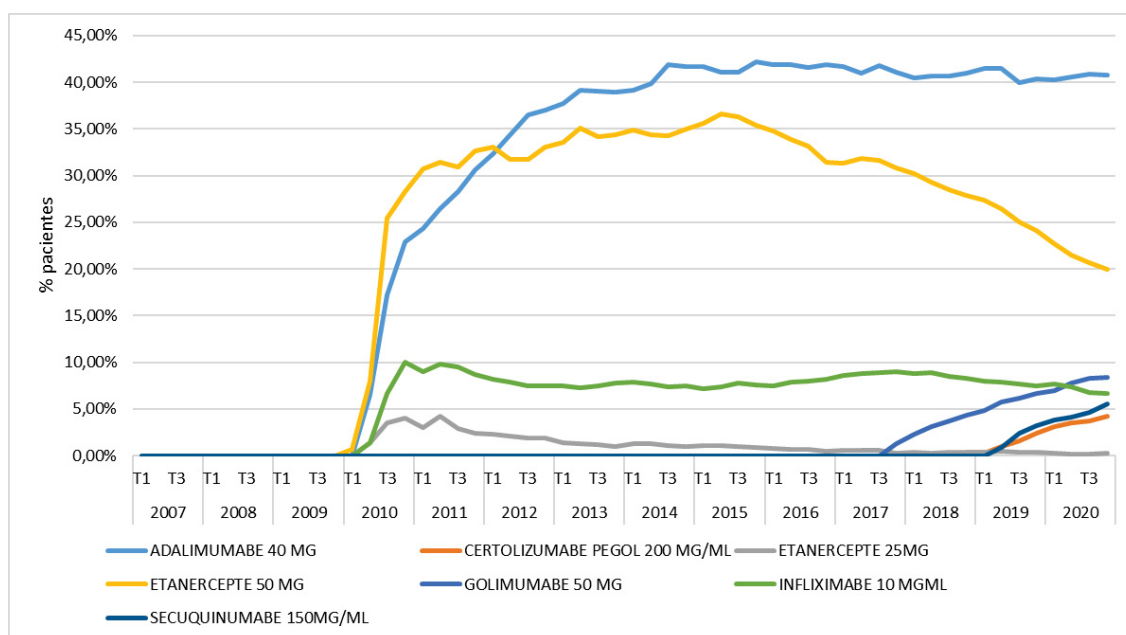
LEGENDA: T: trimestre

A seguir serão apresentados os gráficos com o perfil de utilização de MMCDb no tratamento da EA no Paraná (GRÁFICO 15) e em cada uma das macrorregiões (GRÁFICOS 16, 17, 18 e 19).

Entre os MMCDb para o tratamento de EA estão padronizados os anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte 25mg e 50mg, infliximabe e golimumabe) e o anticorpo monoclonal anti-IL-17A (secuquinumabe).

De acordo com os dados apresentados no GRÁFICO 15 é observado o início da utilização de MMCDb somente em 2010, constando 8% dos pacientes em uso do etanercepte 50mg, seguido de 6,6% do adalimumabe 40 mg. Já no final do ano de 2020 visualiza-se um aumento deste grupo, comparado a 2010, com maior dispensação de adalimumabe 40 mg (40,73%) e etanercepte 50 mg (19,95%), seguidos de golimumabe 50 mg (8,35%), infliximabe 10 mg/mL (6,68%), secuquinumabe 150 mg/mL (5,56%), certolizumabe pegol 200 mg/mL (4,18%) e etanercepte 25 mg (0,26%).

GRÁFICO 15 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NO PARANÁ

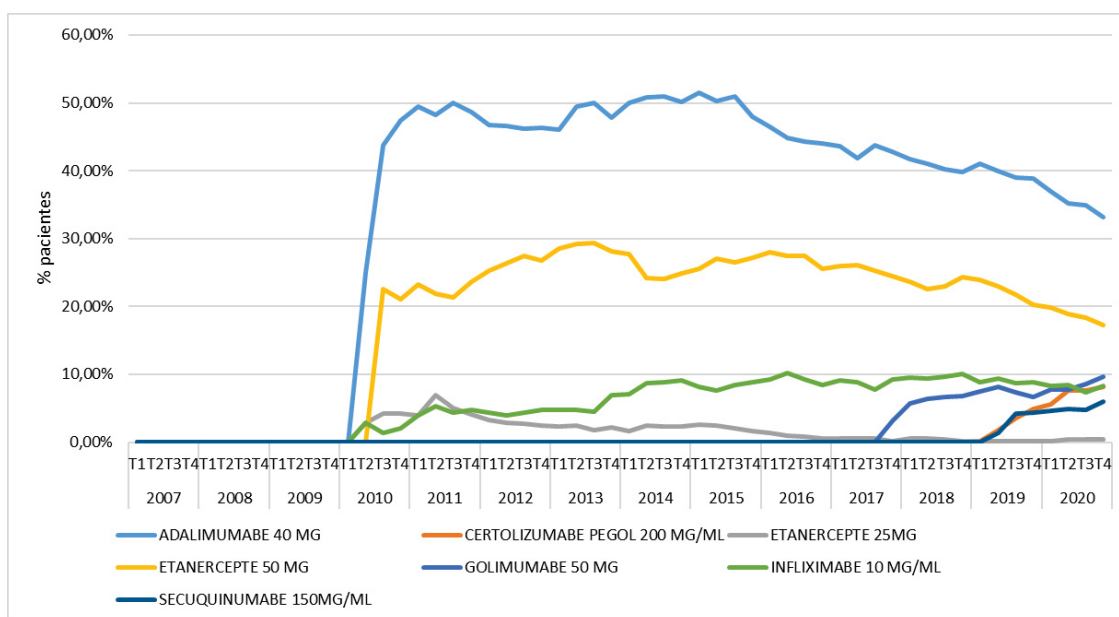


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

No segundo trimestre de 2010 a macrorregião oeste apresentou consumo de adalimumabe 40 mg, etanercepte 25 mg e infliximabe 10 mg/mL por 25%, 2,8% e 2,8% dos pacientes respectivamente. Nesta macrorregião no final de 2020 se manteve o predomínio da utilização do adalimumabe 40 mg (33,1%) seguido por etanercepte 50 mg (17,3%), golimumabe 50 mg (9,6%), infliximabe 10 mg/mL (8,3%), certolizumabe pegol 200 mg/mL (8,1%), secuquinumabe 150 mg/mL (6%) e etanercepte 25 mg (0,4%), conforme GRÁFICO 16.

GRÁFICO 16 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO OESTE

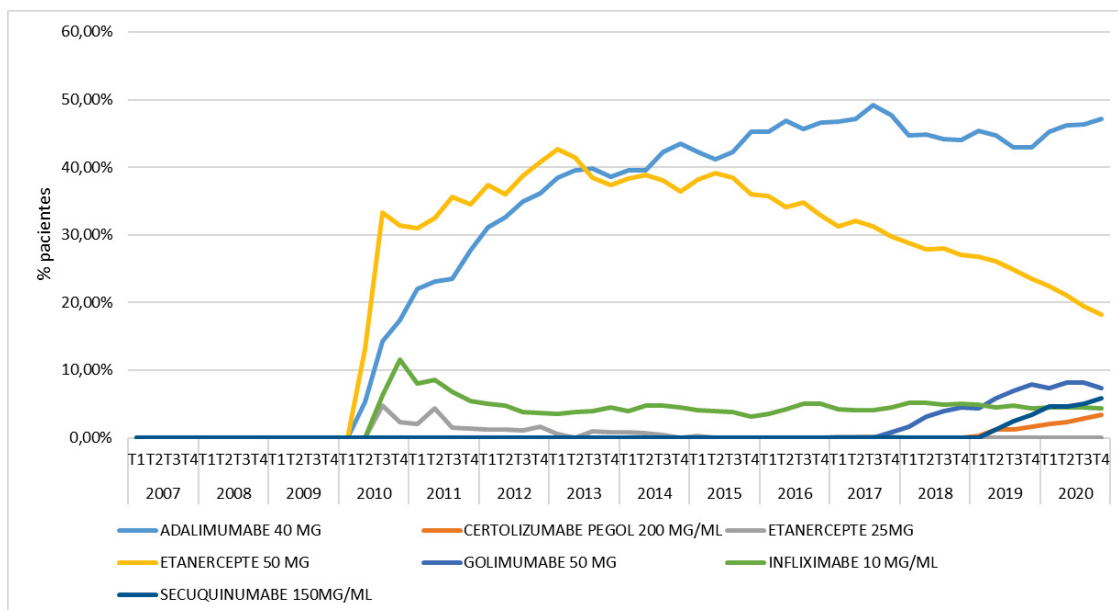


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

No segundo trimestre de 2010 na macrorregião norte 12,2% dos pacientes com EA utilizavam etanercepte 50 mg e 2,4% o adalimumabe 40 mg. Na mesma macrorregião no quarto trimestre de 2020 passaram a ser registrados consumos de adalimumabe 40 mg (46,7%), etanercepte 50 mg (18,2%), golimumabe 50 mg (7,6%), secuquinumabe 150 mg/mL (6,3%), certolizumabe pegol 200 mg/mL (4%), infliximabe 10 mg/mL (3,3%) e etanercepte 25 mg (0,2%).

GRÁFICO 18 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO NOROESTE

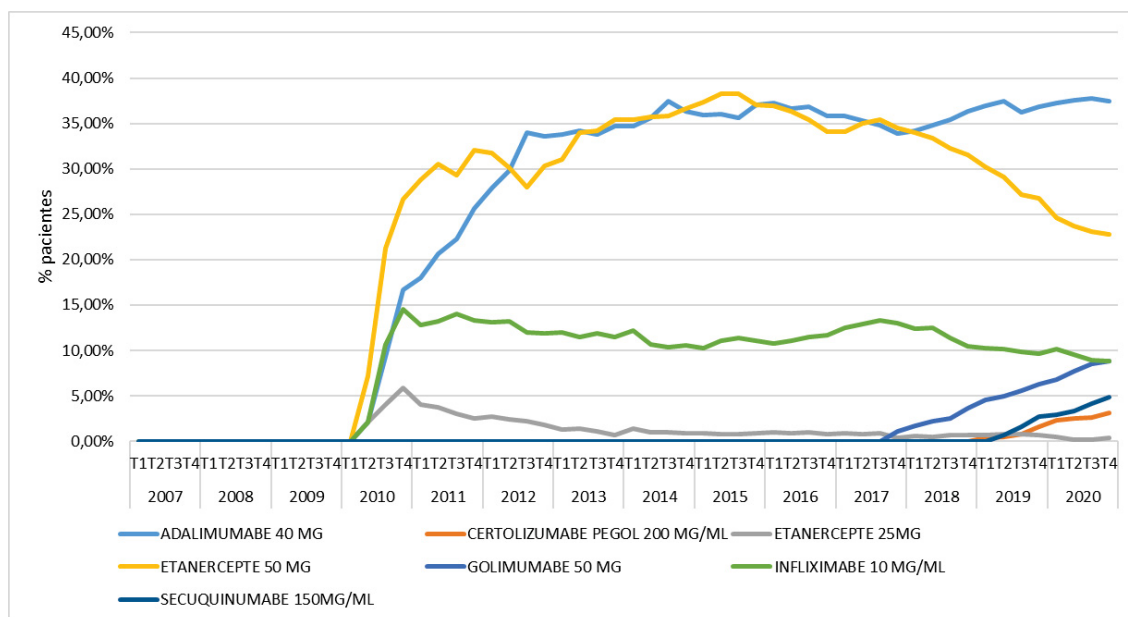


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Na macrorregião leste, no segundo trimestre de 2010, predominou entre os MMCDb o consumo de etanercepte 50 mg, com 7,2% dos pacientes, e entre os demais medicamentos foram encontrados valores similares: adalimumabe 40 mg (2,1%), etanercepte 25 mg (2,1%) e infliximabe 10 mg/mL (2,1%). No quarto trimestre de 2020 os consumos na macrorregião leste passaram a ser de adalimumabe 40 mg (37,5%), etanercepte 50 mg (22,8%), golimumabe 50 mg (8,8%), infliximabe 10 mg/mL (8,8%), secuquinumabe 150 mg/mL (4,9%), certolizumabe pegol 200 mg/mL (3,1%) e etanercepte 25 mg (0,4%), conforme GRÁFICO 19.

GRÁFICO 19 - PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MMCD BIOLÓGICOS PARA ESPONDILITE ANQUILOSANTE NA MACRORREGIÃO LESTE

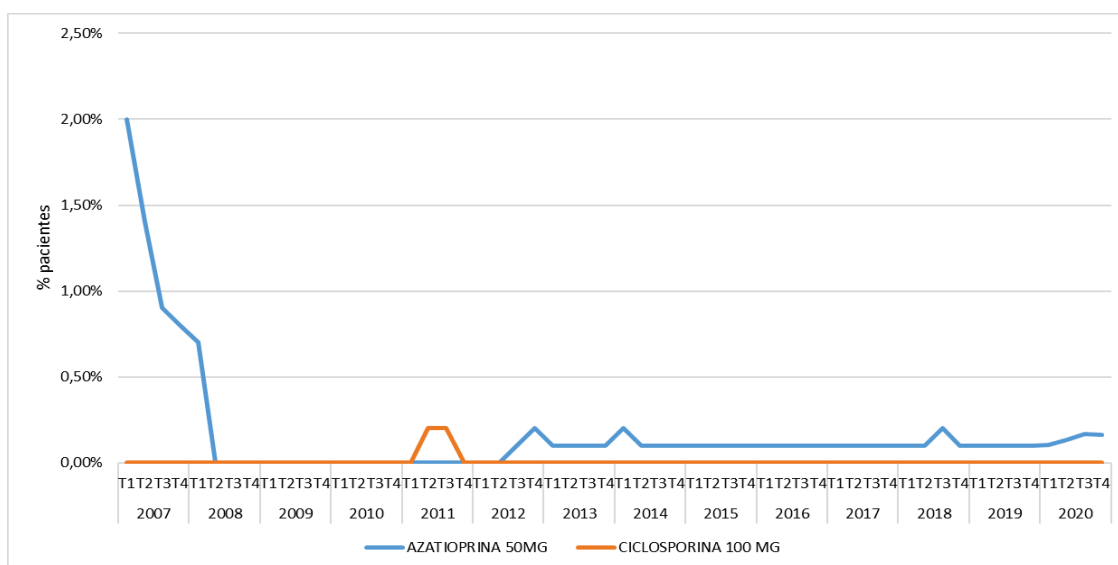


FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

Considerando que a EA pode apresentar manifestações inflamatórias que não envolvem somente o esqueleto axial algumas abordagens de tratamento com imunossupressores foram observadas entre 2007 e 2020, incluindo a azatioprina 50mg e a ciclosporina 100 mg, principalmente nos primeiros anos de levantamento, conforme GRÁFICO 20.

GRÁFICO 20 - IMUNOSSUPRESSORES VINCULADOS A CID-10 DE ESPONDILITE ANQUILOSANTE NÃO CONTEMPLADOS NO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS NO PARANÁ



FONTE: o autor (2021)

LEGENDA: T: trimestre

6 DISCUSSÃO

No estudo realizado, o número de pacientes com EA do sexo masculino no período de 2007 a 2020 foi sempre superior em comparação ao sexo feminino. Em Teresina no estado do Piauí, em avaliação de pacientes do CEAF SANTOS et al. 2020 constataram 67,74% de pacientes do sexo masculino para EA. Esta proporcionalidade encontra-se de acordo com dados apresentados por CAPELUNSKI et al., 2018, que realizaram estudo transversal na Argentina considerando critérios de classificação de Nova York modificado e ASAS para diagnóstico de EpA axial com representatividade de 75,3% de pacientes do sexo masculino. Resultado similar foi evidenciado por QUILIS et al., 2019 na população da Espanha, com estudo levando em consideração o critério de Nova York modificado para auxílio do diagnóstico de EA, com 75% de pacientes do sexo masculino. Outros estudos considerando critérios de Nova York modificado em diagnóstico na Coreia do Sul (KIM et al., 2020) e Albânia (KOKO et al., 2014) obtiveram resultados na proporção de 4 pacientes homens para 1 mulher e 88,9% de pacientes do sexo masculino, respectivamente.

Apesar da proporcionalidade entre sexos ser variável de acordo com cada região do mundo, as pacientes do sexo feminino tendem a desenvolver alterações estruturais tardiamente ou com menor frequência, por motivos desconhecidos, ocasionando uma proporção aumentada de pacientes diagnosticados com EA no sexo masculino. Porém no diagnóstico de EpA axial não radiográfica esta proporção é menor, próxima de 1:1 (SIEPER e VAN DER HEIJDE, 2013). O critério ASAS, para auxílio no diagnóstico de EpA axial não radiográfica, foi publicado em 2009, com maior sensibilidade comparado aos critérios existentes, sendo um provável indicativo da redução da proporção entre sexos ao longo dos anos no estudo apresentado.

No presente estudo analisou-se a prevalência de tratamento para EA abrangendo todos os municípios do estado do Paraná no período de 2007 a 2020, sendo estes usuários do CEAF e considerando critérios de inclusão para CID-10 M45 e M46.8, segundo PCDT regulamentado em nível nacional. Houve constante crescimento de pacientes com EA ao longo dos anos no estado do Paraná tendo entre os anos de 2007 e 2020 um aumento de 2,2 pacientes por

10.000 habitantes, situação a qual não segue a mesma linha de tendência ou proporcionalidade comparada aos outros estudos similares pelo mundo. Em TLUSTOCHOWICZ, et al., 2019 o levantamento da base de dados do fundo nacional de saúde da Polônia, com dados de todos os pacientes financiados com serviço público, entre 2008 e 2017, apresentou prevalência estável durante todo o período, com totalização de aproximadamente 0,083% da população. Na base de dados do seguro nacional da Coréia do Sul, usando registros de pacientes internados e ambulatoriais, foi observado crescimento no número de pacientes com EA com 20,132 por 100.000 habitantes em 2012 para 30,006 em 2016, representando uma variação de 46,8% (KIM et al., 2020). Em KOKO et al., 2014 a prevalência de EA no sul da Albânia em 2001 era de 0,052% chegando a 0,06% em 2010. Estes levantamentos longitudinais e retrospectivos, quando comparados, mostram que possivelmente fatores envolvidos com o contexto de cada região (como por exemplo, étnico e social) podem interferir nos valores de prevalência e no seu crescimento ao longo dos anos, não havendo um padrão comum de evolução mundial.

Na revisão sistemática de STOLWIJK et al., 2016 a área geográfica foi, na análise de metarregressão multivariável, uma das características mais importantes que explicam a heterogeneidade nas estimativas de prevalência de EpA, apresentando dados de prevalência de EA em 0,25% na Europa, 0,20% na América do Norte, 0,16% no Leste Asiático, 0,14% na América do Sul, 0,07% no Sudeste Asiático, 0,06% no Sul Asiático e 0,02% na África subsaariana. Considerando as condições geográficas e os dados de prevalência da EA na América do Sul de 0,14% (STOLWIJK et al., 2016), variação de prevalência 0,026% a 0,19% na América Latina (DEAN et al, 2014), em comparação ao presente estudo em 2020, com prevalência de 0,027%, é possível observar um valor inferior ao de regiões similares étnicas, mas com tendências de crescimento constatada na quantificação ao longo dos 14 anos.

Os dados do estudo apresentam crescimento de pacientes em tratamento no CEAf Paraná, o que pode ser reflexo da melhoria do acesso aos serviços de saúde ao longo dos anos, assim como a inclusão de novas tecnologias em saúde. Isto, somado aos valores inferiores de pacientes com EA quando comparado a regiões de etnias similares, pode indicar pontos de planejamento

a serem melhorados nos serviços de saúde para atender este público e não sobrecarregar o sistema em serviços já existentes.

A saúde suplementar tem uma representatividade significativa no atendimento de serviços de saúde no Brasil, apresentando um aumento entre 2007 e 2019 de 7,8 milhões de beneficiários a plano privado de assistência médica e totalizando 47,1 milhões no primeiro trimestre de 2019 (ANS, 2019). A Agência Nacional de Saúde Suplementar publica periodicamente um rol de procedimentos e eventos de saúde que passou a incluir terapias imunobiológicas endovenosas para EA em 2012 (BRASIL, 2011) e subcutâneas em 2014 (BRASIL, 2014a).

A influência do poder judiciário no processo de decisão das políticas públicas de fornecimento de medicamentos pode gerar um problema quando entra na contestação da política pública de saúde, ocasionando entrave em políticas coletivas de promoção da saúde (BLOOD, 2014). Em estudo realizado em Minas Gerais um banco de dados desenvolvido por um Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde apontou que entre 1999 e 2009 as doenças e medicamentos mais frequentes com ações judiciais eram referentes a artrite reumatoide e EA (adalimumabe, etanercepte e infliximabe), diabetes mellitus (insulina glargina) e outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas (brometo de tiotrópio) (NETO, 2017).

O vínculo de prestação de serviço da saúde suplementar em relação ao SUS e o processo de judicialização no que se refere ao fornecimento de medicamentos são caminhos que tangenciam o CEAF e possivelmente interferem neste estudo, proporcionando dados subestimados de prevalência de tratamento para EA.

Existem vários critérios de classificação para EA, como o critério de Roma de 1961, de Nova York de 1966 e de Nova York modificado de 1984, todos dependentes de sacroiliíte permanente para auxílio da conclusão diagnóstica. Em 2009 foi criado o critério ASAS, que considera sacroiliíte por imagem, incluindo uso de ressonância magnética, ou a positividade de HLA-B27 somados aos sintomas de EpA, permitindo diagnósticos iniciais de EpA axial não radiográfica (BOHN, 2018). O crescimento de solicitações de medicamentos para EA no estado do Paraná gerando inflexão na curva em 2010 vem ao encontro da publicação do critério ASAS em 2009, o que pode ter proporcionado

maior detecção de pacientes em fase inicial da doença e gerado uma demanda aumentada ao serviço especializado da assistência farmacêutica. Este fato se confirma segundo CHUNG et al, 2011, que compararam critério de classificação ASAS com outros dois critérios em um estudo transversal prospectivo com 128 pacientes, sendo o critério ASAS mais sensível com detecção da EpA em fase inicial da doença.

Com a regulamentação do CEAF através da portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009, algumas medidas foram adotadas incluindo a ampliação da cobertura de medicamentos já padronizados pelo componente, permitindo, assim, que o tratamento para EA incluísse os medicamentos biológicos adalimumabe 40 mg, infliximabe 10 mg/mL e etanercepte de 25 mg e 50 mg (BRASIL, 2009b). Considerando ser o tratamento com agentes biológicos anti-TNF a escolha para atividade intensa da EA, a ampliação das opções de medicamentos para tratar a EA facilitou o acesso e possivelmente gerou uma demanda crescente ao CEAF, ocasionando o aumento acentuado da prevalência a partir de 2010, quando comparado aos anos anteriores.

Em estudo realizado em nível mundial, considerando resultados com base no critério de classificação ASAS, evidenciou-se uma forte associação entre pacientes diagnosticados para EA com histórico familiar positivo, portando HLA-B27, predominância em brancos e asiáticos e com parentes portadores da doença em primeiro ou segundo grau (VAN LUNTEREN et al., 2018). Segundo o IBGE, 2011 o valor absoluto de pessoas por cor ou raça no Paraná é de 7.344.122 brancos, 2.620.378 pardos, 330.830 pretos, 123.205 amarelos, 25.915 indígenas e 76 não declarados. Com isto, a miscigenação presente no estado pode ser um fator que desencadeou neste estudo menores taxas de prevalência quando comparadas às regiões com populações de menor heterogeneidade étnica e com maior similaridade genética, estas relacionadas à maior probabilidade de desenvolvimento de EA.

Segundo SAMPAIO-BARROS et al., 2007, a recomendação do uso de prednisona em baixas doses (até 10 mg/dia) se restringia às manifestações de artrite periférica persistente e durante atividade da doença, com posterior retirada gradativa do medicamento. Em recomendação apresentada por SAMPAIO-BARROS et al., 2013, através da Comissão de Espondiloartrite da Sociedade Brasileira de Reumatologia, apontou-se ausência de evidências para

avaliar o uso de prednisona em baixas doses na EA. Referente ao consumo de anti-inflamatórios, o presente estudo apresentou maior utilização de prednisona 5 mg entre 2007 e o primeiro trimestre de 2011, com posterior queda. Isso pode estar relacionado ao fato de a prednisona ser a única alternativa de anti-inflamatório no CEAF do Paraná até aquele momento e devido à ausência de medicações que controlassem a evolução da doença com eficácia, aumentando quadros de artrite periférica. Além disso, é possível considerar uma releitura ao longo dos anos pela Sociedade Brasileira de Reumatologia quanto à EA e à falta de evidência de efetividade, ocasionando uma queda no consumo de prednisona em 2011. Somado a estas considerações a prednisona tem seu acesso pelo CBAF, tendo a sua dispensação realizada pelas unidades básicas de saúde em vez do CEAF, o que pode ter interferido nos registros analisados.

A primeira alternativa de AINE para EA no CEAF, considerando o período de 2007 a 2020 foi a incorporação do naproxeno pela Portaria SCIET/MS nº 32, de 27 de setembro de 2012 (BRASIL, 2012). Contudo, a vinculação do código de procedimento pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos, órteses, próteses e materiais especiais (SIGTAP) com o PCDT de EA se deu pela Portaria nº 1554, de 30 de julho de 2013 (BRASIL, 2013a), incluindo a CID-10 M45. Posteriormente foi emitido o memorando nº 828, de 04 de setembro de 2014 que inclui a CID-10 M46.8 (BRASIL, 2014d). A incorporação do naproxeno ao PCDT de EA pode ter contribuído com a redução da prescrição de corticoides de uso oral. A variação de aproximadamente dois anos entre a decisão de incorporação do naproxeno ao PCDT, incluindo vinculação do código de procedimento às CID-10 da EA pode ter prolongado o período de geração de uma demanda pelo estado na aquisição do medicamento, visualizado pelo crescimento de consumo a partir de 2015.

Em pacientes com EA com dores moderadas o uso de AINE seletivo para COX-2 de maneira continuada e por períodos prolongados é uma opção terapêutica recomendada (SAMPAIO-BARROS et al., 2013). Uma questão a ser considerada neste estudo é que o naproxeno é a primeira linha de tratamento em EA e sua escolha em caso de fase inicial pode ser preferível isoladamente ou mesmo em associação com um medicamento biológico, a depender do quadro clínico.

O tratamento com sulfassalazina pode ser benéfico em pacientes com manifestações nas articulações periféricas com maior taxa de VHS, assim como pode apresentar, em alguns casos, benefícios em processos inflamatórios da coluna vertebral em estágios iniciais (GOH e SAMANTA, 2009). A recomendação da sulfassalazina se justifica, apesar de apresentar poucos benefícios no esqueleto axial, pois apresenta resultados satisfatórios nas articulações periféricas, tendo melhor resposta que o metotrexato (WARD et al., 2019). A falta de acesso aos medicamentos biológicos e medidas de diagnóstico com menor sensibilidade nos três primeiros anos do presente estudo possivelmente possibilitaram a evolução da EA e a necessidade do uso de tratamento com MMCDs. Neste período o metotrexato 2,5 mg e sulfassalazina 500 mg foram as medicações mais utilizadas pelos pacientes com EA no CEAf e com sugestiva queda a partir do fornecimento das medicações biológicas.

O uso no estudo de leflunomida 20 mg, mesalazina 400 mg, hidroxicloroquina 400 mg, cloroquina 150 mg, azatioprina 50 mg e ciclosporina 100 mg pode estar relacionado ao tratamento de situações secundárias a EA ou demais co-morbidades que possam ter sido incluídas às CID-10 analisados, porém, sem apresentações evidentes de indicação por protocolos para tratamento de EA.

Em estudo realizado no estado de Minas Gerais avaliando um grupo de pacientes da farmácia do CEAf em início de tratamento com anti-TNF foram apresentados resultados de eficácia no tratamento, melhoria na qualidade de vida e boa resposta sustentada com medicação por até 12 meses (MACHADO et al., 2016b). A regulamentação do CEAf no segundo semestre de 2009, incluiu o acesso aos anti-TNF para EA, medicamentos já utilizados em tratamento de outras patologias do CEAf, e pode ser um dos eventos que culminou no aumento significativo das solicitações junto ao CEAf do Paraná em 2010, somado às evidências de superioridade terapêutica em relação a MMCDs. Os anti-TNF representam elevado custo direto ao tratamento para EA quando comparados aos MMCDs, como apresentado por MACHADO et al., 2016a, com média mensal de custo per capita em US\$ de 1214, 1067, 1435 e 18 para adalimumabe, etanercepte, infliximabe e MMCDs, respectivamente, entre os anos de 2010 e 2013. Contudo, considerando o tratamento a longo prazo, pode ocorrer redução com custos diretos, como redução da utilização dos serviços de

saúde, e indiretos com o controle da doença, melhorando a qualidade de vida e evitando limitações dos indivíduos com a aposentadoria precoce.

Em 2010 o CEAf apresentava na relação de medicamentos biológicos para EA adalimumabe 40 mg, etanercepte 25 mg e 50 mg e infliximabe 10 mg/mL. Neste grupo o infliximabe 10 mg/mL é o único com aplicação endovenosa, devendo ser aplicado em centro de infusão por profissional qualificado, enquanto o adalimumabe 40 mg e o etanercepte 25 mg e 50 mg apresentam a alternativa de autoaplicação por via subcutânea. É possível que no estudo, a facilidade no uso dos medicamentos em número reduzido de aplicações, por via subcutânea, e a não dependência de deslocamento dos pacientes para aplicação em centros de aplicação sustente o fato da maior demanda de adalimumabe 40 mg (com uma aplicação a cada duas semanas) e etanercepte 25 mg e 50 mg (com uma aplicação a cada semana) em relação ao infliximabe 10 mg/mL (com uma aplicação a cada oito semanas) ao longo dos anos. É importante a criação de uma proposta terapêutica pelo médico que proporcione eficácia e segurança e que também atenda às necessidades do paciente de forma simples e personalizada, de acordo com a sua rotina de vida (OSTERBERG e BLASCHKE, 2005; REMONDI, CABRERA e SOUZA, 2014).

Devido às manifestações extra-articulares em relação à EA, como por exemplo a uveíte, e pelo fato de ser recomendada a utilização de adalimumabe 40 mg também para esses casos, possivelmente isto pode justificar o maior percentual da utilização deste medicamento em relação aos demais MMCDb.

Alguns pontos sugerem o predomínio de utilização do adalimumabe 40 mg, etanercepte 50 mg e infliximabe 10 mg/mL durante os quatorze anos avaliados neste estudo. Tais pontos incluem a disponibilidade de acesso destes medicamentos pelo CEAf com a publicação do primeiro PCDT de EA em 2014, através da portaria SCTIE/MS nº 640, de 24 de julho de 2014 (BRASIL, 2014b), e a ampla experiência de uso dos anti-TNF, citados com resultados satisfatórios, o que pode resultar em maior segurança médica ao realizar o tratamento até que se obtivesse uma consolidação das evidências com resultados na vida real com os novos medicamentos biológicos, considerando a eficácia e segurança apresentada por estes medicamentos em longos períodos de tratamento para EA (BARALIAKOS et al., 2013; HELDMANN et al., 2011; VAN DER HEIJDE et al., 2009).

O efeito nocebo é uma condição relevante no tratamento de pacientes, situação que o leva a acreditar que o tratamento não proporcionará os benefícios desejados. Com isso, são desencadeados efeitos como falta de eficácia, efeitos adversos e, conseqüentemente, falha de adesão ao tratamento e comprometimento dos resultados. Considerando isto, a forma de comunicação do médico com o paciente em trocas de tratamentos é importante e deve ser direcionada positivamente (SMOLEN et al., 2019). Na Dinamarca houve troca de etanercepte originador por biossimilar para um total de 1548 pacientes portadores de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondiloartrite axial, sendo que a média de tempo do tratamento com etanercepte desses pacientes era de 5,2 anos. Com a troca do medicamento foi observado 9% de interrupção do tratamento durante o período de acompanhamento (GLINTBORG et al, 2017).

No ano de 2017 o biossimilar do etanercepte 50 mg (Brenzys®) teve seu registro aprovado no Brasil (BRASIL, 2017b). Em nota técnica nº 484 de 2019 o Ministério da Saúde informou que passaria a disponibilizar o biossimilar do etanercepte 50 mg (Brenzys®) para atendimento dos pacientes do CEAF (BRASIL, 2019). Neste mesmo ano a Sociedade Brasileira de Reumatologia emitiu um posicionamento quanto à decisão da nota técnica com ressalvas quanto à intercambialidade entre o etanercepte originador e o biossimilar (SBR, 2019). O etanercepte 50 mg apresentou queda na sua utilização no presente estudo principalmente a partir de 2017. Isso pode ter correlação com a entrada do seu biossimilar no mercado brasileiro, podendo ter acontecido devido a uma atitude preventiva dos prescritores diante da possibilidade do fornecimento do medicamento biossimilar pelo SUS e incerteza da efetividade da intercambialidade. A dispensação do etanercepte 50 mg biossimilar no CEAF Paraná iniciou no terceiro trimestre de 2019 e pode ser um fator da diminuição do tratamento com o medicamento pela baixa adesão por efeito nocebo.

Outra consideração que pode ser relevante no declínio de utilização do etanercepte 50 mg nos últimos dois anos de estudo seria a inclusão do golimumabe 50 mg no PCDT de 2017 (BRASIL, 2017a) e certolizumabe pegol 200 mg/mL e secuquinumabe 150 mg/mL no PCDT de 2018 (BRASIL, 2018b), sendo novas alternativas terapêuticas para escolha do prescritor e para pacientes que necessitavam de troca por outro biológico e que não tinham sucesso terapêutico ou apresentavam contraindicação a MMCDb já

padronizados. As inclusões nos PCDT e a redução de solicitação ou adesão ao etanercepte 50 mg pode ser o motivo do crescimento das solicitações de golimumabe 50 mg, certolizumabe pegol 200 mg/mL e secuquinumabe 150 mg/mL no CEAF.

Um ponto a ser considerado e recomendado segundo BRASIL, 2018b, na evolução de prognóstico e do tratamento, é o uso de índice de avaliação da atividade da doença BASDAI ou ASDAS, com boa resposta ao tratamento a redução de 50% ou de 2 pontos no escore BASDAI ou redução de 1,1 ponto do ASDAS em 12 semanas de tratamento. Estes monitoramentos são fatores que podem ter influenciado as transições de tratamento ocorridas ao longo dos 14 anos deste estudo, influenciando na decisão dos prescritores para troca de tratamento em momentos adequados, evitando onerar o serviço de saúde com uma troca precoce por medicamentos de custo elevado ou tardia onerando serviços de alta complexidade, além de espaçar o uso de serviços especializados em monitoramentos que se apresentem estáveis.

Ao analisar neste estudo o consumo de medicamentos por classes terapêuticas todas as macrorregiões apresentaram tendências de utilização similares, assim como, a prevalência de tratamento. As variações de percentual de consumo de medicamento e total por 10.000 habitantes na prevalência podem refletir a distribuição geográfica de serviços especializados no estado do Paraná, com possível diagnóstico em fases diferentes da patologia e consequentes padrões de prescrição diferenciados. Outro ponto a ser levado em consideração é o perfil da população que ocupa o Paraná em cada macrorregião, podendo predominar um número maior de pessoas de origem caucasiana ou asiática em algumas regiões e provável aumento de diagnósticos por tendência genética.

7 CONCLUSÃO

O estudo permitiu observar que apesar do predomínio de pacientes do sexo masculino ao longo dos anos há uma diminuição da razão entre sexo masculino e feminino.

Entre 2007 e 2020 percebe-se o aumento da prevalência de pacientes tratados no CEAF Paraná e do consumo de medicamentos para EA que podem estar relacionados com os avanços no diagnóstico.

O PCDT contribui para uma maior padronização de tratamento, para o acesso e também com o aumento do consumo de medicamentos para EA.

Conhecer o perfil de prevalência e consumo de medicamentos de cada macrorregião permite ampliar a visão dos gestores para o planejamento dos serviços vinculados a EA e acesso aos medicamentos.

REFERÊNCIAS

ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. **Caderno de Informação da Saúde Suplementar**. Rio de Janeiro, ano 13, n. 2, p. 1-61. 2019.

AZEVEDO, V. F.; MEIRELLES E. de S. **Espondilite anquilosante ontem e hoje**. 2. ed. Curitiba: Belton, 2012.

BARALIAKOS, X. et al. **Long-term outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years**. Arthritis Research and Therapy, v. 15, R67. 2013.

BLOOD, R. L. P. Y. **Judicialização da política pública de distribuição de medicamentos**. Aporia, v.1, n. 2, p. 31-36. 2014.

BOHN, R. et al. **Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature**. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 36, p. 263-274. 2018.

BOND, D. **Ankylosing spondylitis: diagnosis and management**. Nursing Standard, v. 28, p. 52-59. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1318, de 23 de julho de 2002. Define, para o Grupo 36 – Medicamentos, da Tabela Descritiva do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2577, de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 375, de 10 de novembro de 2009. Aprovar o roteiro a ser utilizado na elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2009a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 2981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2009b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 262, de 1 de agosto de 2011. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde previstos na RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010. Rio de Janeiro: ANS, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 32, de 27 de setembro de 2012. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento naproxeno para o tratamento da espondilite anquilosante no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. 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**, Brasília, DF, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 46, de 10 de setembro de 2013. Torna pública a decisão de incorporar o medicamento metotrexato injetável para o tratamento da espondilite anquilosante no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 338, de 21 de outubro de 2013 e anexos. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; revoga as Resoluções Normativas – RN nº 338, de 21 de outubro de 2013, RN nº 349, de 9 de maio de 2014; e da outras providências. Rio de Janeiro: ANS, 2013. Atualizado em 25 de fevereiro de 2014a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da espondilite anquilosante. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2014b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Componente especializado da assistência farmacêutica: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c.

BRASIL. Ministério da Saúde. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento de Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Procedimento para naproxeno 500 mg (por comprimido). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabelaunificada/app/sec/procedimento/exibir/0604720025/09/2014>> Acesso em: 12/10/2020, 2014d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 21, de 29 de maio de 2016. Torna pública a decisão de incorporar o golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante, no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 7, de julho de 2017. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da espondilite anquilosante. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, 2017a.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução nº 3330, de 15 de dezembro de 2017. Concede registro sanitário MS nº 1.5921.0001 para o medicamento Brenzys (etanercepte). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 54, de 19 de dezembro de 2017. Torna pública a decisão de incorporar o certolizumabe pegol para o tratamento da espondiloartrite axial mediante protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 65, de 15 de janeiro de 2018. Torna pública a decisão de incorporar o secuquinumabe para o tratamento da espondilite anquilosante

ativa, mediante protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2018a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 25, de 22, de outubro de 2018. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da espondilite anquilosante. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 2018b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME** 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2018c. 218p

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 484/2019 CGCEAF/DAF/SCTIE/MS. Informações sobre a disponibilização do medicamento etanercepte 50 mg/mL injetável biossimilar a partir do 3º trimestre de 2019 para atendimento aos pacientes no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

BROWN, M.; BRADBURY, L. A. **New approaches in ankylosing spondylitis**. Medical Journal of Australia, v. 206 (5), p. 192-194. 2017.

CAPELUNSKI, D.; et al. **Prevalencia y características de uveítis como manifestación extraarticular en Espondiloartritis Axial**. Revista argentina de reumatología, v. 29, n. 3, p. 26-31, 2018

CARVALHO, M. A. P. et al. **Reumatologia: diagnóstico e tratamento**. 4. ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.

CASTRO, C.G.S.O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000.

CHUNG, H. Y et al. **Comparison of performance of the Assessment of Spondyloarthritis International Society, the European Spondyloarthropathy Study Group and the modified New York criteria in a cohort of Chinese patients with spondyloarthritis**. Clin Rheumatol, v. 30, p. 947-953. 2011.

TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO E COMUNICAÇÃO DO PARANÁ (CELEPAR). Celepar lança módulo de cuidado farmacêutico integrado ao sistema Sismedex. Disponível em:

<<http://www.celepar.pr.gov.br/Noticia/Celepar-lanca-modulo-Cuidado-Farmaceutico-integrado-ao-sistema-Sismedex#>> Acesso em: 30/10/2020.
CONASS. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional**. Brasília: CONASS, 2004.

DEAN, L. E. et al. **Global prevalence of ankylosing spondylitis**, *Rheumatology*. v. 53, p. 650-657. 2014.

ELSEVIERS, M. et al. **Drugs Utilization Research Methods and Applications**. West Sussex: Wiley Blackwell, 2016.

GAMA, H. **Drug Utilization Studies**. Arquivos de Medicina, v. 2, p. 69-74, 2008.

GARCIA-MONTOYA, L.; GUL, H.; EMERY, P. **Recent advances in ankylosing spondylitis**: understanding the disease and management. F1000 Faculty Rev, v. 7, 2018.

GLINTBORG, B. et al. **Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry**. Scientific Abstract, FRI0190, p. 553. 2017.

GOH, L.; SAMANTA, A. **A systematic MEDLINE analysis of therapeutic approaches in ankylosing spondylitis**. Rheumatol Int, v. 29, p. 1123-1135. 2009.

GOLDER, V.; SCHACHNA, L. **Ankylosing spondylitis: an update**. Aust Fam Physician, v. 42, n. 11, p. 780-784. 2013.

HELDEMANN, F. et al. **The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study of long-term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab**. Clinical and Experimental Rheumatology, v. 29, p. 672-680. 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Sinopse do censo demográfico**: 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas - DPE - Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS. **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2020**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

IMBODEN, J. B.; HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. **Current reumatologia diagnóstico e tratamento**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2011.

JUNIOR, I. G. S. **Sistema informatizado de gerenciamento e acompanhamento dos medicamentos excepcionais (SISMEDEX): descrição do processo de implantação em Pernambuco**. Monografia (Especialização em Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde). Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães da Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2010.

KIM, H. et al. **An Increased Disease Burden of Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases in Korea**. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 50, p. 526-533, 2020.

KOKO, V. et al. **An Epidemiological Study on Ankylosing Spondylitis in Southern Albania**. *Mater Sociomed.*, v. 26, p. 26-29, 2014.

MACHADO, M. A. A.; et al.. **Real Life Experience of First Course of Anti-TNF Treatment in Ankylosing Spondylitis Patients in Brazil**. *Rheumatol Ther*, v. 3, p. 143-154. 2016a.

MACHADO, M. A. A.; et al. **Costs of Drug Therapy in Patients with Ankylosing Spondylitis in Brazil**. *Rheumatol Ther*, v. 3, p. 353-361, 2016b.

MANZINI, F. et al. **O farmacêutico na assistência farmacêutica do SUS: diretrizes para ação**. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2015.

NETO, O. H. C. **A indústria farmacêutica na judicialização da saúde: percepção dos atores sociais envolvidos**. Tese (Doutorado em saúde pública). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

OSTERBERG, L.; BLASCHKE, T. **Adherence to Medication**. *The new england journal of medicine*, v. 353, p. 487-497, 2005.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde. **Plano diretor de regionalização**. 2015. Disponível em: <<https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/CIBPR-Comissao-Intergestores-Bipartite-do-Parana>> Acessado em: 30/10/2020.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2016-2019**. Curitiba: SESA, 2016.

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2020-2023**. Curitiba: SESA, 2020a.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. Elenco complementar da assistência farmacêutica. Disponível em: <<https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Elenco-Complementar-da-Assistencia-Farmaceutica>> Acessado em: 30/10/2020. 2020b.

PARANÁ. Secretaria de Saúde. Elenco complementar da assistência farmacêutica. Disponível em: < <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Regionais-de-Saude> > Acesso em: 30/10/2020. 2020c.

PONTAROLLI, U. A. M. **Evolução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no estado do Paraná**. Monografia (Especialização em Gestão da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde). Escola de Saúde Pública do Paraná, Paraná, 2012.

QUILIS, N. et al. **Prevalence of ankylosing spondylitis in Spain: EPISER2016 Study**. Scandinavian Journal of Rheumatology, p. 1-4, 2019.

REMONDI, F. A.; CABRERA, M. A. S.; SOUZA, R. K. T. de. **Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais**. Cad. Saúde Pública, v. 30, n. 1, p. 126-136, 2014.

RUDWALEIT, M. et al. **The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal**. Ann Rheum Dis, v. 68, p. 770-776, 2009a.

RUDWALEIT, M. et al. **The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection**. Ann Rheum Dis, v. 68, p. 777-783, 2009b.

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. **Consenso brasileiro de espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – primeira revisão**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 47, n. 4, p. 233-247. 2007.

SAMPAIO-BARROS, P. D. et al. **Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 53, n. 3, p. 242-257. 2013.

SANTOS, R. da C. dos. et al. **A espondilite anquilosante e o componente especializado da assistência farmacêutica do Piauí**. Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 3, p. 4876-4889, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). SBR emite posicionamento sobre Nota Técnica referente a biossimilar. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/noticias/sbr-emite-posicionamento-sobre-nota-tecnica-referente-a-disponibilizacao-de-etanercepte-50mg-ml-2/>> Acessado em: 18/10/2020.

SCARPIN, C. T. et al. **Otimização no serviço de saúde no estado do Paraná: fluxo de pacientes e novas configurações hierárquicas**. Gest. Prod., v. 15, n. 2, p. 275-290, 2008.

SIEPER, J.; VAN DER HEIJDE, D. Nonradiographic Axial Spondyloarthritis New Definition of an Old Disease?. Arthritis and Rheumatism, v. 65, n. 3, p. 543-551, 2013.

SIEPER, J.; PODDUBNYI, D. **Axial spondyloarthritis**. The Lancet, v. 390, p. 73-84, 2017.

SMOLEN, J. S. et al. **Era of biosimilars in rheumatology: reshaping the healthcare environment**. RMD Open, v. 5, 2019.

SOCIEDADE PARANAENSE DE REUMATOLOGIA (SPR). Espondilite anquilosante: a importância do diagnóstico assertivo. 2015. Disponível em: <<https://reumatologiapr.com.br/espondilite-anquilosante-a-importancia-do-diagnostico-assertivo/>> Acessado em: 30/10/2020

STOLWIJK, C. et al. **Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis**. Arthritis Care and Research, v. 68, n. 9, p. 1320-1331, 2016.

TAUROG, J. D.; CHHABRA, A.; COLBERT, R. A. **Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis**. The new england journal of medicine, v. 374, p. 2563-2574, 2016.

TLUSTOCHOWICZ, M. et al. **Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland**. Rheumatology International, 2019.

TRUTER, I. **A Review of Drug Utilization Studies and Methodologies**. Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 1, n. 2, p. 91-104, 2008.

VAN DER HEIJDE, D. M. et al. **Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis**. Arthritis Research and Therapy, v. 11, n. 4, R124. 2009.

VAN LUNTEREN, M.; et al. **Do ethnicity, degree of family relationship, and the spondyloarthritis subtype in affected relatives influence the association between a positive family history for spondyloarthritis and HLA-B27 carriership? Results from the worldwide ASAS cohort**. Arthritis Research & Therapy. v. 20, 2018.

WARD, M. M. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis and Rheumatology, p. 1-15, 2019.

WETTERMARK, B. et al. **Studies of Drug Utilization**. In Textbook of Pharmacoepidemiology (Eds Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S.). Wiley, p. 373-410, 2019.

WHO - World Health Organization. The selection of essential drugs. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1977.

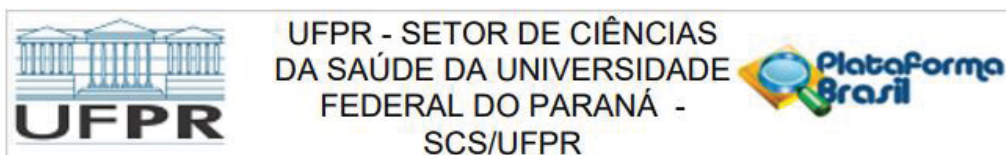
WHO - World Health Organization. **Studies in Drug Utilization**. WHO Regional Publications European Series. Copenhagen: World Health Organization, 1979.

WHO - World Health Organization. **Introduction to Drug Utilization Research**. Geneva: World Health Organization, 2003.

WHO – World Health Organization. **ATC/DDD Index 2020**. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/> Acesso em: 25/10/2020.

ZHU, W. et al. **Ankylosing spondylitis**: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Research, v. 7, 2019.

ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Perfil de Utilização de Medicamentos de Pacientes com Espondilite Anquilosante do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Paraná

Pesquisador: Roberto Pontarolo

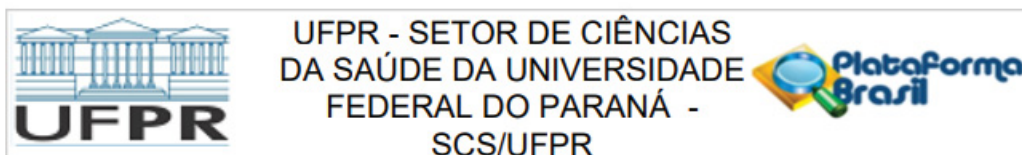
Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 24765119.2.0000.0102

Instituição Proponente: Departamento de Farmácia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



Continuação do Parecer: 4.639.690

Pesquisadores	ipe_de_pesquisa.pdf	08:59:40	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Analise_do_merito.pdf	11/10/2019 08:59:08	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Ata_de_aprovacao_do_projeto.pdf	11/10/2019 08:57:54	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_do_pesquiador_ao_CEP.pdf	11/10/2019 08:57:11	Roberto Pontarolo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 09 de Abril de 2021

Assinado por:
IDA CRISTINA GUBERT
(Coordenador(a))



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil de Utilização de Medicamentos de Pacientes com Espondilite Anquilosante do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Paraná

Pesquisador: Roberto Pontarolo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 24765119.2.3001.5225

Instituição Proponente: Secretaria de Estado da Saúde do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio



HOSPITAL DO TRABALHADOR/SES/PR



Continuação do Parecer: 4.709.256

Outros	cao_de_dados_e_arquivos.pdf	20:08:58	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Concordancia_dos_servicos_envolvidos.pdf	17/10/2019 17:42:27	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Concordancia_de_coparticipacao.pdf	17/10/2019 17:38:25	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Check_List_Documental.pdf	11/10/2019 09:03:09	Roberto Pontarolo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_do_termo_de_consentimento_livre_e_esclarecido.pdf	11/10/2019 09:02:34	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Solicitacao_de_acesso_aos_dados.pdf	11/10/2019 09:01:51	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Autorizacao_para_Manipulacao_dos_da_dos.pdf	11/10/2019 09:01:11	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Analise_do_merito.pdf	11/10/2019 08:59:08	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Ata_de_aprovacao_do_projeto.pdf	11/10/2019 08:57:54	Roberto Pontarolo	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento_do_pesquisador_ao_CEP.pdf	11/10/2019 08:57:11	Roberto Pontarolo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 13 de Maio de 2021

Assinado por:
FABIO TERABE
(Coordenador(a))