

**Acompanhamento farmacoterapêutico do uso do adalimumabe, em pacientes portadores de Espondilite Anquilosante**

**Pharmacotherapeutic follow-up of the use of adalimumab in patients with Ankylosing Spondylitis**

**RESUMO** O objetivo desta pesquisa foi avaliar a utilização do adalimumabe, em pacientes com Espondilite Anquilosante (EA) cadastrados em uma farmácia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), localizado no interior de Pernambuco. Realizou-se um estudo do tipo descritivo, exploratório e transversal com abordagem quantitativa no período de novembro de 2017 a janeiro de 2018. Por meio de entrevista foi avaliado o perfil clínico e atribuições ao adalimumabe, e qualidade de vida dos pacientes portadores de EA. A partir deste acompanhamento foi possível mensurar que 75% são do sexo masculino, entre 29-50 anos, 60,71% faz autoadministração e 92,86% não tem dificuldades de aplicar, tal como a prática de exercício físico tem contribuído para melhora da dor. Destacam-se problemas de sono, fadiga/cansaço, mudança de humor e tontura/vertigem como as principais reações adversas.

**PALAVRAS-CHAVE** Espondilite Anquilosante. Tratamento Farmacológico. Atenção Farmacêutica.

**ABSTRACT** The aim of this study was to evaluate the use of adalimumab in patients with Ankylosing Spondylitis (AS) registered in a pharmacy of the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (SCPA), located in the interior of Pernambuco. A descriptive, exploratory and cross-sectional study with a quantitative approach was carried out from November 2017 to January 2018. The interviewed the clinical profile and attributions to adalimumab, and the quality of life of patients with AS. From this follow-up it was possible to measure that 75% are male, between 29-50 years, 60.71% self-administer and 92.86% do not have difficulties to apply, just as physical exercise has contributed to the improvement of ache. Sleep, fatigue / tiredness, mood swings and dizziness / vertigo are the main adverse reactions.

**KEYWORDS** Spondylitis, Ankylosing. Drug Therapy. Pharmaceutical Care.

## INTRODUÇÃO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença crônica que provoca inflamação na coluna vertebral causando dor lombar, limitando de forma ascendente o esqueleto axial, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para a realização das atividades pessoais e profissionais, que podem resultar na perda de produtividade em curto e longo prazo. <sup>1,2,3,4,5,6.</sup>

No Brasil, destacam-se indivíduos com faixa etária de 20 aos 30 anos e do sexo masculino, tal como portadores de HLA-B27, uma das características que compõem o desenvolvimento da EA na população, sendo que esse antígeno é mais frequente em etnias brancas, onde há maior prevalência da doença. Podem apresentar complicações no coração, pulmões, inflamação no intestino e nos olhos (uveíte). O diagnóstico é realizado pela combinação do quadro clínico e exames radiológicos. <sup>6,7</sup>

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são eficazes na redução da dor e da rigidez, porém não controla e não modifica o curso da doença. <sup>5</sup> Diante disso, foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS) os agentes biológicos que têm como alvo o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) para os pacientes que permanecem com alta atividade da doença e que não responderam a terapia convencional. Dentre esses se destaca o adalimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que tem o potencial de aliviar os sintomas bem como alterar a progressão da doença, diminuindo o processo inflamatório, inibindo a ascensão dos danos estruturais e promover melhoramento da capacidade física em pacientes adultos. <sup>8,9,10,11</sup>

O farmacêutico surge nesse cenário desempenhando um conjunto de procedimentos necessários pertencentes à assistência e atenção farmacêutica por meio do acompanhamento farmacoterapêutico detecta, preveni e soluciona problemas frente ao medicamento, reduzindo resultados negativos, tal como promove adesão ao tratamento pela estratégia terapêutica, contribuindo para melhor qualidade de vida do paciente junto à equipe multidisciplinar. <sup>12</sup>

Frente à importância do exposto, este estudo teve por finalidade avaliar a utilização do uso do adalimumabe em pacientes com EA com cadastrados ativos em uma farmácia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), no interior de Pernambuco, pela prática da atenção farmacêutica e farmacovigilância, bem como o delineamento do perfil epidemiológico, assim como identificar as principais dificuldades quanto ao uso do medicamento e determinar a qualidade de vida pelo método ASQoL pela comparação dos

indivíduos que realizam a prática do exercício físico para o alívio da dor, buscando alertar os serviços de saúde.

## **MÉTODOS**

Trata-se de um estudo descritivo, exploratório e transversal com abordagem quantitativa com pacientes diagnosticados com EA utilizando o medicamento adalimumabe 40mg/0,8mL (solução injetável) cadastrados em uma farmácia do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do interior de Pernambuco. As coletas de dados foram realizadas no período de novembro de 2017 a janeiro de 2018, após a liberação pela diretoria do CEAF através da assinatura da Carta de Anuência e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tabosa de Almeida (CEP-ASCES/UNITA) parecer CEP: 2356696.

Dos 32 pacientes cadastrados ativamente na Farmácia de Pernambuco, 28 participaram do estudo devido apresentar os critérios de recrutamento: ser cadastrado regular, ter idade entre 18 e 65 e utilizar o medicamento adalimumabe 40mg/0,8mL (solução injetável). Foram excluídos 4 pacientes, 2 por terem idade acima do permitido e 2 dependiam de terceiros para a busca desse medicamento.

A pesquisa foi estruturada em dois formulários, sendo o primeiro (Formulário I) dividido em dois eixos: perfil clínico do paciente e administração do medicamento adalimumabe subdividido em reações adversas e administração/treinamento. E o segundo (Formulário II), mensurava a qualidade de vida dos pacientes pelo método ASQoL, perguntas dicotômicas que permitia o paciente responde “sim/não”, pontuadas por 1 ou 0, respectivamente. Sendo que quanto maior fosse à pontuação final pior qualidade de vida do paciente.

A entrevista consistiu em uma única etapa seguindo a ordem: orientação sobre a finalidade do estudo, assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), distribuição das cartilhas Sociedade Brasileira de Reumatologia informando a respeito da EA e aplicação do formulário de pesquisa I e II.

As informações obtidas foram organizadas e analisadas por meio de técnicas estatísticas descritivas através de distribuição absolutas e percentuais por meio do Microsoft® e Office Excel 2013.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### PERFIL CLÍNICO DOS PACIENTES

Foram 28 pacientes entrevistados e os dados do perfil clínico foram sistematizados na Tabela 1. Como esperado, o sexo masculino foi predominante, representando três quartos desses pacientes. Havendo uma relação homem-mulher de 3-1. Estudos de coorte realizado no Brasil entre os anos de 2006 e 2009, observaram que 67,6% dos pacientes analisados apresentaram EA, com prevalência de 72,3% do sexo masculino, 67,4% de cor branca, 82% não tinham antecedentes familiares, 69% com gene HLA-B27 positivo, 67,6% relataram a lombalgia como a principal dor <sup>2,13</sup> e com média 7,93 de qualidade de vida mensurada pela ASQoL <sup>2</sup>. Equiparando a pesquisa realizada em Qatar que verificou prevalência do sexo masculino em 83,9%, sendo que 80,7% dos casos com HLA-B27, e média de qualidade de vida – ASQoL de 6,5 (desvio +/- 5,2) <sup>7</sup>. A média da doença foi 8,92 anos <sup>14</sup>.

**Tabela 1:** Perfil dos pacientes com Espondilite Anquilosante cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica pela Farmácia de Pernambuco – Unidade Agreste.

Características	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	21	75
Feminino	7	25
<b>Faixa etária (em anos)</b>		
18-28	3	10,71
29-39	10	35,71
40-50	10	35,71
51-65	5	17,87
<b>Profissão/Ocupação</b>		
Agricultor	4	14,29
Aposentado	5	17,86
Autônomo	3	10,71
Balconista/Farmácia	2	7,14
Comerciante	1	3,57
Confecção	1	3,57
Empresária	1	3,57

Militar	1	3,57
Desempregado/Não trabalha	8	28,58
Pedreiro	1	3,57
Trabalha com animais	1	3,57

### Tem cuidador

Sim	6	21,43
Não	22	78,57

### Limitações

Visão	14	40
Locomoção	10	28,57
Nenhuma	9	25,71
Outras	2	5,72

Fonte: Elaboração própria.

É possível verificar uma maior prevalência de EA entre os 20-30 anos <sup>6,7</sup> porém tem início dos sintomas aos 25,9 anos (desvio +/-7,3), diagnosticada aos 32,3 anos (desvio +/-8,4), por meio da avaliação clínica e exames radiológicos. <sup>6,15</sup> Assemelhando ao presente estudo que apresentou prevalência de 29-50 anos (Tabela 1) e com estudo realizado por Hwang et al. que relata uma idade média de 34,9 anos (desvio +/- 9,6), que utilizaram o adalimumabe como terapia medicamentosa. <sup>14</sup>

Destacam-se como as principais profissões/ocupações: desempregado 28,58%, aposentado 17,86%, agricultor 14,29% e autônomo 10,71%, sendo que 53,46% desenvolvem atividades remuneradas.

É importante ressaltar que as principais limitações foram à visão e locomoção, representadas por 40% e 28,57%, respectivamente. Salientando que a uveíte, inflamação no olho, é uma complicação extra-articular <sup>6,15</sup> essa manifestação é uma característica de eventos imunológicos da ação de células T, sendo o elemento chave para desencadear esse processo é o antígeno de histocompatibilidade classe 1, HLA-B27, presente na maioria dos portadores de EA. <sup>16</sup> E a locomoção pode ser considerada uma progressão da doença <sup>6</sup>.

No presente estudo foi possível verificar que os pacientes que usaram o adalimumabe como terapia de controle da doença apresentou um perfil de índice de massa corporal considerada normal (Tabela 2). Corroborando ao estudo de HWANG, et al. (2017), 63,9%. <sup>14</sup>

**Tabela 2:** Relação paciente e Índice de Massa Corpórea (IMC)

Variáveis	n Total (%)	Masculino n/%	Feminino n/%
<18,5 – abaixo do peso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
18,6-24,9 – peso ideal	15 (53,57%)	12 (80%)	3 (20%)
25-29,9 – sobre peso	9 (32,14%)	6 (66,67%)	3 (33,33%)
30-34,9 – obesidade grau I	4 (14,29%)	3 (75%)	1 (25%)
35-39,9 – obesidade grau II	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
≥40 – obesidade grau III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Fonte: Elaboração própria.

Em um estudo realizado no Hospital Universitário Federal do Paraná (UFPR), entre os anos de 2011 e 2012 com pacientes maiores de 18 anos verificou-se que 66,44% usavam fármacos de anti-TNF<sup>17</sup> devido à necessidade de agravante do percurso da doença.<sup>15,18</sup> A adição de novas tecnologias no diagnóstico e tratamento da EA, como a ressonância magnética e medicamentos anti-TNF, respectivamente, apresentaram um custo anual direto e indireto ao Sistema Único de Saúde (SUS) de US\$23.183,56.<sup>17</sup>

## ADMINISTRAÇÃO E REAÇÕES ADVERSAS

É possível afirmar a autonomia na gestão do medicamento representado por 85,71% (24) pela administração sem assistência ou lembretes (Tabela 3), apesar das limitações de visão e locomoção apresentadas, com maior prevalência, e ausência de cuidadores para o auxílio nas atividades (Tabela 1).

**Tabela 3:** Aspectos da autonomia da administração e características relacionadas à aplicação do adalimumabe

Variáveis	n	%
<b>Autonomia na gestão do medicamento</b>		
Administra o medicamento sem assistência ou lembretes	24	85,71

Necessita de assistência ou lembretes	3	10,71
Incapaz de administrar sozinho	1	3,58

### **Aplicação do adalimumabe**

Você	17	60,71
Parente	6	21,43
Vizinho	0	0
Outro	5	17,86

### **Pessoa que aplica tem treinamento**

Sim	21	75
Não	7	25

### **Tem dificuldades na aplicação**

Sim	2	7,14
Não	26	92,86

### **Faz rodízio de local para a aplicação**

Sim	24	85,71
Não	4	14,29

### **Deixou de aplicar algum dia por está dolorido o local**

Sim	1	3,57
Não	27	96,43

Fonte: Elaboração própria.

Todos os pacientes acondicionam seus medicamentos em local correto “sob refrigeração” ,e fazem o transporte em recipiente térmico, segundo conduta /orientação farmacêutica no ato do cadastro.

Entre os entrevistados 64,29% (18) relataram alguma reação adversa. As mais comuns foram: problemas de sono 12,66% (10), mudança de humor 12,66% (10), fadiga/cansaço 12,66% (10) e tontura/vertigem 11,39% (9), representando 49,37% (39) das 79 reações adversas relatadas (Tabela 4). Machado et al. relatam que 24,7% dos usuários de TNF- $\alpha$  necessitam realizar troca de agentes, sendo 16% por motivos de eventos adversos, destacando reações à infusão e infecções. <sup>19</sup>

**Tabela 4:** Principais reações adversas relatadas com o tratamento medicamentoso com adalimumabe.

Variáveis	n	%
<b>Reações adversas</b>		
Febre	1	1,26
Febre com calafrios	2	2,53
Cefaleia/Dor de cabeça	6	7,6
Tontura/Vertigem	9	11,39
Náusea/Vômito	2	2,53
Coceira/Urticária	5	6,33
Palpitações	3	3,8
Dor torácica	5	6,33
Hipertensão/Pressão alta	4	5,06
Dispneia/Dificuldade em respirar	2	2,53
Problemas de sono	10	12,66
Incontinência/Problema urinário	2	2,53
Dor muscular	6	7,6
Fadiga/Cansaço	10	12,66
Mudança de humor	10	12,66
Problema sexual	2	2,53
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>100</b>

Fonte: Elaboração própria.

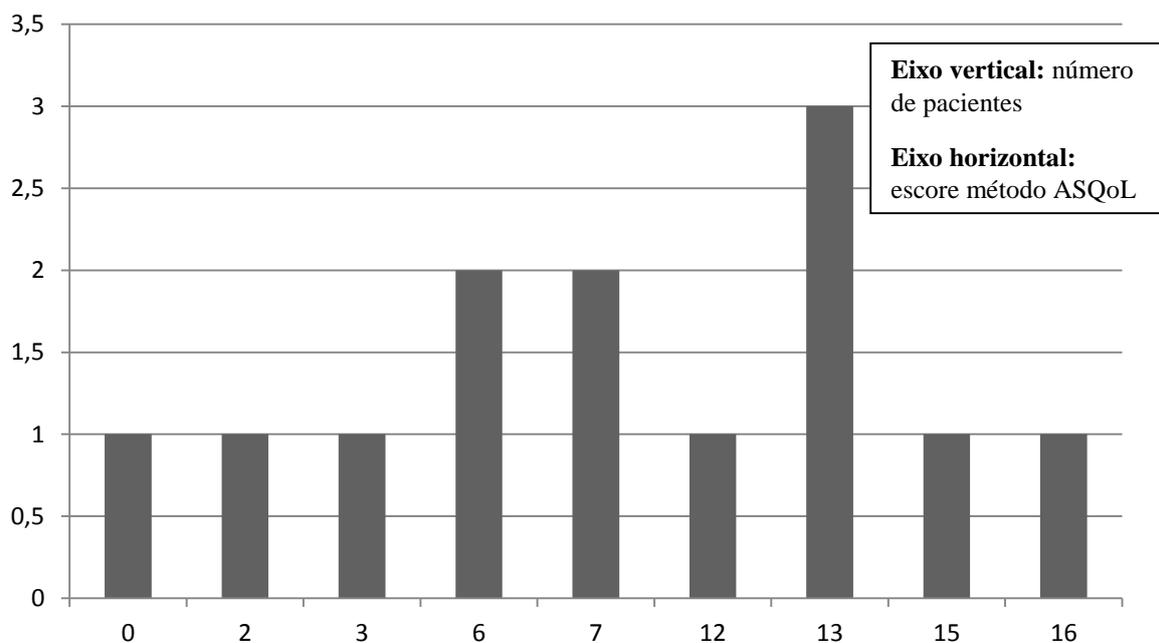
Em um estudo foi analisado através da pontuação da mediana no PSQI a qualidade de sono de pacientes portadores de EA e indivíduos saudáveis, observou-se má qualidade de sono em pacientes com EA apresentando piora quando a inflamação, rigidez e dor são acentuadas.<sup>20</sup> Pode-se cogitar que as principais reações adversas relatadas pelos pacientes estejam vinculadas aos quadros de ascensão da piora do processo inflamatório crônico e não propriamente dita a uma reação adversa ao medicamento adalimumabe. Dessa forma são necessários estudos mais precisos e acompanhamento em longo prazo para verificar tais características.

## QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES

No Gráfico 1, foram correlacionados a quantidade de pessoas que evidenciaram alívio/melhora das dores (eixo vertical) pela prática de atividades físicas comparados aos dados dos escores obtidos pela avaliação da qualidade de vida pelo método ASQoL (eixo horizontal). Através dos relatos dos pacientes afirma-se que dos 28 pacientes entrevistados 15 (53,57%), realizam exercícios físicos e 13 (86,67%), sentem alívio das dores. O presente estudo identifica

que os pacientes que fazem uso do adalimumabe associado com a prática da atividade física apresentam uma melhora significativa em relação àqueles que administram somente o medicamento sem adição de alguma terapia não medicamentosa. Destacando como atividades: caminhada (8), musculação (3), atividade aeróbica (1), alongamento (1), hidroginástica (1) e ciclismo (1). Dessa forma, pode-se certificar que a atividade física vem sendo empregada como tentativa de melhoria clínica aos sintomas dessa doença, existindo uma grande variação de adesão e realização periódica de exercícios físicos como tratamento não medicamentoso por parte desses pacientes.<sup>2,20</sup> Estudo realizado com a bola suíça apresentou melhora nas condições de força muscular, caminhada e qualidade de vida para os portadores de EA.<sup>18</sup>

Gráfico 1. Pacientes que relatam alívio da dor pela prática de atividade física e qualidade de vida expresso pelo método ASQoL.



Fonte: Elaboração própria.

## CONCLUSÃO

Pode se concluir que a atenção farmacêutica busca por meio do acompanhamento farmacoterapêutico orientar e investigar questões frente ao medicamento, tornando o paciente o elemento essencial e crucial para o tratamento adotado, tal como desenvolver as estratégias

de adesão para alteração dos aspectos e percurso da doença. Na ocorrência do seguimento farmacêutico estão relacionadas duas perspectivas: (1) as particularidades da administração do medicamento e suas reações adversas, justificando a necessidade do profissional farmacêutico junto à equipe multidisciplinar na detecção e solução de problemas relacionados ao medicamento contribuindo para qualidade de vida do paciente; e (2) educação em saúde com o propósito de promoção, prevenção e proteção à saúde do paciente e da equipe multiprofissional. Uma parte importante desse trabalho é decorrente da identificação das complicações clínicas dessa doença representada pelo comprometimento da visão (40%) e locomoção (28,57%) desempenhando uma problemática visto que 60,71% realizam autoadministração e 78,57% não dispõe de uma pessoa para ajudar na administração do adalimumabe. Para reduzir esse contratempo é necessário encaminhamento ao médico oftalmologista para averiguação da dimensão da lesão ocular visando aumentar coerência e segurança no processo de manejo do fármaco. Além disso, os pacientes apresentaram problemas de sono, fadiga/cansaço, mudanças de humor e tontura/vertigem como as principais reações adversas. Verificou-se que as práticas de exercícios físicos resultaram em um ganho significativamente na melhora da dor e 53,57% dos pacientes do estudo apresentam peso ideal. O tratamento com pacientes com EA deve sofrer um monitoramento rigoroso e rotineiro pelos profissionais que os acompanham com o intuito de promover qualidade de vida e redução da dor. Dessa forma é necessário realizar avaliações periódicas para verificar o percurso da doença e efetividade do tratamento proposto.

## REFERÊNCIAS

1. ORLANDI, A., BRUMINI, C., JONES, A. e NATOUR, J. Translation to Brazilian portuguese, cultural adaptation and reproducibility of the questionnaire “Ankylosine Spondilitis: what do you know?/Tradução para língua portuguesa brasileira, adaptação cultural e reprodutibilidade do questionário “Ankylosine Spondilitis: what do you know?. Artigo original. **São Paulo Med. J**, 2016.
2. RIBEIRO, S. L. E, *et al.* Qualidade de vida nas espondioartrites: análise de uma grande coorte brasileira. **Rev Bras. Reumatol**, 2016; 56(1):22-17.
3. Ministério da Saúde. Portaria nº 640, de 24 de julho de 2014.

4. POKHAI, G. G.; BANDAGI, S.; ABRUDESCU, A. Níveis de vitamina D na espondilite anquilosante: a deficiência corresponde à atividade da doença?. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 4, p. 330-334, 2014.
5. Ministério da Saúde. Portaria N°1554 de 3° de julho de 2013.
6. SAMPAIO-BARROS, P. D., *et al.* Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: espondilite anquilosante e artrite psoriásica diagnóstico e tratamento – Primeira Revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2007.
7. MALEH, H. C, *et al.*, Avaliação colonoscópica em pacientes com espondilite anquilosante. **Rev Bras. Reumatol**, 2014.
8. MACHADO, M. A. A., *et al.* Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento da espondilite anquilosante com os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF). 2015.
9. CRAVO, Ana Rita; TAVARES, Viviana; DA SILVA, José Canas. Terapêutica anti-TNF alfa na espondilite anquilosante. **Revista de Exemplo**, v. 19, n. 2, p. 141-50, 2006.
10. MORAES, *et al.* Complicações imediatas de 3.555 aplicações de agentes anti-TNF alfa. **Rev. Bras. Reumatolo.**, 2010.
11. GOLDSCHMIDT, M. C. B., *et al.* Erupção liquenóide: secundária ao uso de adalimumabe?. **Rev. bras. reumatol**, v. 48, n. 2, p. 122-124, 2008.
12. CORTEZ, D. X.; CORTEZ, F. O. X; LEITE, R. M. Assistência Farmacêutica no SUS. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 2, n. 5, 2014.
13. COSTA, I P, *et al.* Avaliação do desempenho do BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) numa coorte brasileira de 1.492 pacientes com espondiloartrites: dados do Registro Brasileiro de Espondiloartrites (RBE). **Rev Bras. Reumatol**, 2015; **55(1):48–54**
14. HWANG, J, KIM, H-M, JEONG, H, LEE, J, AHN, J K, KOH, E-M, KANG, E-S, CHA, H-S. O maior índice de massa corporal e a presença de anticorpos antifármacos predizem a interrupção no uso de agentes anti-TNF em pacientes sul-coreanos com espondiloartrite axial. **Rev. Bras. Reumatol**. 2017; **57(4):311–319**
15. ALAM , F, LUTF, A Q, ABDULL, N, Eman Hassan Satti ELSAYED, E H S, HAMMOUDEH, M. Characteristics of Ankylosing Spondylitis patients living in Qatar. **The Egyptian Rheumatologist** (2017) 39, 103–108.
16. SKARET, T. L., SILVA, T. Q., PASTRO, P. C. Uveíte das espondiloartrites: prevalência e relação com doenças articular. **Arq. Bras. Oftalmol**, 70(5): 827-30. 2007.

17. AZEVEDO, V F, ROSSETTO, C N, LORENCETTI, P G, TRAMONTIN, M Y, FORMAZARI, B, ARAÚJO, DN. Custos diretos e indiretos do tratamento de pacientes com espondilite anquilosante pelo sistema público de saúde brasileiro. **Rev. Bras. Reumatol.** 2016;56(2):131–137.
18. SOUZA, M C, JENNINES F, MORIMOTO, H, NATOUR, J. Exercícios na bola suíça melhoram a força muscular e o desempenho na caminhada na espondilite anquilosante: estudo clínico, controlado e randomizado. **Rev. Bras. Reumatol.** 2017;57(1):45–55.
19. MACHADO, N P, NOGUEIRA, E, OSEKI, K, EBBING, P C C, ORIGASSA, C S T, MOHOVIC, T, CÂMARA, N O S, PINHEIRO, M M. Características clínicas e frequência de polimorfismos em TLR4 em pacientes brasileiros com espondilite anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol.** 2016;56(5):432–440.
20. AYDIN, E, BAYRAKTAR, K, TURAN, Y, OMURLUN, I, TASTABAN, E, SENDUR, O F. Qualidade do sono em pacientes com espondilite anquilosante. **Rev. Bras. Reumatol.** 2015, 55(4):340-345.