

Uso de medicamentos por pacientes com Artrite Reumatóide em um município do interior do Rio Grande do Sul

Patients in drug use with Rheumatoid Arthritis in a Rio Grande do Sul interior city

Luana Faganello, Christiane de Fátima Colet

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o perfil dos pacientes portadores de Artrite Reumatóide sobre o uso dos medicamentos, potenciais interações medicamentosas e uso de terapias alternativas. **Método:** Estudo transversal com pacientes com AR, maiores de 18 anos, ambos os sexos. A coleta foi realizada em de janeiro de 2015. **Resultados:** Foram entrevistados 31 pacientes, a maioria do sexo masculino (61,29%). A média de medicamentos utilizados por paciente foi de $5,23 \pm 2,80$, e o número médio de interações por paciente foi $2,51 \pm 2,58$, com associação entre os medicamentos administrados e maiores chances de interações. Verificou-se que 80,65% não fazem uso de medicamentos sem prescrição médica e 45,16% realizam algum tipo de tratamento complementar. **Conclusão:** Verificou-se que a maioria dos entrevistados faz uso de polifarmácia e suscetível a interações medicamentosas, com pouca adesão a tratamentos complementares. Assim, pacientes com AR necessitam de acompanhamento por profissionais da saúde, buscando maximizar os benefícios do tratamento e minimizar os riscos.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Uso de Medicamentos. Efeitos colaterais e Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos

ABSTRACT

Objective: To characterize the profile of patients with Rheumatoid Arthritis on the use of medications, potential drug interactions and the use of alternative therapies. **Method:** A cross-sectional study with RA patients, older than 18 years, both sexes. The collection was performed on January, 2015. **Results:** A total of 31 patients were interviewed, most of them male (61.29%). The mean number of medications used per patient was 5.23 ± 2.80 , and the mean number of interactions per patient was 2.51 ± 2.58 , with an association between the medications administered and the higher chances of interactions. It was verified that 80.65% do not use non-prescription medicines and 45.16% do some kind of complementary treatment. **Conclusion:** It was verified that the majority of the interviewees makes use of polypharmacy and susceptible to drug interactions, with little adherence to complementary treatments. Thus, patients with RA need to be followed up by health professionals, seeking to maximize the benefits of treatment and minimize risks.

Key words: Arthritis, Rheumatoid. Drug Utilization. Drug-Related Side Effect and Adverse Reaction

Como citar este artigo:

Faganello L, Colet CF. Uso de medicamentos por pacientes com Artrite Reumatóide (AR) em um município do interior do Rio Grande do Sul. Revista Saúde (Sta. Maria). 2018; 44(1):1-14.

Autor correspondente:

Luana Faganello
E-mail: luana.93@hotmail.com
Telefone: 55 9618-8972
Formação Profissional:
Farmacêutica
Filiação Institucional: UNIJUI
Link para o currículo Lattes:
<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K8105062A3>
Endereço para correspondência:
Rua: do Comércio, 3000
Bairro: Universitário
CEP: 98700-000

Data de Submissão:

15/07/2016

Data de aceite:

15/03/2018

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse



Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, geralmente manifestada por sinais extra-articulares e de lesão articular progressiva, decorrente de disfunção genética do sistema imune, associada a fatores externos. As populações mais frequentemente afetadas são: mulheres entre 35 e 50 anos de idade, podendo atingir, também, em menor proporção, homens e crianças. Este dado foi confirmado em pesquisa realizada no Piauí com 98 pacientes diagnosticados com AR, de uma clínica de reumatologia, sendo 87 mulheres e 11 homens, com relação de 8:1.

Segundo estudo, fatores genéticos e/ou ambientais como elementos que desencadeiam a AR em diferentes grupos étnicos, podendo a raça influenciar significativamente na evolução e desfecho da doença.¹ O tratamento da AR varia de acordo com características individuais dos pacientes, como a gravidade da doença, a tolerância à dor e a resposta ao tratamento, que pode ser farmacológico ou não.

Entre os tratamentos não farmacológicos da AR, de acordo com o Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia, de 2012, encontra-se a educação do paciente e de sua família, a fisioterapia e a terapia ocupacional, que irão contribuir para garantir o fortalecimento muscular, e também os exercícios físicos, necessários para a prevenção da degeneração articular. Pesquisa realizada em um município do Sul do Brasil, com 103 pacientes acometidos de AR grave, revelou que 20 optaram por fazer terapias físicas, e 31 pacientes praticaram atividades físicas, no mínimo, uma vez por semana, durante três meses consecutivos.⁴ Os dados demonstram que o uso de terapias complementares não constitui uma prática muito utilizada pelos pacientes, porém, são fundamentais para a sua autonomia na realização das atividades da vida diária, tanto para tratar a AR, como também para controlar várias outras doenças. Assim, para melhorar o quadro da doença o tratamento medicamentoso é associado à função de prevenir ou controlar a lesão articular e diminuir a dor, mesmo que a remissão completa raramente seja alcançada. Segundo o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS), os medicamentos utilizados para o tratamento da artrite reumatóide são analgésicos, Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES), corticóides, Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCDs) e terapia-alvo, com a utilização de agentes biológicos.

O tratamento da AR requer cautela com o uso de medicamentos, os quais podem apresentar efeitos colaterais, se não forem usados corretamente. Recomenda-se, o acompanhamento farmacoterapêutico do paciente para melhorar a sua adesão ao tratamento.⁵ Este deve ser extensivo aos medicamentos utilizados em automedicação, que são práticas comuns entre os pacientes com AR que buscam o controle da dor, podendo ocasionar interações medicamentosas, efeitos adversos e toxicidade.

Dados demonstram que o potencial de interações medicamentosas aumenta entre os usuários com AR em uso de polifarmácia. O Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁵ descreve o tratamento medicamentoso e as medidas educativas que o paciente deve seguir. Já no âmbito internacional, artigo publicado pelo Colégio Americano de Reumatologia, apresenta estudos com indicações, utilizações, efeitos adversos e tratamento para pacientes com Artrite Reumatóide. Estes, contudo, mostram avaliações parciais do paciente, apresentando a escassez de informações quanto ao seu perfil no uso de medicamentos, as características acerca da doença e as interações medicamentosas existentes de pacientes com AR. Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa é caracterizar o perfil dos pacientes portadores de Artrite Reumatóide em relação ao uso dos medicamentos, às potenciais interações medicamentosas e ao uso de terapias alternativas.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo, em que a identificação da amostra intencional ocorreu mediante o acesso aos prontuários da Unidade Básica de Saúde do município de Jóia/RS a fim de identificar indivíduos com Artrite Reumatóide e sua posterior localização. As entrevistas aconteceram nos domicílios e envolveram pacientes que residiam na área urbana e rural do município.

Foram selecionados para compor a amostra, pacientes com AR, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, em qualquer etapa do tratamento. A coleta de dados ocorreu em janeiro de 2015, foram entrevistados todos os pacientes cujos prontuários identificavam AR e que foram localizados pelos pesquisadores.

O instrumento, elaborado para o presente estudo e validado por meio do estudo piloto, foi aplicado aos pacientes previamente selecionados, e foi constituído de perguntas referentes às características do entrevistado (idade, sexo,

escolaridade) sobre os medicamentos administrados prescritos e não prescritos pelo médico (nome, posologia, horário), e visou conhecer os efeitos colaterais autorrelatados e também a prática de uso de terapias complementares (exercício físico, fisioterapia, hidromassagem).

Para análise das interações medicamentosas foram utilizados estudos dos fármacos buscados na base de dados do Micromedex® e no site de interações medicamentosas, os quais permitiram verificar as interações que possuem efeito potencial. Essas interações podem ser classificadas quanto à menor gravidade, em que os efeitos são tolerados sem que seja necessária intervenção médica; moderada gravidade, que necessita de intervenção médica; e alta gravidade, quando o efeito pode causar hospitalização ou morte do paciente.

Os dados obtidos foram compilados em tabelas por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (versão 18.0), e realizada análise descritiva simples como média, frequência e desvio padrão e analítica. Para associar as variáveis interações de medicamentos e o número de medicamentos por paciente foi usado o teste Qui-quadrado, em que $p < 0,05$. Já a correlação entre o tempo de doença e deformidades nas articulações foi realizada pelo teste de Pearson, estimando que as correlações encontram-se entre $-1 < r < 1$.

O presente estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unijuí, sob o Parecer nº 898.482, conforme preconiza a Resolução nº 466/2012.

RESULTADOS:

Foram entrevistados 31 pacientes, com o predomínio do sexo masculino (61,29%). A idade média entre $52,45 \pm 15,58$. Dentre estes, 26 (83,87%) pacientes declararam-se brancos. Quanto à escolaridade, a maioria (48,38%) dos pacientes possuía Ensino Fundamental incompleto. Dos entrevistados com AR, 21 (67,74%) possuíam algum familiar com a mesma doença. Estes dados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características socioeconômicas de pacientes com Artrite Reumatóide no município de Jóia, RS (n=31).

	F	%
Sexo		
Feminino	12	38,71
Masculino	19	61,29
Idade		
19-29	2	6,45
30-49	13	41,94
50-69	11	35,48
70-89	5	16,13
Cor		
Branco	26	83,87
Pardo	3	9,68
Negro	2	6,45
Escolaridade		
Ensino fundamental incompleto	15	48,39
Ensino fundamental completo	7	22,58
Ensino médio completo	7	22,58
Ensino superior completo	2	6,45
Renda		
2 a 3 SM ^a	19	61,29
3 a 5 SM	9	29,03
> 5 SM	3	9,68

Estado civil

Solteiro	25	80,64
Casado	3	9,68
Viúvo	3	9,68

^a SM= Salários Mínimos

Também foi observado que 18 (58,06%) não apresentaram deformidade nas articulações e 17 (54,84%) pacientes afirmaram que os medicamentos resolvem todos os seus problemas. Quanto à deformidade articular, neste estudo não ficaram visíveis evidências que comprovam a relação de que quanto maior o tempo do diagnóstico para AR, maior a deformidade nas articulações, visto que na correlação de Pearson o valor encontrado foi baixo, demonstrando não existir esta associação ($r = -0,28941$).

Com relação ao uso de medicamentos sem prescrição médica, 25 pacientes (80,65%) relataram não fazê-lo. Entre os que afirmaram utilizar outros medicamentos de forma simultânea ao prescrito pelo médico, destacou-se o uso de complexos vitamínicos (9,67%), analgésicos (6,45%) e anti-inflamatórios (6,45%). A realização de algum tipo de tratamento complementar foi informada por 14 (45,16%) pacientes, sendo que 8 (25,80%) realizam caminhadas, 5 (16,12%) fisioterapia e 3 (9,68%) hidromassagem, como se pode observar na Tabela 2.

Tabela 2. Dados relacionados com a Artrite Reumatóide de pacientes do município de Jóia, RS (n=31).

	f (%)
Possui familiar com Artrite Reumatóide	
Sim	21 (67,74)
Não	10 (32,26)
Possui deformidade nas articulações	
Sim	13 (41,94)
Não	18 (58,06)
Os medicamentos resolvem todos os problemas	
Sim	17 (54,84)
Não	14 (45,16)
Utilização de medicamentos sem prescrição médica	
Sim	6 (19,35)
Não	25 (80,65)
Realização de tratamento complementar	
Sim	14 (45,16)
Não	17 (54,84)

A média de medicamentos utilizados por pacientes com AR foi $5,23 \pm 2,80$, sendo que neste cálculo incluem-se os medicamentos prescritos para uso contínuo e os utilizados por automedicação. Destaca-se que 58,06% dos entrevistados estavam em uso do metotrexato. O adalimumabe, medicamento pertencente à classe dos agentes biológicos, é utilizado por 2 usuários (6,45%); já os AINEs são usados por 19 (61,29%) pacientes, como está discriminado na Tabela 3.

Tabela 3. Perfil dos medicamentos utilizados para o tratamento de Artrite Reumatóide no município de Jóia, RS (n=31).

Classe	Medicamento	F	%
Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCD)	Metotrexato	18	58,06
	Sulfato de hidroxicroloquina	7	22,58
	Sulfassalazina	4	12,90
	Leflunomida	2	6,45
	Azatioprina	1	3,23

Agentes Biológicos	Adalimumabe	2	6,45
AINEs	Naproxeno	6	19,35
	Meloxicam	6	19,35
	Ibuprofeno	5	16,13
	Piroxicam	1	3,23
	Nimesulida	1	3,23
Corticóides	Prednisona	8	25,80

Entre as interações medicamentosas em potencial analisadas, observou-se que o número médio de interações por paciente foi de $2,51 \pm 2,58$. Essas interações também estão relacionadas à presença de outras doenças, associadas à AR, como a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), relatada por 14 (45,16%) pacientes, e depressão (12,90%).

A associação entre a média de medicamentos utilizados por paciente e a média das interações em potencial foi significativa ($p=0,001104$), sendo possível verificar que quanto mais medicamentos são administrados, maiores são as chances de ocorrer interações entre eles. As interações medicamentosas presentes neste estudo estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4. Interações medicamentosas graves, moderadas e menores em potencial, entre medicamentos utilizados por pacientes com AR, no município de Jóia, RS (n=31).

Medicamentos	Interação	n (%)	Grau	Efeito
MTX	Ácido fólico	18 (58,06)	Me	↓ eficácia do ácido fólico
	Omeprazol	10 (32,26)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	Ibuprofeno	3 (9,68)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	HCTZ	3 (9,68)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	Meloxicam	2 (6,45)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	Piroxicam	1 (3,23)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	Naproxeno	1 (3,23)	Ma	Toxicidade do metotrexato
	Leflunomida	1 (3,23)	Ma	↑ risco hepatotoxicidade
	Cl. Amiodarona	1 (3,23)	Md	Toxicidade do metotrexato
	HCQ	Cl. Fluoxetina	1 (3,23)	Ma
Cl. Amitriptilina		1 (3,23)	Ma	Toxicidade da amitriptilina
Prednisona	HCTZ	2 (6,45)	Md	Risco de hipocalcemia e arritmias cardíacas
	Cl. Amiodarona	1 (3,23)	Md	↓ a concentração amiodarona
Meloxicam	Atenolol	2 (6,45)	Md	↓ efeito anti-hipertensivo
	Captopril	1 (3,23)	Md	↓ eficácia captopril
	HCTZ	1 (3,23)	Md	↓ eficácia diurética e anti-hipertensiva
	Besilat.anlodip	1 (3,23)	Md	↑ risco de hemorragia
	Losartna potássica	1 (3,23)	Md	↓ efeito anti-hipertensivo e ↑ risco insuficiência renal
Piroxicam	Cl. Venlafaxina	1 (3,23)	Ma	↑ risco de sangramento
	Losartana potássica	1 (3,23)	Md	↓ efeito anti-hipertensivo e ↑ risco insuficiência renal
Ibuprofeno	Losartana potássica	1 (3,23)	Md	↓ efeito anti-hipertensivo, ↑ risco insuficiência renal
	Cl. Fluoxetina	1 (3,23)	Ma	↑ risco de sangramento
Naproxeno	Cl. Venlafaxina	1 (3,23)	Ma	↑ risco de sangramento

Legenda: Me - Menor; Md - Moderada; Ma - Maior; ↑ - Aumenta; ↓ - Diminui.

Entre as DMCDs encontra-se o metotrexato, que possui interação menor apenas com o ácido fólico; moderada com o cloridrato de amiodarona; e maior com omeprazol, ibuprofeno, hidroclorotiazida, meloxicam, piroxicam, naproxeno e leflunomida. Já a hidroxicloroquina possui interação maior com cloridrato de fluoxetina e amitriptilina. Em se tratando da classe dos corticóides, a prednisona possui interação moderada com hidroclorotiazida e com cloridrato de amiodarona. Em relação aos AINEs, verificou-se que o meloxicam, piroxicam e ibuprofeno apresentaram interações moderadas com a losartana potássica.

Discussão

Os dados encontrados no presente estudo permitiram observar uma população predominantemente masculina, o que difere do realizado em Belo Horizonte, com o mesmo número de amostra ($n=31$), cujos resultados detectaram 84% do sexo feminino. A prevalência de mulheres também ficou visível na pesquisa realizada em 2008, cujo título é “As estimativas da prevalência da artrite e outras condições reumáticas nos Estados Unidos”, que verificou a frequência de 21,6% dos adultos norte-americanos (46,4 milhões de pessoas) diagnosticados com doenças reumáticas, sendo que 1,3 milhões de adultos apresentaram AR e destes últimos mais de 60% eram mulheres. Outra pesquisa transversal que entrevistou 219 indivíduos com doenças reumáticas em Montes Claros, Minas Gerais, com predomínio do sexo feminino na faixa etária de 37-52 anos.

O fato da AR acometer mais homens do que mulheres nesta pesquisa pode estar relacionado com diversos fatores, como: as diferenças genéticas, o ambiente e os hábitos culturais, que são considerados fatores que fazem com que a doença não seja distribuída igualmente nos países.

A ocorrência da AR é observada em todos os grupos étnicos, porém, a raça branca foi declarada por mais da metade dos entrevistados. Dado semelhante foi encontrado em trabalho realizado no serviço ambulatorial em Curitiba, no qual se analisou o perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares na AR. Em relação à etnia, dos 120 pacientes com AR, 71,7% eram brancos, 23,2% eram mulatos, 5% eram negros e 21 não possuíam registro. Em controvérsia, uma pesquisa realizada em Natal/Rio Grande do Norte, com 37 pacientes com AR, obteve-se como resultado uma porcentagem maior do grupo étnico pardo, com 67,6%, brancos representaram 21,6%, negros 5,4% e a mesma porcentagem não informou a cor. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística comprovam, contudo, que a população de Natal, RN, é predominantemente parda.

Os dados encontrados na literatura não mostram uma correlação direta entre cor de pele e AR, confirmando a hipótese de que a incidência da doença não está relacionada apenas à raça, cultura ou língua, podendo se manifestar em qualquer parte do mundo e em diferentes grupos étnicos, variando de acordo com o local em que foi realizado o estudo. Isso ficou comprovado ao se correlacionar a presente pesquisa com outros estudos, em especial ao que revela que a população de Natal, RN, é predominantemente parda, diferente da população da cidade de Jóia/RS, que apresenta 75,59% de indivíduos brancos, 20,17% de pardos, 3,50% negros, 0,67% amarelos, e 0,07% indígenas. Os dados encontrados do município podem ser uma possível justificativa para o predomínio de brancos na amostra entrevistada. Além disso, a prevalência de pessoas brancas se correlaciona também com a própria população brasileira em que há predomínio de brancos (54%), seguidos de pardos (39,9%) e negros (5,4%), e a população do Rio Grande do Sul, na qual 83,22% são brancos, 10,57% pardos, 5,57% negros, 0,33% amarelos, 0,30% indígenas e 0,00079% sem declaração.¹⁸

No Brasil há poucos estudos epidemiológicos¹⁵, e a falta de dados de países em desenvolvimento afeta a compreensão epidemiológica da doença como um todo, mostrando a importância de novos estudos que possam avaliar os pacientes com AR e trazer subsídios para o planejamento de possíveis intervenções. A baixa escolaridade apresentada pela maioria dos pacientes deste estudo foi semelhante a uma análise realizada com 98 usuários do Piauí, que também revelou as características demográficas e clínicas de pacientes com AR, com prevalência da doença em indivíduos com baixos níveis educacionais.³ Um estudo realizado na Suécia acerca do status socioeconômico e educacional em pacientes com risco de desenvolver artrite reumatóide, com a participação de 930 pacientes, considerou a educação formal e a profissão como marcadores de status socioeconômico, e mostrou que pacientes com nível educacional elevado apresentaram menor ocorrência de AR quando comparado com os que não possuíam ensino superior. Deve-se considerar, portanto, que o nível educacional e socioeconômico afeta o diagnóstico precoce do paciente, bem como seu

prognóstico, considerando a maior facilidade de acesso aos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos.

Os resultados encontrados sobre o nível socioeconômico e educacional dos indivíduos são relevantes, pois se correlacionam com o prognóstico da AR, uma vez que no Brasil, determinantes sociais, como: educação, renda, urbanização, falta de informações aos pacientes e menores preocupações com a saúde, são alguns fatores de risco que contribuem para um maior desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).

Além desses, outros fatores também estão associados à doença, como: hormonais, endócrinos e imunológicos, sendo que pacientes que apresentam alguma história familiar da doença possuem, aproximadamente, 200% de chance superior de desenvolver AR e lesão articular¹⁹. Ao considerar fatores hereditários, o presente estudo revelou que a maioria dos entrevistados possui algum familiar com a doença. De acordo com um estudo genético sobre AR realizado no Reino Unido, a chance da doença está distribuída em 4% para irmãos, 4,7% para pais e filhos e 1,9% para parentes de segundo grau, sendo que os de primeiro grau apresentam chances maiores de 15% de desenvolver a doença.

Em relação à presença de lesão articular, a maioria dos entrevistados não apresentou deformidade nas articulações, fato que pode estar relacionado à elevada proporção de pacientes que relataram terem seus problemas resolvidos com o tratamento farmacológico. O uso de medicamentos tem como objetivo a prevenção e o controle da deformidade nas articulações, diminuindo a dor e a perda de função. Outra possível explicação pode estar relacionada aos avanços no tratamento medicamentoso nos últimos 30 anos, cujo aumento das pesquisas nessa área tem buscado desenvolver uma terapêutica mais avançada. O tratamento farmacológico, combinado com a reabilitação, tem como objetivo melhorar o prognóstico desses pacientes.

Verificou-se neste estudo, que a quantidade de tempo em que os entrevistados apresentam a doença não interferiu no desenvolvimento de deformidade articular. O diagnóstico e o tratamento precoce previnem a deformidade articular²³ e ainda ajudam a controlar e estabilizar o desenvolvimento da doença, independente do tempo em que o paciente apresenta AR.

Os resultados mostram um efeito positivo do tratamento para a maioria dos entrevistados, conforme autorrelato, fato que pode estar relacionado com o início imediato da administração medicamentosa após o diagnóstico e também à prática da utilização de medicamentos sem prescrição médica, destinados especificamente ao controle e alívio da dor. Diferente do que foi encontrado no estudo realizado na revisão de 1.381 prontuários de pacientes com AR, entre 2002 e 2005, em diferentes serviços universitários no Estado de São Paulo, foi possível identificar o uso elevado de analgésicos e AINEs (85%) e até mesmo de corticóides (71%).²⁶ Destaca-se que no presente estudo não foi possível acompanhar os pacientes para verificar a prática da automedicação, visto que para isso é necessário um acompanhamento por maior tempo e aplicação de questionários mais amplos, constituindo-se numa limitação do estudo.

Destaca-se que estes dados necessitam de análise cuidadosa, considerando a possibilidade de omissão ou esquecimento de informações referentes ao uso de medicamento, sem prescrição médica, por estes pacientes, uma vez que eles não foram acompanhados por um período de tempo para verificar a prática ou não de automedicação. Em pesquisa verificou-se a prevalência e os fatores determinantes do consumo de medicamentos em Fortaleza, Ceará, que também apresentou algumas dificuldades no estudo, como: omissão dos pacientes sobre o consumo de medicamentos e falta de memória dos indivíduos idosos, que não lembram corretamente os medicamentos que administram.

Em Belo Horizonte trabalho verificou que o consumo de medicamentos aumenta com o avanço da idade devido ao aparecimento de outras doenças. Outro fator que pode estar relacionado com o baixo índice de automedicação na presente pesquisa é o estado civil (casado), relatado por mais da metade dos entrevistados, comprovando que a automedicação é maior naqueles pacientes que vivem sozinhos, cujos índices estimados são de 66,2%.²⁷

A média de medicamentos utilizados por paciente com AR nesta pesquisa foi menor quando comparada a outra publicada⁸, que considerou um número maior de pacientes atendidos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em Florianópolis/SC, os quais apresentaram uma média mínima de medicamentos associados por paciente de $7,5 \pm 3,2$ e uma média máxima de $12,2 \pm 4,1$. Considerando que esta pesquisa foi realizada no Componente Especializado, ela pode ter incluído pacientes mais complexos, justificando o uso maior de medicamentos. Mesmo assim, a média encontrada na presente pesquisa foi relevante, podendo ser considerada um dos fatores que desencadearam interações medicamentosas em potencial, pois quanto mais medicamentos utilizados pelo paciente, maiores são as chances de interações. Apenas a sulfassalazina, a azatioprina, a adalimumabe e a nimesulida não apresentaram interações medicamentosas entre os entrevistados.

Os AINEs são utilizados principalmente no início da doença para diminuir o processo inflamatório e para o alívio da dor, porém, não alteram o curso da doença. Foi realizado um estudo de caso-controle na Finlândia, aliada a uma coorte de pacientes mediante análise de prescrição de AINEs e outros fármacos, e constatou-se que quanto mais fármacos utilizados de forma concomitante com anti-inflamatórios, maior é o risco de hemorragia. Este fato destacou-se quando se associou a prescrição de AINEs com Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), em que a razão de chances para o risco de eventos adversos foi de 3,7. O risco potencial de hemorragia gastrointestinal é cinco vezes maior em pacientes que fazem uso contínuo de AINEs e com interação de outros fármacos.

Já os corticóides são os imunossupressores mais utilizados no mundo, eficazes para o tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas, como AR. O risco de efeitos colaterais com o uso de corticóides para o tratamento da AR é minimizado quando não utilizados por um período muito longo e em doses menores de 15mg por dia.¹⁵ A prednisona foi o corticóide mais utilizado entre os entrevistados, podendo causar interações significativas. Deve-se, entretanto, manejar a sua utilização nos pacientes para evitar possíveis danos e minimizar riscos, seja pela redução do tempo de tratamento ou associação com fármacos modificadores da doença, considerando que efeitos adversos são comuns devido ao seu uso crônico. Entre os cuidados relacionados com a associação desses medicamentos destacam-se a glicemia, a hipertensão arterial, as dislipidemias, a reposição de vitamina D e o cálcio.³

Dentre os medicamentos específicos utilizados para a AR está a classe das Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DMCDs), representadas pelos seguintes medicamentos: metotrexato (MTX), sulfassalazina, azatioprina, ciclosporina, hidroxiquina (HCQ) e leflunomida. O metotrexato encontra-se na Portaria nº 710/2013, e possui aprovação do protocolo clínico para AR, sendo considerado o fármaco padrão no tratamento dessa doença e o primeiro utilizado no tratamento após diagnóstico. Em situação de contraindicação a este, a leflunomida ou a sulfassalazina são as opções para a sua substituição. Quando, porém, estas não respondem, os antimaláricos, como a hidroxiquina ou a cloroquina, podem ser utilizadas.

Mais da metade dos pacientes entrevistados fazem uso de metotrexato acompanhado com ácido fólico, cuja associação gera a possibilidade de interação de menor grau pelo fato do metotrexato competir com os folatos mediante inibição da enzima diidrofolato redutase, envolvida no metabolismo do ácido fólico. Na sua falta podem ocorrer efeitos tóxicos do MTX, como: eventos adversos na medula óssea, mucosas e fígado.⁵ Para evitar que estes danos ocorram, a administração de ácido fólico deve ser realizada em doses adequadas, de 5 a 10mg/semana, via oral, preferencialmente nos dias seguintes à administração do MTX.³⁴

Outra interação relevante encontrada foi entre o metotrexato e omeprazol, uma vez que o uso concomitante desses dois fármacos pode resultar em níveis elevados de metotrexato pelo retardo na sua absorção, pois o omeprazol pode inibir a eliminação renal do íon hidrogênio e retardar a secreção tubular ativa do metotrexato, aumentando o seu tempo de meia vida de eliminação. Destarte, pode causar efeitos tóxicos do metotrexato, como: cirrose hepática, discrasias sanguíneas, efeitos tóxicos pulmonares e nefrotoxicidade. Mesmo que o MTX apresente baixa toxicidade e excelente tolerância é necessário haver o monitoramento clínico e bioquímico frequente para o controle dessas possíveis reações, de preferência entre um e três meses, com o objetivo de manter o tratamento seguro.^{34,37}

A associação de AINEs e metotrexato também pode causar interações medicamentosas, como a toxicidade gastrointestinal, hematológica e o aumento da toxicidade do MTX, especialmente quando em uso de ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, cetoprofeno e naproxeno.³⁷ Este aumento de toxicidade gastrointestinal pode ser verificado pelo elevado número de pacientes que usam omeprazol. Deve-se, contudo, discutir a sua relação de benefício, considerando que a interação com omeprazol diminui a absorção de fármacos que são importantes para a manutenção do paciente com AR. A interação entre eles pode ocorrer por quatro mecanismos diferentes, ou seja: pelo deslocamento do metotrexato do sítio de ligação às proteínas plasmáticas; pela redução do metabolismo hepático do MTX pelos AINEs; pela competição entre estes dois fármacos; pela secreção tubular renal, ou ainda, por meio da inibição da síntese das prostaglandinas induzidas pelos AINEs, diminuindo a filtração glomerular do MTX.

Sabe-se, contudo, que a combinação de anti-inflamatórios e outras drogas no tratamento da AR, como as modificadoras do curso da doença, são indispensáveis na terapêutica. Diante disso deve-se realizar esta associação, preferencialmente, por um período máximo de três meses a fim de evitar danos maiores, relacionados com as interações em potencial e com o risco de toxicidade. Em alguns casos, inclusive, deve-se considerar a possibilidade da prescrição de outro AINE.^{6,37,39} Ainda a respeito dos AINEs, verificou-se que estes apresentam interação com alguns anti-hipertensivos e ocasionam um aumento da pressão arterial por meio da inibição da COX, reduzindo, assim, a síntese das prostaglandinas,

podendo antagonizar a terapia e causar crises hipertensivas. Outros estudos indicam que o efeito dos anti-inflamatórios também pode ser prejudicado quando estes forem associados à anti-hipertensivos, como por exemplo, a losartana potássica, que diminui a migração dos leucócitos, membro importante da resposta inflamatória. Tais interações podem ocasionar diminuição da efetividade do anti-hipertensivo e isto deve ser monitorado, o que revela a importância do acompanhamento desses pacientes na sua terapêutica a fim de maximizar os benefícios e prevenir danos.

Em estudo realizado com 62 pacientes atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul foi encontrada HAS em 50% dos pacientes, dado semelhante ao encontrado no presente estudo. Da mesma forma constatou-se uma frequência semelhante em outra amostra de 70,5% hipertensos, indicando que indivíduos com AR podem apresentar comorbidades, como a HAS, a dislipidemia e o diabetes mellitus (DM).

Constatou-se, ainda, que com o ibuprofeno ocorreu aumento no risco de hipertensão, diferentemente do naproxeno, que não apresentou nenhum efeito adverso. Já o piroxicam, naproxeno e indometacina são os que mais interagem com anti-hipertensivos. Mesmo não havendo um consenso na literatura a respeito da associação de AINE com anti-hipertensivos, estudos indicam que esta interação não ocasiona problemas maiores se utilizados por períodos controlados e curtos. Desta forma, para o controle de efeitos adversos que podem ocorrer é necessário o monitoramento cuidadoso da pressão arterial dos pacientes, bem como avaliar os riscos e benefícios e verificar a possibilidade de troca do medicamento anti-hipertensivo ou do AINE.⁴⁷ O monitoramento da HAS não foi visto na prática, uma vez que, para isso, seria necessário um seguimento que não foi realizado. A questão foi avaliada como uma limitação do estudo.

De acordo com as Diretrizes de Hipertensão Arterial, quando os efeitos anti-hipertensivos não alcançam os objetivos do tratamento, deve-se substituir a terapia anti-hipertensiva ou aumentar a sua dose, o que já seria o suficiente para sobrepor o efeito dos AINEs na pressão arterial .

Segundo o Drug System – Thomson Micromedex , outra DMCD bastante utilizada pelos pacientes é o sulfato de hidroxiquina, que apresentou interação de gravidade maior com os antidepressivos tricíclicos e ISRS, podendo causar risco de toxicidade desses antidepressivos. A fluoxetina apresenta alguns efeitos adversos, como: vômito, diarreia, dispepsia, cefaleia e náusea, contudo, mesmo que este fármaco seja ingerido em altas doses, seu risco de toxicidade é menor quando comparado aos antidepressivos tricíclicos. Desta forma, o uso de ISRS em pacientes com potencial para uso excessivo de substâncias em que há ideação suicida é indicado pelo fato de apresentar maior segurança.

Percebeu-se que a depressão não esteve muito presente entre os pacientes entrevistados neste estudo, embora não se tenha aplicado questionário específico para determinar os sintomas depressivos, tampouco se abordou a ansiedade ou se questionou sobre episódios anteriores de depressão. Esta, portanto, tornou-se uma limitação do estudo, impossibilitando chegar a conclusões assertivas como a de outros autores, em que a estimativa para depressão foi superior. Os resultados indicaram que 13% a 47% dos pacientes são acometidos por transtornos psicológicos, como ansiedade e depressão, e que a AR apresenta três vezes mais chance de desenvolver esses transtornos mentais. ,

Além dessas interações, a hidroxiquina é muito eficaz quando utilizada em combinação com outras drogas, possuindo a vantagem de apresentar baixo custo. A desvantagem fica por conta dos efeitos adversos, como: alterações retinianas, dores de cabeça, tonturas, movimentos involuntários, cansaço, branqueamento e queda de cabelos, mudanças da cor da pele, náuseas, vômitos, diarreia, diminuição de células brancas do sangue e de plaquetas, entre outras.³⁴ A dose máxima do sulfato de hidroxiquina é de 6 mg/kg/dia via oral e seu início de ação é lento, pois leva de 3 a 4 meses para atingir o pico de eficácia. Dessa forma, o uso em doses adequadas raramente causa toxicidade em pacientes, entretanto, o monitoramento durante o tratamento é fundamental para evitar a ocorrência de eventos adversos.⁵

Outras drogas da classe DMCD, como sulfassalazina, leflunomida e azatioprina, apresentaram utilização menor pelos pacientes, fato que pode estar relacionado com a menor eficácia quando comparada a outros fármacos, como o MTX. O uso dessas drogas apresenta efeito semelhante ao do metotrexato, porém, exibem um risco maior de toxicidade e intolerância, podendo ser um fator para descontinuidade do tratamento.

AINEs, corticóides e DMCD, portanto, são a primeira linha de tratamento para AR, sendo esta última classe a mais eficaz na estabilização da função articular. Quando, porém, a primeira linha de tratamento não é eficaz, utilizam-se os agentes biológicos que, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, possuem registro no Brasil: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe.³⁴ O adalimumabe, um anticorpo humano contra TNF, é inibidor do fator de necrose tumoral alfa que está presente no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR e na liberação de outras citocinas,

como interleucinas. Entre os agentes biológicos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), este medicamento foi o único utilizado neste estudo por dois pacientes.⁷ Para o acesso a este medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde, a Portaria responsável é a de nº 1.555/2013, e por meio dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, publicados para AR, pela Portaria nº 66/2006, ocorre a orientação do fornecimento de medicamentos para o tratamento da doença, regulamentando as suas indicações e seus esquemas terapêuticos. ,

No presente estudo, os pacientes entrevistados já haviam realizado o tratamento medicamentoso com DMCD e, após falha terapêutica, iniciaram o tratamento em monoterapia, com adalimumabe, medicamento fornecido pelo Estado. Para o controle da AR, moderada a grave, de acordo com o protocolo clínico, a utilização do agente biológico deve ser realizado somente depois da tentativa de seis meses de tratamento com pelo menos dois esquemas terapêuticos diferentes. Quando não obtiver sucesso com as DMCD, associa-se com agentes biológicos, e apenas em casos de contraindicação da associação dessas duas classes recomenda-se a monoterapia³⁴, fato que foi observado na presente pesquisa.

Não verificou-se interação medicamentosa com adalimumabe. Esta informação sozinha, contudo, não é indicativa da segurança desta droga, sendo que eventos adversos, como: infecções oportunistas, disfunção cardíaca, risco de linfoma, oscilação da pressão arterial, entre outras, podem ocorrer, principalmente no primeiro ano de uso.⁵ A frequência de riscos de infecções foi maior nos pacientes em uso de antagonistas do TNF α , pois o adalimumabe apresentou frequência para infecções de 3,8%, maior do que em pacientes que faziam o uso de DMCD, como o metotrexato, cuja frequência foi de 0,5%.

Em outra pesquisa realizada com agentes biológicos foi verificada a relação de risco e benefício desses medicamentos, considerando as infecções graves e os eventos malignos. Os resultados encontrados para os benefícios foram maiores do que os riscos, pois durante uma avaliação de 12 a 30 semanas não houve infecções graves nos pacientes que estavam realizando o tratamento.

Independente da terapia medicamentosa utilizada, os tratamentos não farmacológicos também se constituem em uma ótima alternativa aos pacientes com AR. A pesquisa mostrou, entretanto, que a sua realização não é frequente entre os pacientes, sendo que dentre as atividades praticadas destacam-se as caminhadas, fisioterapias e hidromassagem. A prática de caminhadas também foi encontrada em outro estudo realizado em Brasília, em uma coorte de 72 pacientes, sendo este o exercício mais praticado por 80,64% da amostra. O tratamento da doença, portanto, vai muito além de medicamentos, consistindo também em medidas educativas, como as terapias complementares e exercícios físicos que apresentam benefícios como a melhora da capacidade funcional. Deve-se, entretanto, fazer periodicamente uma avaliação da progressão da doença até que a remissão do processo inflamatório seja alcançada, uma vez que se trata de uma doença crônica degenerativa, e efeitos adversos e interações medicamentosas frequentemente acompanham o curso da doença.

Conclusão

O uso de polifarmácia verificado na presente pesquisa entre pacientes entrevistados com AR mostra que eles estão susceptíveis a interações medicamentosas em potencial, o que foi demonstrado pela associação estatística. Por essa razão é importante ressaltar a necessidade da avaliação risco-benefício de cada associação medicamentosa, bem como a adoção de medidas que possam reduzir os efeitos negativos. A eficácia do tratamento se dá pelo diagnóstico precoce, pela utilização correta dos medicamentos, pelo acompanhamento médico e pelo seguimento farmacoterapêutico. Este último pode minimizar interações e evitar a troca do esquema terapêutico por aqueles mais caros, uma vez que a doença é crônica e o paciente necessita de tratamentos farmacológicos contínuos.

Apesar de uma pequena amostra entrevistada ficou visível que o tratamento da AR ainda necessita de melhorias, uma vez que os pacientes não apresentam adesão a tratamentos complementares, que poderia ser uma alternativa para minimizar o uso de polifarmácia. Esses pacientes precisam de acompanhamento por uma equipe multiprofissional que atue numa perspectiva de tratamento farmacológico e não farmacológico. Desta forma, são necessários novos estudos que abordem a importância do tema para os pacientes acometidos pela doença.

Referências

1. Skare TL. Reumatologia: princípios e prática. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
2. Kobak S. Demographic, clinical and serological features of Turkish patients with rheumatoid arthritis: evaluation of 165 patients. *Clinical Rheumatology*. 2011; 30(6): 843-7.
3. Almeida MDSTM, Almeida JVM, Bértolo MB. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação de 98 pacientes. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54(5):360-5.
4. Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Cost analysis of treatment for severe rheumatoid arthritis in a city in southern Brazil. *Cad Saúde Públ*. 2013; 29:81-91.
5. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(2):135-174.
6. American College Of Rheumatology, sliibcommüte on rheumatoid arthritis gliidelines. Gliidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2015. Disponível em: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf>
7. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, nº 19, set. 2012. [citado em 2015 maio 05]. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/Brats19.pdf>.
8. Bagatini F, Blatt CR, Maliska G, Trespash GV, Pereira, IA, Zimmermann AF et al. Potenciais interações medicamentosas em pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(1):20-39.
9. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(6):762-784.
10. Micromedex® Healthcare Series.. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. [acesso em 2016 mar 29]. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez115.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>
11. Bisquerra R, Sarriera JC, Matínez F. Introdução à estatística: enfoque informático com o pacote estatístico SPSS. São Paulo: Bookman; 2007.
12. Miranda ARA, Araújo CS; Faleiros CFS. Diagnósticos de enfermagem na reabilitação de adultos com artrite reumatóide, segundo Roy e a CIPE®. *Rev Enferm do Centro-Oeste Mineiro*. 2013; 2:314-25.
13. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part I. *Arthritis & Rheumatism*. 2008; 58:15-25.
14. Senna ER, Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the copcord approach. *J Rheumatol*. 2004; 31(3):594-7.
15. Boletim da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Rev Bras Reumatol*. 2014 Jan/Fev/Mar; (5), XXXVIII. [citado em 2015 maio 05]. Disponível em: http://reumatologia.com.br/PDFs/boletimSBR_JanFevMar_2014.pdf.
16. Moura MC, Zakszewski PTS, Silva MBG, Skare TL. Perfil dos pacientes com manifestações extra-articulares de artrite reumatoide de um serviço ambulatorial em Curitiba, Sul do Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2012;

52(2):679-94.

17. Souza OMN. Avaliação demográfica, clínico-laboratorial e genética de indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide residentes em região tropical. Dissertação (Mestrado em Bioquímica; Biologia Molecular) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal: UFRN; 2006. 99 p.
18. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico. Características da População e dos Domicílios: Resultados do Universo. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.
19. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L, EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA Study. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(11):1588-94.
20. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011; 377(9781):1949-1961.
21. Rojas VA, Diaz FJ, Calvo PE, Salazar JC, Iglesias GA, Mantilla RD et al. Familial disease, the HLA-DRB1 shared epitope and anti-CCP antibodies influence time at appearance of substantial joint damage in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2009; 32(1):64-9.
22. Harney S, Wordsworth BP. Genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2002; 60:465-73.
23. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2012; 52(2):135-74.
24. Firestein GS. "Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis". J.R. O'Dell (Eds.), *Kelley's Textbook of Rheumatology II*. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2013; 9:1059-1108.
25. Marion CE, Balfe LM. Potential advantages of interprofessional care in rheumatoid arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2011; 17:25-29.
26. Louzada PJ, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli, RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47(2):84-90.
27. Arrais PSD, Brito LL, Barreto ML, Coelho HLL. Prevalência e fatores determinantes do consumo de medicamentos no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil Prevalence and determinants of medicines consumption in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Cad. Saúde Públ*. 2005; 21(6):1737-46.
28. Filho JMC, Marcopito LF, Castelo A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do Nordeste do Brasil. *Rev Saúde Públ*. 2004; 38:557-564.
29. Figueiras A, Caamaño F, Gestal-Otero JJ. Sociodemographic factors related to self-medication in Spain. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(1):19-26.
30. Malottki K, Barton PTA, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011; 15:1-278.
31. Helin SA, Huupponen R, Virtanen A, Lammela J, Klaukka T. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Eur Clin Pharmacol*. 2005;

32. Bosscher K, Haegeman G, Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor. *Current Opinion in Pharmacology*. Oxford; 2010; 10(4):497-504.
33. Anti SMA, Giorgi RDN, Chahade WH. Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticóides. *Einstein*. 2008; 6(1):159-65.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide . [citado em 2015 maio 01]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/marco/07/pcdt-artrite-reumatoide-2013-retificado-2014.pdf>.
35. Hazlewood GS, Barnabe CCM, Tomlinson GA, Marshall D, Bombardier C. The comparative efficacy and toxicity of initial disease-modifying anti-rheumatic drug choices for patients with moderate-severe early rheumatoid arthritis: A bayesian network meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2011; 63(10):868.
36. Gaujoux VC, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Mola EM et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(6):1004-9.
37. Karalliedde L, Clarke SFJ, Lollignon U, Karalliedde J. Interações medicamentosas adversas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
38. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug–drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *The oncologist*. 2012; 17(4):550-4.
39. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. *Drug Information Handbook*. 20 ed. Hudson: Lexi-Comp; 2011.
40. Chan A, Ko Y, Wong CM. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Ann Pharmacother*. 2008; 42:1737-1748.
41. Maeda A, Tsuruoka S, Kanai Y, Endou H, Saito K, Miyamoto E, Fujimura A. Evaluation of the interaction between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and methotrexate using human organic anion transporter 3-transfected cells. *Eur J Pharmacol*. 2008; 596(1):166-172.
42. Silva JED. Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não esteroides e anti-hipertensivo em pacientes hipertensos internados em um hospital público: uma abordagem em farmacovigilância. *Rev Baiana Saúde Públ*. 2008; 32(1):18-28.
43. Fortes ZB, Nigro D. Aspectos farmacológicos da interação anti-hipertensivos e anti-inflamatórios não esteroides. *Rev Bras Hipertens*. 2005; 12(2):108-11.
44. Bisognin M. Análise do Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas dos pacientes com Artrite Reumatóide, atendidos no Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFMS. Santa Maria, RS; 2013.
45. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos KA, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatology. Oxford; 2008; 47(1):72-5.

46. Morrison A, Rosen RD, Van AJ, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(10):2395-2404.
47. Korolkovas A. Dicionário terapêutico. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2015.
48. Mion Jr, Kohlmann Jr, Machado CA, Amodeo C, Gomes MAM, Praxedes JN (2007). Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95:1-51.
49. Malachias MVB. VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2016; 107(3):1-82.
50. Micromedex® Healthcare Series. Greenwood Village (CO): Thomson Reuters (Healthcare) Inc.; 2015. [citado em 2015 maio 05]. Disponível em: <http://micromedex.com/>.
51. Silva P. Farmacologia. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010.
52. Dario AB, Faraco HC, Gevaerd MS, Domenech SC. Alterações psicológicas e exercício físico em pacientes com artrite reumatoide. *Motricidade*. 2010; 6(3):21-30.
53. Mella LFB, Bértolo MB, Dalgalarrodo P. Depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010; 32:257-263.
54. Mota LMHD, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53:158-183.
55. Kiely PD, Brown AK, Edwards CJ, O'Reilly DT, Ostör AJ, Quinn M et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: a consensus statement. *Rheumatology*. Oxford; 2009; 48(7):765-772.
56. Brasil. Portaria nº 1.555, 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). Brasília; 2013.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide. [citado em 2015 maio 05]. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_artrite_reumatoide_2006.pdf.
58. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, Vollenhoven VR, Bathon J et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: An open-label extension analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56(12):3896-3908.
59. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Amer Acad Dermatol*. 2011; 64(6):1035-50.
60. Silva CR, Costa TF, Oliveira TTV, Muniz LF, Mota LMH. Prática de atividade física entre pacientes da Coorte Brasília de artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53:394-9.
61. Tourinho TF, Capp E, Brenol JC, Stein A. Physical activity prevents bone loss in premenopausal women with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Rheumatology International*. 2008; 28(10):1001-7.