

Diana Cristina Azevedo Ferreira

**Artrite Reumatoide:
Reações adversas dos
DMARD convencionais vs biológicos**

Orientador: Professora Doutora Ana Sofia Fernandes

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de ciências e tecnologia da saúde

Lisboa

2021

Diana Cristina Azevedo Ferreira

**Artrite Reumatoide:
Reações adversas dos
DMARD convencionais vs biológicos**

Dissertação defendida em provas públicas para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas no Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, com o Despacho de Nomeação de Júri N° 86/2021 de 22 de Março de 2021, com a seguinte composição:

Presidente: Prof. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Prof. Doutor João Guilherme Costa

Orientador: Prof^ª. Doutora Ana Sofia Fernandes

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de ciências e tecnologia da saúde

Lisboa

2021

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado marca uma etapa importante e crucial de desenvolvimento pessoal e educacional, marca também o alcançar de mais uma meta na minha vida.

Em primeiro lugar, queria deixar o meu agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Ana Sofia Fernandes pela disponibilidade, simpatia e apoio na elaboração deste trabalho. Para além de orientadora, é uma ótima docente nas unidades curriculares do curso que é responsável, e não posso deixar de agradecer pela transmissão de conhecimentos científicos e constante incentivo á descoberta e por todas as oportunidades que me deu ao longo destes anos, que contribuíram, sem dúvida, tanto para a minha formação pessoal como para a minha formação académica.

Queria agradecer, do fundo do coração, aos meus pais e irmã, por todo o amor, apoio, carinho, incentivo, paciência e pela confiança que depositam em mim e por todos os valores que me inculcaram. Agradeço-lhes por tudo o que sou hoje e por tudo aquilo que conquistei, sem eles nada disto seria possível.

Ao Abel, pelo apoio incondicional, pela compreensão, paciência e carinho que estão sempre presentes.

A todos os meus amigos, fundamentais neste percurso, pelo apoio constante e partilha de momentos que guardarei para sempre.

A todas as pessoas que sofrem com artrite Reumatoide, continuem a luta e não se deixem enfraquecer pelas dificuldades, tenham esperança na ciência e na medicina.

Muito obrigada a todos!

Resumo

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune e inflamatória crónica sistémica, de etiologia desconhecida e está associada á incapacidade progressiva, complicações sistémicas e morte prematura. O tratamento farmacológico da AR pode ser realizado em monoterapia ou em combinação e inclui o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, ou corticosteroides.

Assim, o presente trabalho teve como objetivo analisar o impacto das reações adversas tanto nos medicamentos modificadores de Artrite Reumatoide convencionais (DMARD convencionais) como nos medicamentos modificadores da Artrite Reumatoide biológicos (DMARD biológicos). Para além de uma revisão da literatura sobre este tema, foram analisadas as notificações de reações adversas registadas no sistema EudraVigilance.

Concluiu-se que a ambos os tipos de tratamentos tem bastantes efeitos colaterais, o que leva muitas vezes à não continuidade do tratamento.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide, DMARD convencional, DMARD biológicos

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune inflammatory chronic disease of unknown cause leading to with progressive incapability, systemic complications and premature death.

Pharmacological treatment approaches for RA can adopt both mono or combinatory regimens and often include the use of analgesic, non-steroidal anti inflammatory drugs and corticosteroids.

The main purpose of this study was to compare the impact of conventional RA pharmacological therapies (conventional DMARD) versus biologic pharmacological therapies (biological DMARD). The work included both analysis of peer reviewed publications and the listing of adverse reactions available on EudraVigilance.

The study concluded that both treatment options have significant side effects that often lead to treatment discontinuation.

Keywords: Rheumatoid arthritis, conventional DMARD, biological DMARD

Abreviaturas

ACR	Colégio Americano de Reumatologia
AR	Artrite Reumatoide
AINE	Anti-inflamatórios não esteroides
Anti-CCP	Anti-péptido citrulinado cíclico
CDAI	Índice Clínico de Atividade da Doença
DAS-28	Score de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações
DMARD convencionais	Medicamentos modificadores de Artrite Reumatoide convencionais
DMARD Biológicos	Medicamentos modificadores de Artrite Reumatoide biológicos
EULAR	Liga Europeia Contra o Reumatismo
FR	Fator Reumatoide
HAQ	Questionário de Avaliação de Saúde
HCQ	Hidroxicloroquina
IFP	Interfalângicas proximais
IV	Intravenoso
LEF	Leflunomida
LSN	Limite superior normal
MCF	Metacarpofalângicas
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTX	Metotrexato
PCR	Proteína C reativa
PO	Per os
SC	Subcutâneo
SDAI	Índice Simplificado de Atividade da Doença
SSZ	Sulfassalazina
TNF	Fator de necrose tumoral
UI	Unidades Internacionais
VHS	Velocidade de hemossedimentação

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	4
Abstract.....	5
Abreviaturas.....	6
Índice	7
Índice de Figuras.....	9
Índice de Tabelas	10
Introdução.....	11
Artrite Reumatoide.....	11
História.....	14
Diagnóstico.....	16
Exames complementares.....	19
Classificação da atividade da doença	20
Terapêutica	21
Terapêutica não farmacológica	21
Terapêutica farmacológica.....	22
Objetivo	29
Metodologia.....	29
Resultados e Discussão	30
Conclusão.....	37
Referências Bibliográficas	38
Anexo I- Reações adversas dos DMARD convencionais	41
Anexos II -Reações adversas dos DMARD Biológicos	51
Anexo III - Resultados das RAM dos DMARD convencionais	72

Anexo III- Resultados das RAM DMARD biológicos	74
--	----

Índice de Figuras

Figura 1- Evolução da lesão articular em AR não tratada. Reproduzido de (2)	12
Figura 2- Pintura de Peter Paul Rubens denominada de “ TheThree Grace” . Encontra-se exposta a no museu Nacional do Prado, Madrid. Reproduzida de (11)	14
Figura 3- Exemplo de descobertas do tipo AR na arte holandesa no século XVII. Pintura exposta no Museu do Prado, Madrid. Reproduzida de(3)	15
Figura 4 - Fluxograma de tratamento da AR. Reproduzido de (10)	28
Figura 5 - Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo a faixa etária nos DMARD convencionais.	30
Figura 6- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo a faixa etária nos DMARD biológicos	31
Figura 7- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo o género nos DMARD convencionais.....	32
Figura 8- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo o género nos DMARD biológicos	32
Figura 9- Notificações das reações adversas em determinados grupos patológicos, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD convencionais	33
Figura 10 - Notificações das reações adversas em determinados grupos patológicos, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD biológicos	34
Figura 11- Notificações das reações adversas em Portugal, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD convencionais	35
Figura 12- Notificações das reações adversas em Portugal, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD biológicos.....	35

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Critérios do ACR/EULAR de 2010 para classificação da Artrite Reumatoide (10).....	17
Tabela 2 – Classificação da atividade da AR. Reproduzida de (6)	20
Tabela 3 – Medicamentos utilizados para aliviar sinais e sintomas de AR. Adaptada de (10) ..	22
Tabela 4 - Medicamento modificadores de Artrite Reumatoide convencionais. Adaptada de (10)(6)	23
Tabela 5 - Medicamentos modificadores da Artrite Reumatoide biológicos. Adaptada de (6) ..	24
Tabela 6 - Fármacos imunossupressores. Adaptada de (6)	26
Tabela 7- RAM associada á administração de Metotrexato. Reproduzida de (19)	41
Tabela 8 - RAM associada á administração de Leflunomida. Reproduzida de (20)	45
Tabela 9- RAM associado á administração de Sulfassalazina. Reproduzida de (21)	47
Tabela 10- RAM associado á administração de Hidroxicloroquina. Reproduzida de (22)	49
Tabela 11- RAM associado á administração de Infliximab. Reproduzida de (23)	51
Tabela 12 - RAM associado á administração de Adalimumab. Reproduzida de (24)	54
Tabela 13 - RAM associado á administração de Etanercept. Reproduzida de (25)	58
Tabela 14- RAM associado á administração de Golimumab. Reproduzida de (26)	60
Tabela 15- RAM associado á administração de Certolizumab. Reproduzida de (27)	63
Tabela 16 - RAM associado á administração Tocilizumab. Reproduzida de (28)	66
Tabela 17- RAM associado á administração de Abatacept. Reproduzida de (29)	68
Tabela 18- RAM associado á administração de Rituximab. Reproduzida de (30)	70
Tabela 19 - Análise das RAM dos DMARD convencionais relativamente á idade (31–34)	72
Tabela 20 – Análise das RAM dos DMARD convencionais relativamente ao género. (31–34) ..	72
Tabela 21 – Análise das RAM em alguns grupos patológicos em DMARD convencionais. (31–34)	73
Tabela 22 – Análise das RAM dos DMARD convencionais em Portugal. (31–34)	73
Tabela 23 – Análise das RAM dos DMARD biológicos relativamente á idade.(35–42)	74
Tabela 24 – Análise das RAM dos DMARD biológicos relativamente ao género. (35–42)	74
Tabela 25- Análise das RAM em alguns grupos patológicos em DMARD biológicos. (35–42) ..	75
Tabela 26 – Análise das RAM dos DMARD biológicos em Portugal. (35–42)	75

Introdução

As doenças reumáticas constituem um grupo amplo de patologias, e caracterizam-se como doenças de alteração funcional do sistema músculo-esquelético de causa não traumática. Estas contêm as doenças inflamatórias (tais como do sistema músculo-esquelético, do tecido conjuntivo e dos vasos), as doenças degenerativas (relacionadas com as articulações periféricas e da coluna vertebral), as doenças metabólicas (a nível ósseo e articular), as transformações dos tecidos moles periarticulares e as doenças de diferentes órgãos e/ou sistemas relacionadas com as anteriores.

Estas patologias podem atingir pessoas de todas as idades, podendo ser agudas, recorrentes ou crónicas. Estas doenças podem ser minimizadas desde que seja efetuado um diagnóstico antecipado e um tratamento adequado, evitando assim graves e desnecessárias repercussões físicas, psicológicas, familiares, sociais e económicas.(1)

As doenças Reumáticas, consideram-se o grupo de doenças mais frequente nos países desenvolvidos de origem humana. Por isso devem ser assumidas como um importante problema social e económico, o que terá repercussões, em termos de saúde pública, com tendência crescente, tendo em conta os atuais estilos de vida e o aumento da longevidade da população. (1)

Artrite Reumatoide

A artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória crónica sistémica, associada a incapacidade progressiva, complicações sistémicas e de etiologia desconhecida. (1)

Esta patologia caracteriza pelo edema da membrana sinovial, que por sua vez implica danos na cartilagem e no osso em torno das articulações, ocorrendo a destruição da articulação. A principal característica desta patologia é ser evidenciada simetricamente em articulações pequenas e grandes. São afetadas nomeadamente as pequenas articulações, como a interfalângianas proximais (IFP), articulações metacarpofalângianas (MCF), as articulações dos punhos, cotovelos, da coluna cervical e articulação dos pés, joelhos e tornozelos. (1)

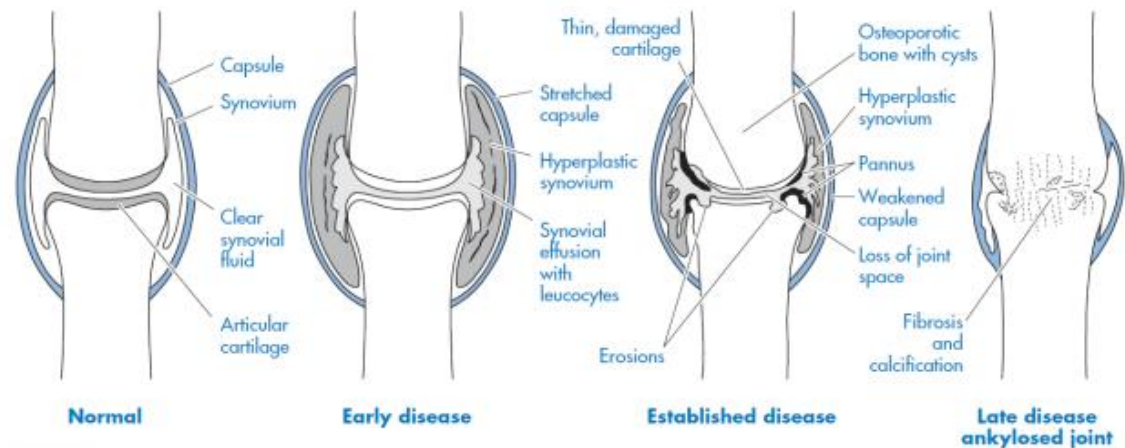


Figura 1- Evolução da lesão articular em AR não tratada. Reproduzido de (2)

Geralmente a membrana sinovial consiste numa camada de revestimento, designada por íntima, regularmente caracterizada como sendo descontínua, e constituída por uma a duas camadas finas sem a membrana basal. Inferiormente á íntima, aparece uma matriz fibrosa menos celular onde podemos encontrar os vasos sanguíneos, linfáticos, nervos e adipócitos. A íntima é constituída por 2 tipos de células praticamente com a mesma proporção: os sinoviocitos –tipo A (macrófago *like*) e os sinoviocitos –tipo B (fibroblasto *like*). Os tipo B são responsáveis pela síntese de proteínas da matriz extracelular (como o colagénio, fibronectina, ácido hialurónico e outras moléculas que facilitam a lubrificação das superfícies cartilaginosas). (3)

Na AR, o que acontece é o aumento de sinoviocitos do tipo A e B o que gera uma ampliação de espessura da íntima e a penetração de células mononucleares na sub-íntima. Ou seja, a íntima é a fonte primária de citocinas e proteases, e estas participam na destruição articular em conjunto com a atividade de condrocitos e de osteoclastos. As projeções vilosas fazem deslocamentos na cavidade articular invadindo a cartilagem subjacente e o osso, onde ocorre a reprodução tecidual denominada de pannus. Esta proliferação de vasos sanguíneos, e o aumento de celular conduzem a um aumento da espessura tecidual e a edema. Ocorre assim, a acumulação de linfócitos B, T e NK e células plasmáticas, dendríticas interdigitais e foliculares que se distribuem na sub-íntima ou em agregados linfocitários. (4)(5)

Estas características podem levar a uma limitação funcional, tal como a perda da capacidade laboral e até mesmo da qualidade de vida. Nos pacientes com AR em fase avançada, verifica-se

normalmente uma deformação irreversível e consequentemente uma limitação funcional, ocorrendo assim um défice de sobrevida, o que comprova a gravidade desta doença.(6)

A prevalência varia entre países e regiões do mundo, nomeadamente tende a ser mais alta em países desenvolvidos. (7)

Apresenta uma prevalência entre 0,5 e 1% da população adulta em todo o mundo(8), sendo que se verifica uma incidência maior nas mulheres após menopausa. No entanto, pessoas de todas as idades podem desenvolver a doença, incluindo adolescentes.(1)

Em Portugal, a AR tem uma prevalência de 0,7% na população em geral, sendo esta doença com maior prevalência em mulheres (cerca de 1.1%).A prevalência nos homens ronda os 0,3%, (9) sendo predominantemente observada em idosos. (5)

As causas de morte na AR são geralmente não articulares, sendo especulativa a relação com fatores externos de morbilidade. Assim sendo deve-se a infeções, doenças renais, respiratórias e gastrointestinais. (10)

Para além da idade e do género, existem outros fatores de risco, como transfusões sanguíneas anteriores ao início da AR, obesidade e hábito de fumar, que são controversos e parecem estar mais relacionados com a pior evolução e prognóstico da doença do que com o risco de a contrair. Alguns casos de AR surgem esporadicamente depois de infeções por parvovírus e pela rubéola ou vacinações para a rubéola, tétano, hepatite B e influenza. (1)

Nas últimas duas décadas, houve um grande avanço a nível dos conhecimentos fisiopatológicos da AR, nomeadamente no progresso de novas classes terapêuticas e de aperfeiçoamento de estratégias terapêuticas para um controlo ativo da doença, principalmente na fase inicial dos sintomas de AR.

História

A AR pode-se considerar um dos grandes enigmas da história da medicina moderna.

Na antiguidade foram verificados restos de esqueletos, na Europa e no norte de África, onde se observaram várias deformações ósseas, incluindo osteoartrite, espondilite anquilosante e gota. Porém, as lesões reumatóides com erosões entre osso-cartilagem das pequenas articulações não são muito evidentes. Por outro lado, estudos paleopatológicos de há vários milhares de anos mostram evidências bem claras de AR em tribos nativas da América do norte. A prevalência de AR nas mesmas regiões ainda hoje permanecem bastante elevadas, com mais de 5% dos indivíduos afetados. (3)

Surgiram pela primeira vez na arte do início do século XVII evidências de AR na Europa.

Em 1620, Peter Paul Rubens, pintor do realismo do século XVII, retrata em “The Three Graces” três mulheres desnudas, sendo a mulher retratada à esquerda com deformações na mão, semelhantes à atualmente consideradas sugestivas de AR. (11)



Figura 2- Pintura de Peter Paul Rubens denominada de “The Three Grace”. Encontra-se exposta a no museu Nacional do Prado, Madrid. Reproduzida de (11)

Em 1676, os mestres holandeses, e Sydenham publicou o primeiro relato da Família de Jordaens num jardim de Jacob Jordaens, onde é possível observar o inchaço das articulações metacarpo-falangeana e interfalângica proximal.



Figura 3- Exemplo de descobertas do tipo AR na arte holandesa no século XVII. Pintura exposta no Museu do Prado, Madrid. Reproduzida de(3)

Embora tenham surgido periodicamente vários casos, a doença não foi totalmente reconhecida até que foi definida pelo médico Alfred *Garrod* em 1859. Ele elegeu artrite "Reumatoide" para distingui-la das duas formas bem conhecidas de artrite, febre reumática e gota. (11)

No início do século XX, a AR era vista como separada da osteoartrite ("artrite deformante"). Em 1957, Charles Short descreveu a AR de maneira definitiva e clara, distinguindo as espondiloartropatias soronegativas, doença induzida por cristais, osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico e muitas outras condições.(11)

Devido a uma etiologia dúbia, foi necessário definir quem era portador de doença, em 1956 o comité da Associação Americana de Reumatologia sugeriu critérios para a definição da doença. Foram então efetuados por 5 membros da comissão várias observações experimentais, mas os critérios sofreram alterações ao longo do século XX e XXI. (12)

Os novos e atuais critérios de definição da doença são apresentados em 2010. São critérios que estratificam a população não só em grupos de portadores ou não portadores da doença, mas também em que fase se encontra a AR. (13)

Atualmente, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, define-se AR como uma doença sistémica crónica, que provoca dor e deformação nas articulações tendões, músculos, tecidos conjuntivos e tecidos fibrosos. Está abrangida no grupo de doenças musculo-esqueléticas que são as principais causas de morbilidade e podem provocar grandes impactos na sociedade. (14)

Diagnóstico

O diagnóstico precoce é considerado o principal fator de melhoria para os resultados mais desejáveis. As 12 primeiras semanas após a ocorrência dos primeiros sintomas são consideradas a janela terapêutica ideal. (15)

O diagnóstico de AR é realizado de acordo com vários exames, clínicos e complementares. Nenhum exame efetuado isoladamente confirma o diagnóstico, seja ele um exame laboratorial, de imagem ou histopatológico. Existe a necessidade de considerar a evolução da doença, como a presença de auto-anticorpos bem como a averiguação de marcadores inflamatórios e de modificações que possam ser visualizadas em exames de imagem.

Para auxiliar o profissional de saúde, existem critérios de classificação, que ajudam no diagnóstico da doença da AR. Os critérios do ACR/EULAR de 2010 (tabela 1), baseiam-se em um sistema de pontuação, com o objetivo de classificar pacientes com manifestações recentes da doença, de modo a definir características homogêneas nos doentes em estudo. Contudo podem ser úteis para auxiliar no diagnóstico da doença. (10)

As manifestações são classificadas em quadro incidências: envolvimento articular, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. Caso haja alguma incerteza, na contagem de articulações acometidas podem utilizar-se métodos de imagem tais como o ultrassons ou a ressonância magnética. Apenas são considerados classificado como pacientes com AR, todos aqueles que a soma da pontuação seja maior ou igual a 6. (1)

É importante salientar que os critérios de 2010 têm por objetivo classificar pacientes com manifestações recentes a doença, nomeadamente pacientes com doença erosiva típica de AR e história compatível com preenchimento prévio dos critérios de 2010. No caso de pacientes com doença de longa duração, mesmo com doença inativa (com ou sem tratamento), baseados em dados retrospectivos e que preencheriam os critérios de 2010 devem ser classificados como tendo AR. (13)

Contudo, os pacientes que apresentem uma pontuação superior a 6/10 articulações, não podem ser classificados como doentes de AR, devem ser reavaliados e os critérios podem ser preenchidos cumulativamente ao longo do tempo. O diagnóstico é por isso sempre diferencial de acordo com as diferentes apresentações dos pacientes. (10)

Tabela 1 – Critérios do ACR/EULAR de 2010 para classificação da Artrite Reumatoide (10)

Envolvimento articular	Pontuação
1 Grande articulação	0
2-10 Grandes articulações	1
1-3 Pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 Pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
> 10 Articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)	
FR e anti-CCP	0
FR ou anti-CCP em baixos títulos	2
FR ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de marcadores inflamatórios (pelo menos 1 resultado é necessário)	
VHS e PCR NORMAIS	0
VHS ou PCR alterados	1
Duração dos sintomas	
Duração dos sintomas < 6 semanas	0
Duração dos sintomas > 6 semanas	1

O comprometimento articular refere-se às articulações com aumento de volume ou dor ao exame articular, que pode ser confirmada por um exame de imagem a evidência de sinovite. Nesta fase é excluída as interfalangeanas distais, as carpo-metacarpiana e as metatarso-falangeana.

As grandes articulações referem-se aos ombros, aos cotovelos, ao quadril, aos joelhos e aos tornozelos. As pequenas articulações relacionam-se com a metatarsofalângicas, às interfalângicas proximais, da segunda até a quinta articulações metatarsofalângicas, às articulações interfalângica do polegar e aos punhos.

Na categoria “> de 10 articulações (pelo menos, uma pequena)”, as outras articulações podem incluir qualquer combinação de articulações pequenas e grandes, bem como outras não especificamente mencionadas em outros lugares (temporomandibular, acrômioclavicular, esterno-clavicular).(10)

Na categoria “Sorologia (pelo menos um resultado é necessário)” relaciona-se FR, que se refere ao fator Reumatoide, e os Anti-CCP, anticorpos antipeptídeos/proteínas citrulinadas cíclicas. O valor negativo refere-se a valores (unidade Internacional (UI)) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para método e laboratório. “Título positivo baixo” corresponde a valores (UI) maiores do que o LSN, mas menores ou iguais a três vezes o LSN para método e laboratório, “título positivo alto”, referem-se a valores três vezes maiores do que o do LSN para método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como positivo em título baixo.(10)(13)

A nível das “Provas de atividades inflamatórias (pelo menos 1 resultado é necessário)” relaciona-se a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS), os valores considerados normais e anormais são determinados por padrões laboratoriais locais.

A “duração de sintomas” diz respeito ao relato do paciente relativamente à duração dos sinais e aos sintomas da sinovite (como inchaço, dor e sensibilidade) das articulações que estão clinicamente comprometidas no momento da avaliação, independentemente do tratamento.(13)

Exames complementares

Para uma melhor avaliação dos pacientes de AR, é necessário realizar exames na fase de diagnóstico bem como no desenvolvimento do tratamento. Existem variados exames, cada um deles apresenta a sua importância diagnóstica e prognóstica.

O exame da titulação de auto-anticorpos, tais como FR, têm sensibilidade de 75% e especificidade de 85%. A deteção de anticorpo anti-CCP tem sensibilidade de 75% e especificidade de 95%. A dosagem de anti-CCP não é um exame obrigatório, mas pode auxiliar em casos de dúvida diagnóstica, geralmente sendo reservado para casos em que o FR seja negativo.(10)

Os exames de imagem são complementares ao diagnóstico e monitorização da AR. No caso das radiografias existem métodos de avaliação e pontuação de alterações radiográficas que permitem avaliações longitudinais. Estes exames têm a vantagem de ter um custo baixo e são bastante acessíveis, mas ao invés implicam a exposição a radiação ionizante do organismo e não têm sensibilidade para identificar inflamação de partes moles e alterações ósseas iniciais da AR. (8)

Na ressonância magnética, avaliam-se todas as estruturas envolvidas na AR, tal como a membrana e líquido sinovial, cartilagem, osso, ligamentos, tendões e suas bainhas. Este exame permite detetar alterações inflamatórias e destruição nas fases iniciais de AR. No entanto, pelo seu elevado custo e tempo de duração, nem sempre é uma opção para os pacientes. (1)

A realização do exame de ultrassom apresenta uma excelente resolução para tecidos moles, sendo possível detetar o delineamento das alterações inflamatórias e estruturais da AR. (1)

O exame do doppler permite avaliar em tempo real a neovascularização das articulações que determina a correlação com alterações histopatológicas. É possível comparar em curto período de tempo, várias regiões afetadas, sendo a desvantagem deste exame o facto de algumas áreas não poderem ser avaliadas, por não ter penetração óssea.(10)

Os resultados destes exames descritos estão sempre dependentes do operador que os realiza, bem como do estado de manutenção do equipamento.

Classificação da atividade da doença

A avaliação da atividade da doença é fundamental, visto que permite direcionar a terapêutica mais adequada, permitindo assim um maior sucesso no tratamento.

A AR pode ser classificada de acordo com a sua atividade, nomeadamente com os sinais e sintomas de cada paciente, sendo diferenciada em quatro níveis: alta, moderada, leve e remissão (Tabela 2). O objetivo terapêutico tem como preferência atingir a remissão da atividade ou, caso não seja possível alcançar o nível leve da doença.(6)

Tabela 2 – Classificação da atividade da AR. Reproduzida de (6)

Índice	Estado de atividade da doença	Pontos de corte
SDAI	Remissão	$\leq 3,3$ e $>3,3$
	Baixa	≤ 11 e > 11
	Moderada	≤ 26 e > 26
	Alta	>40
CDAI	Remissão	$\leq 2,8$
	Baixa	≤ 10
	Moderada	>10 e ≤ 22
	Alta	>22
DAS-28	Remissão	$\leq 2,6$
	Baixa	$\leq 2,6$ e $\leq 3,2$
	Moderada	$>2,6$ e $\leq 5,1$
	Alta	$>5,1$

Há diferentes instrumentos para classificação da atividade da doença, sendo os mais utilizados o índice simplificados de atividade de doença (SDAI -Simplified Disease Activity Index), índice clínico de atividade de doença (CDAI -Clinical Disease Activity Index) e índice de atividade de doença (28 articulações) (DAS-28 - Disease Activity Score 28). (10)

Esses índices utilizam uma contagem articular mais simplificada, de 28 articulações (IFP, MCF, punhos, cotovelos, ombros e joelhos bilateralmente) e determinam um valor numérico para atividade da AR.

Existe uma boa correlação entre os ICAD (CDAI, SDAI e DAS-28), e qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente. (6)

Este tipo de avaliação deve ser realizado preferencialmente em todas as consultas com pacientes com AR. Devendo ser avaliados estes 3 parâmetros para que se permita uma comparabilidade de resultados.

A avaliação da capacidade funcional do paciente, ocorre por meio do preenchimento de um questionário padronizado e validado. Em 1978, James Fries e os seus colaboradores desenvolveram o Health Assessment Questionnaire (HAQ), constituído em 20 questões sobre as atividades básicas de vida do doente. Este questionário pretende-se que seja efetuado pelo menos uma vez por ano. Se a doença encontra-se ativa, deve ser realizado com muito mais frequência. (16)

Terapêutica

Terapêutica não farmacológica

Os pacientes de AR, devem preferencialmente ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar, independentemente da fase da doença que se encontrem. Para além do médico reumatologista, é necessário um acompanhamento de fisioterapeuta, terapêutica ocupacional, psicólogo e nutricionista. É essencial informar e indicar ao paciente como melhorar hábitos de vida, de acordo com as circunstâncias, como a cessão tabágica, a redução da ingestão alcoólica, a redução do peso como prevenção do desgaste articular e outras doenças. Deve incentivar-se a atividade física, sempre com orientação médica, aconselhando-se a realização de exercícios para fortalecimento muscular e manutenção da função articular. A educação terapêutica recai não só no paciente, bem como na sua família. (17)

Terapêutica farmacológica

Enquanto o profissional de saúde aguarda pela avaliação dos exames médicos, as medidas farmacológicas para pacientes com sintomas consideráveis, inclui o uso de analgésicos e anti-inflamatórios e corticoides em monoterapia (Tabela 3).

Tabela 3 – Medicamentos utilizados para aliviar sinais e sintomas de AR. Adaptada de (10)

Classe	Medicamento	Efeitos farmacológicos
Analgésicos	Paracetamol Paracetamol + Tramadol	Contribui para aliviar os sinais e sintomas de AR, aconselhado na necessidade de reduzir tratamento com AINE a longo prazo
Anti-Inflamatórios	Ibuprofeno Diclofenac Naproxeno	Contribui para aliviar os sinais e sintomas de AR, tem um rápido início de ação, mas não alteram a progressão da doença nem a incapacidade funcional a longo prazo.
Corticosteroides	Prednisolona Metilprednisolona	Contribui para aliviar os sintomas rapidamente em doentes com diagnóstico recente de AR. Existência de efeitos adversos potencialmente graves.

Após a confirmação do diagnóstico para AR, o profissional de saúde, ajusta o tratamento para que este seja bem sucedido é importante que o paciente possa expressar as suas preferências. O profissional de saúde deve questionar o paciente relativamente à via de administração, intervalos de aplicação, facilidade de acesso, condições de armazenamento (refrigeração), efeitos adversos, balanço entre custos e benefícios.(6)

Os DMARD convencionais (Tabela 4,) que se segue, deve ser a primeira escolha terapêutica, nomeadamente em pacientes com diagnóstico de AR e com início de sintomas à menos de 5 anos.

Tabela 4 - Medicamento modificadores de Artrite Reumatoide convencionais. Adaptada de (10)(6)

Medicamentos modificadores da Artrite Reumatoide – DMARD convencionais		
Fármaco	Apresentação/ Dose /Via de administração / Posologia	Resposta clínica e monitorização
Metotrexato (MTX)	Comprimidos: 2,5 mg Dose: 10-30 mg/semana Solução injetável: 50mg/2mL Dose: (VO, IM ou SC)	É considerado um fármaco de 1ª linha devido ao seu bom perfil de eficácia toxicidade, reduz sinais e sintomas de AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitorização: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas
Leflunomida (LEF)	Comprimidos: 20mg Dose: 20mg/dia (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitorização: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX. Caso haja falha ou toxicidade, usar preferencialmente LEF.
Sulfassalazina (SSZ)	Comprimidos: 500mg Dose: 1-3g/dia (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitorização: hemograma e enzimas hepáticas a cada 8-12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e outros DMARD convencionais.
Hidroxicloroquina (HCQ)	Comprimidos: 400mg Dose: Até 6 mg/kg/dia Comprimidos ou capsulas: 150mg ou 250mg Dose: até 4mg/Kg/dia	Considerada fármacos menos potentes, e deve ser usada em casos iniciais de AR, com baixo potencial erosivo. Pode ser associada ao MTX ou a outros DMARD convencionais. Monitorização: exame oftalmológico inicial e anual após 5 anos (ou anualmente desde o principio, se houver

	(VO)	fatores de risco para maculopatia ou retinopatia).
--	------	--

Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, persistência da atividade de doença (de acordo com meta terapêutica) após 3 meses de tratamento otimizado, recomenda-se a terapia com a combinação dupla ou tripla de DMARD convencionais. As associações de DMARD convencionais mais habituais recomendadas são MTX ou LEF com HCQ e/ou SSZ.

O profissional de saúde pode, prescrever o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos de primeira linha, cumpridos no mínimo três meses cada um. Existindo persistência da atividade da doença, recomenda-se o uso de um DMARD biológico (Tabela 5), tratamento de 2ª linha. Muitas vezes aconselha-se o tratamento de 2ª linha em associação ao MTX, exceto no caso de contraindicação. Nestes casos a associação poderá ser efetuada com o LEF, SSZ e HCQ. (6)

Tabela 5 - Medicamentos modificadores da Artrite Reumatoide biológicos. Adaptada de (6)

Medicamentos modificadores da Artrite Reumatoide biológicos – DMARD biológicos			
Classe	Fármaco	Apresentação/ Dose /Via de administração / Posologia	Resposta clínica e monitorização
Inibidores do fator de necrose tumoral (TNF):	<i>Infliximab</i>	Injetável: 100mg Dose: 3-5 mg/kg/dose (IV) nas semanas 0, 2 e 6, seguida pela mesma dose a cada 6-8 semanas	Eficazes no controlo de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Devem ser preferencialmente prescritos após falha a dois esquemas com DMARD convencionais (os quais um deve incluir terapia de combinação com DMARD convencionais, com MTX preferencialmente como o fármaco de combinação), em associação ao MTX ou a outro DMARD convencional.
	<i>Adalimumab</i>	Injetável: 40mg Dose: 40mg (SC) a cada 15 dias	
	<i>Etanercept</i>	Frasco: 25 mg e 50 mg de solução para reconstituição, seringas preenchidas:	Monitorização: avaliação de tuberculose latente antes do início do tratamento (história clínica, radiografia ao tórax, hemograma e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas. Monitorização

		50 mg Dose: 50 mg/semana	cuidadosa da ocorrência de infecção, em particular no primeiro ano de uso.
	<i>Golimumab</i>	Caneta aplicadora preenchida: 50 mg Dose: 50 mg (SC) mensalmente	
	<i>Certolizumab</i>	Injetável: 200mg Dose: 400mg (SC) a cada 2 semanas nas semanas 0,2 e 4, após 200mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada 4 semanas	
Inibidores do recetor da IL-6	<i>Tocilizumab</i>	Injetável: 80mg ou 200mg Dose: 8 mg/ kg/dose (IV) a cada semana	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Este fármaco só é prescrito após falha a DMARD convencionais ou após falha e/ou intolerância aos anti-TNF. Uso preferencial associado ao MTX ou a outro DMARD, embora possa ser utilizado em monoterapia. Monitorização: Hemograma, enzimas hepáticas e lipidograma a cada administração.
	<i>Abatacept</i>	Injetável: 250mg Dose: 500 mg (IV) em pacientes com <de 60 kg, 750 mg (IV) em pacientes com 60-100 kg 1.000 mg (IV) em paciente com > de 100 kg, a cada 4 Semanas	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha de outro DMARD ou após falha e/ou intolerância a outros DMARD Biológicos. Uso preferencial associado ao MTX ou a outros DMARD convencionais. Monitorização: Hemograma e enzimas hepáticas a cada 4-8 semanas. Monitorar ocorrência de infecção.

Anti-CD20:	<i>Rituximab</i>	Injetável: 500mg Dose: 500 mg a 1 g (IV) nos dias 0 e 14 (1-2 g/ciclo)	Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Apenas deve ser prescrito após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outros DMARD Biológicos. Deve ser prescrito preferencialmente associado ao MTX ou a outro DMARD convencional. Os ciclos variam em ser entre intervalos mínimos de 6 meses, de acordo com a evolução da doença. Monitorização: Hemograma e enzimas hepáticas a cada 4-12 semanas. Avaliar a ocorrência de infecção.
-------------------	------------------	---	--

Caso os medicamentos de 2ª linha resultarem em falha de eficácia terapêutica ou toxicidade, sendo realizada a terapia pelo menos 3 meses com DMARD biológicos em monoterapia ou combinada com DMARD convencional é adotado o tratamento de 3ª linha. Este tratamento resulta no uso de terapêutica de imunossuppressores (Tabela 7). Estes são efetivos na modificação do curso natural da doença, contudo estão associados a importante incidência e efeitos adversos, em especial devido à imunossupressão.(6)

Os imunossuppressores têm perdido campo na abordagem terapêutica da AR, pois os DMARD biológicos possuem um melhor perfil de eficácia e segurança comparado com os imunossuppressores.

Tabela 6 - Fármacos imunossuppressores. Adaptada de (6)

Fármacos imunossuppressores		
Fármaco	Apresentação/ Dose /Via de administração / Posologia	Monitorização
Azatioprina	Comprimidos: 50 mg Dose: 1-3 mg/kg/dia (VO)	Monitorização: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4-8 Semanas.
Ciclofosfamida	Comprimidos: 50 mg Frascos: 200 mg ou 1000 mg	Reservado para pacientes com manifestações extra articulares graves.

	Dose: 2,5 mg/kg/dia (VO) ou pulsoterapia mensal com 750 mg a 1 g/m ² de superfície corporal (IV) a cada 4 semanas	Monitorização: a cada 4 semanas com hemograma, enzimas hepáticas e exame de urina (pelo risco de cistite hemorrágica).
Ciclosporina	Comprimidos: 50 mg e 100 mg Dose: 3-5,0 mg/kg/dia (VO)	Pressão arterial e função renal a cada 2- 4 semanas.

A decisão terapêutica deve-se efetuar de acordo como algoritmo apresentado na figura 4.
(10)

De acordo com a figura 4, a falha do tratamento pode ser provocada por efeitos adversos ou até a ausência de eficácia do medicamento, mas só é possível verificar a sua eficácia, se o tratamento seja efetuado de forma continuada, pelo menos 3 meses de tratamento, não sendo trocado a linha de terapêutica no intervalo de tempo inferior ao referido anteriormente. (10) É aconselhada uma reavaliação periódica da doença, tendo como meta a atingir a remissão ou baixa atividade da mesma.

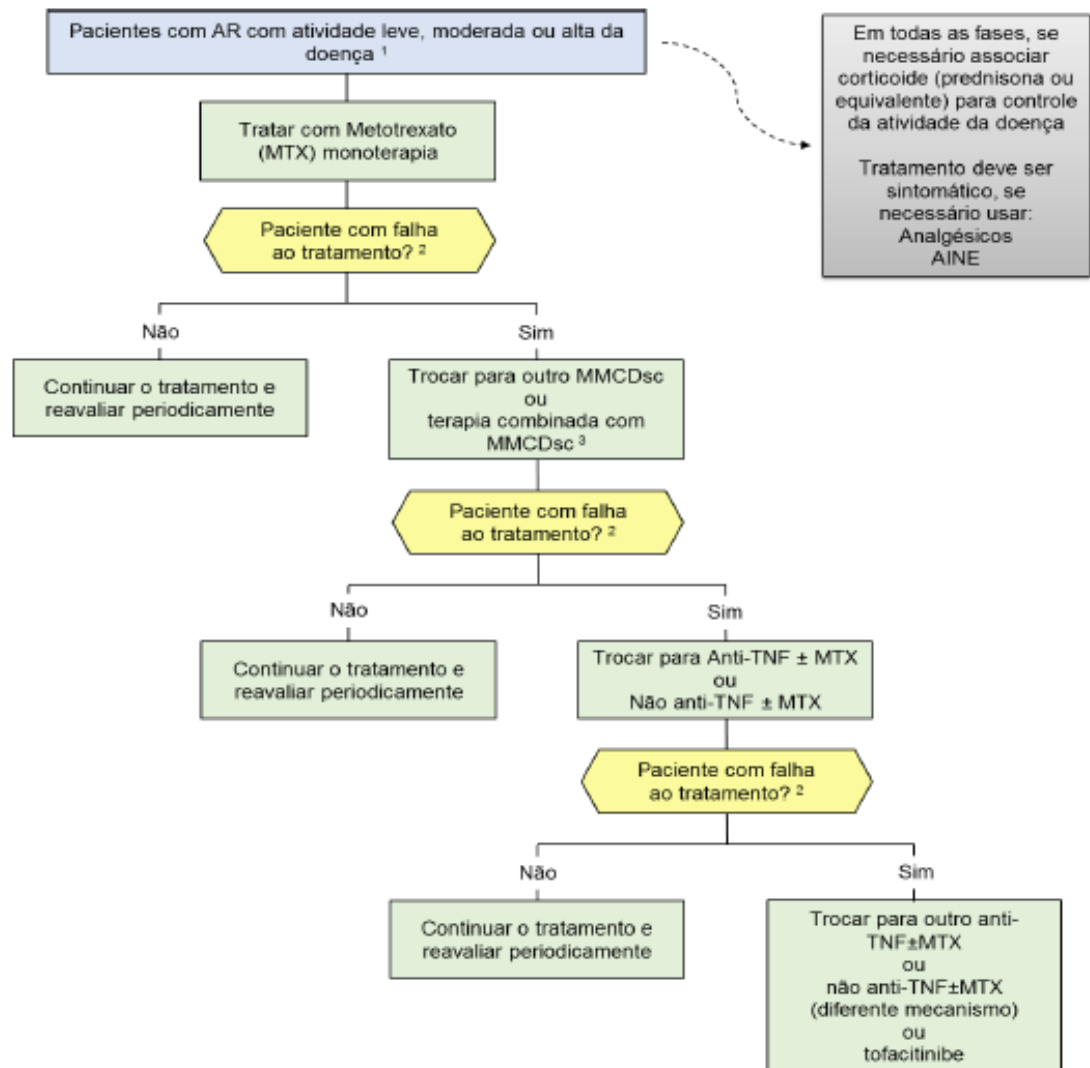


Figura 4 - Fluxograma de tratamento da AR. Reproduzido de (10)

Objetivo

Os medicamentos convencionais já se encontram há muito tempo comercializados no mercado, como tal, já se tem um perfil de qualidade e de eficácia bem estabelecido. Comparativamente com os medicamentos biológicos que existem há relativamente pouco tempo no mercado, em Portugal desde 2001 e na união europeia desde 1999. Desta forma, e atendendo a este crescimento de novas AIM para os medicamentos biológicos, é necessário perceber se existem motivos de preocupação adicional, aumento de reações adversas para estes novos medicamentos. Assim, o objetivo desta dissertação foi comparar os medicamentos convencionais e os biológicos em termos das reações adversas notificadas na união Europeia nas diferentes faixas etárias, género, e de diferentes grupos patológicos. Comparou-se também as notificações de reações adversas em Portugal de ambos os tipos de DMARD com base nos sinais gerados e publicados na EudraVigilance.

Metodologia

Foi feito um levantamento na base de dados europeia de notificações de reações adversas, a EudraVigilance, tanto para os fármacos dos DMARD convencionais como para os biológicos. O site utilizado é o seguinte http://www.adrreports.eu/en/search_subst.html#, A pesquisa foi realizada na data de 11 de fevereiro de 2021. Relativamente aos DMARD convencionais, foram considerados os fármacos Metotrexato, Leflunomida, Sulfassalazina e Hidroxicloroquina. Quanto aos biológicos, consideram-se o Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab, Tocizumab, Abatacept e Rituximab.

Para melhor interpretação dos resultados, em alguns casos foi necessário converter os dados estatísticos absolutos para percentagem, calculada face ao total de notificações registadas para cada caso.

Resultados e Discussão

De acordo com as notificações publicadas pela EudraVigilance até ao dia 11 de Fevereiro de 2021, foram analisados para os DMARD convencionais de acordo com a faixa etária (Figura 5) um total de 129814 notificações. O que corresponde, 46,89% notificações na faixa etária dos 18 aos 64 anos, a percentagem mais elevada. Seguindo se 26,52% que equivale à percentagem de notificações dos paciente com idades superiores a 64 anos.

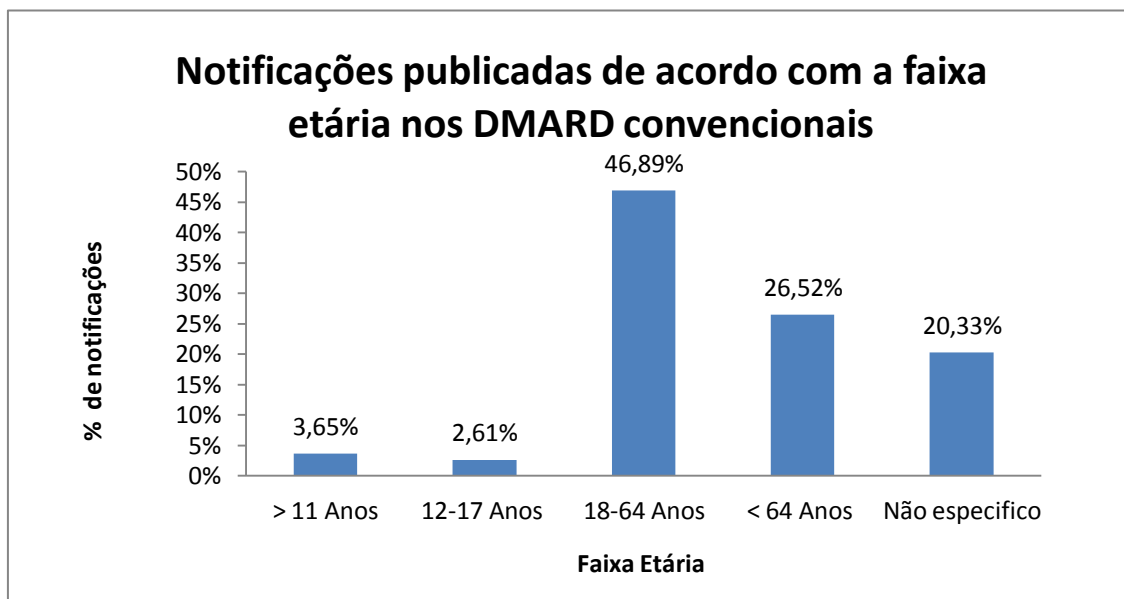


Figura 5 - Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo a faixa etária nos DMARD convencionais.

O total de notificações geradas nos DMARD biológicos nos intervalos analisados em diferentes faixas etárias (Figura 6), atingiram as 330246 notificações. Destas cerca de 56,60% são relativas à percentagem respeitante entre os 18 e 64 anos. Seguindo se 22,38% que corresponde à idade superior a 64 anos. Contudo, as faixas etárias mais jovens apresentam percentagens bastante insignificantes.

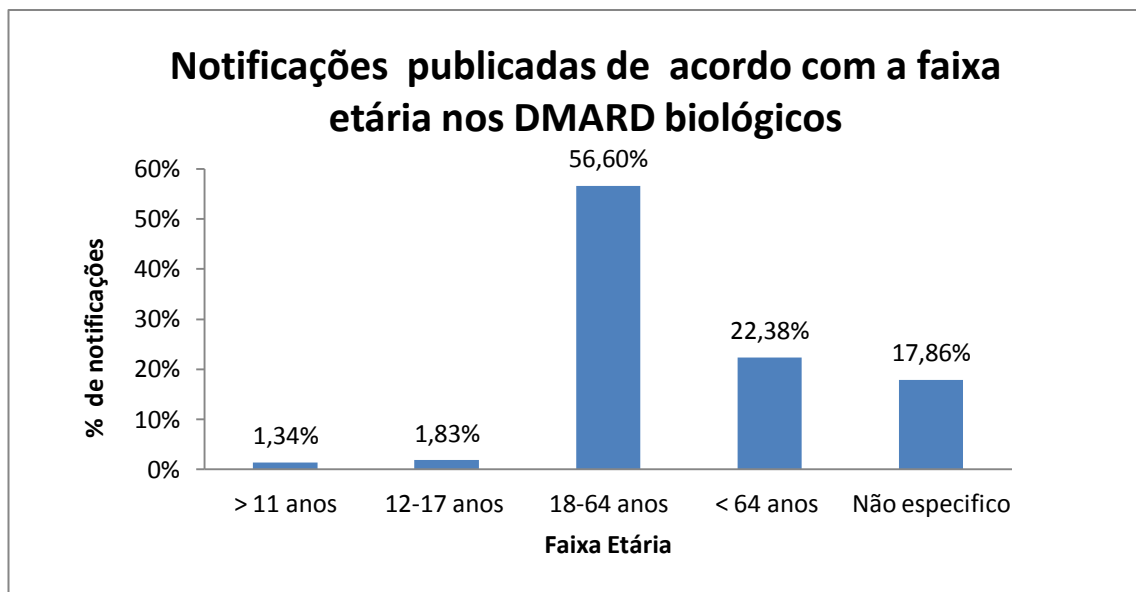


Figura 6- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo a faixa etária nos DMARD biológicos

Em ambos os DMARD convencionais e os Biológicos, evidencia-se uma maior incidência na faixa etária dos 18-64 anos. O que seria de esperar, visto que, é o intervalo de tempo que a doença mais se expande, e como tal, é o período em que são administrados mais frequentemente fármacos para contrariar ou minimizar a doença. É geralmente neste período que a patologia é diagnosticada e a terapêutica iniciada, sendo mais provável a ocorrência de reações adversas.

No entanto a faixa etária correspondente ao intervalo com mais de 64 anos apresenta um número muito expressivo em ambos os DMARD, apesar de bastante inferior à faixa etária anterior, pois em alguns casos já se estabeleceu o fármaco mais adequado ao paciente.

Quanto, às notificações verificadas pela EudraVigilance relativamente ao género, nos DMARD convencionais (Figura 7), verifica-se uma maior incidência no género feminino. O mesmo ocorre nos DMARD biológicos (Figura 8).

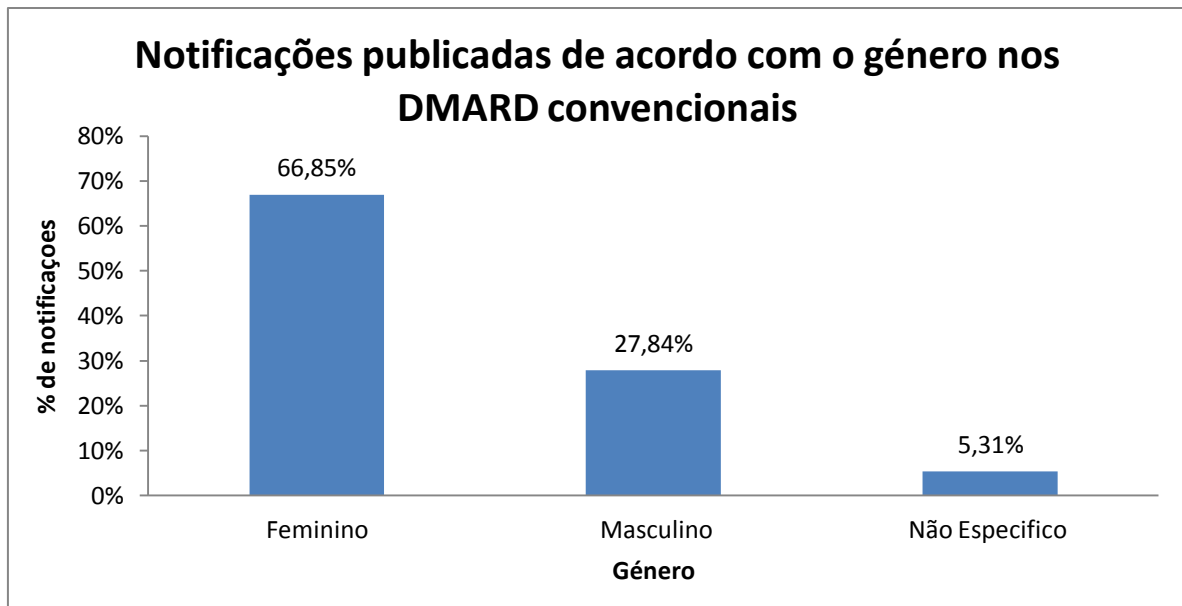


Figura 7- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo o género nos DMARD convencionais

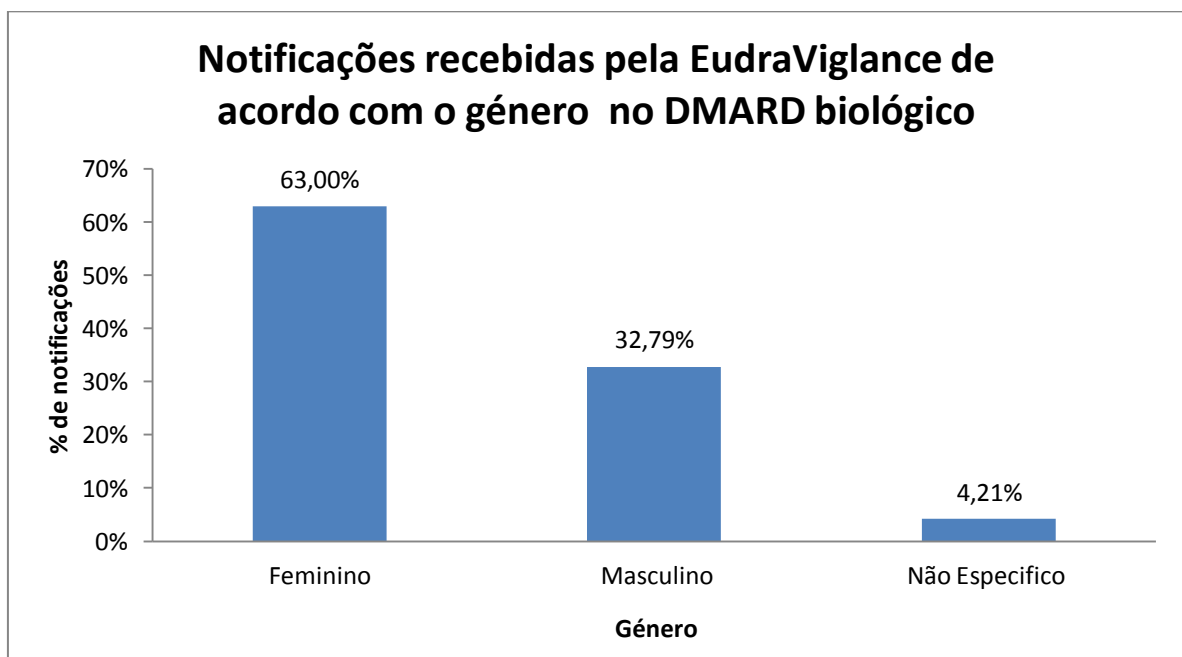


Figura 8- Notificações das reações adversas publicadas pela EudraVigilance, segundo o género nos DMARD biológicos

Este maior número de notificações no género feminino é expectável, devido à maior incidência da AR nas mulheres, sobretudo após a menopausa.(1)

Foram ainda analisadas as notificações ocorridas relativamente a reações adversas nos grupos patológicos considerados mais relevantes para o caso dos DMARD, nomeadamente as doenças gastrointestinais, doenças músculo-esqueléticas e tecidos conjuntivos, distúrbios oculares, infeções e infestações, perturbações gerais e condições no local de administração e doenças de sangue e sistema linfático. Apuramos que os DMARD convencionais (Figura 9) como os DMARD biológicos (Figura 10) apresentam grande parte das notificações relacionadas com perturbações gerais nas condições no local de administração, derivado ao fato de alguns fármacos serem administrados por via IV, IM ou SC, o que pode comprometer muitas vezes a toma continuada do tratamento.

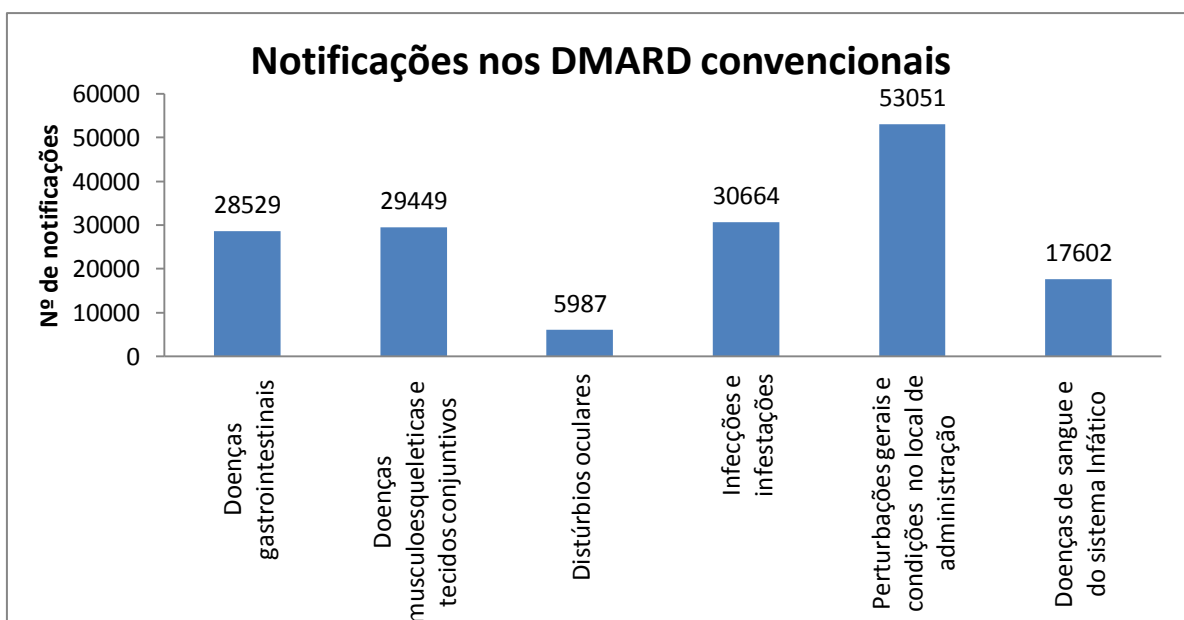


Figura 9- Notificações das reações adversas em determinados grupos patológicos, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD convencionais

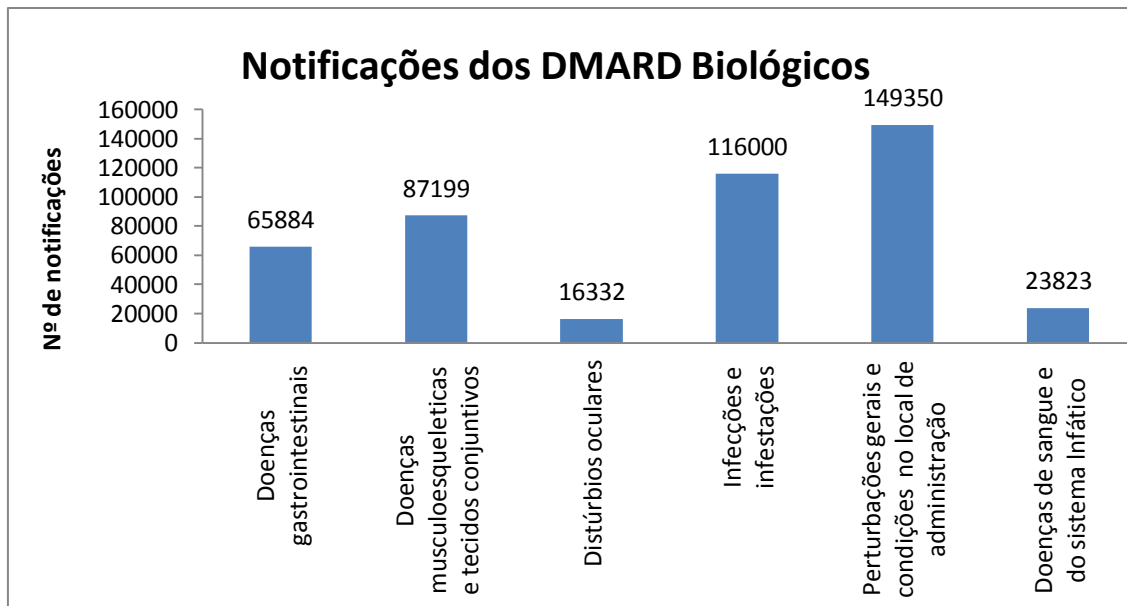


Figura 10 - Notificações das reações adversas em determinados grupos patológicos, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD biológicos

Outro grupo de reações adversas que se destacou foi o desenvolvimento de infeções, o que pode estar relacionado com os efeitos imunossupressores dos fármacos usados no tratamento da AR.

Para além da caracterização das notificações de reações ocorridas na EU, foi analisado o número de notificações geradas em Portugal, tanto nos DMARD convencionais (Figura 11) como nos DMARD biológicos (Figura 12).

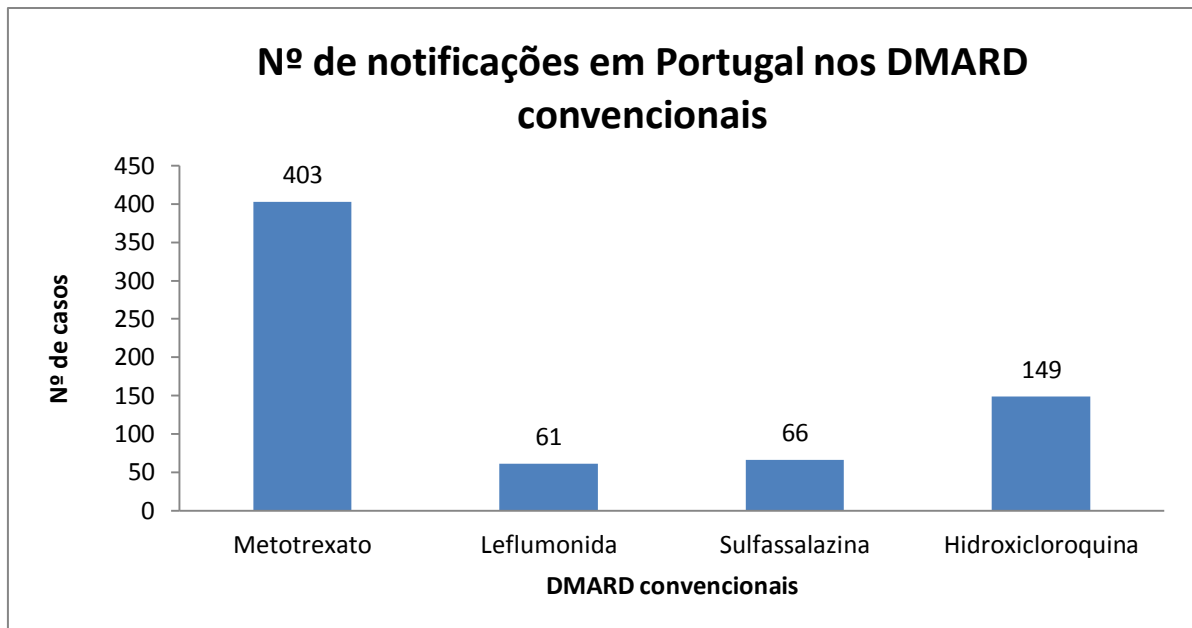


Figura 11- Notificações das reações adversas em Portugal, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD convencionais

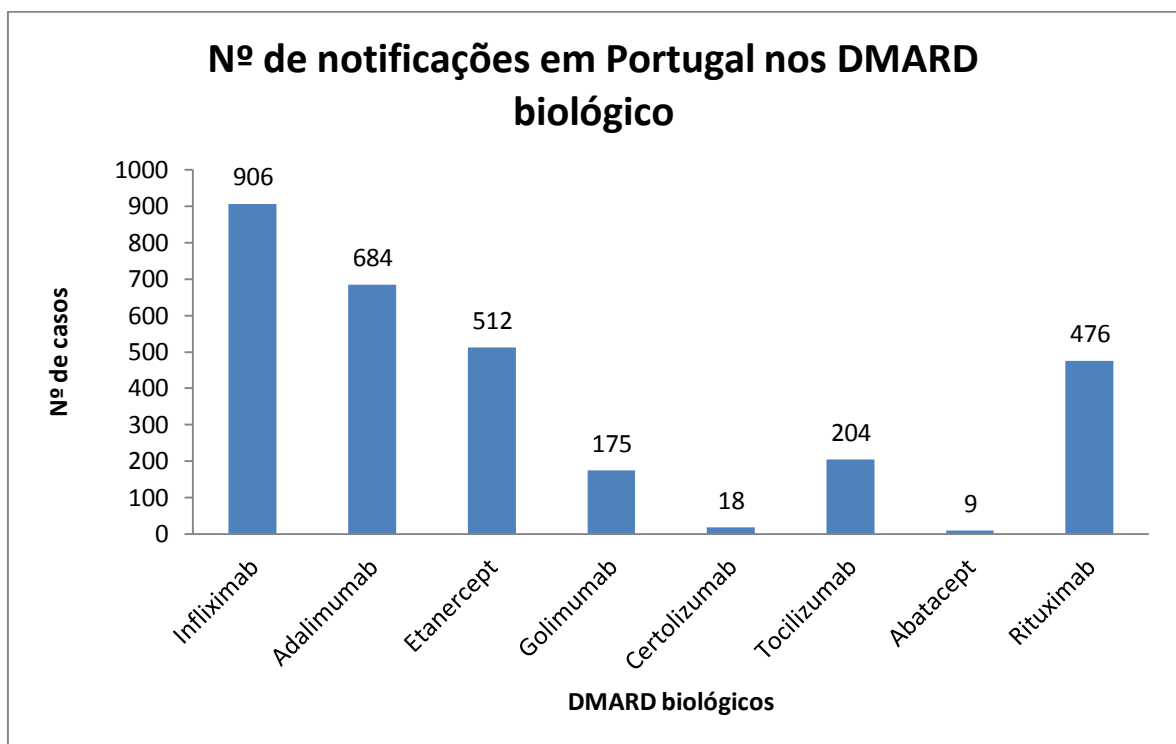


Figura 12- Notificações das reações adversas em Portugal, publicadas pela EudraVigilance nos DMARD biológicos

Ao analisarmos os dados relativos a Portugal relativamente aos DMARD convencionais, verifica-se uma maior incidência de reações adversas no fármaco Metotrexato do que nos outros fármacos DMARD convencionais. Este valor deriva deste ser o tratamento utilizado em 1ª linha, podendo ainda assim nem sempre ser mais adequado ao paciente. Por outro lado, o Metotrexato é o fármaco que mais se administra em combinação com outro tipo de fármacos, quer seja DMARD convencional ou DMARD biológico.

Quando observamos as notificações em Portugal dos DMARD biológicos, podemos concluir que o Infliximab e Adalimumab são os que mais notificações têm. Os resultados observados justificam-se pelo fato dos inibidores do TNF alfa serem os primeiros a serem administrados em relação aos outros DMARD biológicos. É ainda importante referir que, apesar deste trabalho ter analisado o número de notificações totais para cada fármaco, alguns dos fármacos em análise podem ser utilizados para outras indicações terapêuticas para além da AR. É o caso do Rituximab que é frequentemente utilizado no tratamento de linfomas não-Hodgkin.(18)

Conclusão

Este trabalho representa uma análise comparativa das notificações de reações adversas dos DMARD convencionais e DMARD biológicos. Verifica-se que muitos dos efeitos adversos são derivados das vias de administração dos fármacos, o que compromete em alguns casos a toma continuada do tratamento. Para além disso, conclui-se que a faixa etária que expressa mais reações adversas é a compreendida entre os 18 e os 64 anos, dado que é nesse intervalo de tempo que a doença mais se desenvolve.

Este estudo, permite-nos aprofundar o conhecimento sobre a segurança de utilização dos medicamentos utilizados e, desta forma, sugerir medidas de minimização do risco pelas Autoridades ou pelos Titulares de AIM para estes medicamentos, e para medicamentos da mesma classe. Desta forma, o presente trabalho vêm contribuir para um aumento de confiança na utilização dos medicamentos convencionais como dos medicamentos biológicos.

Como perspetivas futuras, e tendo em conta os avanços rápidos da medicina e indústria farmacêutica cada vez mais personalizada, poderemos assistir a uma minimização dos riscos e efeitos adversos associados aos medicamentos, uma vez que estaremos cada vez mais informados sobre a farmacogenómica dos indivíduos.

Existe, por isso, uma necessidade crescente de encontrar um biomarcador que apresente, não só, capacidade de prognóstico e de previsão de evolução da doença, mas que permita também monitorizar de uma forma eficaz o tratamento, nomeadamente com fármacos biológicos, pois estão associados a elevados custos e efeitos adversos significativos.

Referências Bibliográficas

1. Marques A, Branco J da C, Costa JT da, Miranda LC, Almeida M, Paulo R, et al. Programa Nacional Contra As Doenças Reumáticas. Saúde D-G da, editor. 2005.
2. Greene RJ. HND. Pathology and Therapeutics for Pharmacists: A basis for clinical pharmacy practice. 2008. 775 p.
3. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. 2003;423(May).
4. Artrite reumatóide_ mecanismos patológicos e terapias farmacológicas modernas.
5. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: Pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 2018;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
6. Rezende-fronza LS, Barros M, Vitor M, Freitas C, Antônio N, Louzada-junior P, et al. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide D : 2013;3.
7. Stoffer MA, Smolen JS, Woolf A, Ambrozic A, Bosworth A, Carmona L, et al. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: The eumusc.net project. Ann Rheum Dis. 2014;73(5):902–5.
8. Symmons D, G.Turner, Webb R, P.Asten, E.Barrett, M.Lunt, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology. 2002;49(2):137–63.
9. Alexandre Sepriano, Mourão AF, Rodrigues AM, Vilar A, Faustino A, Silva C, et al. Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. 2011; Available from: www.reumacensus.org
10. Saúde M da. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide. Ministério da Saúde. 2019; Available from: <http://conitec.gov.br>
11. Entezami P, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. Hand Clin. 2011;27(1):1–10.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. 1987_Revised_Criteria_Classification_Ra.Pdf. Vol. 31, Arthritis and Rheumatism. 1988. p. 315–24.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580–8.
14. World Health Organization. Chronic diseases and health promotion - Chronic rheumatic conditions. [cited 2020 Nov 5]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
15. Van Der Linden MPM, Le Cessie S, Raza K, Van Der Woude D, Knevel R, Huizinga TWJ, et al. Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62(12):3537–46.
16. Bruce B, Fries JF, Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire : A Review of Its History , Issues , Progress , and Documentation. 2003;30(1).
17. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62(9):2569–81.

18. Marcus R, Hagenbeek A. The therapeutic use of rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol*. 2007;78(SUPPL. 67):5–14.
19. Infarmed. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento METROTREXATO. 2010;1–29. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jylamvo-epar-product-information_pt.pdf
20. Infarmed. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Leflunomida. 2010;1–29. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arava-epar-product-information_pt.pdf
21. INFARMED. IP. Resumo Das Características Do Medicamento Slfaassalazina. *J Chem Inf Model* [Internet]. 2013;53(9):1689–99. Available from: [https://www.jaba-recordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/ficheiro\[47\].pdf](https://www.jaba-recordati.pt/uploads/ficheiros_produtos/ficheiro[47].pdf)
22. Learning M, Cookbook R. Resumo das Características do Medicamento Hidroxicloroquina.
23. Claussen DW. Remicade (infliximab). *Gastroenterol Nurs*. 1998;21(6):256–9. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
24. Infarmed. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Adalimumab. 2010;1–29. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf
25. Foerder CA, Rogge MC. Enbrel (etanercept). *Dev Biol (Basel)* [Internet]. 2002;109(0):99–102. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pt.pdf
26. Zhou X, Wang YY, Yun Y, Xia Z, Lu H, Luo J, et al. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Golimumab. *Andrologia*. 2015;29(2):1–29.
27. EMA. An overview of Tecentriq and why it is authorised in the EU What is Tecentriq and what is it used for ? 2020;31(0):3. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pt.pdf
28. EMA. An overview of Tecentriq and why it is authorised in the EU What is Tecentriq and what is it used for ? 2020;31(0):3. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>
29. Infarmed. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento Abatacept. 2010;1–29. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_pt.pdf
30. Das R, Do C. Anexo I- Resumo das Características do Medicamento. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pt.pdf
31. EMA. EudraVigilance for METHOTREXATE. 2021. p. <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
32. EMA. EudraVigilance for LEFLUNOMIDE. 2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
33. EMA. EudraVigilance for SULFASALAZINE. 2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
34. EMA. EudraVigilance for HYDROXYCHLOROQUINE. 2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
35. EMA. EudraVigilance for INFlixIMAB. 2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.

36. EMA. EudraVigilance for ADALIMUMAB.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
37. EMA. EudraVigilance for ETANERCEPT.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
38. EMA. EudraVigilance for GOLIMUMAB.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
39. EMA. EudraVigilance for CERTOLIZUMAB.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
40. EMA. EudraVigilance for TOCILIZUMAB.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
41. EMA. EudraVigilance for ABATACEPT.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.
42. EMA. EudraVigilance for RITUXIMAB.
2021;<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?Portal>.

Anexo I- Reações adversas dos DMARD convencionais

Reações adversas do Metotrexato

A ocorrência e a gravidade das reações adversas dependem da dosagem e da frequência de administração do MTX. Contudo, dado que podem ocorrer reações adversas graves mesmo com doses baixas, é essencial que o médico responsável pelo tratamento monitorize de perto os doentes.

A maioria das reações adversas é reversível se for detetada precocemente. Caso ocorram reações adversas desse tipo, a dose deve ser reduzida ou o tratamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas contramedidas adequadas. A terapia com MTX só deve ser retomada com especial cautela, após ponderação cuidadosa da necessidade do tratamento e com vigilância aumentada relativamente à possível recorrência de toxicidade.

As frequências nesta tabela são determinadas de acordo com a convenção MedDRA: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. (19)

Tabela 7- RAM associada à administração de Metotrexato. Reproduzida de (19)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequente	Infeções
	Pouco frequente	Infeções oportunistas (por vezes fatais)
	Raro	Herpes zóster
	Muito raro	Sépsis Infeções induzidas pelo citomegalovírus.
	Desconhecido	Nocardiose, micose por histoplasma e criptococos, herpes simplex disseminado
Neoplasias benignas, malignas e não	Pouco frequente	Linfoma

especificadas		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucocitopenia, trombocitopenia, anemia
	Pouco frequente	Pancitopenia, agranulocitose, perturbações hematopoiéticas
	Raro	Anemia megaloblástica
	Muito raro	Depressão da medula óssea (surto graves), anemia aplástica, doença linfoproliferativa, eosinofilia, neutropenia, linfadenopatia
	Desconhecido	Hemorragias
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Reações alérgicas, choque anafilático, febre, arrepios
	Muito Raro	Imunossupressão, vasculite alérgica (sintoma tóxico grave), hipogamaglobulinemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequente	Diabetes mellitus
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Depressão
	Raro	Mudanças de humor
	Muito Raro	Insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias, fadiga, sonolência
	Pouco frequente	Convulsões, vertigens, confusão
	Raro	Hemiparesia, paresia
	Muito Raro	Edema cerebral, meningite asséptica aguda com meningismo (paralisia, vômitos), letargia, disfunção cognitiva subtil temporária, psicoses, afasia, dor, astenia muscular, parestesia/hipoestesia, alterações do paladar, irritação, disartria, sensações cranianas inusuais, zumbidos
	Desconhecido	Encefalopatia/ leucoencefalopatia
Afeções oculares	Raro	Perturbações visuais graves
	Muito Raro	Retinopatia, conjuntivite
Cardiopatias	Raro	Pericardite, derrame pericárdico, tamponamento pericárdico

Vasculopatias	Raro	Reações tromboembólicas (incluindo trombose arterial e cerebral, tromboflebite, trombose das veias profundas das pernas, trombose da veia retiniana, embolismo pulmonar), hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Alveolite/pneumonia intersticial (pode ser fatal)
	Pouco frequente	Fibrose pulmonar
	Raro	Paralisia respiratória, reações semelhantes a asma brônquica, tais como tosse, dispneia e alterações patológicas nos testes da função pulmonar, faringite Pneumonia
	Muito Raro	Pneumocystis jiroveci e outras infeções pulmonares, doença pulmonar obstrutiva crónica, derrame pleural
	Desconhecido	Hemorragia pulmonar alveolar
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Perda de apetite, náuseas, vômitos, dor abdominal, inflamação e ulceração da mucosa da boca e da garganta, estomatite, dispepsia
	Frequente	Diarreia
	Pouco frequente	Ulceração e hemorragias do trato gastrointestinal
	Raro	Pancreatite, enterite, má absorção, melena, gengivite
	Muito Raro	Megacólon tóxico, hematótese
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	Aumento das enzimas relacionadas com o fígado, fosfatase alcalina e bilirrubina
	Pouco frequente	Esteatose, fibrose e cirrose hepáticas, diminuição da albumina sérica
	Raro	Hepatite aguda e hepatotoxicidade
	Muito Raro	Degenerescência hepática aguda, insuficiência hepática, reativação de hepatite crónica
	Desconhecido	Hepatite e insuficiência hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e	Frequente	Eritema, exantema, prurido
	Pouco frequente	Manifestações tóxicas graves: vasculite, erupções

subcutâneos		cutâneas herpetiformes, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), aumento dos nódulos reumáticos, erosões dolorosas da placa psoriática, fotossensibilidade, aumento da pigmentação cutânea, queda de cabelo, dificuldade de cicatrização, urticária
	Raro	Aumento das alterações pigmentares das unhas, onicólise, acne, petéquias, equimoses, eritema multiforme, erupções cutâneas eritematosas, possibilidade de agravamento de lesões da psoríase com terapia UV concomitante, possibilidade de «reativação» de dermatite devida à radiação e de queimaduras solares
	Muito Raro	Paroníquia aguda, furunculose, telangiectasia, hidradenite
	Desconhecido	Exfoliação da pele/dermatite exfoliativa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Osteoporose, artralgia, mialgia
	Raro	Fratura de esforço
	Desconhecido	Osteonecroses dos maxilares
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Nefropatia, inflamação e ulceração da bexiga, disúria
	Raro	Insuficiência renal, oligúria, anúria, azotemia
	Muito Raro	Proteinúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Inflamação e ulceração vaginais
	Raro	Oligospermia, disfunção menstrual
	Muito Raro	Infertilidade, perda da libido, impotência, corrimento vaginal, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito Raro	Febre
	Desconhecido	Edema

Reações adversas de Leflumonida

Os efeitos secundários mais frequentes com a administração de LEF são classificados e apresentados na tabela 15 de acordo com as frequências esperadas, sendo que muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(20)

Tabela 8 - RAM associada á administração de Leflumonida. Reproduzida de (20)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infeções e infestações	Raro	Infeções graves, incluindo sépsis que pode ser fatal
	Desconhecido	Pode aumentar a susceptibilidade a infeções, incluindo infeções oportunistas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Desconhecido	O risco de malignidade, particularmente em distúrbios linfoproliferativos, aumenta com o uso de alguns agentes imunossupressores
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucopénia
	Pouco frequente	Anemia, trombocitopénia ligeira
	Raro	Pancitopénia, leucopénia, eosinófilia
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Reações alérgicas ligeiras
	Muito raro	Reações anafiláticas/anafilactóides graves, vasculite, incluindo vasculite cutânea necrosante
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Aumento da CPK
	Pouco frequente	Hipocaliémia, hiperlipidemia, hipofosfatemia
	Raro	Aumento das LDH
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Parestesia, cefaleia, tonturas, neuropatia periférica

Cardiopatias	Frequente	Ligeiro aumento da pressão arterial
	Raro	Grave aumento da pressão arterial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raro	Doença pulmonar intersticial, que pode ser fatal
	Desconhecido	Hipertensão pulmonar
Doenças gastrointestinais	Frequente	Colite, incluindo colite microscópica, como colite linfocítica, colite colagenosa, diarreia, náuseas, vômitos, perturbações da mucosa oral, dores abdominais
	Pouco frequente	Alterações do paladar
	Muito raro	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Frequente	Elevação dos parâmetros da função hepática
	Raro	Hepatite, icterícia/colestase
	Muito raramente	Lesões hepáticas graves tais como falência hepática e necrose hepática aguda que pode ser fatal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Aumento da perda de cabelo, eczema, erupção cutânea, prurido, pele seca
	Pouco frequente	Urticária
	Muito raro	Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
	Desconhecido	Lúpus eritematoso cutâneo, psoríase pustular e agravamento da psoríase, Reação Medicamentosa com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Tenosinovite
	Pouco frequente	Ruptura de tendões
Doenças renais e urinárias	Desconhecido	Insuficiência renal
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Diminuição marginal na concentração de sémen, contagem total de sémen e motilidade progressiva rápida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Anorexia, perda de peso (normalmente insignificante), astenia

Reações adversas do Sulfassalazina (SSZ)

Alguns efeitos secundários dependem da dose, podem desaparecer reduzindo a dosagem, ou suspendendo temporariamente a terapêutica. De um modo geral 75% dos efeitos secundários ocorrem durante os primeiros três meses de tratamento e podem agrupar-se conforme a frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(21)

Tabela 9- RAM associado á administração de Sulfassalazina. Reproduzida de (21)

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Desconhecido	Meningite asséptica, Colite pseudomembranosa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucopenia
	Pouco frequente	Trombocitopenia
	Desconhecido	Pancitopenia, Agranulocitose, Anemia aplástica, Anemia hemolítica, Macrocitose, Anemia megaloblástica
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Anafilaxia, Doença do soro
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Perda de apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, Cefaleia, Alterações do paladar
	Desconhecido	Encefalopatia, Neuropatia periférica, Alteração do olfato

Afeções do ouvido e do labirinto	Frequente	Acufenos (Tinnitus)
Cardiopatias	Desconhecido	Pericardite, Cianose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse
	Pouco frequente	Dispneia
	Desconhecido	Doença pulmonar intersticial, Infiltração eosinofílica, Alveolite fibrosante
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Sofrimento epigástrico, Nausea
	Frequente	Dor abdominal, Diarreia, Vômitos
	Desconhecido	Agravamento da colite ulcerosa, Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Insuficiência hepática, Hepatite fulminante, Hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Prurido
	Pouco frequente	Alopecia, Urticária
	Desconhecido	Erupção medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) , Necrólise epidérmica (síndrome de Lyell's), Síndrome de Stevens-Johnson, Exantema, Dermatite exfoliativa, Angioedema , Pustuloderma tóxica, Líquen plano, Fotossensibilidade, Eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Proteinúria, Artralgia
	Desconhecido	Síndrome nefrótico, Nefrite intersticial, Hematúria, Cristalúria, Lúpus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjogren's
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Desconhecido	Oligospermia reversível
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Febre
	Pouco frequente	Edema facial
	Desconhecido	Coloração amarela da pele e fluídos corporais
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Elevação das enzimas hepáticas
	Desconhecido	Indução de autoanticorpos

Reações adversas do Hidroxicloroquina (HCQ)

As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos, segundo a MedDRA e são classificados de acordo com a frequência. Para cada efeito indesejável são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). (22)

Tabela 10- RAM associado á administração de Hidroxicloroquina. Reproduzida de (22)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Desconhecido	Inibição da medula óssea; Interação com o hemograma, tais como leucocitopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia e anemia aplástica.
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Urticária, angioedema, broncospasmo.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Anorexia
	Desconhecido	Hipoglicemia; Agravamento da porfiria.
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Labilidade emocional.
	Pouco frequente	Nervosismo, insónia ou parestesia.
	Desconhecido	Psicose; Comportamento suicida.
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleia.
	Pouco frequente	Tonturas
	Desconhecido	Convulsões, distúrbios extrapiramidais como distonia, discinesia, tremor
Afeções oculares	Frequente	Visão turva devido a distúrbio da acomodação, dose-dependente e reversível.
	Pouco frequente	Retinopatia com aumento da pigmentação no centro da mácula e defeitos visuais. Os doentes com alterações da retina podem não apresentar sintomas

		no início ou escotoma parcial ou diminuição do campo visual, bem como déficit da visão da cor.
	Desconhecido	Alterações da córnea como opacidade córnea e edema córneo; podem ser assintomáticos ou podem causar perturbações, tais como déficit do campo visual, visão turva ou fotofobia.
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Vertigem; Acufenos.
	Desconhecido	Perda de audição.
Cardiopatias	Raro	Cardiomiopatia, que pode conduzir a insuficiência cardíaca com consequências fatais. Deve suspeitar-se de intoxicação crónica se surgirem alterações da condução ou hipertrofia biventricular
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Náuseas; Dor abdominal.
	Frequente	Diarreia; Vómitos.
Afeções hepatobiliares	Pouco frequente	Função hepática anormal.
	Desconhecido	Insuficiência hepática fulminante.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea; Prurido
	Pouco frequente	Alopecia; Alterações dos pigmentos nas membranas da pele e mucosas; Descoloração capilar.
	Desconhecido	Erupção bolhosa; Erupção cutânea com eosinofilia e sintomas sistémicos; Síndrome de Stevens-Johnson; Dermatite esfoliativa; Necrólise epidérmica tóxica; Eritema multiforme; Fotossensibilidade; Pustulose exantematosa aguda generalizada, que pode estar associada a febre e leucocitose.
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Afeções sensitivo-motoras
	Desconhecido	Miopatia ou neuromiopatia com fraqueza muscular progressiva e atrofia dos grupos de músculos proximais. A miopatia pode ser reversível após a descontinuação do medicamento, mas a recuperação pode levar vários meses. Redução dos reflexos dos tendões e condução nervosa anormal.

Anexos II -Reações adversas dos DMARD Biológicos

Reações adversas do Infliximab

Podemos verificar na tabela 18 a lista de RAM baseadas em experiências dos estudos clínicos, bem como as reações adversas, algumas delas fatais, notificadas durante a experiência pós-comercialização. Confere-se que as reações adversas encontram-se divididas pelas seguintes categorias de frequência: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(23)

Tabela 11- RAM associado á administração de Infliximab. Reproduzida de (23)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequente	Infeção viral
	Frequente	Infeções bacterianas.
	Pouco frequente	Tuberculose, infeções fúngicas.
	Raro	Meningite, infeções oportunistas, infeções virais, infeções parasitárias, reativação da hepatite B.
Neoplasias benignas malignas e não especificadas	Raros	Linfoma, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin, leucemia, melanoma, cancro do colo do útero.
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células-T, carcinoma de células Merkel, sarcoma de Kaposi.
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatia.
	Pouco frequente	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitose.
	Raro	Agranulocitose, púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Sintoma respiratório alérgico.
	Pouco frequente	Reação anafilática, síndrome semelhante ao lúpus, doença do soro

	Raro	Choque anafilático, vasculite, reação do tipo sarcoide.
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Depressão, insónia.
	Pouco frequente	Amnésia, agitação, confusão, sonolência, nervosismo
	Raro	Apatia.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Cefaleias.
	Frequente	Vertigens, tonturas, hipostesia, parestesia.
	Pouco frequente	Convulsão, neuropatia
	Raro	Mielite transversa, doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, doenças desmielinizantes periféricas.
	Desconhecido	Acidentes vasculares cerebrais em associação temporal próxima com a perfusão.
Afeções oculares	Frequente	Conjuntivite.
	Pouco frequente	Queratite, edema peri-orbital, hordéolo.
	Raro	Endoftalmite.
	Desconhecido	Perda transitória de visão que ocorre durante ou nas 2 horas após a perfusão.
Cardiopatias	Frequente	Taquicardia, palpitação.
	Pouco frequente	Insuficiência cardíaca, arritmia, síncope, bradicardia.
	Raro	Cianose, derrame pericárdico.
	Desconhecido	Isquemia do miocárdio/enfarte do miocárdio.
Vasculopatias	Frequente	Hipotensão, hipertensão, equimose, afrontamentos, rubor.
	Pouco frequente	Isquemia periférica, tromboflebite, hematoma.
	Raro	Falência circulatória, petéquias, vasospasmo.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequente	Infeção do aparelho respiratório superior, sinusite.
	Frequente	Infeção do aparelho respiratório inferior, dispneia, epistaxis
	Pouco frequente	Edema pulmonar, broncospasmo, pleurisia, derrame pleural.
	Raro	Doença pulmonar intersticial.
Doenças	Muito frequente	Dor abdominal, náuseas. esofágico, obstipação.

gastrointestinais	Frequente	Hemorragia gastrointestinal, diarreia, dispepsia, refluxo.
	Pouco frequente	Perfuração intestinal, estenose intestinal, diverticulite, pancreatite, queilite.
Afeções hepatobiliares	Frequente	Função hepática anormal, aumento das transaminases.
	Pouco frequente	Hepatite, lesão hepatocelular, colecistite.
	Raro	Hepatite autoimune, icterícia.
	Desconhecido	Falência hepática.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Aparecimento ou agravamento de psoríase, incluindo, urticária, erupção cutânea, prurido, hiperidrose, pele seca, dermatite fúngica, eczema, alopecia.
	Pouco frequente	Erupção bolhosa, seborreia, rosácea, papiloma da pele, hiperqueratose, pigmentação anormal da pele.
	Raro	Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, furunculose, dermatose bolhosa IgA linear, pustulose exantematosa generalizada aguda, reações liquenoides.
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Artralgias, mialgias, dor dorsal.
Doenças renais e urinárias	Frequente	Infeção do trato urinário.
	Pouco Frequente	Pielonefrite.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Vaginite.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Reação relacionada com a perfusão, dor.
	Frequente	Dor torácica, fadiga, febre, reação no local da injeção, arrepios, edema.
	Pouco frequente	Dificuldade de cicatrização.
	Raro	Lesão granulomatosa.
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Auto-anticorpo positivo.
	Raro	Fator do complemento anormal.

Reações adversas do Adalimumab

Relativamente as reações adversas, baseadas na experiência em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, são indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência na tabela 19 abaixo: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(24)

Tabela 12 - RAM associado á administração de Adalimumab. Reproduzida de (24)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequente	Infeções do trato respiratório (incluindo infeção do trato respiratório superior e inferior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia a herpes viral)
	Frequente	Infeções sistémicas (incluindo sepsia, candidíase e influenza), infeções intestinais (incluindo gastroenterite viral), infeções da pele e tecidos moles (incluindo paroníquia, celulite, impetigo, fasciite necrosante e herpes zoster), infeções auriculares, infeções orais (incluindo herpes simplex, herpes oral e infeções odontológicas), infeções no sistema reprodutor (incluindo infeção micótica vulvovaginal), infeções do trato urinário (incluindo pielonefrite), infeções fúngicas, infeções articulares
	Pouco frequente	Infeções neurológicas, infeções oportunistas e

		tuberculose (incluindo coccidioidomicose, histoplasmoses e infeções a complexo mycobacterium avium), infeções bacterianas, infeções oculares, diverticulite)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Frequente	Cancro de pele excluindo melanoma (incluindo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), neoplasias benignas
	Pouco frequente	Linfoma, neoplasias dos órgãos sólidos (incluindo cancro da mama, neoplasias do pulmão e tireoide), melanoma
	Raros	Leucemia
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T, carcinoma das células de Merkel (carcinoma neuroendócrino da pele), sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequente	Leucopenia (incluindo neutropenia e agranulocitose), anemia
	Frequente	Leucocitose, trombocitopenia
	Pouco frequente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Hipersensibilidade, alergias (incluindo alergia sazonal)
	Pouco frequente	Sarcoidose, vasculite
	Raro	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequente	Aumento dos lípidos
	Frequente	Hipocaliemia, aumento do ácido úrico, nível de sódio anormal, hipocalcemia, hiperglicemia, hipofosfatemia, desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Alterações de humor (incluindo depressão), ansiedade, insónia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequente	Cefaleias
	Frequente	Parestesias (incluindo hipoestesia), enxaqueca, compressão da raiz nervosa

	Pouco frequente	Acidente vascular cerebral ¹), tremor, neuropatia
	Raro	Esclerose múltipla, perturbações desmielinizantes (p. ex. neurite ótica, síndrome de Guillain-Barré)
Afeções oculares	Frequente	Alterações da visão, conjuntivite, blefarite, inchaço dos olhos
	Pouco frequente	Diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	Frequente	Vertigem
	Pouco frequente	Surdez, zumbido
Cardiopatias	Frequente	Taquicardia
	Pouco frequente	Enfarte do miocárdio, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva
	Raro	Paragem cardíaca
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão, vasodilatação, hematoma
	Pouco frequente	Aneurisma da aorta, oclusão vascular arterial, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Asma, dispneia, tosse
	Pouco frequente	Embolia pulmonar, doença pulmonar intersticial, doença pulmonar obstrutiva crónica, pneumonite, derrame pleural
	Raro	Fibrose pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequente	Dor abdominal, náuseas e vômitos
	Frequente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Pouco frequente	Pancreatite, disfagia, edema da face Raros Perfuração intestinal
Afeções hepatobiliares	Muito frequente	Aumento de enzimas hepáticas
	Pouco frequente	Colecistite e colelitíase, esteatose hepática, aumento de bilirrubina
	Raro	Hepatite, reativação da hepatite B, hepatite autoimune
	Desconhecido	Insuficiência hepática
Afeções dos tecidos	Muito frequente	Erupção cutânea (incluindo erupção esfoliativa)

cutâneos e subcutâneos	Frequente	Início ou agravamento da psoríase (incluindo psoríase pustular palmoplantar)), urticária, equimoses (incluindo púrpura), dermatite (incluindo eczema), onicoclase, hiperidrose, alopecia, prurido
	Pouco frequente	Suores noturnos, escara
	Raro	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, vasculite cutânea, reação cutânea liquenoide
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequente	Dor musculoesquelética
	Frequente	Espasmo muscular (incluindo nível sérico de creatinafosfoquinase aumentado)
	Pouco frequente	Rabdomiólise, lúpus eritematoso sistémico
	Raros	Síndrome tipo lúpus
Doenças renais e urinárias	Frequente	Compromisso renal, hematúria
	Pouco frequente	Noctúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Reação no local da injeção (incluindo eritema no local de injeção)
	Frequente	Dor torácica, edema, febre
	Pouco frequente	Inflamação
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Alterações da coagulação e hemorragia, teste positivo de autoanticorpos, nível sérico de desidrogenase láctica aumentado
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Alteração de cicatrização

Reações adversas do Etanercept

Os efeitos secundários mais frequente com a administração de Etanercept a são classificados e apresentados na tabela 20 de acordo com as frequências esperadas, sendo que muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(25)

Tabela 13 - RAM associado á administração de Etanercept. Reproduzida de (25)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequente	Infeção (incluindo infeção do trato respiratório superior, bronquite, cistite e infeção cutânea)
	Pouco frequente	Infeções graves (incluindo pneumonia, celulite, artrite bacteriana, sépsis e infeção parasitária)
	Raro	Tuberculose, infeção oportunista
	Desconhecido	Reativação da hepatite B, listeria
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Pouco frequente	Cancros da pele não-melanoma
	Raro	Melanoma maligno, linfoma, leucemia
	Desconhecido	Carcinoma de células de Merkel , sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequente	Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia
	Raro	Pancitopenia
	Muito raro	Anemia aplástica
	Desconhecido	Histiocitose hematofágica
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Reações alérgicas, formação de autoanticorpos
	Pouco frequente	Vasculite (incluindo vasculite positiva para anticorpos anticitoplasma de neutrófilos)
	Raro	Reações alérgicas/ anafiláticas graves, sarcoidose
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças do sistema	Raro	Casos de desmielinização do SNC que sugerem

nervoso		esclerose múltipla ou casos de desmielinização localizada tal como nevrite ótica e mielite transversa , casos de desmielinização periférica, incluindo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crónica, polineuropatia desmielinizante, e neuropatia motora multifocal, convulsões
Afeções oculares	Pouco frequente	Uveíte, esclerite
Cardiopatias	Pouco frequente	Agravamento da insuficiência cardíaca congestiva
	Raro	Aparecimento de novo de insuficiência cardíaca congestiva
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raro	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Pouco frequente	Doença inflamatória do intestino
Afeções hepatobiliares	Pouco frequente	Enzimas hepáticas elevadas
	Raro	Hepatite autoimune
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Prurido, erupção cutânea
	Pouco frequente	Angioedema, psoríase, urticária, erupção cutânea psoriasiforme
	Raro	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutânea (incluindo vasculite de hipersensibilidade), eritema multiforme, reações liquenóides
	Muito raro	Necrólise epidérmica a tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raro	Lúpus eritematoso cutâneo, lúpus eritematoso cutâneo subagudo síndrome lupus-like
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequente	Reações no local de injeção (hemorragia, equimose, eritema, prurido, dor e edema)
	Frequente	Pirexia

Reações adversas de Golimumab

Os efeitos adversos são classificados e apresentados na tabela 21 de acordo com as frequências esperadas, sendo que muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(26)

Tabela 14- RAM associado á administração de Golimumab. Reproduzida de (26)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequente	Infeção do trato respiratório
	Frequente	Infeções bacterianas, infeção das vias respiratórias inferiores, infeções virais, bronquite, sinusite, infeções fúngicas superficiais, abscesso
	Pouco frequente	Sépsis incluindo choque séptico, pielonefrite
	Raro	Tuberculose, infeções oportunistas (tais como infeções fúngicas invasivas, infeções bacterianas, infeção micobacteriana e por protozoários atípicas), reativação de hepatite B, artrite bacteriana, bursite infecciosa
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Pouco frequente	Neoplasias
	Raro	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células Merkel
	Desconhecido	Linfoma hepatoesplénico de células T, sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucopenia, anemia
	Pouco frequente	Trombocitopenia, pancitopenia
	Raro	Anemia aplástica, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	Frequente	Reações, positividade para autoanticorpos
	Raro	Reações de hipersensibilidade sistémica grave, vasculite

		(sistémica), sarcoidose
Doenças endócrinas	Pouco frequente	Doenças da tiroide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequente	Aumento da glicemia, aumento dos lípidos
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Depressão, insónia
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Tonturas, cefaleias, parestesia
	Pouco frequente	Perturbações do equilíbrio
	Raro	Doenças desmielinizantes, disgeusia
Afeções oculares	Pouco frequente	Perturbações visuais (tais como visão turva e diminuição da acuidade visual), conjuntivite, alergia ocular
Cardiopatias	Pouco frequente	Arritmia, doença arterial coronária isquémica
	Raro	Insuficiência cardíaca congestiva
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Trombose, rubor
	Raro	Fenómeno de Raynaud
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Asma e sintomas relacionados
	Pouco frequente	Doença pulmonar intersticial
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dispepsia, dor gastrointestinal e abdominal, náuseas, afeções inflamatórias gastrointestinais, estomatite
	Pouco frequente	Obstipação, doença de refluxo gastroesofágico
Afeções hepatobiliares	Frequente	Aumento da alanina aminotransferase (ALT), aumento do aspartato aminotransferase (AST)
	Pouco frequente	Colelitíase, perturbações hepáticas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Prurido, exantema, alopecia, dermatite
	Pouco frequente	Reação cutânea bolhosa, psoríase, urticária
	Raro	Reações liquenoides, exfoliação cutânea, vasculite
	Desconhecido	Agravamento dos sintomas de dermatomiosite

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Raro	Síndrome de tipo lúpus
Doenças renais e urinárias	Raro	Afeções da bexiga, afeções renais
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Afeções mamárias, perturbações menstruais
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Pirexia, astenia, reação no local de injeção (tais como eritema no local de injeção, urticária, induração, dor, hematoma, prurido, irritação e parestesia), mal-estar torácico
	Raro	Dificuldade de cicatrização
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Frequente	Fraturas ósseas

Reações adversas do Certolizumab

As reações adversas do Certolizumab são baseadas sobretudo em ensaios clínicos controlados e com placebo e casos pós-comercialização, estão descritas na tabela 22, de acordo com a frequência e classe de sistemas de órgãos.

As categorias de frequência foram definidas como: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). (27)

Tabela 15- RAM associado á administração de Certolizumab. Reproduzida de (27)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Frequente	Infecções bacterianas, infecções virais
	Pouco frequente	Sepsia, tuberculose, infecções fúngicas
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequente	Neoplasias malignas do sangue e sistema linfático (incluindo linfoma e leucemia) tumores de órgãos sólidos, cancro de pele não-melanoma, lesões pré-cancerosas (incluindo leucoplasia oral, nevo melanocítico), tumores benignos e quistos
	Raro	Tumores gastrointestinais, melanoma
	Desconhecido	Carcinoma de células Merkel, sarcoma de Kaposi
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Iterações eosinofílicas, leucopenia
	Pouco frequente	Anemia, linfadenopatia, trombocitopenia, trombocitose
	Raro	Pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitose, morfologia de leucócitos anómala
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Vasculites, lúpus eritematoso, hipersensibilidade ao fármaco (incluindo choque anafilático), perturbações alérgicas, auto-anticorpos positivos
	Raro	Edema angioneurótico, sarcoidose, doença do soro, paniculite (incluindo eritema nodoso), agravamento dos sintomas de dermatomiosite
Doenças endócrinas	Raro	Doenças da tiroide
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequente	Desequilíbrio eletrolítico, dislipidemia, alterações do apetite, alterações de peso
	Raro	Hemossiderose
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Perturbações da ansiedade e do humor
	Raro	Tentativa de suicídio, delírio, debilidade mental
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias, alterações sensoriais
	Pouco frequente	Neuropatias periféricas, tonturas, tremores Raros

		convulsões, inflamação do nervo craniano, alteração da coordenação ou equilíbrio
	Desconhecido	Esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré
Afeções oculares	Pouco frequente	Alterações visuais, inflamação do olho e das pálpebras, perturbação da secreção lacrimal
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Acúfenos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequente	Cardiomiopatias, (incluindo insuficiência cardíaca), perturbações isquémicas da artéria coronária, arritmias, palpitações
	Raro	Pericardite, bloqueio auriculoventricular
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Hemorragia, hipercoagulação), síncope, edema (incluindo periférico, facial), equimoses
	Raro	Acidente vascular cerebral, arteriosclerose, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, telangiectasias
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequente	Asma e sintomas relacionados, derrame pleural e sintomas, congestão do trato respiratório e inflamação, tosse
	Raro	Doença pulmonar intersticial, pneumonite
Doenças gastrointestinais	Frequente	Náuseas
	Pouco frequente	Ascite, ulceração e perfuração gastrointestinal, inflamação gastrointestinal estomatite, dispepsia, distensão abdominal, secura orofaríngea
	Raro	Odinofagia, hipermotilidade
Afeções hepatobiliares	Frequente	Hepatite (incluindo aumento de enzimas hepáticas)
	Pouco frequente	Hepatopatia (incluindo cirrose), colestase, hiperbilirrubinemia
	Raro	Colelitíase
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea
	Pouco frequente	Alopecia, novos casos ou agravamento de psoríase,

		dermatites e eczemas, anomalias das glândulas sudoríparas, úlcera cutânea, fotossensibilidade, acne, descoloração da pele, xerose cutânea, afeções da unha e do leito ungueal
	Raro	Exfoliação e descamação cutâneas, afeções bolhosas, alteração da textura capilar, síndrome de StevensJohnson, eritema multiforme, reações liquenóides
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Anomalias musculares, creatina fosfoquinase no sangue aumentada
Doenças renais e urinárias	Pouco frequente	Compromisso renal, sangue presente na urina, sintomas na bexiga e uretra
	Raro	Nefropatia (incluindo nefrite)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Alterações do ciclo menstrual e das hemorragias uterinas (incluindo amenorreia), afeções mamárias
	Raro	Disfunção sexual
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Pirexia, dor (qualquer local), astenia, prurido (qualquer local), reações no local da injeção
	Pouco frequente	Arrepios, doença tipo gripe, alteração na percepção da temperatura, suores noturnos, afrontamento
	Raro	Fístula (em qualquer local)
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequente	Fosfatase alcalina no sangue aumentada, duração de coagulação prolongada
	Raro	Uricemia aumentada
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Pouco frequente	Lesões traumáticas da pele, dificuldade de cicatrização

Reações adversas do Tocilizumab

Os doentes com AR, foram estudados para adquirirem o seu perfil de segurança de Tocilizumab, estes estudos são provenientes de ensaios clínicos e /ou da experiência pós-comercialização com base em notificações espontâneas.

Pode se verificar, na tabela 23 apresentada por classes de sistemas de órgãos MedDRA de acordo com as categorias correspondentes para cada RAM, são baseadas na seguinte convenção: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.(28)

Tabela 16 - RAM associado á administração Tocilizumab. Reproduzida de (28)

Classes de Sistemas de Órgão	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito Frequente	Infecções do trato respiratório superior
	Frequente	Celulite, Pneumonia, Herpes simplex oral, Herpes zoster
	Pouco Frequente	Diverticulite
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dor abdominal, Ulceração da boca, Gastrite
	Pouco Frequente	Estomatite, Úlcera gástrica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea, Prurido, Urticária
	Raro	Síndrome de StevensJohnson
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleia, Tonturas
Exames complementares de diagnóstico	Frequente	Elevação das transaminases hepáticas, Aumento de peso, Bilirrubina total aumentada
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Leucopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia
Doenças do sistema imunitário	Raro	Anafilaxia
Doenças do metabolismo e da	Muito Frequente	Hipercolesterolemia

nutrição	Pouco Frequente	Hipertrigliceridemia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Edema periférico, Reações de hipersensibilidade
Afeções oculares	Frequente	Conjuntivite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse, Dispneia
Doenças renais	Pouco Frequente	Nefrolitíase
Doenças endócrinas	Pouco Frequente	Hipotiroidismo
Afeções hepatobiliares	Raro	Lesão hepática induzida por fármacos, Hepatite, Icterícia. Muito raro: Insuficiência hepática

Reações adversas do Abatacept

As reações adversas do Abatacept foram detetadas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização como consta na tabela 24, são apresentados por classe e sistema de órgão e frequência, utilizando as seguintes categorias: Muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. (29)

Tabela 17- RAM associado á administração de Abatacept. Reproduzida de (29)

Classes de Sistemas de Órgãos	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequente	Infecções das vias respiratórias superiores (incluindo traqueíte, nasofaringite e sinusite)
	Frequente	Infecções das vias respiratórias inferiores (incluindo bronquite), infecções do trato urinário, infecções por herpes (incluindo herpes simplex, herpes oral e herpes zoster), pneumonia, gripe
	Pouco frequente	Infecção dentária, onicomicoses, sépsis, infecções musculoesqueléticas, abscesso cutâneo, pielonefrite, rinite, infecção da orelha
	Raro	Tuberculose, bacterémia, infecção gastrointestinal, doença pélvica inflamatória
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Pouco frequente	Carcinoma das células basais, papiloma cutâneo
	Raro	Linfoma, neoplasia maligna do pulmão, carcinoma das células escamosas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequente	Trombocitopenia, leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequente	Hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequente	Depressão, ansiedade, perturbações do sono (incluindo insónia)
Doenças do sistema nervoso	Frequente	Cefaleias, tonturas
	Pouco frequente	Enxaqueca, parestesia
Afeções oculares	Pouco frequente	Conjuntivite, olho seco, acuidade visual diminuída
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequente	Vertigens
Cardiopatias	Pouco frequente	Palpitações, taquicardia, bradicardia
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão, pressão arterial aumentada
	Pouco frequente	Hipotensão, afrontamentos, rubor, vasculite, pressão

		arterial diminuída
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequente	Tosse
	Pouco frequente	Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crónica, broncoespasmo, sibilos, dispneia, aperto na garganta
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dor abdominal, diarreia, náuseas, dispepsia, ulceração bucal, estomatite aftosa, vômitos
	Pouco frequente	Gastrite
Afeções hepatobiliares	Frequente	Teste de função hepática anormal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Erupção cutânea (incluindo dermatite)
	Pouco frequente	Tendência aumentada para contusões, pele seca, alopecia, prurido, urticária, psoríase, acne, eritema, hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequente	Artralgia, dores nas extremidades
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequente	Amenorreia, menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequente	Fadiga, astenia
	Pouco frequente	Sintomas gripais, aumento de peso

Reações adversas do Rituximab

As reações adversas do Rituximab são fundamentadas em dados de doentes de ensaios clínicos e de experiência pós comercialização.

Na tabela 25, abaixo podemos verificar as reações adversas, de acordo com muito frequente ($\geq 1/10$) Frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000$ a $1/100$), raros ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$) ou muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não é possível ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. (30)

Tabela 18- RAM associado á administração de Rituximab. Reproduzida de (30)

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA	Classificação	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito Frequente	Infeção do trato respiratório superior, infeções do trato urinário
	Frequente	Bronquite, sinusite, gastroenterite, tinea do pé
	Muito raro	LMP, reativação da hepatite B
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequente	Neutropenia
	Raro	Neutropenia tardia
	Muito raro	Reação tipo doença do soro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito Frequente	Reações relacionadas com a perfusão (hipertensão, náuseas, erupção cutânea, pirexia, prurido, urticária, irritação da garganta, afrontamentos, hipotensão, rinite, arrepios, taquicardia, fadiga, dor orofaríngea, edema periférico, eritema)
	Pouco frequente	Reações relacionadas com a perfusão (edema generalizado, broncospasmo, sibilos, edema da laringe, edema angioneurótico, prurido generalizado, anafilaxia, reação anafilactóide)

Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequente	Hipercolesterolemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Depressão, ansiedade
Doenças do sistema Nervoso	Muito Frequente	Cefaleia
	Frequente	Parestesia, enxaqueca, tonturas, ciática
Cardiopatias	Raro	Angina de peito, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio
	Muito raro	Flutter auricular
Doenças gastrointestinais	Frequente	Dispepsia, diarreia, refluxo gastroesofágico, ulceração da boca, dor abdominal superior
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequente	Alopecia
	Muito raro	Necrólise Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de StevensJohnson ⁵
Afeções Musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequente	Artralgia / Dor musculoesquelética, osteoartrite, bursite
Exames complementares de diagnóstico	Muito Frequente	Diminuição dos níveis de IgM ⁴
	Frequente	Diminuição dos níveis de IgG

Anexo III - Resultados das RAM dos DMARD convencionais

Tabela 19 - Análise das RAM dos DMARD convencionais relativamente á idade (31–34)

	Idade					Nº total de notificações
	> 11 Anos	12-17 Anos	18-64 Anos	<64 Anos	Não específico	
Metotrexato	4275	2987	37451	24630	14824	84167
Leflumonida	96	94	8272	3831	4560	16853
Sulfassalazina	151	136	7063	2593	2656	12599
Hidroxicloroquina	217	177	8078	3371	4352	16195
Total	4739	3394	60864	34425	26392	129814
Total em %	3,65%	2,61%	46,89%	26,52%	20,33%	100,00%

Tabela 20 – Análise das RAM dos DMARD convencionais relativamente ao género. (31–34)

	Feminino	Masculino	Não Especifico	Total
Metotrexato	53134	26196	4837	84167
Leflumonida	12675	3397	781	16853
Sulfassalazina	8838	3295	466	12599
Hidroxicloroquina	12135	3253	807	16195
Total	86782	36141	6891	129814
Total em %	66,85%	27,84%	5,31%	100,00%

Tabela 21 – Análise das RAM em alguns grupos patológicos em DMARD convencionais. (31–34)

	Doenças gastrointestinais	Doenças músculo-esqueléticas e tecidos conjuntivos	Distúrbios oculares	Infeções e infestações	Perturbações gerais e condições no local de administração	Doenças de sangue e do sistema linfático
Metotrexato	16494	13704	2541	21517	28819	13056
Leflunomida	4733	5942	787	3992	8954	1706
Sulfassalazina	3552	4014	608	2346	6561	1850
Hidroxicloroquina	3750	5789	2051	2809	8717	990
Total	28529	29449	5987	30664	53051	17602

Tabela 22 – Análise das RAM dos DMARD convencionais em Portugal. (31–34)

	Nº de casos em Portugal
Metotrexato	403
Leflunomida	61
Sulfassalazina	66
Hidroxicloroquina	149
Total	613

Anexo III- Resultados das RAM DMARD biológicos

Tabela 23 – Análise das RAM dos DMARD biológicos relativamente á idade.(35–42)

	Idade					Nº total de notificações
	> 11 Anos	12-17 Anos	18-64 Anos	<64 Anos	Não específico	
Infliximab	1296	2587	59663	15440	14738	93724
Adalimumab	835	1329	42495	12430	16412	73501
Etanercept	1192	1336	60903	28506	15355	107292
Golimumab	25	58	10248	3730	2748	16809
Certolizumab	176	109	9838	2528	3855	16506
Tocilizumab	652	448	10193	5976	6635	23904
Abatacept	102	136	6340	4109	6233	16920
Rituximab	1090	794	23849	17526	12470	55729
Total	4413	6046	186910	73902	58975	330246
Total em %	1,34%	1,83%	56,60%	22,38%	17,86%	100,00%

Tabela 24 – Análise das RAM dos DMARD biológicos relativamente ao género. (35–42)

	Feminino	Masculino	Não Especifico	Total
Infliximab	53663	35421	4640	93724
Adalimumab	44409	25663	3429	73501
Etanercept	73962	29406	3924	107292
Golimumab	11500	5050	259	16809
Certolizumab	11905	3570	1031	16506
Tocilizumab	17371	5391	1142	23904
Abatacept	13461	2845	614	16920
Rituximab	27015	23088	5626	55729
Total	183534	95540	12252	291326
Total em %	63,00%	32,79%	4,21%	100,00%

Tabela 25- Análise das RAM em alguns grupos patológicos em DMARD biológicos. (35–42)

	Doenças gastrointestinais	Doenças músculo-esqueléticas e tecidos conjuntivos	Distúrbios oculares	Infeções e infestações	Perturbações gerais e condições no local de administração	Doenças de sangue e do sistema linfático
Infliximab	19248	15906	3361	24835	29922	3259
Adalimumab	13092	13092	3061	19158	28447	3077
Etanercept	13131	31939	5986	35190	43798	3833
Golimumab	2569	4195	629	5343	6307	407
Certolizumab	3506	3587	542	4563	6101	428
Tocilizumab	4650	6083	847	7667	9367	1938
Abatacept	3040	5749	707	4743	8323	529
Rituximab	6648	6648	1199	14501	17085	10352
Total	65884	87199	16332	116000	149350	23823

Tabela 26 – Análise das RAM dos DMARD biológicos em Portugal. (35–42)

	Nº de casos em Portugal
Infliximab	906
Adalimumab	684
Etanercept	512
Golimumab	175
Certolizumab	18
Tocilizumab	204
Abatacept	9
Rituximab	476
Total	1765