



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

SAMYLIA MOTA DE ANDRADE

**AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE METOTREXATO E DA ADESÃO AO
TRATAMENTO EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM ARTRITE
REUMATÓIDE: DAS ANÁLISES E CORRELAÇÕES A UMA ESTRATÉGIA
EDUCATIVA**

Fortaleza

2025

SAMYLIA MOTA DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE METOTREXATO E DA ADESÃO AO
TRATAMENTO EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM ARTRITE REUMATÓIDE:
DAS ANÁLISES E CORRELAÇÕES A UMA ESTRATÉGIA EDUCATIVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas da Universidade
Federal do Ceará para obtenção do título
de mestre em Ciências Farmacêuticas.
Área de concentração: Farmácia Clínica

Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de
França Fonteles.

Coorientadora: Profa. Dra. Nirla
Rodrigues Romero.

FORTALEZA

2025

SAMYLIA MOTA DE ANDRADE

AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE METOTREXATO E DA ADESÃO AO TRATAMENTO EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM ARTRITE REUMATÓIDE: DAS ANÁLISES E CORRELAÇÕES A UMA ESTRATÉGIA EDUCATIVA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará para obtenção para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Farmácia Clínica

Orientador: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles.

Coorientadora: Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Bruna Esmeraldo Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Paulo Yuri Milen Firmino
Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO)

A Deus.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de expressar minha profunda gratidão aos meus pais e meu irmão Julio Castro, Raimunda Ivanilde e Samuel Mota, pilares fundamentais da minha vida. Seu apoio e incentivo constante ao longo dos anos foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Vocês são minha maior inspiração, e dedico esta conquista a cada um de vocês.

Aos meus colegas, especialmente Leones Fernandes, Isabelle de Fátima, Lara Cecília, João Felipe, Paulo Merencio, Joyce Silva e a todos meus colegas de mestrado, meu sincero agradecimento pela parceria, pelas trocas de conhecimento e pelos momentos de descontração que tornaram essa jornada mais leve e enriquecedora.

Ao meu projeto de extensão Centro de Estudos em Farmácia Clínica e Cuidado Farmacêutico, que me proporcionou experiências únicas e aprendizados que transcenderam a teoria, agradeço pela oportunidade de contribuir com a sociedade e crescer como profissional e ser humano.

À minha professora orientadora Profa. Dr. Marta Maria de França Fonteles e minha coorientadora Profa. Dra. Nirla Rodrigues Romero, quero expressar minha imensa gratidão pela dedicação, paciência e orientação ao longo deste processo. Seu conhecimento, críticas construtivas e incentivo foram determinantes para a conclusão desta dissertação. Muito obrigado por acreditarem em meu potencial e por me guiarem com tanta competência.

À farmacêutica Dra. Mylenne Jácome, meu especial agradecimento pela ajuda valiosa, pelo compartilhamento de conhecimentos e pelo suporte em momentos cruciais deste trabalho. Sua contribuição foi indispensável, e sou imensamente grata por sua generosidade e ajuda ao longo de todos esses anos.

Aos participantes da pesquisa, pacientes reumáticos que confiaram em meu trabalho, meu profundo agradecimento. Suas histórias e contribuições foram o coração desta pesquisa, e sem vocês este estudo não seria possível. Ao local de estudo que me acolheu e apoiou, agradeço pela infraestrutura, recursos e pelo ambiente propício para a realização desta pesquisa. Ao programa de pós-graduação e todos os professores, que me proporcionaram a estrutura, o conhecimento e as oportunidades necessárias para o desenvolvimento desta pesquisa e o engrandecimento de meu conhecimento.

Por fim, à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Funcap), agradeço pelo apoio financeiro e pela confiança depositada em meu projeto. Sem esse incentivo, a realização desta pesquisa não teria sido possível.

"Cuidar de pacientes reumáticos vai além de tratar doenças; é devolver a esperança, a mobilidade e a qualidade de vida." (Dr. Nathan Wei).

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença de curso crônico inflamatório que pode acometer pacientes a nível articular e extra articular. A prevalência da AR no Brasil varia de 0,2% a 1% e é três vezes mais prevalente em mulheres de meia idade. Objetivou-se analisar o conhecimento sobre o metotrexato (MTX) e a adesão medicamentosa em AR. Estudo transversal e prospectivo com coleta de dados sociodemográficos e clínicos, adesão ao tratamento da artrite Reumatoide pelo uso da versão brasileira do *Compliance Questionnaire Rheumatology* (bCQR) e avaliação do conhecimento acerca do MTX com o *Methotrexate Questionnaire* (bMTXQ). A amostra foi composta por 69 pacientes, com média de idade de 55,11 anos e predominância do sexo feminino (95,65%). A maioria dos participantes apresentava diagnóstico de AR há dez anos ou mais (49,28%) e histórico familiar para a doença (65,22%). A hipertensão arterial sistêmica (47,83%) e o diabetes mellitus (27,54%) foram as comorbidades mais prevalentes. A análise da adesão, revelou que 62,3% dos pacientes apresentaram adesão satisfatória, enquanto 37,7% foram classificados com adesão insatisfatória. A avaliação do conhecimento demonstrou que apenas 18,84% dos participantes acertaram todas as questões essenciais ao uso seguro do medicamento. Itens críticos apresentaram baixos índices de acerto, como a interação com trimetoprima (23,99%), o risco hematológico (28,99%) e a dose máxima semanal recomendada (44,93%). A análise identificou associação significativa entre o conhecimento essencial sobre o MTX e a adesão ao tratamento ($p=0,013$). Pacientes com melhor conhecimento demonstraram maior aderência à terapia. Além disso, a presença de cuidadores foi associada a um maior nível de conhecimento sobre o MTX ($p=0,027$), sugerindo o impacto positivo do suporte no manejo terapêutico. Entretanto, a correlação entre o conhecimento e a adesão, embora positiva, foi considerada fraca ($r=0,210$; $p=0,084$), indicando a influência de outros fatores na adesão. A correlação do conhecimento sobre metotrexato com a adesão a terapia dos pacientes evidenciou que o nível de adesão se mostrou mais satisfatório quando os resultados do conhecimento sobre o metotrexato também são maiores, o que corrobora com dados da literatura que conhecimento sobre o tratamento como seus riscos, benefícios pode aumentar a adesão e obter melhores resultados na terapia. A literatura reforça que ações educativas melhoram a adesão e reduzem o risco de descontinuação do tratamento. Assim, este estudo destaca a necessidade de intervenções educativas contínuas, personalizadas e acessíveis para otimizar o manejo da AR e a segurança do uso do MTX.

Palavras-Chave: Artrite Reumatóide; Metorexato; Educação em Saúde.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that can affect extra-articular joints. The prevalence of RA in Brazil ranges from 0.2% to 1% and is three times more prevalent in middle-aged women. The objective of this study was to analyze knowledge about methotrexate (MTX) and medication adherence in RA. This was a cross-sectional and prospective study with collection of sociodemographic and clinical data, adherence to rheumatoid arthritis treatment using the Brazilian version of the Compliance Questionnaire Rheumatology (bCQR) and assessment of knowledge about MTX with the Methotrexate Questionnaire (bMTXQ). The sample consisted of 69 patients, with a mean age of 55.11 years and a predominance of females (95.65%). Most participants had been diagnosed with RA for ten years or more (49.28%) and had a family history of the disease (65.22%). Systemic arterial hypertension (47.83%) and diabetes mellitus (27.54%) were the most prevalent comorbidities. The analysis of adherence revealed that 62.3% of patients presented satisfactory adherence, while 37.7% were classified as having unsatisfactory adherence. The knowledge assessment showed that only 18.84% of participants answered all the essential questions for the safe use of the medication correctly. Critical items presented low accuracy rates, such as interaction with trimethoprim (23.99%), hematologic risk (28.99%) and maximum recommended weekly dose (44.93%). The analysis identified a significant association between essential knowledge about MTX and adherence to treatment ($p=0.013$). Patients with better knowledge demonstrated greater adherence to therapy. In addition, the presence of caregivers was associated with a higher level of knowledge about MTX ($p=0.027$), suggesting the positive impact of support on therapeutic management. However, the correlation between knowledge and adherence, although positive, was considered weak ($r=0.210$; $p=0.084$), indicating the influence of other factors on adherence. The correlation between knowledge about methotrexate and patient adherence to therapy showed that the level of adherence was more satisfactory when the results of knowledge about methotrexate were also higher, which corroborates data from the literature that knowledge about the treatment, such as its risks and benefits, can increase adherence and obtain better results in therapy. The literature reinforces that educational actions improve adherence and reduce the risk of treatment discontinuation. Thus, this study highlights the need for continuous, personalized and accessible educational interventions to optimize the management of RA and the safety of MTX use.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Methorexate; Health Education.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia da artrite reumatoide.....	22
Figura 2 – Manifestações articulares da artrite reumatoide de longa duração	24
Figura 3 – Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de artrite reumatoide.....	25
Figura 3 – Fluxo de decisão terapêutica para Artrite Reumatóide.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Perfil sociodemográfico dos pacientes com AR em uso de MTX.....	37
Tabela 2	- Perfil de comorbidades dos pacientes com AR em uso de MTX	38
Tabela 3	- Perfil farmacoterapêutico dos pacientes com AR em uso de MTX	39
Tabela 4	- Análise descritiva numéricas sobre variáveis adesão e conhecimento.....	42
Tabela 5	- Análise descritiva categóricas sobre variáveis adesão e conhecimento.....	42
Tabela 6	- Teste de normalidade das variáveis a serem estudadas.....	43
Tabela 7	- Variáveis estudadas e associação o conhecimento essencial sobre MTX.....	46
Tabela 8	- Associação entre adesão e conhecimento essencial sobre MTX	48
Tabela 9	- Correlação entre pontuação de conhecimento sobre o MTX e variáveis numéricas.....	49

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	- Porcentagem de respostas provenientes do instrumento <i>bCQR</i>	40
Quadro 2	- Porcentagem de acertos, erros e não sei do instrumento <i>bMTXQ</i>	43
Quadro 3	- Divisão dos blocos de análise do <i>bMTXQ</i>	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Artrite Reumatoide
ACR	American College of Rheumatology
AF	Ácido Fólico
AINE	Anti-inflamatórios Não Exteroidais
Anti-CarP	Anticorpo Anti Proteínas Carbamiladas
Anti-CCP	Anticorpos anti proteínas Citrulindas
APC	Células Apresentadoras de Antígeno
bCQR	Versão Brasileira do <i>Compliance Questionnaire Rheumatology</i>
bMTXQ	Versão Brasileira do <i>Methotrexate Questionnaire</i>
DHF	Di-hidrofolato
DHFR	Dihidrofolato Redutase
DLP	Dislipidemias
DM	Diabetes Mellitus
EA	Efeito Adverso
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FR	Fator Reumatoide
HAS	Hipertensão Arterial Sistemica
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
IFN	Internefon
IFP	Interfalanges Proximais
IL	Interfelucinas
JAK	Janus Kinases
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MCF	Metacarpofalanges
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
MMCDbio	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos
MMCDs	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos
MMCDsae	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sinteticos Alvo Especificos
MTF	Metatarsofalanges
MTX	Metotrexato
NET	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Peptidilarginina Deiminases
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapeuticas
PCR	Proteína C Reativa
SUS	Sistema Único de Saúde
THF	Tetra-hidrofolato
TNF	Fator de Necrose Tumoral
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	JUSTIFICATIVA.....	17
2.1	Hipótese	18
2.1.1	<i>Hipótese nula</i>	18
2.1.2	<i>Hipótese Alternativa</i>	18
2.2	Pergunta de Partida.....	18
3	OBJETIVOS	19
3.1	Objetivo geral.....	19
3.2	Objetivos específicos.....	19
4	REFERENCIAL TEÓRICO	20
4.1	Artrite reumatoide: da fisiopatologia ao tratamento	20
4.2	Metotrexato e seu uso em artrite reumatoide.....	26
4.3	Questionários em saúde e estratégias educativas	27
5	METODOLOGIA.....	30
5.1	Desenho e etapas do estudo	30
5.2	Local do estudo.....	31
5.3	Participantes e amostragem	31
5.4	Coleta dos dados.....	32
5.4.1	<i>Coleta dos dados sociodemográficos e clínicos</i>	31
5.4.2	<i>Avaliação da adesão ao tratamento da artrite reumatoide</i>	31
5.4.3	<i>Avaliação do Conhecimento sobre o metotrexato</i>	33
5.5	Descrição das variáveis	34
5.6	Desenvolvimento de um folder sobre o metotrexato	34
5.7	Análise estatística	34
5.8	Aspectos Éticos	35
6	Resultados	36
6.1	Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes	36
6.2	Perfil farmacoterapeutico dos pacientes	38
6.3	Avaliação da adesão ao tratamento da artrite reumatoide e do conhecimento sobre MTX	39
6.4	Correlação entre adesão e conhecimento sobre o metotrexato	47
6.5	Elaboração da estratégia educativa.....	47
7	DISCUSSÃO	48
8	CONCLUSÃO	60

REFERÊNCIAS	61
ANEXO A – VERSÃO BRASILEIRA DO 'COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY' – <i>bCQR</i>	69
ANEXO B - VERSÃO BRASILEIRA DO <i>METHOTREXATE QUESTIONNAIRE – bMTXQ</i>	71
APÊNDICE A - FICHA DE COLETA – DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS	68
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
APÊNDICE C - FOLDER EDUCATIVO SOBRE O USO DO MTX VOLTADO PARA O PACIENTE	75
APÊNDICE D - FOLDER EDUCATIVO SOBRE O USO DO MTX VOLTADO PARA O CUIDADOR	86

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune de curso crônico e inflamatório que acomete articulações e pode ser prejudicial a tecidos extra articulares como renal, pulmonar, digestivo, nervoso e pele (Radu, *et al.*, 2021). A prevalência da AR no Brasil varia de 0,2% a 1%, aproximadamente três vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, com uma incidência maior na faixa etária entre 40 e 60 anos. Considerando as projeções de que, até 2030, a base da pirâmide populacional será composta por um número maior de indivíduos idosos, estima-se também um aumento na prevalência da AR (Santos, *et al.*, 2018).

A AR inicialmente se manifesta nas articulações pequenas, e posteriormente pode progredir para articulações maiores. Clinicamente o paciente pode apresentar rigidez matinal, fadiga, febre, perdas de peso assim como elevação nos exames laboratoriais de atividade inflamatória, como: velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) (Conforti, *et al.*, 2021).

Os exames de titulação dos autoanticorpos fator reumatoide (FR) e anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) são realizados como auxiliares para diagnóstico e prognóstico. O FR é encontrado em cerca de 70% dos pacientes, porém apresenta limitações, como sensibilidade de 65% a 75% e especificidade de 80% a 85%. Dessa forma alguns pacientes podem apresentar soronegatividade ou elevação em outra doença reumática como LUPUS. Assim, a maior especificidade da pesquisa dos anti-CCP que chega a 95% para AR é útil para maior confiabilidade em pacientes na fase inicial e no acompanhamento da doença (Brasil, 2021).

O manejo farmacológico da AR se objetiva melhorar a qualidade de vida dos pacientes buscando a redução e/ou remissão da atividade inflamatória da doença. A terapia farmacológica atual da AR engloba anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticoides, imunossupressores e os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). A melhor qualidade de vida está situada na redução das manifestações de dor, fadiga, edema, deformidades articulares e melhora nas funções de atividades do dia a dia (Fabrini, 2020).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a adesão a terapia é o nível de comportamento do paciente que corresponde com o recomendado por seu médico e/ou outro profissional de saúde. Nessas recomendações podem estar envolvidas ingestão de medicamentos, dieta e mudanças no estilo de vida, perfazendo tratamento

farmacológico e não farmacológico. Logo, a adesão envolve o relacionamento com o paciente e seu profissional de saúde e vem para fortalecer a participação ativa do paciente nas suas decisões de saúde (De Araujo, *et al.*, 2017).

Já foi relatado que esquemas mais complexos estão relacionados com uma menor adesão em doenças crônicas (Pombo-Suarez, 2021). A decisão conjunta do prescritor e paciente quanto ao seu tratamento favorece uma maior adesão e evidencia que o fornecimento de corretas informações de fontes confiáveis e de alta qualidade leva a uma condição ideal de adesão a terapia (Voshaar, M, J, H, *et al.*, 2021). No cenário da AR a não adesão a terapia é prejudicial e está relacionada com aumento na atividade da doença, como também pode levar a complicações nos sinais e sintomas associados ao acometimento funcional (Panichaporn, 2022).

O metotrexato (MTX) é o MMCD de primeira linha para AR, e tem como alvo a enzima 5,10-metilenotetrahidrofolato redutase, ao mesmo tempo em que interfere na via da adenosina, fundamentais para as funções de proliferação da síntese ribonucleica e da inflamação. Esses mecanismos tornam o MTX um medicamento imunomodulador, que em alguns casos, pode induzir efeitos adversos prejudiciais no andamento do tratamento (Fabrini, 2020). O MTX por ser um medicamento amplamente utilizado em AR, o paciente deve ser instruído de orientações sobre a utilização correta, na sua dose e frequência, manejo de possíveis eventos adversos, associações necessárias, aumentando a sua autonomia e autogestão (Schimith, M, D, *et al.*, 2011).

O nível de conhecimento de um fator numa população pode ser mensurado através do uso de questionários, os quais são constituídos de questões estruturadas a fim de obter respostas estatisticamente úteis dos participantes. Questionários em saúde são amplamente aplicados quando há necessidade de avaliar uma relativa quantidade de pessoas, podendo ser autoaplicado pelo paciente ou através de entrevista por profissional previamente treinado. Para a resposta de um questionário o participante perfaz quatro fases, sendo elas: compreensão das questões, lembrança das informações, julgamento entre questão e resposta recém formulada e comunicação da resposta ao entrevistador ou ao questionário autoaplicado (Sharma, H, *et al.*, 2022).

2. JUSTIFICATIVA

Frente ao uso do MTX como medicamento de primeira linha para AR, faz-se necessário investigar mais profundamente o cenário de conhecimento acerca desse medicamentos na população em eminencia ou uso dessa terapia. Um estudo permitiu visualizar que as crenças sobre o uso, necessidade e preocupações do MTX estava correlacionada com a adesão (Sweezie, 2016). Aspectos relacionados aos medicamentos, como dificuldade de interpretação de bulas de medicamentos, desconhecimento sobre reações adversas podem afetar a adesão e levar a interrupção pelo próprio paciente (Oton, 2022).

A adesão ao tratamento é um importante meio para o controle da AR a qual estudos apontam estar relacionada com o conhecimento sobre sua condição de saúde, renda, educação e crenças negativas sobre seus medicamentos (Jarab, A, S et al., 2023). Pacientes com doenças crônicas possuem mais dificuldade de entender as informações passadas por profissionais de saúde, logo tendem a procurar mais informações nos meios digitais os quais nem sempre são fontes confiáveis (Knudsen, L, R; Lomborg, K; De Thurah, A, 2022).

A segurança do paciente depende do seu conhecimento sobre o medicamento, especialmente em relação à dose correta, frequência de uso e necessidade da suplementação com ácido fólico. No entanto, falhas na comunicação e na educação em saúde podem comprometer essa compreensão, aumentando o risco de eventos adversos. Este estudo busca avaliar o conhecimento dos pacientes ambulatoriais sobre o metotrexato e sua adesão ao tratamento, com o objetivo de identificar possíveis fragilidades e contribuir para estratégias que reforcem a segurança no uso desse fármaco.

Diante disso este estudo investigou a correlação entre conhecimento sobre o MTX e adesão a terapia em AR e buscou as principais dificuldades encontradas na população em tratamento. Compreender esses aspectos beneficiará a instituição local do estudo ao fornecer informações de cunho científico e contribuir com o cuidado ao paciente e sucesso terapêutico. Além disso esse estudo poderá ser usado como base para elaboração de futuras estratégias educativas nesta e em demais instituições. Esse estudo permitirá ainda a criação de um material educativo sobre o metotrexato, a fim de beneficiar os pacientes ao fornecer um meio para conhecer sobre seu tratamento e com isso ir ao encontro do aumento na autonomia e adesão aotratamento.

2.1 Hipótese

2.1.1. Nula

Não existe correlação positiva entre conhecimento do paciente a respeito do medicamento metotrexato e adesão a terapia farmacológica.

2.1.2. Alternativa

Existe correlação positiva entre conhecimento do paciente a respeito do medicamento metotrexato e adesão a terapia farmacológica.

2.2 Pergunta de Partida

Quanto maior o nível de conhecimento dos pacientes sobre o metotrexato, maior é o nível de adesão ao tratamento da artrite reumatoide com esse medicamento?

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral:

Avaliar o conhecimento sobre o metotrexato e a adesão ao tratamento da artrite reumatoide em pacientes ambulatoriais.

3.2. Objetivos Específicos:

- Delinear o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes;
- Avaliar o nível de adesão dos pacientes;
- Avaliar o conhecimento sobre metotrexato dos pacientes;
- Correlacionar o conhecimento sobre metotrexato com a adesão a terapia dos pacientes;
- Desenvolver um folder educativo sobre o uso do metotrexato com base nos achados das análises e correlações observadas.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1. Artrite reumatoide: da fisiopatologia ao tratamento.

A fisiopatologia da AR ainda não foi totalmente evidenciada, porém já é reconhecido sua etiologia multifatorial a qual envolve a interação entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos (Radu, *et al.*, 2021).

Estima-se que até 60% do risco de desenvolver a AR está relacionado com a contribuição genética. O antígeno leucocitário humano (HLA) tem sido amplamente apontado como o principal fator de risco genético em doenças autoimunes como AR. Inicialmente o HLA-DR4 foi detectado com uma maior incidência em pacientes com AR com 70% em AR versus 28% em pacientes saudáveis. Porém foi a descrição feita por Gregersen que gerou a hipótese genética do “epítipo compartilhado” em AR. O epítipo compartilhado é uma sequência de cinco aminoácidos os quais, QKRAA, QRRAA, RRRAA, localizados na posição 70-74 nos alelos HLA-DRB1. A presença dessa sequência gera mudanças na apresentação de antígenos e no reconhecimento de peptídeos o que pode levar a processos como a citrulinização (Pabón-Porras, *et al.*, 2019).

O processo chamado de citrulinização ocorre quando um resíduo de arginina é convertido em citrulina por ação de enzimas, as peptidilarginina deiminases (PAD), mecanismo no qual a arginina carregada positivamente dá lugar a citrulina neutra, em reação química irreversível. Esse processo dificulta a formação de ligações de hidrogênio e interações entre aminoácidos, o que altera funções e locais de ação dos mesmos. Sabe-se que esse processo está presente fisiologicamente, porém a sua desregulação leva a processos patológicos e ocorre pelo aumento da atividade das PAD4 e PAD2. A formação de armadilhas extracelulares de neutrófilos contra patógenos (NET) também é impulsionado pelos PAD4 e o aumento da ação dessas enzimas pode gerar perda na tolerância das proteínas citrulinadas. A citrulinização desregulada na AR acontecem geralmente em proteínas sinoviais como vimentina, fibrinogênio e histonas (Cieesielski, O, *et al.*, 2022).

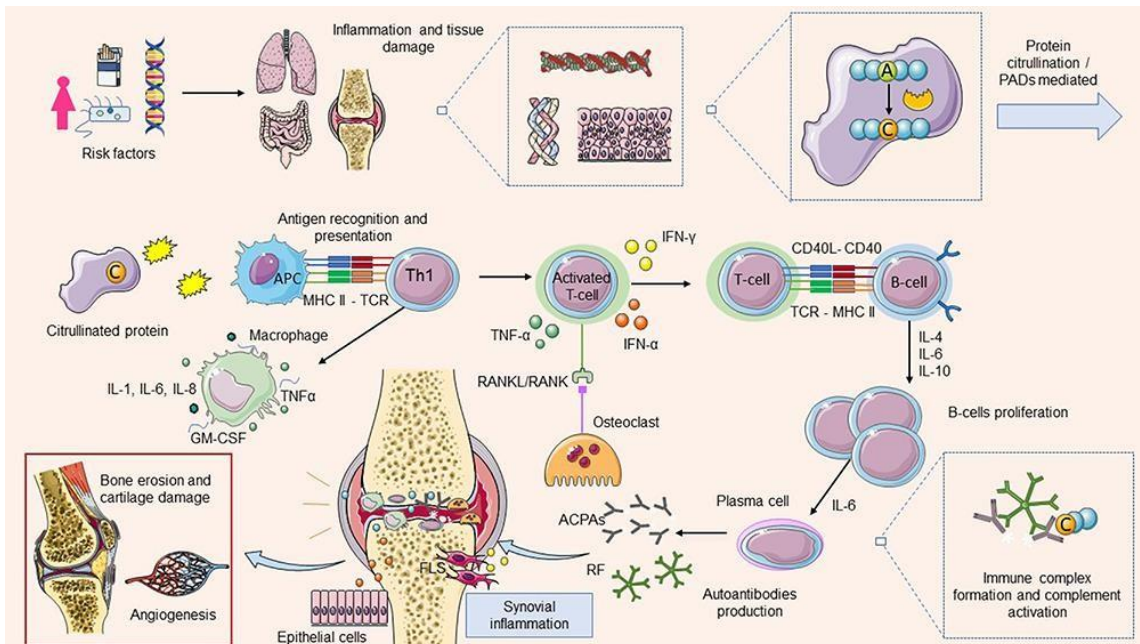
No líquido sinovial em AR a célula inflamatória em maior quantidade são os neutrófilos as quais possuem proteínas citrulinadas tanto intra como extracelularmente. Esses achados indicam que os neutrófilos podem estar sofrendo morte celular o que os torna fonte de autoantígenos para a citrulinização e aumenta interesse em pesquisas de morte celular. A formação de NET é aumentada na AR sugerindo uma

coexistência de NET e citrulinização na sinóvia (Fert-Bober, J, *et al.*, 2020).

O tabagismo é um os principal fator de risco ambiental para desenvolvimento de AR, o qual pode induzir a citrulinização de proteínas e aumentar a expressão de PAD. A periodontite é outro fator amplamente citado devido a expressão de PAD na *Porphyromona gingivalis*, o agente causador, em pacientes com essa infecção. De forma teórica essa associação pode causar o aumento da citrulinização e da resposta imunológica em pacientes pré-dispostos portadores do epítipo compartilhado (Pabón-Porras, *et al.*, 2019).

Os fatores genéticos e ambientais descritos em AR induzem a resposta inata e adaptativa. Como representado na figura 1, a presença de proteínas citrulinadas é detectada e apresentada as células T pelas células apresentadoras de antígeno (APC), como as células dendríticas. Com a coestimulação via MHC de classe II e via CD80/86 com CD28, ocorre a diferenciação de linfócitos TCD4+ naive em célula Th1 que produz IFN- γ e ativa macrófagos e em Th17 que produz IL-17 citocina que recruta neutrófilos e ativa fibroblastos na sinóvia. Na mesma cadeia linfócitos T estimulam a diferenciação das células B em plasmócitos pela ação da IL-6 e em consequencia a produção de autoanticopos como o anti-CCP e o FR. Na sinóvia, enquanto a IL-1 induz a destruição da cartilagem o TNF- α estimula fibroblastos, que produzem metaloproteinases e degradam a cartilagem e RANKL que induz ativação de osteoclastos e promovem erosão óssea (Gavriilidi L, K, *et al.*, 2024).

Figura 1 - Fisiopatologia da Artrite Reumatóide.



Fonte: Gavriilidi L, K *et al.*, 2024

Essa elevada exposição a inflamação, sem o correto tratamento, leva ao longo do tempo, a erosões ósseas, destruição das cartilagens, alterações das articulações com manifestações de deformidades e futura incapacidade dos pacientes na realização de atividades rotineiras (Heluany, 2017). O fator de necrose tumoral (TNF) em muitos casos vem liderando o perfil de citocinas na fase inicial da AR, responsável por promover hipertrofia no ambiente sinovial. A utilização de anticorpos monoclonais foi um divisor de águas para o tratamento da doença, os quais atuam bloqueando as sinalizações de citocinas pró-inflamatórias como TNF e interleucina 6 (IL-6) (Ridgley L, A, *et al.*, 2018).

O FR, um autoanticorpo produzido pelas células B de folículos linfoides da membrana sinovial pode ser encontrado em indivíduos saudáveis e em outras doenças autoimunes como Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e câncer. Em AR o FR auxilia na ativação do complemento e na infiltração dos leucócitos e desenvolve doença com maior agressividade e menor taxa de remissão. Em 1998 foi relatado a presença de anti-CCP anticorpos produzidos nas células plasmáticas das articulações e que se voltam contra proteínas citrulinadas (citrulinoma), a qual são tratadas como não próprias. O aparecimento de anti-CCP em AR pode começar anos antes da manifestação dos primeiros sintomas o qual o aumento de títulos, troca de isótopos, elevação da resposta imune se estende ao longo dos anos até o início da doença (Rocha, S, B, *et al.*, 2019).

Dessa forma a especificidade de anti-CCP de 95% em detrimento de 85% do FR o tornou um importante marcador em AR em especial quando há negatividade de FR e em estagios iniciais da doença. Para complementar o diagnóstico também podem ser realizados exames de imagem mais comumente a radiografia por seu baixo custo. A ressonância magnética também pode ser auxiliar na análise do líquido sinovial, cartilagens, ligamentos e tendões porém seu alto custo não a torna rotineira (Brasil, 2021).

Um outro processo recentemente citado é a carbamilação que gera a troca de um aminoácido positivo para um aminoácido neutro, esse processo se assemelha a citrulinização porém em níveis muito baixos. Condições como tabagismo, doença renal e inflamações podem aumentar a carbamilação. Esse processo leva a um recente sistema de anticorpos que podem ser detectados em até 45% em AR, os anticorpos anti proteínas carbamiladas (anti-CarP), mecanismo independente de anti-CCP e FR e que pode se mostrar útil quando há soronegatividades dos anticorpos convencionais. Mais recentemente

o anticorpo anti-PAD4 também foi proposto para investigar AR, porém possui também baixa sensibilidade de 40% e limitações, como identificação cruzada com outras doenças (Kolarz, B, *et al.*, 2021)

O início dos sintomas da AR é em grande parte dos casos insidioso e acomete inicialmente articulações menores como metacarpofalângicas (MCF), interfalângicas proximais (IFP) e metatarsofalângicas (MTF), como mostra na figura 02, com possível evolução para punhos, joelhos, ombros, cotovelos e tornozelos. Os achados clínicos característicos de AR são: poliartrite simétrica, dor aguda, rigidez matinal de pelo menos uma hora, tempo de evolução maior que seis semanas (Brasil, 2021).

Se não iniciado o correto tratamento, a rigidez articular e periarticular, nos tendões, pode progredir para perda de função irreversível. Ainda pode ocorrer anorexia e perda de peso em alguns pacientes que cursam com inflamação sistêmica mais grave. Em alguns pacientes não tratados e com AR de longa data podem ocorrer os nódulos reumatoides subcutâneos, que aparecem em cerca de 40% dos pacientes. A prevalência de outras manifestações extrarticulares diminuiu com o incremento de novos tratamentos porém ainda podem ocorrer e as mais comuns como anemias, trombocitose e menos comum como doença pulmonar intersticial, vasculite neuropatia (Matteo D, A., *et al.*, 2023).

Figura 2 - A - Manifestações articulares de artrite de longa duração; B - raio X evidenciando perda de cartilagens e erosões ósseas.



Fonte: Matteo D, A, *et al.*, 2023.

Atualmente o diagnóstico da AR está baseado nos critérios da *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) de 2010 que substituíram o algoritmo anterior do *American College of Rheumatology* (ACR) de 1987. Os grande domínios avaliados para diagnóstico são envolvimento articular (número de articulações

acometidas), sorologia (para FR e anti-CCP), marcadores inflamatórios (VHS e PCR) e duração dos sintomas. De acordo a análise desses critérios com atribuição das respectivas pontuações assim como indicados na figura 3, uma pontuação maior maior ou igual a seis classifica positividade para AR (Brasil, 2021).

Figura 3 - Critérios 2010 ACR-EULAR para classificação de artrite reumatoide.

Grupo	Pontuação
Acometimento articular*	
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) 	
Fator Reumatoide (FR) e anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP)	0
Fator reumatoide ou anti-CCP em baixos títulos	2
Fator reumatoide ou anti-CCP em altos títulos	3
Provas de atividades inflamatórias (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

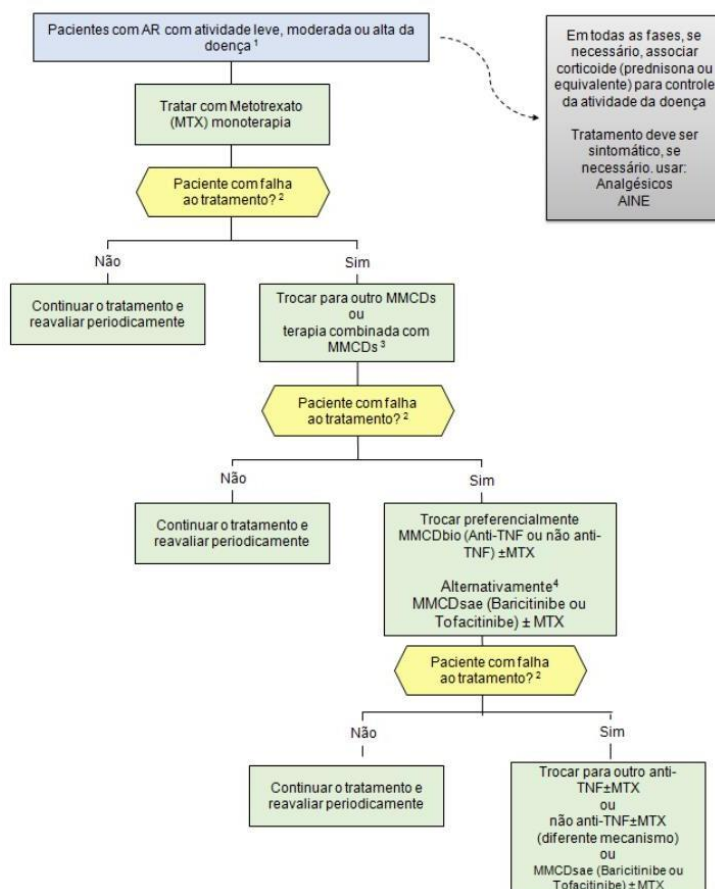
Fonte: Brasil, 2021.

Os MMCD sintéticos (MMCDs) foram introduzidos em AR na década de 1980 que, até então, as opções terapêuticas eram reduzidas ao uso de glicocorticoides e AINE. Nas últimas décadas com o estabelecimento dos mecanismos das citocinas e da imunologia adaptativa em AR, surgiram novas opções mais direcionadas. Em 1999 houve o incremento do primeiro MMCD biológico (MMCDbio), o infliximabe anticorpo direcionado ao TNF, utilizado assim em conjunto com o metotrexato. O sucesso terapêutico do bloqueio de TNF deu espaço para novas opções como o tocilizumabe direcionado ao receptor IL-6 t, rituximabe anti-corpo anti-CD20 depletor de células B e abatacepte que bloqueia a coestimulação CD80/86 CD28, os quais são opções reservadas a falha terapêutica com inibidores TNF. As mais recentes opções terapêuticas são os inibidores de moléculas intracelulares as Janu quinases (JAK), contituindo os MMDC

sinéuticos alvo específicos (MMCDsae) representados primeramente em 2012 pelo tofacitinibe, seguido por baracitinibe, e upadacitinibe (Brown, P, *et al.*, 2024).

De acordo os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) a terapia farmacológica da AR engloba o uso de AINE, glicocorticoides, MMCDs, MMCDbio, MMCDsae e imunossuppressores. O manejo e escolha do tratamento irá depender da resposta do paciente após diagnóstico. Apesar do avanço terapêutico o MMCDs metotrexato ainda é a primeira escolha em monoterapia para AR, geralmente com uma ponte de glicocorticoide até atingir níveis séricos de resposta clínica. O algoritmo da figura 4 mostra o esquema a ser seguido para manejo do tratamento em AR. O MTX é iniciado em monoterapia e no caso de falha terapêutica é feita combinação dupla ou tripla com outros MMCDs como leflunomida, sulfassalazina, cloroquina e hidroxicloroquina. Os MMCDbio e MMCDsae são incluídos em caso de não resposta ou não tolerabilidade dos MMCDs, ressaltando que a troca de etapa da terapia deve obedecer o intervalo mínimo de três meses para avaliação da eficácia, salvo em intolerancia e risco de toxicidade (Brasil ,2021).

Figura 4 - Fluxo de decisão terapêutica para Artrite Reumatóide.



Fonte: Brasil, 2021

4.2. Metotrexato e seu uso em artrite reumatoide

Pesquisas realizadas por Sidney Farber, na década de 40 revelaram respostas de substâncias na leucemia em crianças, nas quais foi observado que o ácido fólico quando administrado estimulava a proliferação celular. Logo, ao utilizar uma molécula antifolato em suas pesquisas Farber observou remissão temporária da leucemia. O MTX é um medicamento anti-folato que foi utilizado por pesquisadores em 1950 devido aos avanços dos estudos de Faber na terapia oncológica, em mulheres com câncer de mama e, em 1956 no coriocarcionoma, o qual com seu uso obteve-se a diminuição de tumores e remissão da doença. Mais tarde Gubner e colaboradores pela primeira vez demonstraram o uso do MTX em doenças autoimunes como AR e psoríase (Barbisan, 2014).

Ao ser transportado para o interior das células inflamatórias na sinóvia por meio dos receptores de folato, o MTX e seu metabólito extracelular o 7-hidroxi-MTX são convertidos em seu metabólito ativo o MTX-glu que por sua vez bloqueia a Dihidrofolato Redutase (DHFR) enzima que cataliza a reação de di-hidrofolato (DHF) para tetra-hidrofolato (THF). O acúmulo de DHF e o bloqueio dessa via promovem a inibição da maturação ribonucleica, logo a diminuição da proliferação celular. Ao mesmo tempo o MXT inibe a degradação intracelular de adenosina e aumenta sua concentração liberada ao meio extracelular, por meio da inibição da via da enzima ATIC. A adenosina exerce efeitos anti-inflamatórios ao se ligar a receptores específicos (A2A e A3) que podem estar supreexpressos em células imunológicas na sinóvia em AR, como macrófagos e linfócitos. Essa ativação inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6) e reduz a atividade de neutrófilos (Zhao, Z, *et al.*, 2022).

Em AR o MTX é utilizado inicialmente em doses de 7,5-15mg por semana o qual pode ser elevado em no máximo 25mg semanalmente. O período de dois a três meses é preconizado para adaptação inicial do paciente e deve ser avaliada resposta terapêutica, efeitos adversos e toxicidade, segundo PCDT vigente (Geoffroy, M, *et al.*, 2023). O uso do MTX demanda atenção devido aos seus potenciais eventos adversos (EA), especialmente nos primeiros meses de terapia. Os principais são associados a manifestações gastrointestinais, hematológicas, hepáticas, pulmonares e dermatológicas. Os sinais e sintomas que podem ser observados são náuseas, estomatite, dor de cabeça e abdominal, mucosite, anemia, elevação das transaminases, fibrose pulmonar e renal.

(Magne, *et al.*, 2023).

Muitos desses EA estão relacionados a alta suscetibilidade do MTX em afetar células de rotatividade rápida como as da mucosa oral, intestinal e medula óssea. Além disso o MTX também é passível de estimular a zona do gatilho quimiorreceptor o que pode induzir reflexo do vômito. A maioria desses EA são bem descritos na literatura e podem ser identificados e controlados em tempo hábil, no entanto é essencial a parceria com o paciente no reconhecimento desses sinais e sintomas. Também já é descrito que gênero feminino, ansiedade e polimorfismos genéticos estão associados a maiores chances de desenvolver EA (Nalwa, H, S, *et al.*, 2023).

Como o metotrexato é um medicamento que induz à depleção de folato, torna-se com estratégia para minimizar EA o uso prescrito de ácido fólico (AF), geralmente em baixas doses semanalmente. O AF é introduzido em 5mg a 10mg por semana 24h – 48h após o uso de MTX o qual deve ser crucial evitar doses elevadas a fim de prevenir a possível antagonização da ação do metotrexato. Apesar dos EA descritos o MTX demonstra eficácia terapêutica quando prescrito e utilizado corretamente nas doses e frequências preconizadas (Fabrín, 2020).

Entretanto a não adesão, ou seja a não correspondência ao recomendado pelo profissional de saúde, ao tratamento com metotrexato é preocupante, principalmente no início do tratamento e devido ao desconhecimento dos EA e a negligência no uso de AF. O cenário descrito é que um terço de pacientes são não aderentes ao tratamento, o que pode culminar em níveis altos de dor, depressão, fadiga e afetar diretamente a qualidade de vida dos pacientes (Geoffroy, M, *et al.*, 2023).

4.3. Questionários em saúde e estratégias educativas

A avaliação da adesão é fundamental para a implementação de estratégias eficazes de intervenção. A adaptação e validação de questionários universais para medir a adesão ao tratamento têm sido realizadas, permitindo não só medir o grau de adesão dos pacientes, mas também compreender as causas da baixa adesão. Esses instrumentos são fundamentais para que os profissionais de saúde possam implementar intervenções mais direcionadas e eficazes (Sharma, H, *et al.*, 2022).

Um questionário em saúde é um instrumento de pesquisa composto uma sequência de perguntas lógicas acerca de variáveis que posteriormente serão medidas e analisadas. A construção de um questionário deve levar em consideração o objetivo a ser

alçaado naquele público alvo seguido da escolha das variáveis, forma de expressar e estruturar as questões e pré-teste do questionário anteriormente ao início da pesquisa. A aplicação do questionário ao participante pode ser por meio de entrevista onde o pesquisador lê a pergunta e solicita a resposta ou por meio de autoaplicação onde o próprio entrevistado segue sem auxílio do pesquisador. Esse tipo de instrumento de pesquisa trás vantagens como baixo investimento de tempo e recursos financeiros, padronização de coleta e análise estatística possibilitando a combinação de fenômenos estudados (De Sousa, B, J, E, *et al.*, 2023).

Um leque de questionários vem sendo utilizados a fim de identificar pontos de intervenções, tais como intervenções educacionais. Um estudo apontou alguns fatores que determinam o autocuidado e a autogestão de pacientes com AR, entre eles estão a boa confiança entre o profissional de saúde e o paciente, como também a educação em saúde foi apontada como fator para aumentar o conhecimento e a autogestão (Ribeiro, *et al.*, 2020).

Dentre os aspectos relacionados aos medicamentos que podem afetar a adesão estão a dificuldade de interpretação de bulas de medicamentos e o desconhecimento sobre reações adversas, fatores que podem culminar em interrupção pelo próprio paciente e dificuldade em tirar dúvidas no momento das consultas. Muitos pacientes relatam receio em procurar informações sobre a AR em meios eletrônicos e expressam preferencia por informações escrito sobre a doença, de forma mais visual e direta para uma melhor compreensão. Já é relatado que estratégias como diário de sintomas, e explicações simples sobre a doença podem ajudar na melhor adesão ao MTX (Otón, 2022).

A educação em saúde são estratégias que tem por objetivo promover a autonomia da população em geral no cuidado de sua própria saúde e dos indivíduos pertencentes ao convívio diário as quais devem ser compatíveis com a culturas da população alvo afim de estabelecer uma real conexão. Estratégias como tabelas, pictogramas, demonstrações do uso de aparelhos, carta de alta, diários do paciente, folders e cartilhas se constituem como exemplos de instrumentos práticos utilizados. Considerando as práticas farmacêuticas a educação em saúde se enquadra como um dos serviços farmacêuticos, que evidencia objetivos como: mudança positivas no estilo de vida, alcance da alta adesão ao tratamento e conhecimento sobre condições de saúde, além do uso e descarte adequado de medicamentos (De Farmácia, C, F, 2016).

A educação em saúde no âmbito da AR busca beneficiar a auto eficácia, ou seja, a crença do indivíduo em atingir os objetivos com o tratamento, onde educação

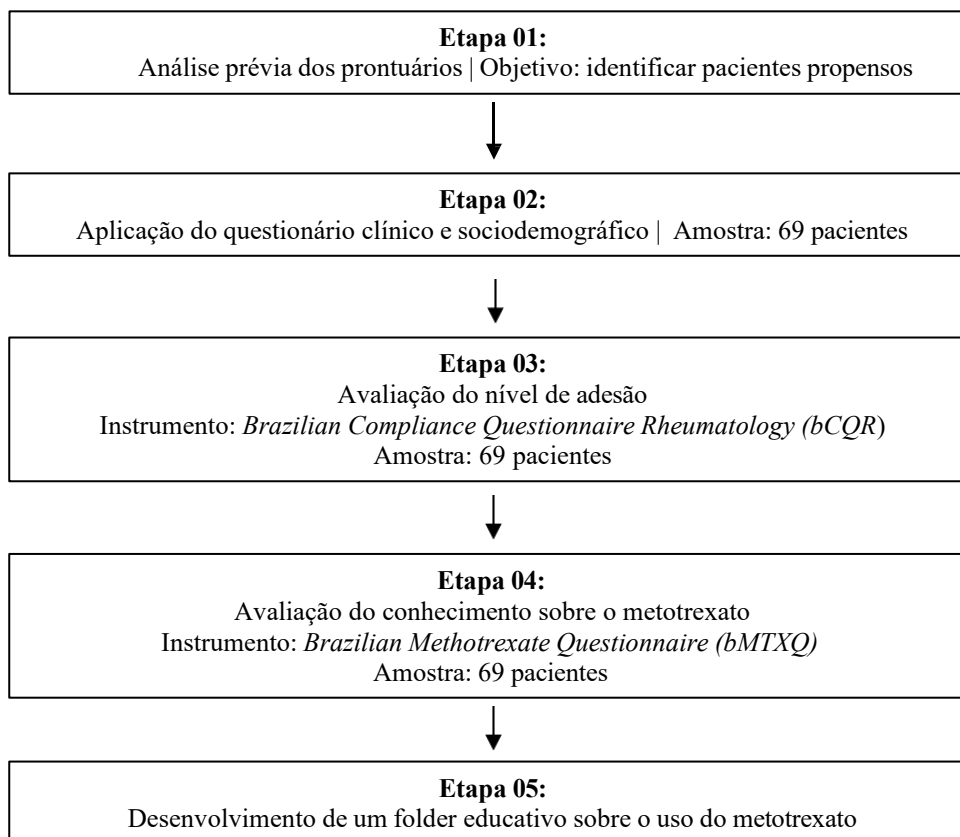
em saúde está diretamente ligada ao conhecimento sobre condição tratada (Zhao, Shangping, Chen, Hong, 2019). As intervenções educacionais em saúde desenvolvem novos comportamentos positivos ao paciente uma vez que reduzem certezas equivocadas pré-estabelecidas e ampliam o leque de possibilidades para o controle das doenças crônicas, em principal. Resultados como elevação do otimismo, esperança, autogestão, recuperação emocional, redução do isolamento social podem ser alcançados com a educação em saúde (Vieira, A, S, *et al.*, 2022).

5. METODOLOGIA

5.1. Desenho e etapas do estudo

Trata-se de um estudo transversal, do tipo analítico, de dados primários e abordagem prospectiva. O fluxograma 01 mostra as etapas da pesquisa na qual, primeiramente, foram analisados, os prontuários para busca de pacientes propensos a participar do estudo, seguido da segunda etapa que consiste na aplicação do questionário clínico e sociodemográfico no local da pesquisa. A terceira etapa foi composta de avaliação do nível de adesão por meio da utilização do instrumento *Brazilian Compliance Questionnaire Rheumatology (bCQR)*, seguido, diretamente, da avaliação do conhecimento sobre o metotrexato, através do uso da versão brasileira do *Methotrexate Questionnaire (bMTXQ)* que compõe a quarta fase do estudo. Por sua vez, na quinta etapa, foi desenvolvido um folder educativo sobre o uso do metotrexato.

Fluxograma 01: Etapas do Estudo.



Fonte: autoria própria.

5.2. Local do estudo

A realização da pesquisa teve como local de estudo o Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) localizado em Fortaleza, CE de referência em serviços hospitalares de alta complexidade. O HUWC está vinculado com a Universidade Federal do Ceará (UFC), realizando projetos de ensino, pesquisa e extensão, tornando-o cenário de prática para formação técnica e científica de graduandos e pós-graduandos. Mais especificamente, a pesquisa foi realizada no ambulatório de reumatologia da policlínica do HUWC.

5.3. Participantes e amostragem

A amostra foi calculada considerando o principal teste estatístico a ser utilizado, o teste da correlação de Pearson, utilizando a ferramenta desenvolvida pela Universidade de São Paulo (USP), o qual foi obtida amostra de 26 pacientes. No entanto foi considerado, para corroborar a amostra, o cálculo estatístico considerando a população cadastrada de 371 pacientes em uso do medicamento metotrexato com diagnóstico de AR, e a estimativa de 64 pacientes atendidos mensalmente, com isso obteve-se a amostra de 45 pacientes.

- $n = [N \cdot p \cdot q \cdot (Z^2)] / [(N-1) \cdot (E^2) + p \cdot q \cdot (Z^2)]$

- Sendo:

- $N = 371; p = 64 / 371 = 0,17; q = p-1 = 0,83; Z = 0,95; E = 0,05.$

A população alvo do estudo foi composta por pacientes atendidos no ambulatório local do estudo. Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão previamente selecionados por análise dos prontuários, foram convidados a participar voluntariamente ao estudo no momento anterior a sua consulta com reumatologista.

- Os critérios de inclusão foram:
 - Paciente com diagnóstico de artrite reumatoide;
 - Paciente em uso do metotrexato em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos modificadores do curso da doença;
 - Paciente maior de 18 anos de idade;
 - Paciente com boa compreensão, entendimento das perguntas e verbalização das respostas;
- Os critérios de exclusão foram:
 - Paciente que utilizam o MTX para outra doença reumática que não seja a

- artrite reumatoide;
- Uso de MTX por via intravenosa.

5.4. Coleta dos dados

5.4.1. Coleta dos dados clínico e sociodemográficos

Os participantes foram abordados no ambulatório local do estudo no momento de espera para consulta com reumatologista e convidados a participar voluntariamente através de entrevista estruturada utilizando uma ficha elaborada para o estudo (Apêndice A). Os dados foram também complementados através da análise dos prontuários da instituição. Os dados coletados foram: idade; gênero; escolaridade, hábitos de vida (consumo de álcool e fumo) medicamentos em uso, comorbidades, tempo desde o diagnóstico de artrite reumatoide, tempo uso metotrexato, dose em uso do metotrexato em mg/semana.

5.4.2. Avaliação da adesão ao tratamento da artrite reumatoide

Para essa etapa da pesquisa foi utilizado a versão brasileira validada do *Compliance Questionnaire Rheumatology (bCQR)*. O questionário é composto por itens de propriedades psicométricas a respeito do comportamento dos pacientes frente ao uso dos medicamentos antirreumáticos, focando na identificação e avaliação da adesão ou não adesão ao tratamento. A adaptação transcultural, validação estrutural e confiabilidade do instrumento foi realizado para a língua portuguesa e adaptado para o cenário brasileiro, o que possibilitou a utilização do instrumento com sua devida fidedignidade ao questionário original prezando por sua clareza e compreensão por parte dos pacientes (Oliveira, B, E *et al.*, 2024).

O *Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR)* é um questionário que busca medir o nível de adesão na terapia da AR, composto por 19 itens de adequada confiabilidade e consistência, mostrou uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 67%. O instrumento engloba perguntas sobre os hábitos e comportamentos dos pacientes frente a doença e é composto por respostas na escala Likert com escala de 1 a 4. O CQR é bem aceito e confiável na detecção de prováveis dificuldades e barreiras no regime terapêutico que afetam a adesão medicamentosa na AR (De Klerk, Erik *et al.*, 2003). O CQR vem sendo utilizado e validado em diversos países, o qual passou por sua

adaptação transcultural e linguística para o cenário brasileiro tornando-o fidedigno para aplicação e utilização na população referida, de forma confiável e compreensível (Oliveira, B, E *et al.*, 2024)..

Para cada pergunta há uma escala de pontuação de 1 a 4 do tipo escala de likert em que 1. Não concordo de forma alguma; 2. Não concordo; 3. Concordo; e 4. Concordo muito. Cada número da escala corresponde a pontuação do paciente ao item, que será posteriormente somado, no entanto, o instrumento possui 4 perguntas de cunho negativos, sendo elas as perguntas: 4, 8, 9, 11, 12 e 19, na qual será necessária a recodificação das pontuações para 4 = 1, 3 = 2, 2 = 3, 1 = 4 para os referidos itens acima. Dessa forma, para se obter a pontuação do questionário é feita a somatória total dos valores de acordo com a escala de resposta, subtraindo 19 e dividindo por 0,57. Logo, será obtido um valor de 0 a 100 em que quanto mais próximo de 100 maior adesão e quanto mais próximo de 0 menor adesão. A escala de adesão foi classificada para se configurar variável contínua (0-100) e dicotômica (<80 ou > 80%), onde pontuação abaixo de 80 foram consideradas adesão insatisfatória e pontuação acima ou igual a 80 adesão satisfatória (Hromadkova, Lucie; SOUKUP, Tomas; VLCEK, Jiri., 2015; Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Sukprasert, N. et al., 2021).

5.4.3. Avaliação do conhecimento sobre o metotrexato

Para essa etapa foi utilizado um questionário a fim de avaliar o conhecimento dos pacientes sobre o medicamento amplamente utilizado na AR, o metotrexato. O instrumento é composto por 20 questões a respeito do medicamento, incluindo aspectos sobre dose, horário, interações com outras substâncias como terapia conjunta com ácido fólico, uso de álcool e antibióticos, além de informações sobre efeitos colaterais e hábitos de vida, no qual a pontuação final informa o nível geral de conhecimento sobre o metotrexato (Fayet, 2016).

O questionário passou por sua adaptação transcultural, e tradução para o cenário brasileiro tornando-o sua confiabilidade para utilização nessa população, e na língua portuguesa, obtendo a versão brasileira do *Methotrexate Questionnaire (bMTXQ)* a qual foi utilizada (Carlos, J, O, 2022). O formulário é composto por 20 questões, em que se atribui a pontuação 1 quando acertar e 0 quando errar ou não souber (Anexo B). Cada item foi considerado um item isolado totalizando assim 35 itens no questionário. As pontuações serão somadas a fim de chegara uma pontuação geral do conhecimento

(Carlos, J, O, 2022).

Algumas respostas as perguntas são ditas como essenciais para o conhecimento do paciente sobre o metotrexato sendo elas: 4. tomada semanal, 18. dosagem máxima permitida, 9. risco hematológico e 6. risco pulmonar, 10. necessidade de métodos contraceptivos, 15. frequência de exames e 17. interação com trimetoprima. Foi-se convencionado a dicotomia dos resultados em: acerto das questões essenciais e não acerto das questões essenciais a fim de obter melhor visualização e discussão dos resultados.

5.5. Descrição das variáveis

- Variáveis categóricas: sexo; idade; comorbidade; escolaridade; ocupação; presença de cuidador; consumo de álcool; tabagismo; histórico familiar de AR.
- Variáveis numéricas: tempo de diagnóstico; tempo de uso do metotrexato; nível de adesão ao tratamento da AR; nível de conhecimento sobre o MTX.

5.6. Desenvolvimento de um folder sobre o metotrexato

Para esta etapa serão utilizados os achados obtidos a partir das análises e correlações observadas, principalmente, dos resultados do formulário referente ao conhecimento acerca do metotrexato (questionário *bMTXQ*), bem como sobre as características de adesão dos pacientes ao tratamento em si, a partir do questionário *bCQR*. Assim, conforme o *bMTXQ*, as perguntas com maiores frequências de resposta “falso” ou “não sei” serão norteadoras para a construção do folder informativo, buscando responder à pergunta: quais orientações sobre o metotrexato são relevantes aos pacientes durante o tratamento da AR?

Após a análise descrita, será seguida de uma pesquisa na literatura para utilização na construção do folder. Em seguida, o conteúdo será composto por elementos de texto, ilustrações, imagens, ícones e diagramações com o objetivo de tornar a linguagem mais acessível, e o conteúdo mais visual e compreensível para a população. O material será desenvolvido através da plataforma de produção de conteúdo Canva, disponível abertamente para uso no endereço: <https://www.canva.com/>.

5.7. Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 20.0 as variáveis contínuas foram apresentadas em média, desvio padrão, ou mediana, e frequências. Para as variáveis categóricas serão realizadas análises bivariadas e multivariadas.

Para todos os paciente foi analisada a correlação existente entre a pontuação adquirida na adesão, e a pontuação do conhecimento sobre o metotrexato. Para esta análise, os dados foram pré-tratados, sendo retirados dos instrumentos de coleta, e plotados em um banco no programa Microsoft Excel, versão 2007, para posterior utilização na análise estatística da pesquisa.

Para apresentação da correlação, foi utilizado o teste de Pearson utilizando variáveis numéricas de uma mesma unidade amostral, a fim avaliar o coeficiente de correlação (valor de r) entre as variáveis: pontuação da adesão e pontuação do conhecimento. Valores de r negativos indicam que variáveis são inversamente proporcionais e valores de r positivos indicam que variáveis são diretamente proporcionais, onde valores variam de -1 a +1 no qual valores mais próximos dos extremos indicam forte correlação. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos para o estudo.

Para a exposição dos resultados, serão utilizadas tabelas e gráficos, com o objetivo de otimizar a visualização. Os resultados serão descritos e, posteriormente, discutidos de acordo com a literatura existente e o cenário em questão.

5.8. Aspectos Éticos

A realização da coleta de dados para a pesquisa somente teve início após aprovação no comitê de ética em pesquisa, da Universidade Federal do Ceará (CEP-UFC), obedecendo a Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Foram explicados, aos participantes os objetivos do estudo, a relevância da sua participação, e o caráter confidencial das informações, sendo solicitada a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes das atividades de pesquisa do estudo. O projeto foi aprovado sob número de CAAE: 77124223.9.0000.5054 e parecer 6.709.002.

6. RESULTADOS

6.1. Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes

Foram entrevistados ao todo 75 pacientes, porém em cinco casos não foi possível finalizar o questionário por intercorrências como desistência por parte do paciente ou prioridade pela consulta médica a qual o paciente estava aguardando. Constatou-se também durante a análise dos dados que um paciente tratava de artrite reumatoide juvenil, sendo assim excluído do estudo. Logo, a amostra total foi composta por 69 pacientes.

A Tabela 01 informa o perfil sociodemográfico dos pacientes. Os resultados mostram uma média de idade de 55,11 anos, com mínima de 23 e máxima de 78 anos. Ao analisar as faixas etárias foi visto que grande parte dos pacientes estavam na faixa de 53-62 anos com 42,03% (29), seguida de 43-52 anos com 17,39% (12). No que diz respeito ao sexo, obteve-se 95,65% (66) pacientes do sexo feminino e apenas 5,78% 3 (3) masculino. Segundo a classificação de tempo de diagnóstico de AR maior parte dos pacientes se enquadraram em dez anos ou mais de diagnóstico com 49,28% (34), e a menor parte estava na faixa de um ano ou menos com apenas 4,35% (3) pacientes. Foi questionado ainda sobre o histórico familiar que mostra 65,22% (45) pacientes possuía familiar com diagnóstico de AR, como mostra a Tabela 01.

A necessidade de cuidador também é um aspecto importante para análise do perfil de pacientes com AR, nesse estudo obteve-se 40,57% (28) pacientes necessitando de cuidados para atividades do dia a dia e 56,52% (39) relataram não necessitar de cuidados de terceiros. A respeito do estilo de vida, ao ser explorado tabagismo, etilismo e exercício físico obteve-se um perfil majoritário de pacientes não alcoólatras e não fumantes com 88,41% (61) e 82,61% (57) casos respectivamente. No entanto, ainda há uma parcela de 5,80% (quatro) usuários de bebida alcoólica, 10,14% (sete) de fumantes e 1,45% (um) de ex-tabagista.

Tabela 01 - Perfil sociodemográfico dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variáveis	Total (n=69)	% do total
Idade		
23-32	3	4,35
33-42	2	2,90
43-52	12	17,39
53-62	29	42,03
63-72	9	13,04
73-82	1	1,45
Gênero		

Feminino	66	95,65
Masculino	3	4,35
Tempo de diagnóstico de AR		
10 anos ou mais	34	49,28
5 – 10 anos	23	33,33
1 – 5 anos	10	14,49
1 ano ou menos	3	4,35
Histórico familiar de AR		
Sim	45	65,22
Não	25	36,23
Necessidade de cuidador		
Não	39	56,52
Sim	28	40,58
Uso de Alcool		
Não	61	88,41
Sim	4	5,80
Tabagismo		
Não	57	82,61
Sim	7	10,14
Ex-tabagista	1	1,45
Exercício Físico		
Não	37	53,62
Sim	29	42,03
Escolaridade		
Ignorado	9	19,15
Nenhum	1	2,13
Fund. Incompleto	7	14,89
Fund. Completo	12	25,53
Méd. Incompleto	1	2,13
Méd. Completo	16	34,04
Superior	1	2,13

Fonte: Autoria própria, 2025.

É possível observar na Tabela 02, a comorbidade mais frequente foi Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) com 53,23% (33) pacientes, seguido de 30,56% (19) casos de *Diabetes Mellitus* (DM) e 20,97% (13) de pacientes com dislipidemias (DLP).

Tabela 02 - Perfil de comorbidades dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Comorbidades	n = 69	% do total
Sim	46	66,67
Hipertensão Arterial Sistêmica	33	47,83
Diabetes Mellitus	19	27,54
Dislipidemias	13	18,84
Doenças Cardíacas	5	7,25
Hipotireoidismo	3	4,35
Lúpus Eritrematoso Sistêmico	3	4,35
Glaucoma	2	2,90

Psoríase	1	1,45
Von Willebrand	1	1,45
Não	15	21,74
Indefinido/Não relatado	8	11,59

Fonte: Autoria própria, 2025.

6.2. Perfil farmacoterapêutico dos pacientes

A análise descritiva da terapia medicamentosa em uso para a AR mostrou uso de corticoides, AINES, MMCD sintéticos e MMCD biológicos. Dos pacientes, 14 utilizavam monoterapia com metotrexato, e em oito deles havia combinação com corticoide. Através da Tabela 03 é possível visualizar o perfil medicamentoso para AR dos pacientes no qual todos os pacientes fazem uso do metotrexato oral, fato confirmado em prontuário e/ou verbalmente com o paciente pois consistia no principal critério de inclusão do estudo. Em média a dose de MTX entre os pacientes foi 15,5mg (7,5-20mg/semana). Para as demais condições de saúde pode-se perceber as classes de medicamentos mais utilizados onde a maioria dos pacientes utilizavam anti-hipertensivos com 44,74% (24 pacientes), seguido de redutores de colesterol com 39,47% (15 pacientes).

Tabela 03 - Perfil farmacoterapêutico dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Medicamentos em uso para AR	n = 38	% do total
MTX em monoterapia	14	36,84
MTX + MMCD biológico	9	23,68
Adalimumabe	4	10,53
Golimumabe	2	5,26
Tocilizumabe	1	2,63
Certolizumabe	1	2,63
Baracitinibe	1	2,63
Tofacitinibe	1	2,63
MTX + MMCD sintético	7	18,42
MTX + Leflunomida	7	18,42
MTX + MMCD sintético + MMCD biológico	0	0,00
MTX + Corticoides	8	21,05
Predinisona	8	21,05
MMCDs + Ácido Fólico	30	78,95
Demais medicamentos em uso		
Anti-hipertensivos	17	44,74
Estatinas/redutores de colesterol	15	39,47
Vitaminas	14	36,84
Antidiabéticos oral	6	15,79
Antidepressivos	5	13,16
Anticonvulsivantes	5	13,16

Inibidores Bomba de Próton	4	10,53
Analgésico	4	10,53
Recuperadores ósseo	3	7,89
Hormônio tireoidiano	2	5,26
Insulina	1	2,63

Fonte: autoria própria.

6.3. Avaliação da adesão ao tratamento para artrite reumatoide e do conhecimento sobre metotrexato.

Para melhor visualização dos resultados a Quadro 01 abaixo mostra os resultados obtivos após a sistematização das respostas do instrumento de avaliação da adesão versão brasileira do '*Compliance Questionnaire Rheumatology*' – *bCQR*.

Quadro 01 - Porcentagem de respostas do instrumento *bCQR* dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025

Pergunta	Não concordo de forma alguma	Não concordo	Concordo	Concordo muito.
1. Se o reumatologista me diz para tomar os medicamentos, eu tomo.	1 (1,45%)	1 (1,45%)	4 (5,80%)	63 (31,30%)
2. Eu tomo os meus medicamentos antirreumáticos, pois assim tenho menos problemas.	0 (0%)	2 (2,90%)	13 (18,84%)	54 (78,26%)
3. Eu definitivamente não me atrevo a me esquecer dos meus medicamentos antirreumáticos.	8 (11,59%)	11 (15,94%)	24 (34,78%)	26 (37,68%)
4. Se eu puder ajudar a mim mesmo com terapias alternativas, prefiro isso ao que o meu reumatologista prescreve.	29 (42,03%)	14 (20,29%)	4 (5,80%)	22 (31,88%)
5. Meus medicamentos ficam sempre guardados no mesmo local e é por isso que eu não me esqueço deles.	2 (2,90%)	1 (1,45%)	1 (1,45%)	65 (94,20%)
6. Eu tomo os meus medicamentos, porque tenho total confiança no meu reumatologista.	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,90%)	67 (94,10%)

7. O motivo mais importante para tomar meus medicamentos antirreumáticos é que, ainda, posso fazer o que quero.	0 (0%)	1 (1,45%)	4 (4,80%)	64 (92,75%)
8. Eu não gosto de tomar medicamentos. Se puder não os tomar, eu não tomarei.	27 (39,13%)	15 (21,74%)	5 (7,25%)	22 (31,88%)
9. Quando estou de férias, às vezes, acontece de não tomar meus medicamentos.	5 (7,25%)	11 (15,94%)	1 (1,45%)	52 (75,36%)
10. Eu tomo meus medicamentos antirreumáticos, senão, de que adianta consultar um reumatologista?	10 (14,49%)	1 (1,45%)	2 (2,90%)	55 (79,71%)
11. Eu não espero milagres dos meus medicamentos antirreumáticos.	27 (39,13%)	5 (7,25%)	6 (8,70%)	31 (44,93%)
12. Se você não aguenta os medicamentos, pode dizer: “jogue fora, não importa o que aconteça”.	9 (13,04%)	1 (1,45%)	1 (1,45%)	58 (84,06%)
13. Se eu não tomar meus medicamentos antirreumáticos regularmente, a inflamação volta.	1 (1,45%)	0 (0%)	0 (0%)	68 (98,65%)
14. Se eu não tomar meus medicamentos antirreumáticos, meu corpo me avisa.	0 (0%)	1 (1,45%)	2 (2,90%)	66 (95,65%)
15. Minha saúde está acima de tudo e, se eu tiver que tomar medicamentos para ficar bem, eu tomarei.	1 (1,45%)	0 (0%)	1 (1,45%)	67 (97,10%)
16. Eu uso um organizador de comprimidos para minha medicação.	33 (47,83%)	1 (1,45%)	3 (4,35%)	32 (46,38%)
17. O que o médico me diz, eu presto atenção.	1 (1,45%)	1 (1,45%)	3 (4,35%)	64 (92,75%)
18. Se eu não tomo os meus medicamentos antirreumáticos, tenho mais queixas.	2 (2,90%)	1 (1,45%)	4 (5,80%)	62 (89,86%)
19. Acontece de vez em quando, eu saio no fim de semana e então não tomo os meus medicamentos.	9 (13,04%)	7 (10,14%)	4 (5,80%)	49 (71,01%)

Fonte: autoria própria, 2025.

A Tabela 04 mostra que a avaliação da adesão a qual poderia gerar pontuação de 0 -100 foi encontrada pontuação mínima de 61,40 e máxima de 94,74 com uma média de 81,36. No que diz respeito ao conhecimento a respeito do MTX os dados mostram pontuação mínima de 6 pontos e máxima de 18, gerando uma média de 11,42 pontos.

Tabela 04 - Análise descritiva numéricas das variáveis adesão e conhecimento dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variável	n	Mínimo	Máximo	Média (DP)
Adesão	69	61,40	94,74	81,36 (8,26)
Conhecimento sobre MTX	69	6	18	11,42 (2,54)

Nota: Adesão 0 - 100; conhecimento 0 - 20. Instrumento de avaliação da adesão: *Versão Brasileira Do 'Compliance Questionnaire Rheumatology' - bCQR*. Instrumento de avaliação do conhecimento sobre MTX: *Versão Brasileira Do Methotrexate Questionnaire (bMTXQ)*
Fonte: autoria própria, 2025.

A Tabela 05 mostra os resultados da análise categóricas da adesão a farmacoterapia e do conhecimento sobre o metotrexato. Obteve-se um número de pacientes com adesão satisfatória de 62,3% (43) e de adesão insatisfatória de 37,7% (26). Ao analisar os resultados foi evidenciado que 81,16% (56) dos participantes não acertaram todas as questões essenciais ao conhecimento em detrimento aos 18,84% (13) dos pacientes acertaram todas as questões essenciais.

Tabela 05 - Análise descritiva categóricas das variáveis adesão e conhecimento dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variável	n = 69	% do total
Adesão		
Satisfatória	43	62,3%
Insatisfatória	26	37,7%
Conhecimento sobre MTX		
Acerto questões essenciais	13	18,84%
Não acerto questões essenciais	56	81,16%

Nota: adesão satisfatória > 80, adesão insatisfatória <80. Instrumento de avaliação da adesão: *Versão Brasileira Do 'Compliance Questionnaire Rheumatology' - bCQR*. Instrumento de avaliação do conhecimento sobre MTX: *Versão Brasileira Do Methotrexate Questionnaire (bMTXQ)*
Fonte: autoria própria, 2025.

Antes de prosseguir com os resultados, foi realizado o teste de normalidade das variáveis (teste de Shapiro Wilk). As variáveis idade e conhecimento (numérica) ficaram dentro da normalidade. Para as variáveis: sexo, adesão, tempo de AR, tempo de uso do MTX, dose no MTX, cuidador, histórico de AR, tabagismo, uso de álcool, exercício físico, uso de MMCD

biológico, 2 ou mais comorbidades e conhecimento (categórica), no entanto, os dados mostraram afastar-se da normalidade. O teste de normalidade, descrito na Tabela 06 nos leva a escolha dos testes de maior confiabilidade o quais são informados abaixo de cada tabela referente na exposição dos resultados.

Tabela 06 - Teste de normalidade das variáveis a serem estudadas, Fortaleza, 2025.

Variáveis	Shapiro-Wilk		
	Estatística	gl	p
Sexo	0,215	65	0,000
Idade	0,975	65	0,222
Tempo de AR	0,782	65	0,000
Tempo de uso do MTX	0,855	65	0,000
Dose do MTX	0,777	65	0,000
Cuidador	0,626	65	0,000
Histórico	0,597	65	0,000
Álcool	0,215	65	0,000
Tabagismo	0,358	65	0,000
Exercício Físico	0,622	65	0,000
Uso de MMCD biológico	0,453	65	0,000
2 ou mais comorbidades	0,626	65	0,000
Adesão (numérica)	0,961	65	0,037
Adesão (categórica)	0,614	69	0,000
Conhecimento (numérica)	0,977	69	0,244
Conhecimento (categórica)	0,477	69	0,000

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk

Fonte: Autoria própria, 2025.

A Quadro 02 mostra a porcentagem de acertos, erros e não sei referente a respostas dos participantes para o *bMTXQ*. De antemão, é importante ressaltar que das perguntas essenciais, as quais estão marcadas com o símbolo asterisco (*), as que tiveram menor porcentagem de acertos foram: interação com trimetoprima (23,99% de acerto), risco hematológico (28,99% de acerto), e dosagem máxima semanal (44,93% de acerto).

Quadro 02 - Porcentagem de acertos, erros e não sei provenientes da aplicação do instrumento da versão brasileira do *Methotrexate Questionnaire*. Fortaleza, 2025.

Pergunta	Acertos (%)	Erros (%)	Não sei (NS) (%)	Erros + NS (%)
1. Que tipo de medicamento é o metotrexato?	27 (39,13)	29 (42,0)	13 (18,84)	42 (60,87)
2. Quanto tempo leva para o metotrexato fazer efeito?	26 (37,68)	34 (49,28)	9 (13,04)	43 (62,32)
3. O metotrexato deve ser	50 (72,46)	9 (13,04)	10 (14,49)	19 (27,54)

suspenso assim que os sintomas da artrite reumatoide desaparecerem?				
4. *O metotrexato deve ser tomado?	65 (94,20)	3 (4,35)	1(1,45)	4 (5,80)
5. *O paciente pode ajustar por conta própria dose de metotrexato de acordo com a intensidade da dor?	61 (88,41)	8 (11,59)	0 (0,00)	8 (11,59)
6. *O metotrexato raramente pode causar problemas respiratórios?	48 (69,57)	9 (13,04)	12 (17,39)	21 (30,43)
7. O metotrexato aumenta o risco de câncer?	30 (43,48)	6 (8,70)	33 (47,83)	39 (56,52)
8. O metotrexato aumenta o risco de infarto do miocárdio?	37 (53,62)	8 (11,59)	24 (34,78)	32 (46,38)
9. * O metotrexato pode causar redução no número de hemácias, glóbulos brancos e plaquetas, o que pode ocasionar consequências graves?	20 (28,99)	35 (50,72)	14 (20,29)	49 (71,01)
10. * Mulheres e homens em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o uso do metotrexato?	40 (57,97)	11 (15,94)	18 (26,09)	29 (42,03)
11. Pacientes em uso de metotrexato não devem receber vacinas contra tétano, gripe ou pneumococo?	34 (49,28)	29 (42,03)	6 (8,70)	35 (50,72)
12. O metotrexato deve ser suspenso pelo menos dois meses antes de um procedimento cirúrgico?	43 (62,32)	6 (8,70)	20 (28,99)	26 (37,68)
13. O metotrexato é contraindicado para pacientes submetidos a extrações dentárias?	47 (68,12)	6 (8,70)	16 (23,19)	22 (31,88)
14. O metotrexato requer tratamento para evitar úlceras estomacais?	33 (47,83)	13 (18,84)	16 (23,19)	29 (42,03)
15. *Com que frequência exames de sangue devem ser realizados ao tomar uma dose estável demetotrexato?	55 (79,71)	13 (18,84)	1 (1,45)	14 (20,29)
16. Durante o uso do metotrexato o consumo de álcool deve ser reduzido?	58 (84,06)	5 (7,25)	6 (8,70)	11 (15,94)
17. *Durante o uso de metotrexato, a associação sulfametoxazol + trimetoprima, um	16 (23,19)	15 (21,74)	38 (55,07)	53 (76,81)

antimicrobiano, é contraindicado?				
18. *A dose de metotrexato não deve ultrapassar 25 mg por semana?	31 (44,93)	10 (14,49)	28 (40,58)	38 (55,07)
19. Antibióticos não devem ser tomados durante o tratamento com metotrexato?	26 (37,68)	22 (31,88)	21 (30,43)	43 (62,32)
20. Além do metotrexato, meu médico prescreveu ácido fólico para mim?	40 (57,97)	9 (13,04)	20 (28,99)	29 (42,03)

*perguntas de respostas essenciais ao conhecimento.

Fonte: autoria própria, 2025.

Para análise do *bMTXQ* os resultados foram divididos em tres blocos apresentados na Quadro 03.

Quadro 03 - Divisão dos blocos de análise da versão brasileira do *Methotrexate Questionnaire*. Fortaleza, 2025.

Bloco	Questões (Q)
Modo de ação, administração e interações.	Q1: que tipo de medicamento é o metotrexato; Q2: quanto tempo leva o metotrexato para fazer efeito; Q3: suspensão do MTX em caso de desaparecimento dos sintomas; Q4: frequência de tomada do medicamento; Q17: contraindicação com trimetoprima e; Q18: dose máxima.
Toxicidade e monitoramento do tratamento.	Q6: problemas respiratórios; Q7: risco de infarto do miocárdio; Q8: risco de câncer; Q9: risco hematológico; Q14: evitar úlceras estomacais; Q15: frequência dos exames laboratoriais e; Q20: importância do ácido fólico.
Impactos do MTX no estilo de vida.	Q10: importância da contracepção; Q11: permissão de vacinas; Q12: suspensão em procedimentos cirúrgicos; Q13: suspensão em extrações dentárias; Q16: importância da redução do uso de álcool.

Fonte: autoria própria, 2025.

No primeiro bloco, evidenciou-se que 60,87% (42) dos participantes não sabiam ou erraram a questão relacionada ao mecanismo de defesa do MTX onde muitos responderam se tratar de um anti-inflamatório. A maioria, 62,32% (43), também errou ou não sabia que o metotrexato demorava algumas semanas para fazer efeito, onde muitos acreditavam demorar apenas alguns dias. Muitos pacientes em 76,8% (53) não sabiam que havia contraindicação de trimetoprima. Em contrapartida, 72,46% (50) dos participantes sabiam que não poderia suspender o tratamento quando os sintomas desaparecerem, 94,20% (65) sabiam que deveria ser tomado uma vez por semana e 88,41% (61) sabiam que a dose do MTX não deveria ser ajustada por conta própria de acordo com a dor.

A respeito da toxicidade os resultados mostraram pontuações bastante dispersas sem extremos, o que pode evidenciar uma população confusa nesse aspecto. Dos participantes, 69,57% (48) acertaram o questionamento sobre problemas respiratórios, 53,62% (37) acertaram

sobre o não risco de infarto no miocárdio, 47,83% (33) sabiam do não risco de úlceras estomacais. Em contrapartida 56,52% (39) e 71,01% (49) erraram ou não sabiam sobre o não risco de câncer e o risco hematológico respectivamente. É importante salientar acerca do risco hematológico que é uma pergunta essencial ao conhecimento. A respeito da frequência de exames laboratoriais 79,71% (55) sabiam a frequência correta de exames e 57,97% (40) sabiam que o ácido fólico era importante para diminuir a toxicidade do MTX.

Em relação ao impacto na vida dos pacientes no seu dia a dia 57,97% (40) sabiam que a contracepção é importante. No entanto evidencia-se uma porcentagem considerável de 42,03% (29) que necessitam dessa informação. Uma porcentagem próxima foi encontrada na resposta a respeito de vacinas, onde 49,28% (34) pacientes sabiam da permissão de vacinas como tétano, gripe e ou pneumococo. Dos participantes, 84,06% (58) sabiam que álcool deve ser reduzido quando em uso concomitante ao MTX.

É possível visualizar através da Tabela 07 as associações entre conhecimento essencial sobre o MTX e demais variáveis categóricas e numéricas. A variável sexo pode ter sofrido influência devido a pequena quantidade de indivíduos do gênero masculino em nossa amostra. Não foram encontradas associações significativas entre o conhecimento essencial sobre MTX e as variáveis sexo, tempo de AR, tempo de uso do MTX, histórico de AR, histórico familiar de AR, etilismo, tabagismo, prática de exercício físico, uso de MMCS biológico, presença de duas ou mais comorbidades e escolaridade.

Para as variáveis presença de cuidador e classificação da adesão foram encontradas diferença significativas quando associadas ao acerto de questões essenciais. Ao analisar dentre os pacientes que acertaram as questões essenciais 69,2% (nove) tinham cuidador e 30,8% (quatro) não tinham presença de cuidador na rotina com AR. Por outro lado, dos pacientes que não acertam todas as perguntas essenciais 35,7% (20) tinham cuidador enquanto que 64,3% (36) não possuíam cuidador ($p=0,027$).

Tabela 07 – Associação entre variáveis estudadas e o conhecimento essencial sobre metotrexato dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variável	Grupo 1: Acerto das questões essenciais (n=13)			Grupo 2: Não acerto das questões essenciais (n=56)			gl	X ²	p
	n	% do grupo 1	% do total	n	% do grupo 2	% do total			
Genero									
Feminino	12	92,3%	17,4%	54	96,4%	78,3%	1	0,43	0,512
Masculino	1	7,7%	1,4%	2	3,6%	2,9%			
Tempo de AR									
Menos de 1 ano	0	0%	0%	2	3,6%	2,9%	3	0,62	0,893

1 – 5 anos	2	15,4%	2,9%	8	14,5%	11,8%				
5 – 10 anos	4	30,8%	5,9%	19	34,5%	27,9%				
10 anos ou mais	7	53,8%	10,3%	26	47,3%	38,2%				
Tempo de MTX										
Menos de 1 ano	1	7,7%	1,4%	4	7,3%	5,9%				
1 – 5 anos	4	30,8%	5,9%	16	29,1%	23,5%	3	0,02	0,999	
5 – 10 anos	4	30,8%	5,9%	18	32,7%	26,5%				
10 anos ou mais	4	30,8%	5,9%	17	30,9%	25%				
Histórico de AR										
Sim	8	61,5%	11,6%	38	67,9%	55,1%	1	0,19	0,663	
Não	5	38,5%	7,2%	18	32,1%	26,1%				
Cuidador										
Sim	9	69,2%	13%	20	35,7%	29%	1	4,86	0,027	
Não	4	30,8%	5,8%	36	64,3%	52,2%				
Alcool										
Sim	0	0%	0%	3	5,4%	4,5%	1	0,62	0,432	
Não	11	100%	16,4%	53	94,6%	79,1%				
Tabagismo										
Sim	2	18,2%	3%	5	8,9%	7,5%	1	0,84	0,359	
Não	9	81,8%	13,4%	51	91,1%	76,1%				
Exercício Físico										
Sim	4	33,3%	5,9%	24	42,9%	35,3%	1	0,37	0,543	
Não	8	66,7%	11,8%	32	57,1%	47,1%				
Uso de MMCD biológico										
Sim	3	23,1%	4,3%	8	14,3%	11,6%	1	0,61	0,435	
Não	10	76,9%	14,5%	48	85,7%	69,6%				
2 ou mais comorbidades										
Sim	6	46,2%	8,7%	22	39,3%	31,9%	1	0,21	0,650	
Não	7	53,8%	10,1%	34	60,7%	49,3%				
Escolaridade										
Nenhum	0	0%	0%	1	2,9%	2,1%				
Fund. Incompleto	2	16,7%	4,3%	5	14,3%	10,6%				
Fund. Completo	2	16,7%	4,3%	10	28,6%	21,3%	6	2,12	0,908	
Méd. Incompleto	0	0%	0%	1	2,9%	2,1%				
Méd. Completo	5	41,7%	10,6%	11	31,4%	23,4%				
Superior	0	0%	0%	1	2,9%	2,1%				
Idade		36,88			34,56			0,707		
Dose do MTX		34,15			35,20			0,863		

Teste qui-quadrado para variáveis categóricas. Teste de Mann Whitney para variáveis dose de MTX e idade.

Fonte: Autoria própria, 2025.

No que diz respeito a variável adesão, como pode ser visualizada através da Tabela 08, foi constatada associação significativa entre o conhecimento essencial a respeito do MTX e a adesão dicotomizada ($p=0,013$). Dentre os participantes que acertaram as questões essenciais 92,4% (12) possuíam adesão satisfatória enquanto que apenas 7,7% (um) paciente possuía adesão insatisfatória. Ao analisar os participantes que não acertaram as questões essenciais viu-

se que 55,4% (31) obtiveram adesão satisfatória e 44,6% (25) possuíam adesão insatisfatória, mostrando que os resultados foram equilibrados nesse grupo.

Tabela 08: Associação entre adesão e conhecimento essencial sobre MTX dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variável	Grupo 1: Acerto das questões essenciais (n=13)			Grupo 2: Não acerto das questões essenciais (n=56)			gl	X ²	P
	n	% do grupo 1	% do total	n	% do grupo 2	% do total			
Adesão									
Satisfatória	12	92,3%	17,4%	31	55,4%	44,9%	1	6,13	0,013
Insatisfatória	1	7,7%	1,4%	25	44,6%	36,2%			

Fonte: Autoria própria, 2025.

6.4. Correlação entre adesão e conhecimento sobre o metotrexato.

Foi realizado o teste de correlação entre as variáveis nível de conhecimento sobre o MTX e nível de adesão ao tratamento para AR. Assim como mostra na Tabela 12, ao analisar o coeficiente de correlação para essa análise, foi possível constatar uma correlação positiva, isso nos mostra que o nível de adesão se mostrou mais satisfatório quando os resultados do conhecimento sobre o metotrexato também são maiores, com os instrumentos aplicados. No entanto, é importante salientar que o resultado mostrou uma correlação fraca ($r=0,210$) e um valor de $p=0,084$ que pode sugerir alguma evidência contra a hipótese nula embora não atinja o limiar de $p<0,05$, não podendo assim ser descartada a hipótese nula nesse estudo.

Ainda na Tabela 09, a correlação entre idade e nível de conhecimento sobre o metotrexato mostrou uma correlação negativa fraca evidenciada através do coeficiente de correlação. Esse dado informa que o nível de conhecimento é maior quando nas faixas etárias mais baixas, podendo nos sugerir que os pacientes mais jovens possuem maior nível de conhecimento a respeito do metotrexato. Em contrapartida, essa correlação não foi significativa em termos estatísticos ($p=0,443$). Resultado semelhante foi obtido ao correlacionar a dose semanal do metotrexato e o nível de conhecimento dos pacientes, onde o coeficiente de correlação negativo informou que o conhecimento sobre esse medicamento é menor para os participantes que apresentam doses maiores do MTX. No entanto, essa correlação não foi significativa ($p=0,149$).

Tabela 09: correlação entre pontuação de conhecimento sobre o metotrexato e variáveis numéricas dos pacientes com artrite reumatóide em uso de metotrexato em um ambulatório de reumatologia. Fortaleza, 2025.

Variável	Conhecimento sobre MTX	
	r de pearson ou r ρ de spearman	p
Adesão	0,210	0,084
Idade	- 0,094	0,443
Dose MTX	- 0,176	0,149

Teste de Spearman para variáveis idade e adesão; teste de Pearson para Dose do MTX.

MTX: metotrexato.

Fonte: autoria própria.

6.5. Elaboração da estratégia educativa.

Os folders produzidos estão indicados como apêndices C e D. Foram selecionadas, para a confecção do referido material educativo, as perguntas nas quais obteve-se porcentagem acima de 50% de erros+não sei, assim como perguntas diretamente relacionadas a estas. Além disso, foram priorizadas as perguntas nas quais as respostas eram essenciais ao conhecimento. Considerando a porcentagem de Erros + NS foram tomadas como norteadoas as perguntas “que tipo de medicamento é o metotrexato” com 60,87% (42), “quanto tempo leva o metotrexato para fazer o efeito” com 62,32% (43), “risco hematológico” com 71,01% (49), “interações medicamentosas” 76,81% (53), dose máxima semanal” 55,07% (38) e “vacinação” 50,72% (32). As perguntas acerca da “frequencia de exames de sangue” e “uso do ácido fólico” atingiram porcentagens abaixo de 50%, porém foram incluídas no folder pois estavam relacionadas com o conhecimento sobre risco hematológico, uma questão essencial ao conhecimento. Foram utilizados para a confecção do material documentos científicos confiáveis como o PCDT atual de AR, bula dos medicamentos e também artigos científicos atuais.

7. DISCUSSÃO

Esse estudo associou fatores relacionados a adesão e correlacionou o conhecimento sobre o MTX com a adesão a terapia de AR. Dentre os participantes do estudo majoritariamente foi encontrada população feminina de meia idade fato que já é amplamente relatado na literatura. A relação entre doenças reumáticas, gênero feminino e o estado hormonal, informa que no período geralmente durante e após o climatério a diminuição dos níveis de estrógeno, gera um aumento da probabilidade de acometimento pela artrite reumatoide (Gaspar, A, M, *et al.*, 2022; Gupta, P. *et al.*, 2022).

O estrógeno é um hormônio que parece possuir capacidade imunorreguladora e atua aumentando a sialilação (uma glicosilação) da porção que determina propriedades anti-inflamatórias, a porção Fc da IgG. Com a menopausa e a diminuição dos níveis desse hormônio há uma diminuição da sialilação de IgG criando um padrão pró-inflamatório fato que explica o aumento do risco de AR em mulheres de meia idade (Engdahl, C. *et al.*, 2018).

A análise dos dados desse estudo mostrou que a maioria dos pacientes se encontravam na faixa etária de 54 a 62 anos, seguido de 43-52 anos e 63-72 anos, população que se está inserida ou próxima do público idoso. O envelhecimento é um período complexo multifatorial que constitui um fator de risco para doenças infecciosas, autoimunes e crônicas fatores muito relacionados também ao estado de saúde dessa população como comorbidades, fragilidade e declínio cognitivo (Santoro A, Bientinesi E, Monti D, 2021).

É perceptível com o aumento da idade uma maior prevalência de comorbidades e inflamação crônica, o que pode ser atribuído a mudanças imunológicas no sistema imune inato e adaptativo, processo chamado de imunossenescência. Fator resultante da imunossenescência é a diminuição da função dos linfócitos T e B, o qual neste último está atrelado a produção e maturação de anticorpos e auto anticorpos (Takanashi S.; Takeuchi S.; Kaneko Y. *et al.*, 2023). O referido processo está presente em pacientes saudáveis, porém em presença de AR parece contribuir para um envelhecimento mais rápido e prematuro do sistema imunológico desses pacientes (Serhal, L. *et al.*, 2020; Chein, Li *et al.*, 2024).

Destaca-se o histórico familiar como um preditor importante de AR o qual é estimado na literatura em valores de 50% a 60% de positividade, porcentagem semelhante à encontrada nesse estudo a qual foi de 65,2%. Indivíduos com histórico familiar de AR, principalmente de primeiro grau, possuem maior risco de desenvolver sinais e sintomas articulares, positividade para anti-CCP além de presença de citocinas pró-inflamatórias (Kronzer, Vanessa L. *et al.*, 2021; Radu, Andrei-Flavius; Bungau, S, G. 2021).

Embora tenha sido encontrada uma baixa porcentagem de tabagistas e ex-tabagistas é importante salientar que esse fator envolve desenvolvimento de proteínas citrulinadas no pulmão e exacerbação das respostas imunes em pacientes predispostos geneticamente, evidenciando que o tabagismo coparticipa com fatores genéticos para o risco aumentado e elevação da patogênese em fumantes com histórico familiar de AR (Kim, H, J, *et al.*, 2023). Outros fatores respiratórios diferentes do cigarro como a poluição do ar e a exposição a poeira de sílica também são apontados para o maior risco de AR em pacientes com predisposição genética (Mcdermott, G, C; Sparks J, A., 2023).

Um estudo brasileiro mostrou que participantes do subgrupo acima de cinco anos de AR obtiveram redução da amplitude de movimentos em comparação ao grupo controle. Assim como o controle da atividade da doença ao longo dos anos de diagnóstico se fez fator positivo para estabilizar e melhorar a função articular, resistência a exercícios e esforço desses pacientes. (Finzeto, L, C., 2023). Dentre os resultados observados nesse presente estudo, a maioria dos pacientes apresentou tempo de dez anos ou mais de AR. O paciente com AR possui alta carga de demandas a controlar, como mudanças no estilo de vida e manejo do tratamento farmacológico, em que o profissional de saúde deve promover o seu empoderamento e buscar que o indivíduo reconheça suas necessidades e participe das tomadas de decisões ao longo de seu tratamento. (Larsson, I; Bremander, A; Andersson, M., 2021).

Um estudo de coorte mostrou proporção majoritária de pacientes com sobrepeso no qual a obesidade foi quase o dobro em participantes com AR em detrimento a população geral nessa coorte dinamarquesa. Nessa mesma coorte grande parte dos participantes não atenderam a prática de exercício físico assim como foi encontrado nos resultados deste presente estudo (Karstensen, J, K *et al.*, 2021). Esse dado juntamente com a pior função física e maior nível de dor também foi encontrado em pacientes da coorte BARFOT (Better Anti-Rheumatic Pharmacotherapy), e foi associado ao baixo empoderamento em saúde dos pacientes (Laesson, I; Bremander, A; Andersson, M., 2021).

Salienta-se também o baixo número de pacientes em uso de álcool, neste presente estudo, o que pode ser explicado pela restrição de uso durante o tratamento com MMCD, como o MTX, além do maior tempo de diagnóstico de AR o que leva ao maior tempo de uso desses medicamentos e de sua restrição (Karstensen, J, K *et al.*, 2021).

Dessa forma, a manutenção de hábitos saudáveis nos pacientes com AR, assim como observado na população geral, pode prevenir doenças cardíacas e melhorar a rigidez vascular. Um estudo mostrou que as atividades físicas mais praticadas pelos pacientes com AR foi de cunho muito leve como as caminhadas lentas e sua potencialidade em reduzir o risco

cardiovascular desses indivíduos em dez anos. Participantes com níveis mais altos de atividade física muito leve obtiveram menores níveis de TG, HDL-C e obesidade abdominal. Isso se torna um benefício em pacientes com múltiplas comorbidades e dificuldades físicas que se fazem resistentes em práticas de atividades leves, moderadas e severas (Hamman, N et al., 2019).

No contexto de comorbidades investigadas neste trabalho, as mais prevalentes foram HAS, DM e dislipidemias. O estudo de Cometi, L et al., 2020 avaliou, em três momentos (base line – BL, seis meses – 6M e 12 meses – 12M), o efeito dessas comorbidades na eficácia e segurança da terapia de primeira linha com MMCD. A presença de comorbidades não afetou a eficácia dos MMCD mas em pacientes com dislipidemias no BL ou que desenvolveram DM ou HAS ao longo dos 6M ou 12M obtiveram mais eventos adversos sistêmicos, em principal as infecções. Os anti-hipertensivos de escolha em AR são representados pelos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e/ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II apoiados, respectivamente, na inibição da angiotensina II (Ang II) a qual se comporta como um agente inflamatório através da sua ligação ao ATR1 (receptor de Ang II tipo 1) e no bloqueio dos ATR1 que resulta na estimulação do ATR2, pela Ang II circulante e desencadeia ação anti-inflamatória (Cometi, L et al., 2020).

Pacientes com AR e diabetes têm quase o dobro de risco de desenvolver problemas cardiovasculares comparado a pacientes com AR e sem DM, portanto recomenda-se o tratamento adequado para reduzir os níveis inflamatórios em AR. Esse mesmo estudo relatou um efeito benéfico do uso de metotrexato e de outros MMCD na diminuição do risco de DM2 em pacientes com AR, embora não tenha efeitos conclusivos (Finzeto, L, C., 2023).

Durante essa pesquisa foi possível identificar que a maioria dos pacientes obtiveram uma adesão satisfatória que apesar da porcentagem majoritária ainda se faz necessário trabalhar e identificar fatores da adesão insatisfatória. Ao analisar a correlação dos resultados dos instrumentos *bCQR* e *bMTQX* obteve-se uma correlação fraca o que pode nos informar que outros fatores além do conhecimento a respeito do MTX pode influenciar na adesão medicamentosa dos pacientes estudados.

Um estudo piloto pré-ensaio clínico realizado em cenário brasileiro que promoveu grupos de orientação de 12 semanas aos pacientes com AR, evidenciou dados antes e após participação nos grupos. O piloto revelou melhora na autopercepção da dor, na qualidade de vida e nos cuidados pessoais, visto que grupos como esse icentivam o compartilhar de vivencias e discussao sobre a condição de saúde e seu tratamento. Apesar da cautela na interpretação desse estudo, por se tratar de um piloto, o mesmo pode nos levar a entender a correlação positiva entre conhecimento sobre a terapia com MTX e a adesão farmacológica para AR encontrada

em nosso estudo (Borges, L, C, D. *et al.*, 2020).

Segundo a pesquisa de Abd El-Maboud, *et al.*, 2024 participantes com maiores níveis educacionais obtiveram maiores pontuações na escala de adesão e utilizou o mesmo questionário desse presente estudo (bCQR), evidenciando preditores mais relacionados a adesão os quais foram: maior nível escolaridade, ser mais jovem, bom conhecimento e melhor qualidade de vida. Ao analisar nessa pesquisa não foi obtido associação entre nível educacional e adesão ao tratamento, porém foi observada a associação significativa entre o conhecimento essencial ao MTX e a adesão ao tratamento assim como a correlação positiva descrita anteriormente. Nesse mesmo estudo da literatura pacientes que utilizaram doses mais altas de mtx (maior que 12,5mg/semana) possuem menor conhecimento e adesão ao MTX, fato que, nessa pesquisa obteve-se uma dose ligeiramente maior nos participantes que não acetaram todas as questões essenciais porém sem significancia para interpretação dos dados (Abd El-Maboud, M, M, *et al.*, 2024).

Os resultados dessa pesquisa também vão ao encontro da literatura ao sugerir que o conhecimento sobre o tratamento como seus riscos, benefícios pode aumentar a adesão e obter melhores resultados na terapia. Salienta-se também que há um menor risco de descontinuar o tratamento com MMCDs devido efeitos adversos em pacientes que estão em esforços intensivos para educação em saúde, esse fato é relevante frente aos pacientes que erraram ou não sabiam sobre o risco hematológico, e aos que não sabiam ou erraram sobre a dose máxima semanal. Dados da literatura revelam que a taxa de descontinuação do uso é maior no genero masculino, na idade e no tratamento mais avançado (Mielnik, P. *et al.*, 2023).

Diante disso, apesar do conhecimento ser importante, uma vez que os pacientes relataram um maior sentimento de confiança no dia a dia de uso dos medicamentos, esse fator isolado não se faz eficaz para o aumento da adesão (Kelly, A. *et al.*, 2022).

Ao analisar os dados da literatura utilizando o mesmo instrumento de adesão (CQR) a adesão insatisfatória desse estudo foi maior do encontrado na Tailândia de 22,1%, e um pouco menor que na China de 52,9% (Katchamart, W., *et al.*, 2021). Esse estudo encontrou maior porcentagem satisfatória de adesão comparado a um estudo espanhol com pacientes colombianos em que 43,8% dos pacientes eram aderentes (Fernández-Avila, D, G *et al.*, 2019).

Um estudo conduzido nos EUA com lúpus utilizando o CQR mostrou aderencia de 52%, e 78% dos pacientes tinham menor probabilidade de ser aderente em maiores níveis de educação, fato que conflita e se distancia da literatura. Esse fato pode ser explicado pois pacientes com níveis mais altos de educação podem se sentir mais capazes e são mais prováveis de autogerenciar as doses, incluir glicocorticóides, questionar decisões médicas e buscar

informações em fontes digitais (Gross, R et al., 2014).

Informação relevante nesse levantamento, porém já esperada, refere-se a expressiva quantidade de pacientes com múltiplas doenças crônicas que apresentam baixa adesão ao tratamento. Um estudo utilizou a Escala de Adesão a Medicação de Morisk, que detectou 39% de pacientes nessa categoria apresentaram adesão insatisfatória, o qual esse dado se aproxima do encontrado no presente estudo de 37,7% adesão insatisfatória com o bCQR (Coskun, S; Bagcivan, G., 2021).

A literatura mostra que pacientes em uso de MMCD biológicos tem maior adesão, com pontuação média de 80,3 em comparação aos MMDC sintéticos com pontuação média de 60,34. Dentre os fatores que aumentam a adesão ao MMCD biológico estão a administração em um estabelecimento de saúde e maior crença por ser um medicamento de alto custo. Esse mesmo estudo mostrou que a combinação de biológicos e sintéticos se mostrou mais eficaz com maior resposta terapêutica (Turcu-Stiolica, A. et al., 2020). Nessa presente análise viu-se que não houve diferenças significativas o que pode ser atrelado ao maior número de pacientes em uso de MTX isolado ou em associação com outro MMCD sintético em detrimento de pacientes em uso de MTX com MMCD biológicos.

Pacientes que possuem crenças negativas sobre seus medicamentos e baixa renda foram associados a uma baixa adesão no estudo de Jarab, A, S et al., 2023. Além desses aspectos, Turcu-Stiolica, A et al., 2020 relatou que transtorno depressivo maior teve impacto significativo na adesão e por sua vez pode ser de complexo avaliação visto a simbiose de sintomas com AR, como fadiga e desânimo, insônia, perda de peso e falta de apetite. No entanto é importante salientar que o medo de se tornar incapaz, perder mobilidade e ser dependente podem ser fatores de aumento da adesão nesses pacientes (Turcu-Stiolica, A et al., 2020). Um outro estudo relatou que participantes deixavam de tomar seus medicamentos por ter uma rotina sobrecarregada de trabalho, assim como o gênero masculino se fez menos aderente (Katchamart, W., Narongroeknawin, P., Sukprasert, N. et al., 2021).

De acordo com Remondi, F. A, 2012 foi relatada uma a prevalência de 45,9% de não adesão proveniente de esquecimento da tomada dos medicamentos já Gross, R et al., 2014 mostra que 53% dos participantes informaram não tomar seus medicamentos pelo mesmo motivo. O esquecimento das doses pode ser ainda aumentado em pacientes com complexos regimes terapêuticos, capacidade cognitiva baixa e desabastecimento de medicamentos (Remondi, F. A., 2012; Gross, R et al., 2014).

Na análise dos resultados referente a omissão de doses devido ao esquecimento, a maioria concordou com a descrição “eu definitivamente não me atrevo a me esquecer dos meus

medicamentos antirreumáticos” perfazendo as porcentagens de pacientes que não esquecem em algum momento de tomar seus medicamentos.

Um estudo mostrou ainda que perder uma dose antes de 6 semanas do início do tratamento com MTX retarda 1,6 semanas para atingir o efeito terapêutico total, já uma dose esquecida na 11^o semana não causou prejuízos no efeito. Por outro lado, duas doses consecutivas esquecidas atrasaram a meta terapêutica antes de atingir o limiar em 8,1 semanas, e três doses consecutivas perderam o efeito terapêutico do paciente (Morrison, A.; Stauffer, M. E.; Kaufman, A. S., 2021).

Alternativas para esses problemas pode se fazer pela utilização de tecnologias como lembretes em alarmes ou aplicativos de smartphones, emitindo sinais sonoros no horário da tomada de cada medicamentos, assim como acompanhamento multidisciplinar com objetivo de investigar as causa do esquecimento frequente e trata-las de forma acertiva de acordo com suas características biopsicosociais de cada indivíduo.

Ao investigar o conhecimento essencial sobre o MTX, através do *bMTXQ* foi encontrada, nesse estudo, diferença significativa na associação entre o conhecimento das questões essenciais sobre o MTX e a presença de cuidador, o que pode nos sugerir sua relevante importancia como ponte para o aumento do conhecimento e consequentemente da adesão a terapia medicamentosa.

Um estudo revelou que a educação para cuidadores e familiares de pacientes com AR é favorável para aumentar a comunicação, evitar mal-entendidos, aumentar a confiança, motivação e habilidades e expor os sentimentos negativos, o que leva a reduzir eposódios de depressão e ansiedade entre os pacientes e cuidadores, e gera uma melhor autogestão para tomada de medicamentos ao longo prazo. O programa de educação também teve impacto sobre o indicador inflamatório TNF em que o estudo ligou a uma melhora na adesão a terapia e mehlor controle da doença e retardo da progressão (LI, Jing et al., 2021). Foi relatado em um estudo transversal que a educação do cuidador também é eficiente para reduzir o risco de desenvolver dor lombrar e sobrecarga desses profissionais nas realizações de suas atividades diárias (Yokoyama, D et al., 2024).

Segundo uma pesquisa que explorou os fatores importantes para a adesão na percepção de paciente e cuidadores mostrou diferença nos padroes de respostas. Enquanto os pacientes identificaram a confiança no médico, a eficácia do medicamento e o conhecimento do médico com fatores mais importantes para a adesão, seus cuidadores apontaram os efeitos adversos, conhecimentos do médico e eficácia dos medicamentos como os fatores principais em ordem de maior prioridade. Esse fato nos mostra a constante preocupação dos cuidadores

para com os efeitos também negativos que o medicamento venha a proporcionar, evidenciando preocupação com seus pacientes (Kelly, A. et al., 2020).

Uma pesquisa estudou os fatores que podem influenciar na adesão dos pacientes com AR a um modelo de predição e tomada de decisão clínica. Os participantes esperavam que os seus cuidadores o orientassem sobre esse modelo e avaliassem sobre sua adequabilidade e, a aceitação o modelo dependeu do relacionamento com o cuidador. Além disso, houve receio em confiar no modelo sem um médico presente e, pacientes que sentiam menos confiança nos seus cuidadores e no modelo tinham mais falhas terapêuticas. Foi mencionado pelos pacientes que os modelos podiam ajudar nas mudanças de cuidadores e especialistas mas muitos temeram que o modelo iria distancia-lo do cuidador (Messelink, M, A et al., 2024)

Já é relatado que muitos cuidadores experimentam alta carga de trabalho e que tendem apriorizar as dores, necessidades, e bem-estar dos pacientes, em detrimento dos seus, visto que muitos acreditam que a sobrecarga de trabalho faz parte do processo de cuidado. O apoio social, aceitação cultural e religiosa deve ser praticados aos cuidadores em virtude de diminuir a carga física e mental desses profissionais. Além disso, a carga de tarefas deve ser distribuídas com os membros da família ou mais de um cuidador para que não haja comprometimento do cuidado ao paciente, principalmente com cuidadores de idade mais avançada e com comorbidades que experimentam maior carga de trabalho. Nesse mesmo estudo os cuidadores pediram para que os paciente não tomarassem conhecimento das perguntas da pesquisa pois receiavam que os pacientes pudessem se sentir um fardo, o que revela preocupação desses com os pacienes (Alshammari, B et al. 2023).

Em um estudo realizado a respeito do conhecimento sobre o MTX viu-se que a escolaridade está ligada ao maior conhecimento sobre MTX e pacientes maiores de 55 anos obtiveram maiores erros. Nessa pesquisa, o nível de conhecimento foi maior quando nas faixas etárias mais baixas, indo ao encontro da literatura apesar de não ter sido encontrada significancia. Sexo, duração da doença e tempo de uso do MTX não foram associados ao nível de conhecimento, assim como encontrado nesta presente pesquisa. O MTX é descontinuado por em $\frac{1}{3}$ dos pacientes devido a efeitos colaterais devendo ser imprescindível a compreensão dos pacientes sobre esses efeitos (Coskun, B, N. et al., 2021).

Um estudo francês mostrou a importância de questionários de avaliação de conhecimento abranger não somente a doença e o tratamento, mas tratar aspectos também do individuo, seus cuidados, envolvimento com sistema e com profissional de saúde integrados na equipe multidisciplinar (Beauvais, C. et al., 2020).

Com um objetivo comparativo ao estudo francês que desenvolveu o *MTXQ* foi possível obter porcentagens de acerto mais baixas na pergunta referente a frequência que o MTX deve ser ingerido, no conhecimento do risco hematológico, na frequência de exames laboratoriais e na necessidade do ácido fólico. Já em relação a maiores porcentagens essa pesquisa obteve maiores acertos em conhecer os riscos de problemas respiratórios, interação com trimetropima, dose máxima semanal e ajuste da dose por conta própria (Fayet, F. *et al.*, 2016).

Um estudo turques utilizou o mesmo questionário (*MTXQ*) o qual o comparativo mostra que essa pesquisa obteve maiores resultados em conhecer os riscos respiratórios, risco hematológico, necessidade de contracepção, necessidade de ácido fólico, interação com trimetropima e obteve-se obtendo menor taxa de acerto em relação a qual tipo de medicamento é o MTX. Nas demais perguntas o estudo turques obteve menores porcentagens de acerto em comparação ao presente estudo e ao estudo francês. Essas diferenças podem se dá devido as discrepâncias sociais, econômicas e educacionais das populações estudadas (Coskun, B, N. *et al.*, 2021).

As reações adversas aos medicamentos e o má gerenciamento da farmacoterapia pode ser fatores que leva a novas admissões hospitalares além do aumento do custo da terapia, devendo o paciente ser instruído para identificar efeitos adversos e relata-los ao profissional de saúde além de detecção de possíveis reações adversas por esses profissionais, para que haja mais agilidade na intervenção (Alshabi, A, M *et al.*, 2022).

Outra interação importante ainda é a trimetoprima em conjunto com o metotrexato o que pode causar hematotoxicidade, no qual 76,81% dos pacientes desse estudo não sabiam ou erraram essa questão. O diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno podem competir com o MTX na via de secreção tubular e ser fator que reduz a excreção desse último e leva a seu maior acúmulo potencialmente aumentando efeitos adversos gastrointestinais e hematológicos. Anticonvulsivantes como fenitoína, fenobarbital podem reduzir os níveis de MTX (Frączkowski, D; Szeleszczuk, Ł., 2020).

Uma interação importante é o uso concomitante de MTX e inibidores da bomba de prótons (IBP) em que pode ser diminuída a depuração de MTX, logo leva ao aumento de MTX e de sua toxicidade, esse fato é mais caracterizado em paciente em uso de altas doses de MTX o que, em teoria, não engloba o uso em baixas doses em AR. No entanto, um estudo chinês revelou dois casos de pancitopenia induzida pelo uso concomitante de em média 13 dias de MTX e IBP, de pacientes com mais de 10 anos de uso do antimetabólito (Tao, D *et al.*, 2022).

A maioria dos pacientes erraram ou não sabiam sobre o risco hematológico e

considerável taxa não sabiam ou erraram que o ácido fólico era importante para diminuir a toxicidade do MTX. Porém em comparação com a literatura que apenas 11% dos pacientes tinham conhecimento sobre efeitos hematológicos, foi encontrado nesse presente estudo um valor maior de pacientes que sabiam sobre os esse risco (Coskun, B, N. et al., 2021).

Muitos casos de tratamentos são interrompidos devido a reações adversas gastrointestinais, hepáticas e reações a nível hematológico. A pancitopenia e a leucopenia são as principais manifestações de toxicidade hematológica por metotrexato e o ácido fólico é responsável por reduzir significativamente o risco dessas complicações. Essa administração de AF nas doses recomendadas não impactam a eficácia antiinflamatória do MTX uma vez que a ação desse não é apenas via antagonismo do folato (Dalix, E et al., 2023).

Na investigação em foco a maioria erraram ou não sabia que o MTX demorava algumas semanas para fazer efeito, onde muitos acreditavam demorar apenas alguns dias. Os glicocorticoides são frequentemente utilizados como estratégia para a introdução da terapia com metotrexato, como ponte para o seu início de ação. Um estudo observacional de cinco anos demonstrou que a monoterapia com MTX com ponte de glicocorticoide inicial levou a um melhor controle da doença em comparação a monoterapia sem glicocorticóides, em pacientes sem marcadores de má prognóstico, em decorrência do tempo de ação inicial do MTX. (Stouten, V et al., 2021). No entanto é essencial que profissionais de saúde instuam os pacientes acerca do uso indevido e prolongado dos glicocorticóides os quais podem levar a efeitos adversos como osteoporose secundária, hiperlipidemia, ganho de peso e supressão adrenal, fáce cushin (face lunar), hiperpigmentação, além do risco de úlceras e sangramentos intestinais.

Além disso, 42,03% não sabiam ou erraram e que a contracepção era importante. A recomendação é para a interrupção de no mínimo três meses anteriormente ao planejamento da gravidez, uma vez que o metotrexato é classificado como risco X na gravidez com alto risco de aborto. As anomalias são descritas como síndrome do MTX e consistem em disostose craniana (má formação de ossos), hipertelorismo (afastamento exagerado entre as órbitas), micrognatia (mandíbula reduzida) espinha bífida (má fechamento da coluna vertebral), fenda palatina e retorno mental de longo prazo em sobreviventes. O potencial teratogênico é maior em doses acima de 10mg/semana e no primeiro trimestre de gestação (Schuler-Faccini, L et al., 2011).

A espermatogênese também é afetada com disfunções graves o que pode levar a danos irreversíveis, dessa forma os homens também são orientados a não terem filhos durante o tratamento como também cessarem o uso no mínimo seis meses antes do planejamento para ter filhos (Frączkowski, D; Szeleszczuk, Ł., 2020).

O estudo de Fayet, F. et al., 2021 evidenciou aumento da pontuação essencial ao

conhecimento de 55% para 60% em relação ao seu primeiro estudo em 2016. Esse fato mostra uma melhora ao longo dos anos nas informações que chegam até o paciente, primordialmente por profissionais de saúde qualificados. Esse mesmo estudo comparou o início e o sexto mês de tratamento, após introdução de sessões educativas e evidenciou que a pontuação do *MTXQ* aumentou significativamente, principalmente na pergunta a respeito da contracepção. A mesma pesquisa reavaliou os pacientes após um ano e não houve melhora no conhecimento revelando limitações em estratégias de educação a longo prazo. Houve uma tendência a melhoria em respostas sobre tempo de ação, risco infarto e ausência de contraindicação e vacinas e antibióticos (Fayet, F. et al., 2021)

Ao investigar sobre as diversas fontes de informações acessadas pelos pacientes em uso de MTX para sanar suas dúvidas, evidenciou que os pacientes buscavam orientações com reumatologistas, clínicos gerais, farmacêuticos, sites, amigos, familiares e outros pacientes. Os pacientes relatavam ter percepção negativa de mídias sociais e percepções positivas em sites de educação. A respeito de informações positivas quase totalidade relataram receber informações benéficas sobre o MTX por reumatologistas, seguido por clínico geral, sites educacionais, farmacêuticos, parentes, amigos e mídias sociais (Leonardo, N. et al., 2020).

Além do folder educativo sobre o metotrexato voltado para os pacientes, foi confeccionado também um folder voltado para os cuidadores/familiares. Isso se deu ao detectar a necessidade visto os resultados e discussões apresentados nesse presente trabalho. Analisando as discussões anteriores, os seguintes pontos foram selecionados para constarem no folder: “o que é o metotrexato”, “estratégias de lembretes para tomada do medicamento”, “efeitos adversos”, “incentivo a autogestão dos pacientes”, “estilo de vida saudável” e “estratégias para o bem-estar do cuidador”.

A eficácia das estratégias educativas voltadas aos pacientes e cuidadores é diretamente relacionada com a utilidade dessas informações e sua compreensão pelo paciente devendo ser claro para o paciente, no caso leitor, quem fazer e quando fazer cada ponto. É possível citar por exemplo, o aumento de dose que pode ocorrer no tratamento com MTX, no entanto deve ser nítido que apenas realizada pelo médico reumatologista. Além disso utilização de termos técnicos como “glóbulos brancos”, “vacinas de vírus vivos”, “plaquetas”, “mecanismo de ação” podem causar confusão e prejuízo na compreensão dos pacientes. Em uma revisão acerca de folhetos educativos sobre medicamentos todos incluíram intruções de

dose e efeitos adversos, assim como o trabalhado no folheto dessa presente pesquisa (Clerehan, R; Buchbinder, R; Moodie, J., 2005).

Um dos desafios da produção de materiais educativos por profissionais de saúde é o alcance dos pacientes de diferentes níveis educacionais, onde nesse presente estudo também não foi diferente. Logo, a utilização de imagens e pictogramas foi de uso essencial para atingir a comunicação visual intercalando com a comunicação escrita. Esse mesmo estudo relatou ainda a importância de aproveitar o momento de comunicação acerca do medicamento MTX para informar sobre o correto estilo de vida para a qualidade do tratamento sobretudo cessação de tabagismo e álcool, aspectos também abordados no folder dessa presente pesquisa (Martin, U et al., 2019).

Os instrumentos de coleta dos permitiram uma coleta sistematizada das informações e análise estatística bem estruturada. No entanto, por ser uma pesquisa que conteve dois questionários, além do sociodemográfico, os mesmos em alguns momentos se tornavam desgastantes, principalmente para a população mais idosa, esse fato se perfaz como uma limitação do estudo. Dessa forma recomenda-se para pesquisas futuras a utilização desses questionários em suas versões reduzidas, os quais já podem ser encontrados disponíveis na literatura. Uma outra limitação se faz pelo local do estudo, que por ser no momento de espera, há uma preocupação pelos pacientes em ser chamado para sua consulta médica e o vies de distrações como o barulho no local. Por esse motivo optou-se por entrevista em que cada pergunta e seus respectivos itens foram lidos de forma clara ao paciente, tomando como base a não interferência do pesquisados nas respostas dos participantes.

Apesar das limitações destaca-se as potencialidades desse estudo por se tratar de um estudo prospectivo de dados primários. Os achados evidenciam a relevância de práticas educativas de curto e médio prazo além da sua manutenção, para os pacientes, cuidadores e familiares. Do exposto, entende-se que o conhecimento acerca do medicamento utilizado pelo paciente previne eventos adversos, minimiza episódios de toxicidade e melhora a segurança do paciente reumático em uso do metotrexato.

8. CONCLUSÃO

Com relação ao perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes, encontrou uma população majoritariamente feminina de meia idade com alto tempo desde o diagnóstico de AR e histórico familiar positivo, o que concorda com os dados pré-existentes na literatura. Favoravelmente foi obtido porcentagem muito baixa no uso de álcool e cigarro pelos participantes.

Na avaliação do nível de adesão dos pacientes e o conhecimento sobre metotrexato dos pacientes, essa análise permitiu concluir que grande parte dos participantes atingiram adesão satisfatória na terapia para AR, porém a maioria não acertou todas as questões essenciais ao conhecimento sobre MTX. Dessas questões as que tiveram menor porcentagem de acertos foram: interação com trimetoprima, risco hematológico, e dosagem máxima semanal. Apesar de não contituiem a maioria, muitos pacientes também não sabiam ou erraram que a contracepção era importante, da importancia do ácido fólico para o tratamento e da permissão de vacinas. Essas questões são citadas visto a importancia para a segurança do paciente em AR. Ainda nesses objetivos a associação das variaveis estudadas com o conhecimento essencial sobre o MTX mostrou significancia com adesão e presença de cuidador.

A correlação do conhecimento sobre metotrexato com a adesão a terapia dos pacientes evidenciou que o nível de adesão se mostrou mais satisfatório quando os resultados do conhecimento sobre o metotrexato também são maiores, o que corrobora com dados da literatura que conhecimento sobre o tratamento como seus riscos, benefícios pode aumentar a adesão e obter melhores resultados na terapia.

Com o intuito de reforçar o conhecimento dos pacientes em relação ao uso correto do MTX foi elaborado um folder com linguagem simples destinado a essa população. Diante dos resultados dos dados da literatura, surgiu a necessidade de se elaborar mais um folder, sendo esse destinado aos cuidadores. Em ambos os materiais foi tomada como crucial a linguagem visual e textual simples a fim de alcançar pacientes de diferentes níveis educacionais.

Com isso o estudo confirmou a correlação positiva entre conhecimento do paciente a respeito do medicamento metotrexato e adesão a a terapia farmacológica, apesar de que não foi encontrada significancia em termos estatísticos. Dessa forma, a adesão se mostrou mais satisfatória quando os níveis do conhecimento sobre o metotrexato também são maiores, o que responde a pergunta de partida dessa referente pesquisa.

REFERENCIAS

- ALSHABI, Ali Mohamed et al. Knowledge, attitude and practice of hospital pharmacists towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting in Najran, Saudi Arabia. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 30, n. 7, p. 1018-1026, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016422001244>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.04.014>.
- ALSHAMMARI, Bushra et al. Caregiver burden in informal caregivers of patients in Saudi Arabia receiving hemodialysis: a mixed-methods study. In: *Healthcare*. MDPI, 2023. p. 366. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/3/366>. Doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11030366>.
- BARBISAN, Fernanda et al. Efeito farmacogenético e farmacogenômico do metotrexato na citotoxicidade de células mononucleares periféricas do sangue. *Repositório UFSM*, 2014. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/9011>.
- BEAUVAIS, Catherine et al. Le savoir nécessaire aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de spondyloarthrite. Résultats d'une enquête multicentrique française auprès de professionnels de santé et de patients. *Revue du rhumatisme*, v. 87, n. 3, p. 194-199, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833020300089>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2020.01.007>
- BORGES, Lorena Costa Duval et al. Impacto da educação na saúde de pacientes com artrite reumatoide: estudo piloto. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/50374>. Doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2238-6149.v31i1-3p54-59>.
- BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211112_portaria_conjunta_16_pcdt_ar.pdf.
- BROWN, Philip; PRATT, Arthur G.; HYRICH, Kimme L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis. *Bmj*, v. 384, 2024. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/384/bmj-2022-070856>. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070856>
- CACCIAPAGLIA, Fabio et al. Clinical features of diabetes mellitus on rheumatoid arthritis: Data from the cardiovascular obesity and rheumatic disease (CORDIS) study group. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 6, p. 2148, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/6/2148>. Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12062148>.
- CARLOS, Juliana de Oliveira. Avaliação do conhecimento dos pacientes ambulatoriais com artrite reumatoide: validade e confiabilidade do Methotrexate Questionnaire (MTXQ) traduzido (adaptado) para a língua portuguesa. 2022. Dissertação, Ceará, 2022.
- CHEN, Li et al. Associations between biological ageing and the risk of, genetic susceptibility to, and life expectancy associated with rheumatoid arthritis: a secondary analysis of two observational studies. *The Lancet Healthy Longevity*, v. 5, n. 1, p. e45- e55, 2024. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(23\)00220-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(23)00220-9/fulltext).
- CIESIELSKI, Oskar et al. Citrullination in the pathology of inflammatory and autoimmune disorders: recent advances and future perspectives. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 79, n. 2, p. 94, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-022-04126-3>. Doi: 10.1007/s00018-022-04126-3.
- CLEREHAN, Rosemary; BUCHBINDER, Rachele; MOODIE, Jane. A linguistic framework for assessing the quality of written patient information: its use in assessing methotrexate information for rheumatoid arthritis. *Health Education Research*, v. 20, n. 3,

p. 334-344, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1093/her/cyg123>. Doi: <https://doi.org/10.1093/her/cyg123>.

CONFORTI, Alessandro et al., Além das articulações, as manifestações extra- articulares na artrite reumatóide. Revisões sobre autoimunidade, v. 20, n. 2, pág. 102735, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220303165>. Doi: 10.1016/j.autrev.2020.102735.

COSKUN, Belkis Nihan et al. Romatoid Artrit Hastalarının Metotreksat Kullanımı ile İlgili Farkındalıkları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, v. 47, n. 1, p. 11-15, 2021. Disponível em: <https://dergipark.org.tr/en/pub/uutfd/issue/61997/836966>. <https://doi.org/10.32708/uutfd.836966>.

DALIX, Elisa et al. Similar effect of co-administration of methotrexate and folic acid for the treatment of arthritis compared to separate administration. Rheumatology, v. 62, n. 4, p. 1706-1710, 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/62/4/1706/6751800?login=false> Doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare11030366>.

DE ARAUJO, NATANE CAVALCATE DA FONSECA et al. Avaliação da adesão ao tratamento em condições crônicas de saúde por meio do cuidado farmacêutico. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde, v. 8, n. 3, 2017. Disponível em: <https://jhphs.org/sbrafh/article/view/298>. Doi: <https://doi.org/10.30968/rbfhss.2017.083.007>

DE FARMÁCIA, Conselho Federal. Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual. Conselho Federal de Farmácia. 2016. p. 199-199. Disponível em: https://www.cff.org.br/userfiles/Profar_Arcabouco_TELA_FINAL.pdf

DE SOUSA BASTOS, Jennifer Ester et al. O Uso do Questionário como Ferramenta Metodológica: potencialidades e desafios. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, v. 5, n. 3, p. 623-636, 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/304>. Doi: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n3p623-636>.

DOS SANTOS, Alice Bispo et al. Perfil fármaco epidemiológico de portadores de artrite reumatoide. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 16, p. e213-e213, 2018. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/213>. Doi: <https://doi.org/10.25248/reas.e213.2018>.

DE KLERK, Erik et al. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. The Journal of rheumatology, Belgium, v. 30, n. 11, p. 2469-2475, 2003. Disponível em: <https://www.jrheum.org/content/30/11/2469.short>.

ENGDAHL, Cecilia et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. Arthritis research & therapy, v. 20, p. 1-11, 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13075-018-1586-z>. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1586-z>.

FABRIN, Eduarda Leonilda; BRUST, Isadora Hagemann; BANDEIRA, Vanessa Adelina Casali. Características farmacológicas do metotrexato no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão. Salão do Conhecimento, Rio Grande do Sul v. 6, n. 6, 2020. Disponível em: <https://publicacoeseventos.unijui.edu.br/index.php/salaconhecimento/article/view/18372>.

FAYET, Françoise et al. The development of a questionnaire to evaluate rheumatoid arthritis patient's knowledge about methotrexate. Journal of Clinical Nursing, France, v. 25, n. 5-6, p. 682-689, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocn.12999>. Doi:

<https://doi.org/10.1111/jocn.12999>.

FAYET, Françoise et al. Therapeutic education improves rheumatoid arthritis patients' knowledge about methotrexate: a single center retrospective study. *Rheumatology International*, v. 41, n. 11, p. 2025-2030, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-021-04893-5>. Doi: 10.1007/s00296-021-04893-5.

FERT-BOBER, Justyna; DARRAH, Erika; ANDRADE, Felipe. Insights into the study and origin of the citrullinome in rheumatoid arthritis. *Immunological reviews*, v. 294, n. 1, p. 133-147, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.12834>. Doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12834>.

FRĄCZKOWSKI, Dawid; SZELESZCZUK, Łukasz. Metotreksat – właściwości farmakologiczne oraz jego zastosowanie w farmakoterapii. *Farm Pol*, v. 76, n. 7, p. 360- 372, 2020. Disponível em: https://web.archive.org/web/20200918024509id_/https://www.ptfarm.pl/download/?file=File%2FFarmacja+Polska%2F2020%2F7%2F02_OG_Metotreksat_n.pdf. Doi: 10.32383/farmpol/127248.

FERNÁNDEZ-AVILA, Daniel Gerardo et al. Validación y calibración al español del cuestionario CQR (Compliance Questionnaire on Rheumatology) para la medición de adherencia a la terapia antirreumática en un grupo de pacientes colombianos con artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*, v. 26, n. 2, p. 105-110, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0121812319300362> Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.03.001>.

FINZETO, Larissa Chacon. Influência da atividade e do tempo da doença na avaliação clínica e caracterização funcional dos ombros de pacientes com artrite reumatoide. 2023. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

GASPAR, Amanda Maria et al. O impacto na saúde do trabalhador e na qualidade de vida decorrente de doenças reumatológicas: estudo transversal em um centro universitário do interior paulista. 2022. Tese de Doutorado. Centro Universitário Barão. Disponível em: <https://repositorio.baraodemaua.br/handle/123456789/250>.

GAVRIILIDI, Ioulia Karolina; WIELIŃSKA, Joanna; BOGUNIA-KUBIK, Katarzyna. Updates on the Pathophysiology and Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles with Focus on Exosomes in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Inflammation Research*, p. 4811-4826, 2024. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/JIR.S465653> Doi: <https://doi.org/10.2147/JIR.S465653>.

GEOFFROY, Marion et al. A new pharmacokinetic model of urinary methotrexate to assess adherence in rheumatoid arthritis. *Biomedicina & Farmacoterapia*. v. 168, p. 115620, 2023. Doi: 10.1016/j.biopha.2023.115620. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075333222301418X>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115620>.

GROSS, Rachel et al. Increased education is associated with decreased compliance in an urban multi-ethnic lupus cohort. *Journal of clinical & cellular immunology*, v. 5, n. 3, p. 215, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4240278/>. Doi: 10.4172/2155-9899.1000215.

GUPTA, P. et al. Ab0022 selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complex do not share estrogenic effects on igg sialylation in autoimmune conditions. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 81, p. 1145-1146, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003496724284521>. Doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.1310>.

HAMMAM, Nevin et al. Physical activity, sedentary behavior, and long-term cardiovascular risk in individuals with rheumatoid arthritis. *The Physician and sportsmedicine*, v. 47, n. 4, p. 463-470, 2019. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00913847.2019.1623995>. Doi:

<https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1623995>.

HELUANY, Cíntia Scucuglia. Papel da exposição à Hidroquinona na artrite reumatoide experimental induzida pelo colágeno. Tese, São Paulo, 2017. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9142/tde-29012018-153656/pt-br.php>.

JARAB, Anan S. et al. Non-adherence to pharmacotherapy and its associated factors in outpatients with rheumatoid arthritis. *Pharmacy Practice*, v. 21, n. 2, p. 1-8, 2023.

Disponível em: <https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/2822>.

<https://doi.org/10.18549/PharmPract.2023.2.2822>.

KARSTENSEN, Julie Katrine et al. Lifestyle factors in patients with rheumatoid arthritis— a cross-sectional study on two Scandinavian cohorts. *Clinical rheumatology*, p. 1-12, 2022.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-021-05905-2>.

<https://doi.org/10.1007/s10067-021-05905-2>.

KATCHAMART, Wannuchada et al. Rate and causes of noncompliance with disease- modifying antirheumatic drug regimens in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, v. 40, p. 1291-1298, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-020-05409-5>.

Doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05409-5>.

KELLY, Ayano et al. Patient and caregiver priorities for medication adherence in gout, osteoporosis, and rheumatoid arthritis: nominal group technique. *Arthritis Care & Research*, v. 72, n. 10, p. 1410-1419, 2020. Disponível em:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24032>. Doi:

<https://doi.org/10.1002/acr.24032>.

KIM, Hyun Jung et al. Familial risk of seropositive rheumatoid arthritis and interaction with smoking: a population-based cohort study. *Rheumatology*, v. 62, n. 9, p. 3006-3013, 2023.

Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/62/9/3006/7000329?login=false>.

Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead048>.

KOLARZ, Bogdan et al. The value of anti-CarP and anti-PAD4 as markers of rheumatoid arthritis in ACPA/RF negative rheumatoid arthritis patients. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, v. 13, p. 1759720X21989868, 2021. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720X21989868>. Doi:

<https://doi.org/10.1177/1759720X21989868>.

KNUDSEN, Line Raunsbæk; LOMBORG, Kirsten; DE THURAH, Annette. Design and development of an e-learning patient education program for self-management support in patients with rheumatoid arthritis. *PEC innovation*, v. 1, p. 100004, 2022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772628221000042>. Doi:

<https://doi.org/10.1016/j.pecinn.2021.100004>.

KRONZER, Vanessa L. et al. Family history of rheumatic, autoimmune, and nonautoimmune diseases and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, v. 73, n. 2, p. 180-187, 2021. Disponível em:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24115>. Doi:

<https://doi.org/10.1002/acr.24115>.

LARSSON, Ingrid; BREMANDER, Ann; ANDERSSON, Maria. Patient empowerment and associations with disease activity and pain-related and lifestyle factors in patients with rheumatoid arthritis. *ACR open rheumatology*, v. 3, n. 12, p. 842-849, 2021. Disponível em:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11341> Doi:

<https://doi.org/10.1002/acr2.11341>.

LEONARDO, Nieves et al. Selection and perception of methotrexate treatment information in people with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 23, n. 6, p. 805-812, 2020. Disponível em:

<https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr2.11341>. Doi:

<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13833>.

LI, Jing et al. Effect of family caregiver nursing education on patients with rheumatoid arthritis and its impact factors: A randomized controlled trial. *World Journal of Clinical Cases*, v. 9, n. 28, p. 8413, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8554439/>. Doi: 10.12998/wjcc.v9.i28.8413.

MAGNE, Taís Monteiro et al. Produção, caracterização e avaliação biológica de nanopartículas carregadas com metotrexato e hidroxilcloroquina para o tratamento da Artrite Reumatoide. Rio de Janeiro, Tese, 2023. Disponível em: <http://www.bdt.uerj.br/handle/1/20618>.

MARTIN, Una et al. Development of a methotrexate educational guide/information/monitoring booklet for inflammatory arthritis. *Musculoskeletal Care*, v.17, n. 2, p. 234-241, 2019.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/msc.1398>. Doi:

<https://doi.org/10.1002/msc.1398>.

MATTEO, Di Andrea, Joan M Bathon, Paul Emery, Rheumatoid arthritis, *The Lancet*, Volume 402, Issue 10416, 2023, ISSN 0140-6736. Disponível em:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01525-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01525-8/abstract).

MESSELINK, Marianne A. et al. Rheumatoid arthritis patients' perspective on the use of prediction models in clinical decision-making. *Rheumatology*, p. keae202, 2024.

Disponível em: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/64/3/1045/7636993?login=false>.

Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae202>.

MIELNIK, Pawel et al. Discontinuation rate of sulfasalazine, leflunomide and methotrexate due to adverse events in a real-life setting (NOR-DMARD). *Rheumatology Advances in Practice*, v. 7, n. 2, p. rkad053, 2023. Disponível em:

<https://academic.oup.com/rheumap/article/7/2/rkad053/7199606?login=false>. Doi:

<https://doi.org/10.1093/rap/rkad053>.

MORRISON, Alan; STAUFFER, Melissa E.; KAUFMAN, Anna S. Effect of missed doses on the therapeutic effect of methotrexate for rheumatoid arthritis: a pharmacokinetic modeling study. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, p. 267-274, 2021. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/OARRR.S329178>. Doi:

<https://doi.org/10.2147/OARRR.S329178>.

NALWA, Harjit Singh et al. Methotrexate intolerance in rheumatoid

arthritis. *Translational Medicine Communications*, v. 8, n. 1, p. 10, 2023. Disponível em:

<https://link.springer.com/article/10.1186/s41231-023-00142-y>. Doi: [https://doi-](https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s41231-023-00142-y)

[org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s41231-023-00142-y](https://doi-org.ez11.periodicos.capes.gov.br/10.1186/s41231-023-00142-y).

OLIVEIRA, Bruna Esmeraldo; MONTEIRO, Mirian Parente; DE FRANÇA FONTELES, Marta Maria. Adaptação transcultural e propriedades psicométricas do " Compliance Questionnaire Rheumatology" para a língua portuguesa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 2, p. e14033-e14033, 2024. Disponível em:

<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/14033/7962>. Doi:

<https://doi.org/10.25248/reas.e14033.2024>.

OTÓN, Teresa; CARMONA, Loreto; ANDREU, José Luís. Experiências do paciente sobre as barreiras e facilitadores do metotrexato. *Cuidados Musculoesqueléticos*, v. 20, n. 1, pág. 158-166, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/msc.1577>. Doi:

<https://doi.org/10.1002/msc.1577>

PANICHAPORN, Saranya et al. Validity and reliability of the Thai version of the 19-item compliance-questionnaire-rheumatology. Patient preference and adherence, p. 2149- 2158, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S374445>. Doi: 10.2147/PPA.S374445.

PABÓN-PORRAS, Maria Angélica et al. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathophysiological mechanisms related to innate immune system. SAGE Open Medicine, v. 7, p. 2050312119876146, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050312119876146>. Doi: <https://doi.org/10.1177/2050312119876146>.

POMBO-SUAREZ, M.; JOSE RAMON, M.F.; JUAN JESUS GOMEZ-REINO. Adherence to Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis from Spain. Patient Preference and Adherence, Auckland, v. 15, p. 111-117, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/PPA.S291983>. Doi:10.2147/PPA.S291983

RADU, Andrei-Flavius; BUNGAU, Simona Gabriela. Management of rheumatoid arthritis: an overview. Cells, Oradea, Romênia, v. 10, n. 11, p. 2857, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/2857>. Doi: 10.3390/cells10112857.

REMONDI, Felipe Assan. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo e fatores associados: estudo de base populacional. 2012. 91f. 2012. Tese de Doutorado.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva)-Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Londrina, Londrina. Disponível em: https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UEL_a66cc8f1936fe7eaf121dc03ad416853.

RIBEIRO, Ana Almeida et al. Fatores que influenciam o autocuidado nas pessoas com artrite reumatóide: Revisão integrativa da literatura. Revista Millenium de Educação, Tecnologias e Saúde , n. 5e, pág. 293-303, 2020. Disponível em: <https://revistas.rcaap.pt/millenium/article/view/20441>. Doi: <https://doi.org/10.29352/mill0205e.31.00340>.

RIDGLEY, Laura A.; ANDERSON, Amy E.; PRATT, Arthur G. Quais são as citocinas dominantes na artrite reumatóide inicial. Opinião atual em reumatologia, v. 30, n. 2, pág. 207, 2018. Disponível em: https://journals.lww.com/co-rheumatology/fulltext/2018/03000/What_are_the_dominant_cytokines_in_early.12.aspx. Doi: 10.1097/BOR.0000000000000470.

ROCHA, Sara de Brito; BALDO, Danielle Cristiane; ANDRADE, Luis Eduardo Coelho. Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. Advances in Rheumatology, v. 59, p. 2, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/adr/a/H38Mnr3wZKhXb66FLNbyBKx/?format=html&lang=en>. Doi: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0042-8>.

SANTORO, Aurelia; BIENTINESI, Elisa; MONTI, Daniela. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity?. Ageing research reviews, v. 71, p. 101422, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568163721001690>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101422>.

SCHIMITH, M. D., Simon, B. S., Brêtas, A. C. P., & Budó, M. de L. D.. (2011). Relações entre profissionais de saúde e usuários durante as práticas em saúde. Trabalho, Educação E Saúde, 9 (3), 479–503, 2011 Doi: 10.1590/S1981- 77462011000300008

SHARMA, Hunny. How short or long should be a questionnaire for any research? Researchers dilemma in deciding the appropriate questionnaire length. Saudi journal of anaesthesia, v. 16, n.

1, p. 65-68, 2022. 10.4103/sja.sja_163_21. Disponível em: https://journals.lww.com/sjan/fulltext/2022/16010/How_short_or_long_should_be_a_questionnaire_for.12.aspx. Doi: 10.4103/sja.sja_163_21.

SERHAL, Lina et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations. *Autoimmunity reviews*, v. 19, n. 6, p. 102528, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997220300835>. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102528>.

STOUTEN, Veerle et al. Five-year treat-to-target outcomes after methotrexate induction therapy with or without other csDMARDs and temporary glucocorticoids for rheumatoid arthritis in the CareRA trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 80, n. 8, p. 965-973, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219825>

SWEEZIE, Raquel et al. Long-term stability of the 5-item compliance questionnaire rheumatology as a measure of adherence in patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis & Rheumatology*. NJ USA. 2016. Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/long-term-stability-of-the-5-item-compliance-questionnaire-rheumatology-as-a-measure-of-adherence-in-patients-with-rheumatoid-arthritis>.

TAO, Dan et al. Pancytopenia due to possible drug–drug interactions between low-dose methotrexate and proton pump inhibitors. *Drug, healthcare and patient safety*, p. 75-78, 2022. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/DHPS.S350194>. Doi: <https://doi.org/10.2147/DHPS.S350194>.

TURCU-STIOLICA, Adina et al. The influence of socio-demographic factors, lifestyle and psychiatric indicators on adherence to treatment of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Medicina*, v. 56, n. 4, p. 178, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/4/178>. Doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56040178>.

VIEIRA, Ana Shirley Maranhão et al. Educação em saúde para indivíduos com dor crônica: ensaio clínico. *BrJP*, v. 5, p. 39-46, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/8MWCWt6h9HTrbS9L8ncvmQR/?format=html&lang=pt>. Doi: <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20220013>.

VOSHAAR, MJH et al. Classificando facilitadores e barreiras de adesão medicamentosa por pacientes com artrite inflamatória: um exercício de escalonamento de diferença máxima. *Distúrbios musculoesqueléticos do BMC*, v. 22, n. 1, pág. 1-10, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12891-020-03874-2>. Doi: 10.1186/s12891-020-03874-2.

YOKOYAMA, Daiki et al. Influence of caregiver understanding of their capability to perform activities of daily living, disease comprehension, and attitudes on occupational low back pain: a cross-sectional study. *Journal of Physical Therapy Science*, v. 36, n. 9, p. 577-582, 2024. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jpts/36/9/36_2024-062/_article/-char/ja/. Doi: <https://doi.org/10.1589/jpts.36.577>.

ZHAO, Shangping; CHEN, Hong. Eficácia da educação em saúde por telefone sobre a autoeficácia entre pacientes que receberam alta com artrite reumatóide: um ensaio clínico randomizado. *Revista de Enfermagem Clínica*, v. 28, n. 21-22, pág. 3840- 3847, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocn.15002>. Doi: 10.1111/jocn.15002

APÊNDICE A

FICHA DE COLETA – DADOS CLÍNICOS E SOCIODEMOGRÁFICOS	
Nome do paciente: _____	
Prontuário: _____	
Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: [<input type="checkbox"/>] Feminino [<input type="checkbox"/>] Masculino Idade: _____ Município de origem: _____	
Data do diagnóstico AR: ____ / ____ / ____ Tempo diagnóstico AR: [<input type="checkbox"/>] 1 ano ou menos _____ [<input type="checkbox"/>] 1 – 5 anos _____ [<input type="checkbox"/>] 5 – 10 anos _____ [<input type="checkbox"/>] 10 anos ou mais _____	Dosagem do MTX: mg/semana _____ Tempo de uso do MTX: [<input type="checkbox"/>] 1 ano ou menos _____ [<input type="checkbox"/>] 1 – 5 anos _____ [<input type="checkbox"/>] 5 – 10 anos _____ [<input type="checkbox"/>] 10 anos ou mais _____
Necessidade de cuidador: [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não Histórico familiar de AR: [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não	
Comorbidades: [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não [<input type="checkbox"/>] diabetes mellitus [<input type="checkbox"/>] hipertensão [<input type="checkbox"/>] doença cardíaca [<input type="checkbox"/>] dislipidemias [<input type="checkbox"/>] outros	
Terapia medicamentosa em uso para AR: [<input type="checkbox"/>] corticoides [<input type="checkbox"/>] AINES [<input type="checkbox"/>] MMCD sintéticos _____ [<input type="checkbox"/>] MMCD biológicos _____ Paciente polimedicado: > 5 medicamentos em uso [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não	
Uso de álcool: [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não Frequência: [<input type="checkbox"/>] diariamente [<input type="checkbox"/>] 3 vezes por semana [<input type="checkbox"/>] finais de semana [<input type="checkbox"/>] socialmente Tabagismo [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não [<input type="checkbox"/>] ex tabagista Quantidade/dia: _____ Exercício físico: [<input type="checkbox"/>] sim [<input type="checkbox"/>] não Qual _____ Frequência _____	
Nível Escolaridade: [<input type="checkbox"/>] 1. Não alfabetizado (a) [<input type="checkbox"/>] 2. Ensino fundamental incompleto [<input type="checkbox"/>] 3. Ensino fundamental completo [<input type="checkbox"/>] 4. Ensino médio incompleto [<input type="checkbox"/>] 5. Ensino médio completo [<input type="checkbox"/>] 6. Ensino superior completo [<input type="checkbox"/>] 7. Pós-graduação	

ANEXO A - VERSÃO BRASILEIRA DO 'COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY' - CQR

Instruções para o paciente: Nas próximas páginas, você encontrará diversas afirmações feitas por pacientes com doenças reumáticas. Indique o quanto você concorda com cada afirmação, circulando o número que melhor reflete a sua opinião.

1. Se o reumatologista me diz para tomar os medicamentos, eu tomo.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
2. Eu tomo os meus medicamentos antirreumáticos, pois assim tenho menos problemas.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
3. Eu definitivamente não me atrevo a me esquecer dos meus medicamentos antirreumáticos.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
4. Se eu puder ajudar a mim mesmo com terapias alternativas, prefiro isso ao que o meu reumatologista prescreve.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
5. Meus medicamentos ficam sempre guardados no mesmo local e é por isso que eu não me esqueço deles.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
6. Eu tomo os meus medicamentos, porque tenho total confiança no meu reumatologista.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
7. O motivo mais importante para tomar meus medicamentos antirreumáticos é que, ainda, posso fazer o que quero.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
8. Eu não gosto de tomar medicamentos. Se puder não os tomar, eu não tomarei.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
9. Quando estou de férias, às vezes, acontece de não tomar meus medicamentos.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
10. Eu tomo meus medicamentos antirreumáticos, senão, de que adianta consultar um reumatologista?	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.

11. Eu não espero milagres dos meus medicamentos antirreumáticos.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
12. Se você não aguenta os medicamentos, pode dizer: “jogue fora, não importa o que aconteça”.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
13. Se eu não tomar meus medicamentos antirreumáticos regularmente, a inflamação volta.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
14. Se eu não tomar meus medicamentos antirreumáticos, meu corpo me avisa.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
15. Minha saúde está acima de tudo e, se eu tiver que tomar medicamentos para ficar bem, eu tomarei.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
16. Eu uso um organizador de comprimidos para minha medicação.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
17. O que o médico me diz, eu presto atenção.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
18. Se eu não tomo os meus medicamentos antirreumáticos, tenho mais queixas.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.
19. Acontece de vez em quando, eu saio no fim de semana e então não tomo os meus medicamentos.	1. () Não concordo de forma alguma	2. () Não concordo;	3. () Concordo	4. () Concordo muito.

Fonte: De Klerk, Erik *et al.*, 2003; Oliveira, B, E. 2023.

ANEXO B - VERSÃO BRASILEIRA DO METHOTREXATE QUESTIONNAIRE (MTXQ)

1. Que tipo de medicamento é o metotrexato?

- analgésico (um analgésico como o paracetamol) verdadeiro falso não sei
- corticosteroide (prednisona) verdadeiro falso não sei
- anti-inflamatório (como Profenid®, voltaren® ou ibuprofeno) verdadeiro falso não sei
- um medicamento que afeta o funcionamento do seu sistema de defesa. verdadeiro falso não sei
- Outro: explique

2. Quanto tempo leva para o metotrexato fazer efeito?

- algumas horas verdadeiro falso não sei
- algumas semanas verdadeiro falso não sei
- alguns dias verdadeiro falso não sei
- após seis meses verdadeiro falso não sei

3. O metotrexato deve ser suspenso assim que os sintomas da artrite reumatoide desaparecerem?

- verdadeiro falso não sei

4. O metotrexato deve ser tomado:

- Todos os dias verdadeiro falso não sei
- Uma vez por semana verdadeiro falso não sei
- Uma vez a cada duas semanas verdadeiro falso não sei
- Uma vez por mês verdadeiro falso não sei
- Outro: explique

5. O paciente pode ajustar por conta própria dose de metotrexato de acordo com a intensidade da dor

- verdadeiro falso não sei

6. O metotrexato raramente pode causar problemas respiratórios?

- verdadeiro falso não sei

7. O metotrexato aumenta o risco de câncer.

- verdadeiro falso não sei

8. O metotrexato aumenta o risco de infarto do miocárdio

- verdadeiro falso não sei

9. O metotrexato pode causar redução no número de hemácias, glóbulos brancos e plaquetas, o que pode ocasionar consequências graves.

- verdadeiro falso não sei

10. Mulheres e homens em idade fértil devem usar métodos contraceptivos durante o uso do metotrexato

- verdadeiro falso não sei

11 Pacientes em uso de metotrexato não devem receber vacinas contra tétano, gripe ou pneumococo.

verdadeiro falso não sei

12. O metotrexato deve ser suspenso pelo menos dois meses antes de um procedimento cirúrgico.

verdadeiro falso não sei

13. O metotrexato é contraindicado para pacientes submetidos a extrações dentárias.

verdadeiro falso não sei

14. O metotrexato requer tratamento para evitar úlceras estomacais.

verdadeiro falso não sei

15. Com que frequência exames de sangue devem ser realizados ao tomar uma dose estável de

Metotrexato?

- A cada 7 a 15 dias verdadeiro falso não sei

- A cada 4 a 12 semanas verdadeiro falso não sei

- A cada 6 meses verdadeiro falso não sei

- A cada ano verdadeiro falso não sei

16. Durante o uso do metotrexato o consumo de álcool deve ser reduzido.

verdadeiro falso não sei

17. Durante o uso de metotrexato, a associação sulfametoxazol + trimetoprima, um antimicrobiano também conhecido como Bactrim®, é contraindicado

verdadeiro falso não sei

18. A dose de metotrexato não deve ultrapassar 25 mg por semana.

verdadeiro falso não sei

19. Antibióticos não devem ser tomados durante o tratamento com metotrexato.

verdadeiro falso não sei

20 Além do metotrexato, meu médico prescreveu ácido fólico para mim

- O ácido fólico é uma vitamina, portanto seu uso não é importante verdadeiro falso não sei

- O objetivo do ácido fólico é diminuir a toxicidade do metotrexato verdadeiro falso não sei

- Altas doses de ácido fólico podem diminuir a efetividade do metotrexato verdadeiro falso não sei

- O objetivo do ácido fólico é aumentar a efetividade do metotrexato verdadeiro falso não sei

APÊNDICE B

TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) por Samylya Mota de Andrade a participar do projeto intitulado **AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO SOBRE METOTREXATO E DA ADESÃO AO TRATAMENTO EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM ARTRITE REUMATÓIDE: DAS ANÁLISES E CORRELAÇÕES À ESTRATÉGIAS EDUCATIVAS** que tem por objetivo geral: Avaliar a relação existente entre o conhecimento sobre o metotrexato e a adesão medicamentosa em pacientes com artrite reumatoide, assim como desenvolver e validar um folder educativo sobre o uso do metotrexato. Você não deve participar contra sua vontade. Leia com atenção todos os itens abaixo e faça quaisquer perguntas necessárias que desejar para que esta pesquisa seja realizada com todos os procedimentos esclarecidos.

1. O estudo será realizado n Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) localizado na Rua Pastor Samuel Munguba, N° 1290 no bairro Rodolfo Teófilo em Fortaleza, CE.
2. O motivo que nos leva a realizar essa pesquisa é avaliar a relação existente entre o conhecimento sobre o metotrexato e a adesão medicamentosa em pacientes com artrite reumatóide. Dessa forma, esse estudo se faz relevante e necessário a fim de conhecer e detectar fatores que melhoram a adesão a terapia farmacológica da AR e direcionar melhores estratégias de educação em saúde para os pacientes, beneficiando o tratamento, autogestão e levando maior conhecimento as pessoas com Artrite Reumatoide. Esta pesquisa irá beneficiar os pacientes atendidos através da detecção de pontos a serem trabalhados para melhorar adesão a terapia medicamentosa, influenciando posteriores implementações de estratégias guiadas as dificuldades mais frequentes dos pacientes.
3. Se você concordar em participar serão coletados pelos pesquisadores os dados necessários a pesquisa. Você deverá responder algumas perguntas acerca de dados sociodemográficos e clínicos, sendo eles: gênero; idade; comorbidade; escolaridade; ocupação e renda; presença de cuidador; consumo de álcool; tabagismo; históricofamiliar de AR, como também perguntas sobre o seu conhecimento sobre o medicamento metotrexato e a condição de saúde artrite reumatoide. Assim como perguntas acerca dos seus hábitos em frente ao dia a dia com Artrite reumatoide, medicamentos e uso do medicamento metotrexato.
4. Os riscos dessa pesquisa são mínimos e estão relacionados a perda do anonimato, onde os pesquisadores terão todo o cuidado para garantir a não ocorrência desse fato.
5. Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem quaisquer prejuízos;
6. As informações nessa pesquisa obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Me comprometo a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa, sendo mantida a confidencialidade desse estudo;
7. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
8. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, as despesas da pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

9. Assim solicito o seu consentimento para a coleta dos referidos dados dessa pesquisa e para a apresentação dos resultados encontrados em eventos da saúde e acadêmicos, assim como publicações em revistas nacionais e/ou internacionais, estando ciente de que seus dados ficarão sob sigilo e sob minha responsabilidade.

10. Declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo e sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. Declaro também o meu consentimento para participar da pesquisa bem como concordo que os dados obtidos a partir do estudo sejam utilizados para fins científicos.

Endereço dos responsáveis pela pesquisa:

Nome: Samylyia Mota de Andrade Cargo/Função: Farmacêutica Endereço: Rua Major Montenegro, 659, Manoel Sátiro. Telefones para contato: (85) 98900-8625.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UFC – Rua Coronel Nunes Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo. Fone: 3366-8346. Email: comepe@ufc.br.

Caso você se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para você sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se você concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____.

APÊNDICE C

FOLDER EDUCATIVO SOBRE O USO DO MTX VOLTADO PARA O PACIENTE

ESTOU TENTANDO ENGRAVIDAR POSSO TOMAR O METOTREXATO?



Não!
O metotrexato pode causar má formação no bebê ou pode levar ao aborto.
Mulheres e homens não podem tomar esse medicamento se tiverem tentando engravidar!

POSSO TOMAR OUTROS MEDICAMENTOS JUNTO COM O METOTREXATO?



Alguns medicamentos podem aumentar os efeitos negativos do metotrexato.
Procure seu médico ou farmacêutico antes de tomar outro medicamento por conta própria.



PRODUÇÃO:
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ



METOTREXATO

O QUE VOCÊ PRECISA SABER



O QUE É O METOTREXATO?



É um medicamento usado para tratar doenças como a artrite reumatoide!
Ele reduz as dores e as inflamações causadas por essa doença.



O metotrexato age no sistema imune

MINHAS DORES PASSARAM POSSO PARAR DE TOMAR?



Você só deve parar de tomar o remédio se o seu médico reumatologista pedir para fazer isso!

PORQUE DEVO SEMPRE FAZER EXAMES DE SANGUE?



Para proteger seu sangue pois o metotrexato pode diminuir as células do sangue, o que pode levar a anemias por exemplo!

COMO DEVO TOMAR O METOTREXATO?



1 vez por semana. Na quantidade de comprimidos que seu reumatologista pedir!
Escolha um dia da semana e um horário mais tranquilo para que você não esqueça de tomar.
Sempre no mesmo dia da semana combinado com seu médico.



Ao parar por conta própria as dores e inflamações podem voltar a aparecer.

PORQUE MEU MÉDICO DISSE PARA TOMAR ÁCIDO FÓLICO?



É um tipo de vitamina. Reduz os efeitos negativos do metotrexato como aparecimento de feridas na boca e anemias.
É importante que você tome o ácido fólico da forma que o médico pediu para evitar os efeitos negativos.

O METOTREXATO DEMORA PARA FAZER EFEITO?



Sim!
Pode demorar de 3 a 6 semanas para sentir diferença das dores! Esse tempo faz parte do tratamento!

QUAIS EFEITOS NEGATIVOS O METOTREXATO PODE CAUSAR?



Enjoos Vômitos Feridas na boca
Isso não aparece sempre mas se você sentir sintomas após usar o metotrexato, avise ao seu médico!

POSSO BEBER OU FUMAR DURANTE O TRATAMENTO?



Não!
O álcool e o fumo reduzem o efeito do metotrexato e podem aumentar seus efeitos negativos.



A vacinação indicada pelo seu médico é importante para evitar infecções!

APÊNDICE D

FOLDER EDUCATIVO SOBRE O USO DO MTX VOLTADO PARA O CUIDADOR

O BEM-ESTAR DO CUIDADOR É TÃO IMPORTANTE QUANTO O DO PACIENTE

Ao ajudar o paciente em atividades como levantar-se ou caminhar, mantenha a coluna reta e use a força das pernas para evitar dores lombares.

Praticar pequenos alongamentos diários pode ajudar a aliviar tensões e prevenir dores.

Compartilhe suas experiências e dificuldades com outros cuidadores e profissionais de saúde para trazer apoio e conforto emocional.

Respire profundamente para acalmar a mente.

PRODUÇÃO:
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

VOCÊ NÃO PRECISA DAR CONTA DE TUDO SOZINHO. SEMPRE QUE POSSÍVEL, DIVIDA AS TAREFAS COM FAMILIARES OU AMIGOS.

CUIDANDO DE QUEM CUIDA

PARA CUIDADORES DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE METOTREXATO

O QUE É O METOTREXATO?

É um medicamento usado para tratar doenças como a artrite reumatoide! O metotrexato age no sistema imune. Ele reduz as dores e as inflamações causadas por essa doença.

QUAIS EFEITOS NEGATIVOS O METOTREXATO PODE CAUSAR?

Enjoos, Vômitos, Feridas na boca e na pele, Maior risco de infecções. Isso **não** aparece sempre mas se você perceber esses sintomas, **avise ao médico do paciente!**

Explique de forma simples o que é o medicamento.

Incentive o paciente a relatar sintomas e dificuldades para o médico.

Reforce a importância de seguir o tratamento.

COMO EVITAR O ESQUECIMENTO DE TOMAR O MEDICAMENTO?

Sempre no mesmo dia da semana combinado. Use lembretes como alarmes ou aplicativos no celular. Anote o dia em um local visível como na geladeira.

INCENTIVE O USO DO ÁCIDO FÓLICO, SE PRESCRITO

É um tipo de vitamina. Reduz os efeitos negativos do metotrexato como aparecimento de feridas na boca e anemias. É importante que tome o ácido fólico da **forma que o médico pediu** para evitar os efeitos negativos do metotrexato.

Ao parar por conta própria as dores e inflamações podem voltar a aparecer.

Incentive a realização de exames de sangue regular para que o médico possa monitorar o avanço do tratamento.

O álcool e o fumo reduzem o efeito do metotrexato e podem aumentar seus efeitos negativos.