

# Índices e fatores relacionados à adesão ao tratamento farmacológico em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil

Indexes and factors related to adherence to pharmacological treatment in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Índices y factores relacionados con la adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil

Recebido: 21/12/2022 | Revisado: 30/12/2022 | Aceitado: 03/01/2023 | Publicado: 05/01/2023

## **Lucimary Leite de Pinho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6673-4507>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [lucimary.pinho@aluno.unifametro.edu.br](mailto:lucimary.pinho@aluno.unifametro.edu.br)

## **Angelica Maiara Freires Rabelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6044-6106>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [angelicarabelo0@gmail.com](mailto:angelicarabelo0@gmail.com)

## **Maria Wanessa Freires Rabelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5259-4475>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [angelica.rabelo@aluno.unifametro.edu.br](mailto:angelica.rabelo@aluno.unifametro.edu.br)

## **David Levy Melo Monteiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5266-5499>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [davidlevimelo5@gmail.com](mailto:davidlevimelo5@gmail.com)

## **Maria Clara Costa Moreira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0690-1822>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [maria.moreira@aluno.unifametro.edu.br](mailto:maria.moreira@aluno.unifametro.edu.br)

## **Lílian Karla de Nojosa Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3395-8202>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
E-mail: [karlanojosa@gmail.com](mailto:karlanojosa@gmail.com)

## **Walber Mendes Linard**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3865-1602>  
Centro Universitário Unifametro, Brasil  
Prefeitura Municipal de Maracanaú, Brasil  
E-mail: [walberlinard@hotmail.com](mailto:walberlinard@hotmail.com)

## **Ana Carolina Rocha de Melo Leite**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9007-7970>  
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira, Brasil  
E-mail: [acarolmelo@unilab.edu.br](mailto:acarolmelo@unilab.edu.br)

## **Anielle Torres de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2387-2288>  
Centro Universitário do Vale do Jaguaribe, Brasil  
E-mail: [anielle.torres@fvj.br](mailto:anielle.torres@fvj.br)

## **Rodolfo de Melo Nunes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1428-4502>  
Universidade Federal do Ceará, Brasil  
E-mail: [rodolfo\\_k6@yahoo.com.br](mailto:rodolfo_k6@yahoo.com.br)

## **Resumo**

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma forma de artrite crônica que começam antes dos 16 anos idade. Fatores ambientais, socioeconômicos e terapêuticos podem influenciar na adesão ao tratamento, gravidade e percepção da doença. O objetivo foi identificar as taxas de adesão e os fatores que dificultam o tratamento em pacientes com AIJ no Brasil e no mundo. Trata-se de uma revisão da literatura, conduzida no período de 1999 a 2020, a partir da busca de publicações nas seguintes bases de dados: PubMed, LILACS, Scielo e Science direct. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, de 189 publicações permaneceram 11. Dos 11 estudos selecionados sobre adesão, 4 foram nos Estados Unidos, 3 no Canadá, 1 na Espanha e 4 no Brasil. Com relação à adesão, os Estados Unidos apresentaram valor máximo de 82%. Já o Brasil apresentou valor máximo de 76%. Os estudos selecionados também revelaram que

a principal barreira para a adesão em pacientes com AIJ é o medo das consequências do uso da terapia. No Brasil, outros fatores, tais como: o alto custo, a dificuldade de acesso ao serviço de saúde, ao especialista e ao medicamento, bem como a distância geográfica interferem na adesão. O Brasil apresenta valores de adesão ao tratamento similares àqueles encontrados em países desenvolvidos, entretanto, ainda existem disparidades locais e regionais com relação à adesão. Estas disparidades podem ser explicadas em parte pela dificuldade de acesso tanto aos serviços de saúde quanto ao medicamento e ao abandono do seguimento farmacoterapêutico.

**Palavras-chave:** Adesão; Tratamento farmacológico; Artrite idiopática juvenil.

### Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a form of chronic arthritis that begins before age 16. Environmental, socioeconomic and therapeutic factors can influence adherence to treatment, severity and perception of the disease. The objective was to identify adherence rates and factors that hinder treatment in patients with JIA in Brazil and worldwide. This is a literature review, conducted from 1999 to 2020, based on the search for publications in the following databases: PubMed, LILACS, Scielo and Science direct. After applying the inclusion and exclusion criteria, 11 of the 189 publications remained. Of the 11 selected studies on adherence, 4 were in the United States, 3 in Canada, 1 in Spain and 4 in Brazil. With regard to adherence, the United States had a maximum value of 82%. Brazil, on the other hand, presented a maximum value of 76%. The selected studies also revealed that the main barrier to adherence in patients with JIA is fear of the consequences of using the therapy. In Brazil, other factors, such as: high cost, difficult access to health services, specialists and medication, as well as geographic distance, interfere with adherence. Brazil presents treatment adherence values similar to those found in developed countries, however, there are still local and regional disparities regarding adherence. These disparities can be explained in part by the difficulty in accessing both health services and medication and the abandonment of pharmacotherapeutic follow-up.

**Keywords:** Adherence; Drug therapy; Juvenile idiopathic arthritis.

### Resumen

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es una forma de artritis crónica que comienza antes de los 16 años. Los factores ambientales, socioeconómicos y terapéuticos pueden influir en la adherencia al tratamiento, la gravedad y la percepción de la enfermedad. El objetivo fue identificar las tasas de adherencia y los factores que dificultan el tratamiento en pacientes con AIJ en Brasil y en el mundo. Esta es una revisión de literatura, realizada desde 1999 hasta 2020, basada en la búsqueda de publicaciones en las siguientes bases de datos: PubMed, LILACS, Scielo y Science direct. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, quedaron 11 publicaciones de las 189. De los 11 estudios seleccionados sobre adherencia, 4 eran en Estados Unidos, 3 en Canadá, 1 en España y 4 en Brasil. En cuanto a la adherencia, Estados Unidos tuvo un valor máximo de 82%. Brasil, por su parte, presentó un valor máximo de 76%. Los estudios seleccionados también revelaron que la principal barrera para la adherencia en pacientes con AIJ es el miedo a las consecuencias del uso de la terapia. En Brasil, otros factores, como: alto costo, difícil acceso a servicios de salud, especialistas y medicamentos, así como la distancia geográfica, interfieren en la adherencia. Brasil presenta valores de adherencia al tratamiento similares a los encontrados en países desarrollados, sin embargo, aún existen disparidades locales y regionales en cuanto a la adherencia. Estas disparidades pueden explicarse en parte por la dificultad de acceso tanto a los servicios de salud como a la medicación y el abandono del seguimiento farmacoterapéutico.

**Palabras clave:** Adherencia; Quimioterapia; Artritis idiopática juvenil.

## 1. Introdução

Considerada a forma mais comum de artrite juvenil, a artrite idiopática juvenil (AIJ) não é uma doença única, mas um termo amplo que engloba todas as formas de artrite crônica (com duração maior que 6 semanas) de etiologia desconhecida que começam antes dos 16 anos. As taxas de prevalência e incidência variam de acordo com o continente, o país e até mesmo a faixa etária estudada (Thierry et al., 2014; Berthold et al., 2019). Nos EUA, a taxa de incidência estimada para AIJ varia de 4 a 14/100.000 crianças e a prevalência varia de 1,6 a 86,1/100.000 (Helmick et al., 2008). Já no Brasil, os poucos estudos existentes revelaram prevalência que variam de 0,34 a 1,96/1000 em crianças em idade escolar até 16 anos no estado de São Paulo (Yamashita et al., 2013; Schinzel et al., 2019).

A AIJ apresenta sinais e sintomas que são comuns ao grupo como: rigidez articular, edema, derrame, dores e sensibilidade. Estas manifestações articulares podem ser agravadas devido à falta de diagnóstico e tratamento adequado, assim resultando em deformidade articular, incapacidade física e piora do prognóstico. Além de prejuízos sociais, mentais, econômicos (aumento do custo com o tratamento) e escolares (Krause et al., 2017; Bernatsky 2007; Rasu 2015; Agoston

2016).

Fatores ambientais, socioeconômicos e terapêuticos podem influenciar na gravidade e na percepção da doença, bem como o risco de desenvolvimento da AIJ (Verstappen et al., 2015, Elis et al., 2010). Entre os fatores terapêuticos destacam-se avaliar a adesão e identificar os fatores que interferem na adesão, uma vez que a não adesão representa um fator modificável que pode impactar significativamente os resultados clínicos, incluindo morbidade, mortalidade, custos, tomada de decisões em saúde e qualidade de vida.

O metotrexate (MTX) é eficaz, relativamente seguro e de baixo custo. Também é o fármaco de primeira escolha no tratamento da AIJ, embora não esteja descrito nos guidelines para o tratamento da AIJ no Brasil (Angeles-Han et al., 2019; Pelajo et al., 2012, Rocha et al., 2019). O uso do MTX se deve a sua capacidade de associação com outras drogas modificadoras de doença reumática (DMARDs) clássicas e/ou biológicas ou substituído por imunobiológico diante de intolerância ou não responsividade (Gianane et al., 2019). Portanto, a adesão ao tratamento é imprescindível para o sucesso terapêutico que envolve remissão ou baixa atividade da doença (Rocha et al., 2019). Por outro lado, a não adesão ao tratamento pode levar ao comprometimento da saúde do paciente por causar o aumento da atividade da doença, deformidade e incapacidade física, bem como aumento das consultas, diagnósticos e tratamentos adicionais (Cutler et al., 2018, Pasma et al., 2015; Marshall et al., 2019; Cardoso et al., 2021), além de aumentar os custos com o deslocamento do paciente a unidade de saúde e a morbidade.

Diante do contexto anteriormente apresentando, o objetivo deste estudo foi identificar os estudos sobre adesão e os fatores que reduzem a adesão ao tratamento em pacientes com AIJ no Brasil e no mundo entre 1999 e 2021.

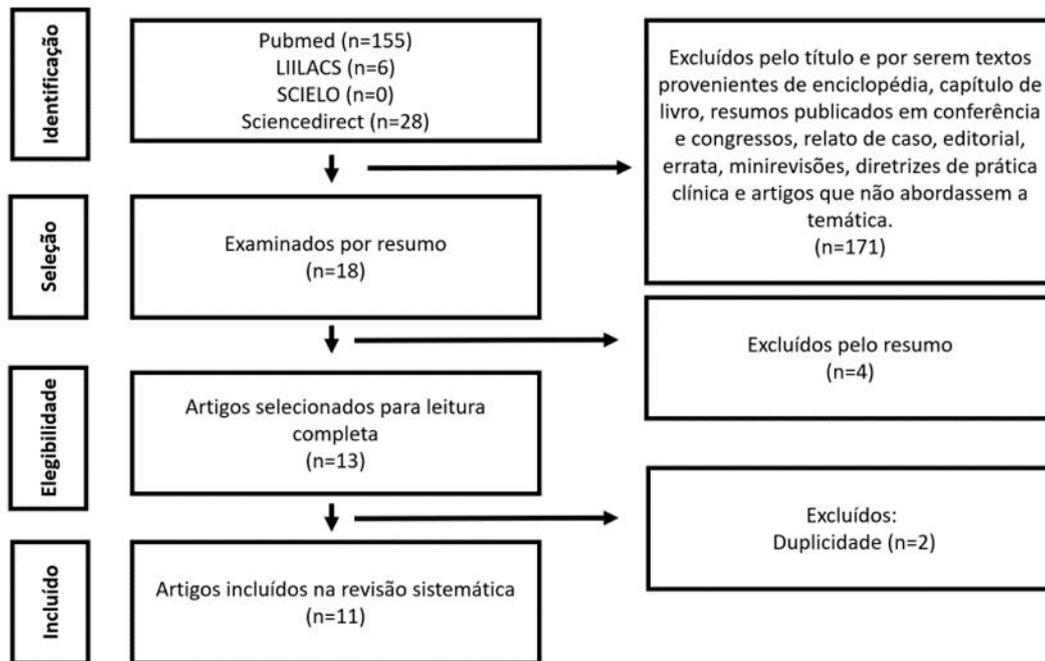
## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura conduzida pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Liberati et al., 2009; Moher et al., 2009). O estudo foi realizado a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicos National Library of Medicine (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e ScienDirect, utilizando as seguintes combinações entre as palavras-chave e o operador booleano: “adesão e artrite idiopática juvenil”, “adherence and rheumatoid arthritis” e “compliance and Juvenile Idiopathic Arthritis” and “adherence and Juvenile Idiopathic Arthritis”.

Foram incluídos os artigos publicados no período de 1999 a 2021 e escritos em língua inglesa que abordassem a temática da adesão em AIJ em estudos clínicos, com acesso integral na base de dados. Para a exclusão das publicações, foram adotados os seguintes critérios: textos provenientes de enciclopédia, capítulo de livro, resumos publicados em conferências e congressos, relato de caso, editorial, errata, minirevisões e diretrizes de prática clínica e artigos que não abordassem a temática. Além disso, estudos teóricos ou de revisão e pesquisas em que não estava claro o tipo de condição reumática avaliado.

A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados, em cada uma das etapas, os critérios de inclusão e exclusão. Das 189 publicações, 171 foram excluídas pela leitura do título, por abordarem outras condições reumáticas e por estarem em desacordo com o tema adesão. Além disso, estavam dentro dos critérios de exclusão anteriormente apresentados. Dos 13 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 2 foram eliminados por duplicidade, permanecendo 11 artigos na revisão (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

### 3. Resultados

Dos 11 estudos selecionados sobre adesão, 4 foram nos Estados Unidos, 3 no Canadá, 1 na Espanha e 4 no Brasil. Destes realizados no Brasil, 1 foi desenvolvido no Ceará, 2 em São Paulo e 1 no Rio de Janeiro (Tabela 1). Com relação à adesão, os Estados Unidos apresentaram valor mínimo de 52% (Kansas) e máximo de 82% (Boston). Já o Brasil apresentou valor mínimo de 46,5 % (Ceará) e máximo de 76% (Rio de Janeiro). A Espanha revelou taxa de adesão de 96.3%, 85.2% e 91.8%, respectivamente primeiro, segundo e terceiro ano de tratamento na Cidade de Madrid. O Canadá apresentou valor mínimo de adesão de 84,45% e máximo de 92%, todos os estudos conduzidos no Quebec.

**Tabela 1** - Adesão ao tratamento na artrite idiopática juvenil.

	Taxa de Adesão
Nieto-González et al. 2021	96.3%, 85.2%, 91.8% (Madri, Espanha)
Silva et al. 2019	75,8% (São Paulo, Brasil)
Adriano et al. 2017	46,5 % (Ceará, Brasil)
Bugni et al. 2012	49,09 % (São Paulo, Brasil)
Pelajo et al. 2012	76% (Rio de Janeiro, Brasil)
Pelajo et al. 2012	82% (Boston, EUA)
Ringold el at. 2012	< 80% (Washington, EUA)
April et al. 2008	84,45% (Quebec, Canadá)
Feldman et al. 2007	92% (Quebec, Canadá)
April et al. 2006	85% (Quebec, Canadá)
Rapoff et al. 2005	52% (Kansas, EUA)
Degotardi et al. 1999	70% (Nova York, EUA)

Fonte: Autoria própria.

Os estudos selecionados revelaram que as principais barreiras para a adesão em pacientes com AIJ são: o medo das consequências futuras da terapia, a dor, o esquecimento, os efeitos colaterais, a recusa do paciente na administração do medicamento e as dificuldades relacionadas à terapia. No Brasil, os pacientes com AIJ, além das barreiras descritas anteriormente, eles enfrentam ainda outros fatores, os quais estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1** - As principais barreiras para a adesão em pacientes com AIJ

A dificuldade de acesso ao serviço de saúde
A dificuldade de acesso ao atendimento especializado com médico reumatologista
A distância geográfica entre o local onde reside o paciente e os centros de referência
Atendimento as exigências dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Alto custo dos medicamentos
Indisponibilidade dos medicamentos
O esquecimento ou a recusa do uso dos medicamentos
As reações ou eventos adversos
A inadequação da fórmula farmacêutica e a falta da individualização da dose

Fonte: Autoria própria.

#### 4. Discussão

No Brasil, os estados com melhores qualidade de vida e maior poder aquisitivo, como São Paulo e Rio de Janeiro, conseguem atingir taxas dentro da faixa de países desenvolvidos, respectivamente 75,8% e 76% (Silva et al. 2019, Pelajo et al. 2012). Já a taxa de adesão ao tratamento no Ceará, um estado com qualidade de vida e poder aquisitivo inferior quando comparado as grandes capitais nacionais, como São Paulo e Rio de Janeiro, foi de 46,5% em crianças (Adriano et al., 2017). Essa disparidade entre a taxa de adesão dentro de um mesmo país pode ser encontrada até mesmo em países desenvolvidos onde as taxas de adesão variam entre 82% e 52% (Pelajo et al. 2012, Ringold et al. 2012, Rapoff et al. 2005, Degotardi et al. 1999). Entretanto, essa disparidade não é apenas nacional, ela pode ser encontrada dentro do mesmo estado e até dentro da mesma cidade avaliada. Conforme Silva et al. 2019, até mesmo São Paulo apresenta disparidade nas taxas de adesão, por exemplo: em seu estudo avaliando os fatores que interferem na adesão em crianças com doenças reumáticas crônicas, revelou adesão de 49,09% em crianças com AIJ bem inferior aos 75,8% demonstrado por Bugni et al. 2012. Outro exemplo é Quebec, a qual apresentou valores de adesão de 84,45%, 85% e 92% para a mesma cidade em anos diferentes (April et al. 2008, Feldman et al. 2007, April et al. 2006).

Segundo a OMS, a adesão à terapia é o principal determinante do sucesso do tratamento, sendo assim a baixa adesão pode comprometer a saúde do indivíduo, bem como tornar o serviço de saúde ineficaz. No caso específico das doenças crônicas em países desenvolvidos, o acesso ao medicamento é garantido e a adesão geralmente é influenciada por fatores associados ao medicamento (Pelajo et al., 2012). Já em países em desenvolvimento como o Brasil, mas especificamente na região nordeste, os pacientes enfrentam outras barreiras que vão além do paciente decidir tomar ou não o medicamento, por exemplo, na AIJ, os pacientes enfrentam a indisponibilidade do medicamento, apesar de que os oito medicamentos biológicos para AIJ estejam disponíveis na lista do SUS para serem prescritos (Torres, 2018). Todavia, a falta do medicamento não é um problema do SUS somente. De acordo com o clínico reumatologista Jayme Fogagnolo Cobra, os tratamentos das artrites podem alcançar custos astronômicos, variando de R\$ 50 a R\$ 100 mil reais por ano por paciente, podendo se estender por um período de tempo indeterminado, haja vista que são patologias crônicas e evolutivas com tratamento por período de tempo indeterminado (Cobra, 2020a).

Portanto, diante da impossibilidade da dispensação imediata devido ao alto custo, assim como a impossibilidade de custeio pelo próprio paciente, uma vez que o rendimento médio mensal real domiciliar per capita em 2021 da população brasileira foi de R\$ 1.353 (Valer, 2022), os pacientes infelizmente precisam impetrar uma ação individual junto à defensoria pública para garantir o acesso aos medicamentos, principalmente os imunobiológicos.

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a AIJ é uma doença contemplada pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, componente que busca garantir a integralidade no âmbito do SUS ao tratamento medicamentoso. O acesso, no âmbito do componente, segue os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e é garantido por pactuação entre União, Estados e Municípios. Além disso, a execução envolve as etapas de solicitação, avaliação, autorização, dispensação e renovação da continuidade do tratamento (BRASIL, 2017).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Idiopática Juvenil, do Ministério da Saúde, determina os fluxogramas de tratamento específicos para cada subtipo de AIJ. Os critérios de inclusão e exclusão, além da duração e monitorização do tratamento devem ser observados no decorrer de todo o tratamento. O paciente ou seu responsável devem estar cientes dos benefícios e potenciais riscos envolvendo a utilização do tratamento medicamentoso, além disso, preferentemente o paciente deverá ser acompanhado por reumatologista ou pediatra com experiência em reumatologia (BRASIL, 2021).

A dificuldade de acesso ao serviço de saúde, bem como de um atendimento especializado com médico reumatologista são dois outros obstáculos comuns entre os pacientes acometidos com AIJ. Os serviços de saúde disponibilizam o clínico geral para atender os pacientes com acometimento articular. Entretanto, quando o problema não é resolvido, os pacientes são encaminhados para o ortopedista ou traumatologista, e somente depois de passar por estes profissionais é que o paciente é encaminhado para um médico reumatologista. Essa jornada entre o aparecimento dos sintomas e o encaminhamento até um reumatologista leva no mínimo de dois a três anos, assim dificultando o prognóstico, o diagnóstico, o manejo e o acompanhamento especializado das artropatias. Além disso, ao conseguir um encaminhamento para o reumatologista, o paciente entrará em uma longa fila de espera para ser consultado, pois segundo uma revista de circulação nacional: o Brasil tem 2400 reumatologista para aproximadamente 20 milhões de pessoas com doenças reumáticas (Cobra, 2020b). Para complicar, desse número total de reumatologistas citado anteriormente, mais da metade se concentra em São Paulo e atende em consultórios particulares, ou seja, um número insuficiente de médicos para uma grande demanda por atendimento.

A distância geográfica entre o local onde reside o paciente e os centros de referência é outro desafio. Os centros especializados com ambulatório e consultórios particulares para o atendimento do paciente com doenças reumáticas se concentram nas grandes capitais. Sendo assim, os pacientes precisam se deslocar até os grandes centros para conseguir atendimento. Como a viagem é longa, pois os estados brasileiros são extensos, a maioria dos pacientes e acompanhantes que se deslocam do interior para os grandes centros perde um ou dois turnos de um dia útil. Isso força o cuidador, geralmente a mãe, a abrir mão do emprego para se dedicar ao tratamento do filho ou perder um dia de serviço.

Vencida as barreiras descritas nos parágrafos anteriores, o paciente tem acesso ao medicamento, no entanto, novos obstáculos para a adesão surgem, entre os quais podemos destacar o esquecimento ou a recusa do uso do fármaco, resultado da ausência de um cuidador que faça o acompanhamento do tratamento, pois é a mãe quem mais orienta sobre o uso dos medicamentos, refletindo seu papel provedor e protetor junto aos filhos, que, em geral, encontram-se sob seus cuidados nas questões de saúde (Bugni et al., 2012, Favier et al., 2018, Pelajo et al., 2012). Além disso, o paciente que ingressar para o recebimento pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, deverá percorrer e seguir as exigências dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O cadastro inicial, com a documentação exigida, passará por uma análise do farmacêutico responsável no componente e após deferimento deverá ser renovado a cada seis meses (BRASIL, 2021).

Outros obstáculos para adesão relacionadas ao medicamento são as reações ou eventos adversos provenientes do uso crônico das DMARDs, dos anti-inflamatório, dos glicocorticoides e dos imunobiológicos, as quais vão desde náuseas até infecções sistêmicas (Goettel et al., 2021). Além destes obstáculos, a inadequação da fórmula farmacêutica e a falta da individualização da dose para uso nas diferentes faixas etárias (crianças e adolescentes) são barreiras ainda a serem enfrentadas, visto que as fórmulas farmacêuticas e a padronização das doses que estão disponíveis para consumo foram desenvolvidas, em sua maioria, para uso em indivíduos adultos (Bugni et al., 2012, Favier et al., 2018, Pelajo et al., 2012).

Sabe-se que a comparabilidade dos dados de adesão é uma limitação do nosso estudo devido à grande variabilidade dos locais, métodos, instrumentos e períodos utilizados para mensurar a adesão. Apesar das limitações, foi possível condensar de forma inédita os fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso para pacientes com AIJ no Brasil e no mundo, contribuindo na produção de evidências que proporcionem o suporte para o direcionamento das intervenções voltadas para a temática no País.

## 5. Considerações Finais

O Brasil apresenta estudos com valores de adesão ao tratamento similares àqueles encontrados em trabalhos realizados em países desenvolvidos, embora ainda existam disparidades dentro dos estados e regionais, a nível nacional, com relação à adesão. Entretanto, estas disparidades podem ser explicadas em parte pela redução do acesso aos serviços de saúde, ao especialista, ao medicamento, e ao abandono do próprio seguimento farmacoterapêutico por fatores relacionados ao medicamento.

## Referências

- Adriano, L. S., de França Fonteles, M. M., de Fátima Menezes Azevedo, M., Beserra, M. P. & Romero, N. R. (2017). Medication adherence in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rev Bras Reumatol Engl.* 57(1), 23-29.
- Agoston, A.M., Gray, L.S., & Logan, D.E. (2016). Pain in School: Patterns of Pain-Related School Impairment among Adolescents with Primary Pain Conditions, Juvenile Idiopathic Arthritis Pain, and Pain-Free Peers. *Children.* 3, 39.
- Angeles-Han, S. T., Ringold, S., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Holland, G. N., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Sen, H. N., Schneider, R., & Reston, J. (2019). American College of Rheumatology /Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 71(6), 703-716.
- April, K.T., Feldman, D.E., Platt, R.W., & Duffy, C.M. (2006). Comparison between children with juvenile idiopathic arthritis and their parents concerning perceived treatment adherence. *Arthritis Rheum.* 55, 558-563.
- April, K.T., Feldman, D.E., Zunzunegui, M.V., & Duffy, C.M. (2008). Association between perceived treatment adherence and health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: perspectives of both parents and children. *Patient Prefer Adherence.* 2(2), 121-128.
- Bernatsky S, et al. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;57: 4448.
- Berthold, E., Månsson, B., & Kahn, R. (2019). Outcome in juvenile idiopathic arthritis: a population-based study from Sweden. *Arthritis Res Ther.* 21(1), 218.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial do Distrito Federal, Brasília, DF, n. 190, seção 1 – suplemento – p.61, 2017.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Conjunta nº 16, de 03 de setembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite idiopática Juvenil. Diário Oficial do Distrito Federal, Brasília, DF, n. 172, seção 1, p.107, 2021.
- Bugni, V. M., Ozaki, L. S., Okamoto, K. Y., Barbosa, C. M., Hilário, M. O., Len, C. A., & Terreri, M. T. (2012). Factors associated with adherence to treatment in children and adolescents with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr (Rio J)*, 88:483-8.
- Cardoso, G. da S., Sousa Neto, B. P. de., Magalhães, N. A., Cardoso, L. da S., Costa, G. O. P. da, Ribeiro, A. M. N., Jatobá, D. N. V., Mariano, S. C. B., Cruz, F. C. da., Pinheiro, D. M., Castro, M. C. de O., Paz, M. I., Araújo, D. S. de., & Jansen, R. C. S. (2021). Factors that interfere with adherence to pharmacological treatment in hypertensive elderly. *Research, Society and Development.* 10(2), e17510212352, 2021.
- Cobra, JF. (2020a). Os imunobiológicos e a prática da “reumatologia baseada em valor”. <https://cobrareumatologia.com.br/author/ideiaduca>
- Cobra, JF. (2020b). Reumatologistas ainda são poucos e raros no Brasil. <https://saude.abril.com.br/coluna/com-a-palavra/reumatologistas-ainda-sao-poucos-e-raros-no-brasil/>

- Cutler, R.L., Fernandez-Llimos, F., Frommer, M., Benrimoj, C., & Garcia-Cardenas, V. (2018). Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*, 8(1), e016982.
- Degotardi, P.J., Revenson, T.A., & Ilowite, N.T. (1999). Family-level coping in juvenile rheumatoid arthritis: assessing the utility of a quantitative family interview. *Arthritis Care Res*, 12, 314-324.
- Ellis, J.A., Munro, J.E., & Ponsonby, A.L. (2010). Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 49(3), 411-425.
- Favier, L. A., Taylor, J., Loiselle Rich, K., Jones, K. B., Vora, S. S., Harris, J. G., Gottlieb, B. S., Robbins, L., Lai, J. T., Lee, T., Kohlheim, M., Gill, J., Bouslaugh, L., Young, A., Griffin, N., Morgan, E. M., & Modi, A. C. (2018). Barriers to Adherence in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Multicenter Collaborative Experience and Preliminary Results. *J Rheumatol*, 45(5), 690-696.
- Feldman, D.E., De Civita, M., Dobkin, P.L., Malleon, P.N., Meshefedjian, G., & Duffy, C.M. (2007). Effects of adherence to treatment on short-term outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*, 57, 905-912.
- Giancane, G., Muratore, V., Marzetti, V., Quilis, N., Benavente, B.S., Bagnasco, F., Alongi, A., Civino, A., Quartulli, L., Consolaro, A., & Ravelli, A. (2019). Disease activity and damage in juvenile idiopathic arthritis: methotrexate era versus biologic era. *Arthritis Res Ther*, 21(1):168.
- Goettel, A.M., DeClercq, J., Choi, L., Graham, T.B., & Mitchell, A.A. (2021). Efficacy and Safety of Abatacept, Adalimumab, and Etanercept in Pediatric Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 26(2):157-162.
- Helmick, C.G., Felson, D.T., Lawrence, R.C., Gabriel, S., Hirsch, R., Kwoh, C.K., Liang, M.H., Kremers, H.M., Mayes, M.D., Merkel, P.A., Pillemer, S.R., Reveille, J.D., & Stone, J.H. (2008). National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*, 58(1), 15-25.
- Krause, M.L., Zamora-Legoff, J.A., Crowson, C.S., Muskardin, T.W., Mason, T., & Matteson, E.L. (2017). Population-based study of outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) compared to non-JIA subjects. *Semin Arthritis Rheum*, 46(4):439-443.
- Liberati, A., Altman, D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P.C., Ioannidis JP, et al. The PRISMA Statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. (Em linha) *BMJ*, 21,339:b2700, 2009.
- Marshall, A., Gupta, K., Pazirandeh, M., Bonafede, M., & McMorrow, D. (2019). Treatment patterns and economic outcomes in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clinicoecon Outcomes Res*, 31(11), 361-371.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D.G. (2009). PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7):e1000097, 2009.
- Nieto-González, J.C., Trives-Folguera, L., Melgarejo-Ortuño, A., Ais, A., Serrano-Benavente, B., Sanjurjo, M., Álvaro-Gracia, J.M., & Sáez, I.M. (2021). Persistence and adherence to biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis. *Sci Rep*, 11(1):16195.
- Pasma, A., Schenk, C. V., Timman, R., Busschbach, J. J., van den Bemt, B. J., Molenaar, E., van der Laan, W. H., Schrauwen, S., Van't Spijker, A., & Hazes, J. M. (2015). Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther*, 17:281.
- Pelajo, C.F., Sgarlat, C.M., Lopez-Benitez, J.M., Oliveira, S.K., Rodrigues, M.C., Sztajn bok, F.R., Diniz, C.C., & Miller, L.C. (2012). Adherence to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*, 32(2), 497-500.
- Rapoff, M.A., Belmont, J.M., Lindsley, C.B., & Olson, N.Y. (2005). Electronically monitored adherence to medications by newly diagnosed patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 53:905-910
- Rasu, R. S., Cline, S. K., Shaw, J. W., Hayes, O., Agbor Bawa, W., & Cifaldi, M. A. (2015). Impact of JIA on Parents' Work Absences. *Rheumatology*.
- Ringold, S., Grant, S., Girdish, C., Wallace, C.A., & Sullivan, S.D. (2013). Methotrexate and injectable tumor necrosis factor-alpha inhibitor adherence and persistence in children with rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 40:80-86.
- Rocha, F.A.C., Landim, J.I.V.D., Aguiar, M.G., Accioly, J.P.E., Lechiu, C.N., Costa, L.H.A., Júnior, C.N.R., da Rocha, L.N., & Rocha, H.A.L. (2019). Evaluation of disease activity in a low-income juvenile idiopathic arthritis cohort. *Rheumatol Int*, 39(1), 67-71.
- Schinzel, V., da Silva, S.G.L., Terreri, M.T., & Len, C.A. (2019). Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in schoolchildren from the city of São Paulo, the largest city in Latin America. *Adv Rheumatol*, 59(1), 32.
- Silva, V.B.M.E., Okamoto, K.Y.K., Ozaki, L.D.S., Len, C.A., & Terreri, M.T.S.E.L.R.A. (2019). Early detection of poor adherence to treatment of pediatric rheumatic diseases: pediatric rheumatology adherence questionnaire-A pilot study. *Rev Paul Pediatr*, 37(2), 149-155.
- Thierry, S., Fautrel, B., Lemelle, I., & Guillemin, F. (2014). Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine*, 81(2), 112-117.
- Torres, P. (2018). Ministério da Saúde mantém 8 medicamentos biológicos para artrite reumatoide no SUS. <https://artriteumatoide.blog.br/ministerio-da-saude-mantem-8-medicamentos-biologicos-para-artrite-reumatoide-no-sus/>
- Valer, P. (2022). Renda média do brasileiro chega aos R\$ 1.353, menor valor em 10 anos. <https://www.sbtnews.com.br/noticia/economia/212353-renda-media-do-brasileiro-chega-aos-r-1353-menor-valor-em-10-anos>.

Verstappen, S.M., Cobb, J., Foster, H.E., Fu, B., Baidam, E., Wedderburn, L.R., Davidson, J.E., Ioannou, J., Chieng, A., Hyrich, K.L., & Thomson, W. (2015). The association between low socioeconomic status with high physical limitations and low illness self-perception in patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 67(3), 382-389.

Yamashita, E., Terreri, M. T., Hilário, M. O., & Len, C. A. (2013). Prevalência da artrite idiopática juvenil em crianças com idades entre 6 e 12 anos na cidade de Embu das Artes, SP. *Rev Bras Reumatol*. 53(6), 542 –545.