

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DOENÇAS
REUMÁTICAS TRATADOS COM AGENTES BIOLÓGICOS – UMA COORTE
PROSPECTIVA**

Belo Horizonte, 2018

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DOENÇAS
REUMÁTICAS TRATADOS COM AGENTES BIOLÓGICOS – UMA COORTE
PROSPECTIVA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Linha de Pesquisa: Medicamentos em Populações.

Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Leal Cherchiglia;

Coorientadores: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio; Profa. Dra. Alessandra Maciel Almeida.

Belo Horizonte, 2018

O48a Oliveira Junior, Haliton Alves de.
Avaliação da qualidade de vida em pacientes com doenças reumáticas tratados com agentes biológicos – uma coorte prospectiva / Haliton Alves de Oliveira Junior. – 2018.
180 f. : il.

Orientadora: Mariangela Leal Cherchiglia.
Coorientadores: Francisco de Assis Acúrcio.
Alessandra Maciel Almeida.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Artrite reumatoide – Teses. 2. Psoríase – Teses. 3. Articulações – Doenças – Teses. 4. Qualidade de vida – Teses. 5. Medicamentos – Utilização – Teses. 6. Sistema Único de Saúde (Brasil) – Teses. I. Cherchiglia, Mariangela Leal. II. Acúrcio, Francisco de Assis 1957-. III. Almeida, Alessandra Maciel. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 615.14



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM DOENÇAS
REUMÁTICAS TRATADOS COM AGENTES BIOLÓGICOS – UMA COORTE
PROSPECTIVA**

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JÚNIOR

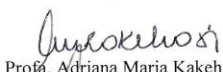
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.


Aprovada em 26 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:



Prof. Mariângela Leal Cherchiglia - Orientadora
UFMG


Prof. Francisco de Assis Acutcio - Coorientador
UFMG


Prof. Alessandra Maciel Almeida - Coorientadora
FCMMG


Prof. Adriana Maria Kakehasi
UFMG


Dr. Gustavo Laine Araújo de Oliveira
Ministério da Saúde/MS


Dr. Otázimbo Henrique Campos Neto
Secretaria de Saúde de MG

Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2018.

RESUMO

As condições reumáticas artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA) são doenças inflamatórias crônicas que, se não tratadas adequadamente, podem ocasionar deformidade, destruição das articulações e limitação funcional, com danos diretos à qualidade de vida do paciente. A Qualidade de vida relacionada a saúde (do Inglês Health-Related Quality of life –HRQoL) é um conceito bastante amplo, que pode ser simplificado como o impacto da saúde sobre uma habilidade funcional de um indivíduo e no bem-estar percebido nos domínios físico, mental e social da vida. O objetivo principal desse trabalho foi avaliar a qualidade de vida em uma coorte de pacientes com doenças reumáticas crônicas imunomediadas em uso de agentes biológicos, através do instrumento genérico EuroQol – 5 dimensões (EQ-5D). Os dados foram coletados por meio de formulário padronizado elaborado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) para investigação sobre a utilização de medicamentos e reações adversas, comorbidades, medidas de atividade das condições reumáticas e avaliação da funcionalidade e da qualidade de vida. As entrevistas foram realizadas com aqueles indivíduos que tiveram seus processos de solicitação de medicamentos deferidos e que aceitaram participar da pesquisa (amostragem por conveniência). As entrevistas foram conduzidas em três momentos: primeira entrevista (primeira dispensação), segunda entrevista (pelo menos seis meses após a realização da primeira entrevista) terceira entrevista (pelo menos seis meses após a realização da segunda entrevista). Até janeiro de 2017, 595 pacientes que receberam primeira dispensação de agentes anti-TNF no Sistema Único de Saúde (SUS) e aceitaram participar das entrevistas foram incluídos no estudo. A população consistiu de 412 (69,2%) pacientes com artrite reumatoide, 107 (18,0%) com espondilite anquilosante e 76 (12,8%) com artrite psoriásica. O agente biológico mais utilizado foi o adalimumabe 330 (55,5%). A maioria da população consistiu em mulheres 447 (75,1). A média \pm DP da duração da doença foi de $10,31 \pm 9,47$ anos e 119 (20,0%) dos pacientes tinham doença precoce. As mulheres apresentaram média de idade mais avançada que os homens ($p=0,008$) e menor proporção de indivíduos com doença precoce ($p<0,001$). As mulheres apresentam doença com atividade elevada pelo Clinical Disease Activity Index (CDAI) (>22) enquanto os homens apresentam atividade moderada da doença ($p<0,001$). Também, as mulheres apresentam piores valores iniciais de qualidade de vida e de funcionalidade que os homens ($p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente para EQ-5D e Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)). Ao final de 12 meses de seguimento, 353 pacientes completaram as três entrevistas. A média de tempo de acompanhamento em meses foi de $6,69 \pm 2,02$; $7,04 \pm 2,14$ e $13,75 \pm 2,30$, respectivamente para os intervalos entre visita 1 e visita 2, visita 2 e visita 3 e visita 1 e visita 3. Para esses pacientes houve melhora significativa entre início e seis e doze meses de acompanhamento ($p<0,05$), independentemente da condição reumática ou regime de tratamento (monoterapia ou associação). Análise por intenção de tratar, utilizando de técnica de imputação múltipla, mostrou resultados semelhantes. Comparados com os valores basais, todos os domínios do EQ-5D, além da Escala Visual Analógica (EVA), obtiveram melhoras significativas após 12 meses de estudo. Pela análise de regressão linear múltipla por efeitos mistos, pacientes sem comorbidades e com melhores valores basais de qualidade de vida e funcionalidade, melhoraram mais após 12 meses de estudo. Análise de sensibilidade por tipo de doença apresentou resultados semelhantes. Os pacientes com pior valor de EQ-5D no início aumentaram em $0,18 \pm 0,20$ o valor da utilidade até o mês 12, enquanto esse aumento foi de $0,03 \pm 0,15$ para aqueles pacientes com melhores valores de qualidade de vida no início do estudo. Pacientes com pior funcionalidade no início do estudo (HAQ-DI $> 1,4$) aumentaram em $0,13 \pm 0,22$ o valor do EQ-5D após 12 meses, enquanto no grupo de pacientes com melhor funcionalidade no início do estudo esse aumento foi de $0,09 \pm 0,17$. Os resultados de distribuição das variáveis a nível basal mostram que os pacientes

inclusos no nosso estudo apresentam valores de média de idade, duração da doença, atividade das doenças, qualidade de vida e funcionalidade semelhante com outras publicações nacionais e internacionais. Ademais, considerando a associação da presença do antígeno HLA-B27 em populações com espondiloartrites, notamos maior prevalência de indivíduos brancos nessas coortes, o que também é confirmado por outros estudos conduzidos com essas populações. AR foi a coorte mais idosa, com maior tempo de duração da doença, menor taxa de detecção precoce e maior proporção de mulheres; enquanto que a EA foi a coorte mais jovem, com menor tempo de duração a doença, maior taxa de detecção precoce e maior população masculina. Esses resultados para as coortes de AR e EA são mostrados também por diversas outras publicações a nível internacional. Nosso estudo mostrou que houve um ganho de qualidade de vida significativo, do ponto de vista clínico, nas coortes de doença reumáticas avaliadas. Adicionalmente, nosso trabalho mostrou que houve melhora em todos os domínios que compõem o EQ-5D, com nítida redução na proporção de pacientes com problemas em cada um deles, sendo o domínio de dor e mal-estar o que mais influencia na qualidade de vida. Estudos conduzidos na Europa mostram resultados semelhantes de ganho de qualidade de vida e melhora nos domínios do EQ-5D, evidenciando o efeito positivo da terapia biológica na fisiopatologia das condições reumáticas imunomediadas. Esse estudo mostrou que, apesar da alta atividade das doenças e baixos estados de qualidade de vida e funcionalidade basais, o uso de terapia com agentes biológicos, associados ou não aos Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos (MMCDs), promoveu ganho de qualidade de vida significativa após 12 meses de seguimento. Esses resultados reafirmam a importância de uma política pública que visa a garantia da integralidade de tratamento, subsidiando a tomada de decisões no âmbito da saúde coletiva e servindo como um suporte para futuras pesquisas no campo da economia da saúde.

Palavras chave: Artrite reumatoide. Espondilite anquilosante. Artrite psoriásica. Qualidade de vida. Sistema único de Saúde. Estudos de coortes.

ABSTRACT

The rheumatic conditions rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic inflammatory diseases that, if not properly treated, can lead to joint deformity and destruction and functional limitation, with a direct impact on patient's quality of life. Health-Related Quality of life -HRQoL is a very broad concept, which can be simplified as the impact of health on a functional ability of an individual and the well-being perceived in the physical, mental and social life. This study aimed to evaluate the quality of life in a cohort of patients with chronic rheumatic autoimmune diseases using biological agents, through a generic instrument EuroQol - 5 Dimensions (EQ-5D). Data were collected through a standardized form developed by the Research Group on Pharmacoepidemiology (GPFE) to collect information regarding the use of drugs and adverse reactions, comorbidities, activity measures of rheumatic conditions and evaluation of the functionality and quality of life. The interviews were conducted with those individuals who had their drug application processes approved and who accepted to participate in the survey (convenience sampling). The interviews were conducted in three stages: first interview (first dispensation), second interview (at least six months after the completion of the first interview) third interview (at least six months after the completion of the second interview). By January 2017, 595 patients who received initial provision of anti-TNF agents in the Brazilian Public Health System (SUS) and agreed to participate in the interviews were included in the study. The population consisted of 412 (69.2%) RA patients, 107 (18.0%) AS patients and 76 (12.8%) PsA patients. The most frequently used biological agent was adalimumab 330 (55.5%). Most of the population was composed by women 447 (75.1%). The mean \pm SD duration of disease was 10.31 ± 9.47 years and 119 (20.0%) patients had early disease. The women were in average older than men ($p = 0.008$) and had a lower proportion of early disease ($p < 0.001$). Women presented high disease activity by the Clinical Disease Activity Index (CDAI) (> 22) while men shown moderate disease activity ($p < 0.001$). Also, women presented worse baseline quality of life and functionality than men ($p = 0.001$ and $p < 0.001$, respectively for EQ-5D and Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)). After 12 months of follow up, 353 patients completed all three interviews with a mean follow-up time in months of 6.69 ± 2.02 ; 7.04 ± 2.14 e 13.75 ± 2.30 , respectively, for the intervals between visit 1 and visit 2, visit 2 and visit 3, and visit 1 and visit 3. After six and 12 month follow-up, quality of life improved significantly for this patients ($p < 0.05$), independently of rheumatic disease or drug therapy (monotherapy or combination). Intention-to-treat analysis by multiple imputation showed similar results. Compared with baseline, all of the EQ-5D domains, plus the Visual Analogue Scale (VAS) achieved significant improvements after 12 months of study. Multiple regression analysis by mixed-effect model showed that white patients without comorbidities and with better baseline quality of life and functionality, improved more after 12 months of study. A sensitivity analysis by disease group presented the same results. However, patients with worse value of EQ-5D at the beginning increased by 0.18 ± 0.21 the utility value until month 12, while the increase was 0.03 ± 0.15 for those patients with better utility values at baseline. Patients with a poor functionality at baseline (HAQ-DI > 1.4) increased by 0.13 ± 0.23 EQ-5D score after 12 months, while in patients with better functionality at baseline this augment was just 0.09 ± 0.17 . The results of baseline distribution of variables show that the patients included in our study present mean age, disease duration, disease activity, quality of life and functionality similar with other national and international publications. In addition, knowing the association of the presence of HLA-B27 antigen in populations with spondyloarthritis, we noticed a higher prevalence of white individuals in these cohorts, which is also confirmed by other studies conducted with these populations. RA was the oldest cohort, with a longer duration of the disease, lower rate of early detection and a higher proportion of women; while AS was the youngest cohort, with shorter duration of disease, higher rate of early detection and higher proportion of men. These results for RA and AS cohorts are also shown by several other publications at international level.

Our study showed that there was a clinically significant gain in quality of life in the rheumatic disease cohorts evaluated. In addition, our work showed that there was improvement in all the EQ-5D domains, with a clear reduction in the proportion of patients with problems in each of them, being the domain of pain and malaise the one that most influences the quality of life. Studies conducted in Europe show similar results of gain in quality of life and improvement in the domains of EQ-5D, evidencing the positive effect of biological therapy on the pathophysiology of immune-mediated rheumatic conditions. This study showed that, despite the high disease activity and low baseline quality of life and functionality, the use of biological agents' therapy, associated or not with Synthetic Disease Modifying Rheumatic Drugs (sDMARDs), promoted a significant gain in quality of life over 12 months of follow-up. These results reaffirm the importance of a public policy aimed at guaranteeing the integrality of treatment, subsidizing decision-making processes in the collective health context and serving as a support for future research in the field of health economics.

Keywords: Arthritis, Rheumatoid. Arthritis, Psoriatic. Spondylitis, Ankylosing. Quality of Life. Brazilian Public Health System. Cohort Studies.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ADA	Adalimumabe
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANTI-TNF	Agente biológico anti-Fator de Necrose Tumoral α
AP	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
BASDAI	<i>Bath ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CERT	Certolizumabe pegol
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EA	Espondilite anquilosante
EQ-5D	EuroQol – 5 Dimensões
ETA	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
GOL	Golimumabe
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia
GRS	Gerência Regional de Saúde
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IFX	Infliximabe
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
MCS	Melhora Clínica Significativa
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
MMCDb	Medicamento Modificador do Curso da Doença Biológico
MMCDs	Medicamento Modificador do Curso da Doença Sintético
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QV	Qualidade de Vida
RM	Ressonância magnética
RTX	Rituximabe
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TOCI	Tocilizumabe
US	Ultrassonografia

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégias de busca para a recuperação de estudos observacionais com desfechos de qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D	44
Tabela 2: Características dos estudos observacionais inclusos na revisão bibliográfica	46
Tabela 3: Características clínicas e demográficas no início do estudo	65
Tabela 4: Características clínicas e demográficas no início do estudo (continuação).....	66
Tabela 4: Comparações basais entre sexos	67
Tabela 5: Comparação de variáveis basais entre pacientes que alcançaram 12 meses de seguimento e aqueles que não completaram	68
Tabela 6: Correlação entre os valores de EQ-5D, HAQ-DI e índices de atividade das doenças de acordo com os grupos de pacientes, no início do estudo	68
Tabela 7: Principais eventos adversos após seis e 12 meses de seguimento .	70
Tabela 8: Evolução da qualidade de vida para a população geral (per protocol), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos	72
Tabela 9: Proporção de pacientes que alcançaram melhora clínica significativa em 6 e 12 meses de estudo	73
Tabela 10: Números absoluto e relativo de pacientes com problemas nos cinco domínios do EQ-5D e valor médio de EVA nos períodos de avaliação considerados	73
Tabela 11: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais preditoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento ..	76
Tabela 13: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais preditoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento (continuação).....	77
Tabela 12: Evolução da qualidade de vida para a população geral, por grupo de doença e por esquemas terapêuticos (imputação múltipla - Paired Mean Matching).....	80
Tabela 13:Características clínicas e demográficas no início do estudo	164
Tabela 14: Comparação de variáveis basais entre pacientes que alcançaram 12 meses de seguimento e aqueles que não completaram	167
Tabela 15: Evolução da qualidade de vida para a população geral (per protocol), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos	168
Tabela 16: Proporção de pacientes que alcançaram melhora clínica significativa em 6 e 12 meses de estudo	169
Tabela 17: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais preditoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento	170
Tabela 18: Evolução da qualidade de vida para a população geral (ITT), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos (imputação múltipla - Paired Mean Matching).....	172

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Evolução histórica dos recursos financeiros empregados e executados pelo Ministério da Saúde para financiamento dos chamados medicamentos excepcionais, a partir de 2003 até 2010. FONTE: BRASIL, 2010.	31
Figura 2: fluxograma de seleção de estudos observacionais de pacientes com AR, EA e AP avaliados pelo EQ-5D	46
Figura 3: Fluxograma mostrando a configuração dos pacientes em cada momento avaliado	61
Figura 4: Evolução dos valores de qualidade de vida pelo EQ-5D para a população geral e por grupo de doença – perdas corrigidas por imputação múltipla (* $p < 0,001$ entre 0 e 6 meses e entre 0 e 12 meses)	71
Figura 5: Evolução dos valores de cada domínio do EQ-5D ($p < 0,001$ para a diferença entre 0 e 6 e 0 e 12 meses)	74
Figura 6: densidade de imputação EQ-5D aos 6 meses (Imputação 1)	78
Figura 7: Densidade de imputação EQ-5D aos 6 meses (10ª imputação)	79
Figura 8: Densidade de imputação EQ-5D aos 12 meses (imputação 1)	79
Figura 9: Densidade de imputação EQ-5D aos 12 meses (10ª imputação)	79
Figura 10: Fluxograma mostrando a configuração dos pacientes em cada momento avaliado	166
Figura 11: Evolução da proporção de indivíduos com problemas em cada um dos domínios do EQ-5D ($p < 0,001$ para a diferença entre 0 e 6 e 0 e 12 meses) .	169

LISTA DE ANEXOS

Formulário Padronizado de pesquisa	106
Artigo Publicado	140
Artigo a ser submetido	150

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS DOENÇAS.....	21
2.1.1 ARTRITE REUMATOIDE	21
2.1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	24
2.1.3 ARTRITE PSORIÁSICA.....	27
2.2 FARMACOTERAPIA.....	30
2.2.1 HISTÓRICO DE CONDOTA FARMACOTERÁPICA.....	30
2.2.2 ARTRITE REUMATOIDE	32
2.2.3 ARTRITE PSORIÁSICA	36
2.2.4 ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	38
2.2.5 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO E OS BIOSSIMILARES PARA CONDIÇÕES REUMÁTICAS.....	40
2.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DAS DOENÇAS, QUALIDADE DE VIDA E FUNCIONALIDADE.....	41
2.4 QUALIDADE DE VIDA AVALIADA PROSPECTIVAMENTE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS	43
2.4.1 BUSCA POR ESTUDOS OBSERVACIONAIS NA LITERATURA....	43
2.4.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.	46
2.4.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE	51
2.4.4 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE	53
2.4.5 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.....	53
3 OBJETIVO GERAL	54
3.1 Objetivos específicos.....	54
4 MÉTODOS	55
4.1 DESENHO DE ESTUDO	55
4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO E TAMANHO DA AMOSTRA	55
4.3 DEFINIÇÃO DA EXPOSIÇÃO	55
4.4 FONTE E COLETA DE DADOS	56
4.5 DESFECHOS	56
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E TESTE DE HIPÓTESES	58
4.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	59
5 RESULTADOS.....	60

5.1 EVENTOS DE FALHA TERAPÊUTICA, TROCAS DE AGENTE ANTI-TNF E EVENTOS ADVERSOS	68
5.2 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA MEDIDA PELO EQ-5D	70
5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	78
6 DISCUSSÃO	82
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	91
REFERÊNCIAS.....	92

1 INTRODUÇÃO

As condições reumáticas artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (AP) e espondilite anquilosante (EA) são doenças inflamatórias crônicas que, se não tratadas adequadamente, podem ocasionar deformidade e destruição das articulações, rigidez e limitação funcional, com danos diretos à qualidade de vida do paciente (HAN *et al.*, 2007).

A AR é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva de etiologia desconhecida, que leva a deformidade e destruição das articulações devido à erosão da cartilagem e osso. Essa desordem imunomediada afeta, principalmente, as articulações sinoviais, geralmente, das mãos e dos pés, ambos os lados de forma igual e simétrica (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009). A doença acarreta rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade, e manifestações extra articulares como febre, anorexia e perda de peso (BRASIL, 2015).

Essas alterações podem interferir de forma negativa no desempenho das atividades de vida diária e do trabalho, com conseqüente impacto na qualidade de vida (QV) (CHORUS, *et al.*, 2003; ARNETT *et al.*, 1988; SMOLEN & ALETAHA, 2011). Tem sido relatado que os pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que se espera na sua idade (WOOLF & PFLEGER, 2003). Estudos que avaliaram o impacto da AR na QV demonstraram que esses pacientes apresentam índices de QV significativamente inferiores quando comparados com a população geral (WEST & JONSSON, 2005; HAROON *et al.*, 2007) e escores de capacidade funcional inferiores quando comparados com outras doenças crônicas (CHORUS, *et al.*, 2003; SALAFFI, *et al.*, 2009; OVAYOLU, N; OVAYOLU O; KARADAG, 2011). Outros estudos também mostraram que as alterações na QV podem ser percebidas mesmo nos estágios mais precoces da evolução da doença (WEST & JONSSON, 2005; MOTA; LAURINDO; NETO, 2010).

Espondiloartrites é o nome dado a um grupo de doenças crônicas inflamatórias debilitantes, as quais afetam as articulações e enteses, dividem algumas particularidades (dor axial inflamatória associada à artrite, entesopatias periféricas, sacroilíte e soronegatividade para fator reumatoide) e são

representadas por EA, AP, espondiloartrites secundárias a doença inflamatória intestinal e artrite reativa (SAMPAIO-BARROS, *et al.*, 2007; SIEPER, *et al.*, 2009; WEISMAN, *et al.*, 2010).

A EA é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente a coluna vertebral e pode evoluir, progressivamente, para rigidez e limitação funcional do esqueleto axial (BRAUN & SIEPER, 2007). A prevalência e incidência no ocidente são estimadas, respectivamente, em 0,2% e 6/100.000 (SILMAN & ROCHBERG, 2001). No Brasil, estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites (BRASIL, 2014 APUD. SAMPAIO-BARROS, 2011).

Com o tempo a inflamação crônica das vértebras associadas à EA pode levar à fusão dessas vértebras (anquilose), um quadro debilitante e irreversível. A doença não é limitada à coluna vertebral; muitos pacientes com EA sofrem, também, com inflamação periódica de articulações periféricas (principalmente quadril e joelho), bem como inflamação ocular periódica (uveíte). Alguns pacientes podem sofrer sintomas similares ao da síndrome de Chron, inclusos na artrite enteropática, com doença inflamatória do intestino (ERTENLI, *et al.*, 2012; MC LEOD *et al.*, 2007).

A EA progressiva pode causar dano funcional significativo, redução na qualidade de vida (BARKHAM, *et al.*, 2005; DAVIS, *et al.*, 2005), reduzida capacidade de trabalho (BOONEN, *et al.*, 2001a; BOONEN, *et al.*, 2001b) e custos diretos e indiretos significativos, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde (BOONEN, *et al.*, 2006).

AP tem sido definida como uma artrite inflamatória, normalmente soronegativa, associada à psoríase (KRUEGER, 2002; Moll & Wright, 1973). Na maioria dos pacientes, não existe uma relação direta entre a gravidade da psoríase e da artrite (ZACHARIAE, *et al.*, 2002). A prevalência exata é incerta, devido à heterogeneidade da apresentação clínica desta doença. As estimativas disponíveis de prevalência variam de 0,04 a 0,1% (GLADMAN, *et al.*, 2005). A prevalência de psoríase varia de 2 a 3% da população, com 4-42% de pacientes com psoríase tendo artrite psoriásica (GLADMAN, *et al.*, 2005). O acometimento

da pele costuma preceder a artrite em 75% dos casos, o início simultâneo ocorre em 10% e nos 15% restantes a artrite pode preceder a lesão cutânea (Espinoza & Cuellar, 1998).

As doenças reumáticas investigadas nesse trabalho são condições de saúde que, apesar de pouco prevalentes, necessitam de tratamento por tempo prolongado e acarretam custos elevados para o Sistema Único de Saúde-SUS (CONASS, 2007).

Atualmente a farmacoterapia dessas condições reumáticas inclui os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides, definidos como tratamento sintomático à dor e edema; e os medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos, os quais atuam diretamente no processo da doença articular (MASSARDO et al, 2009; BRASIL, 2013; SAMPAIO-BARROS et al, 2007). O tratamento de AR tem como benefícios esperados reversão da limitação funcional, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida por meio do controle da atividade de doença, da prevenção das complicações agudas e crônicas e da inibição da progressão dos danos estruturais causados pela doença (BRASIL, 2013). Atualmente estão disponíveis pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2013b) os medicamentos biológicos adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe e tocilizumabe.

O início da utilização dos agentes biológicos para as condições reumáticas no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu em 2002, com a publicação da Portaria SAS/MS nº 865, que introduzia o infliximabe para o tratamento da AR (BRASIL, 2002).

O etanercepte e o adalimumabe foram incorporados em 2006 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AR, como opções de tratamento para os pacientes refratários às demais opções disponíveis (BRASIL, 2006). Esses medicamentos estão incluídos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, junto com hidroxicloroquina, cloroquina,

sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus (BRASIL,2013a).

Em 2012, o Ministério da Saúde lançou o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 12 (BRASIL, 2012), o qual preconizava a manutenção dos três agentes anti-TNF já contemplados pelo PCDT da AR de 2006, e a incorporação de mais cinco agentes biológicos: rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol. Com isso, em 2013 foi publicado novo PCDT para AR, o qual já incluía todos os medicamentos biológicos citados acima (BRASIL, 2013b).

Em 2015, o PCDT da AR foi atualizado, porém sem a incorporação de novas tecnologias. Também em 2014, foram publicados os PCDT para EA e AP, os quais consideram como terapia biológica os três agentes anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe (BRASIL, 2014a, BRASIL, 2014b).

Recentemente, em 2017, todos os PCDTs, para as três condições reumáticas, foram atualizados (BRASIL 2017b; BRASIL 2017c; BRASIL 2017d). Atualmente, o arsenal terapêutico das espondiloartrites conta, também, com o agente anti-TNF golimumabe (BRASIL 2017c; BRASIL 2017d). Ademais, no PCDT da AP foi incorporado recentemente o anti-IL19 secuquinumabe, que uma terapia alvo específica, haja vista o papel da IL-19 na fisiopatologia da AP (BRASIL 2017d). Além disso, o PCDT de AR conta agora com um novo MMCDs (*biologic-like*), que é o tofacinibe, que se trata de uma alternativa alvo-específica, atuando contra a *Janus Kinase (JAK)*. O tofacitinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD, pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato ou outros MMCD sintéticos e é administrado por via oral (BRASIL, 2017). De acordo com o novo PCDT da AR, em pacientes com artrite reumatoide com resposta inadequada a outros MMCDs ou a MMCDb, o tofacitinibe demonstrou melhor eficácia em comparação com placebo e MTX e similaridade de eficácia com os MMCDb para os desfechos de funcionalidade e atividade da doença (BRASIL, 2017b).

Esses medicamentos biológicos, juntamente com outros imunossupressores e antimaláricos, utilizados no tratamento das doenças reumáticas, são fornecidos atualmente pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anteriormente denominado Programa de dispensação de medicamentos excepcionais). O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, visando a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, e cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde. O acesso aos medicamentos do Componente Especializado é garantido mediante pactuação entre as três esferas de governo (BRASIL, 2013a).

A Qualidade de vida relacionada a saúde (do inglês *Health-Related Quality of Life –HRQoL*) é um conceito bastante amplo, que pode ser simplificado como o impacto da saúde sobre uma habilidade funcional de um indivíduo e no bem-estar percebido nos domínios físico, mental e social da vida (WARD, 2004). Atualmente, principalmente devido ao modelo bio-psico-social de saúde, torna-se fundamental a avaliação da qualidade de vida dos pacientes com doenças reumáticas e associação dessa com fatores ambientais e comportamentais. Estudo de 2010 avaliou a relação entre fatores sociodemográficos e a qualidade de vida, mostrando que esses fatores contextuais podem explicar 37,0 % da variação na medida da qualidade de vida (GORDEEV, 2010).

Além disso, é importante avaliar o ganho de qualidade de vida dos pacientes com essas doenças, devido à escassez desse tipo de avaliação no país.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS DOENÇAS

2.1.1 ARTRITE REUMATOIDE

A prevalência da AR, no âmbito mundial, está em torno de 1% (AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY, 2002). Esse baixo valor se deve, principalmente, à dificuldade de se estabelecer um diagnóstico precoce da doença, e à complexidade de fatores a serem analisados para tal. A AR apresenta-se de duas a três vezes mais frequente em mulheres que em homens e, se não forem tratadas, 20 a 30% das pessoas com AR ficam permanentemente incapazes de realizar suas atividades, após três anos do diagnóstico (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006). A incidência da AR aumenta com a idade e o maior pico de incidência é entre os 30 e 70 anos. No Brasil, a prevalência é em torno de 0,46% (SENNA et al., 2004). De acordo com a Sociedade Britânica de Reumatologia (BSR), há aproximadamente 100 novos casos de doença articular inflamatória para cada cem mil pessoas adultas por ano, das quais 24 podem ser diagnosticadas com AR. (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2006).

A AR é predominantemente classificada com base no fenótipo clínico (ALETAHA et al., 2010). Acredita-se que é importante fazer a transição para uma nova taxonomia molecular que define subgrupos discretos de doença com significância prognóstica e terapêutica distinta (KLARESKOG et al., 2008). A AR envolve uma interação complexa entre o genótipo, desencadeadores ambientais e chance (McINNES, 2011). A associação, há muito estabelecida, com o locus de antígeno leucocitário humano (HLA) - DRB1 foi confirmada em pacientes que são positivos para o fator reumatoide ou anticorpo protéico anti citrulinado (ACPA); alelos que contêm uma cadeia de aminoácido comum (QKRAA) na região HLA-DRB1, denominado epítipo compartilhado, conferem susceptibilidade particular a AR (GREGERSEN; SILVER; WINCHESTER, 1987). Esses achados sugerem que algumas seleções de repertório de células T predisponentes, apresentação de antígenos ou alteração na afinidade peptídica

têm um papel na promoção de respostas imunes adaptativas autorreativas (McINNES, 2011).

Além disso, os achados de estudos das interações genética-ambiente complementam essas observações. Fumar e outras formas de estresse bronquial (por exemplo, exposição para sílica) aumentam o risco de AR entre pessoas com susceptibilidade aos alelos HLA-DR4 (SYMMONS et al., 1997).

Ademais, agentes infecciosos (por exemplo, vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, espécies de proteus e Escherichia coli) e seus produtos (por exemplo, proteínas de choque térmico) têm sido associados com a AR e, embora os mecanismos de unificação permaneçam evasivos, alguma forma de mimetismo molecular é postulado (AUGER; ROUDIER, 1997; KAMPHUIS et al., 2005).

Em termos gerais, as interações entre genética e ambiente descritas no texto promovem a perda de tolerância a auto-proteínas que contêm um resíduo de citrulina, que é gerado por modificação pós-tradução. Esta resposta anticitrulina pode ser detectada nos compartimentos de células T e de células B e provavelmente é iniciada em tecidos linfoides secundários ou na medula óssea. Posteriormente, a localização da resposta inflamatória ocorre na articulação em virtude de mecanismos mal compreendidos que provavelmente envolvem caminhos microvasculares, neurológicos, biomecânicos ou de outros tecidos específicos. A sinovite é iniciada e perpetuada por laços de feedback positivo e, por sua vez, promove distúrbios sistêmicos que compõem a síndrome da AR (McINNES, 2011).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, American College of Rheumatology) estabeleceu critérios de diagnóstico para a identificação dos pacientes com AR em 1987. Em 2010, foram estabelecidos novos critérios pelo ACR em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, European League Against Rheumatism) com enfoque na fase precoce da doença (ALETAHA et al., 2010).

Conforme a classificação da ACR de 1987, o diagnóstico da AR baseia-se na presença de no mínimo quatro entre sete critérios estabelecidos. Os critérios incluem presença de rigidez matinal prolongada (duração de pelos menos uma hora), artrite em três ou mais áreas articulares (edema de tecidos moles), artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatóides (nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justarticulares), fator reumatóide sérico e alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos) (ARNETT et al., 1988).

A classificação mais recente, elaborada pelo ACR em colaboração com a EULAR, estabeleceu critérios para a AR baseados em pontos, sendo o diagnóstico definido quando o somatório dos critérios é de pelo menos seis em dez pontos. Os critérios são divididos em quatro categorias: envolvimento das articulações (varia de 0 a 5 pontos), sorologia (0 a 3 pontos), reagentes de fase aguda (0 a 1 ponto) e duração dos sintomas (0 a 1 ponto). Para que os pacientes sejam classificados por esses critérios, eles devem apresentar sinovite clínica em pelo menos uma articulação que não seja justificada por outra causa (ALETAHA et al., 2010).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR (BRASIL, 2017) optou por manter as duas classificações: os critérios mais estudados, de 1987, e os mais sensíveis para os casos iniciais, de 2010, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR.

De acordo com o PCDT de AR do Ministério da Saúde, as recomendações quanto ao diagnóstico compreendem os seguintes pontos:

- O diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriática, dentre outras;
- A titulação de FR (fator reumatóide) é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;
- A titulação de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos

casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;

- A avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) deve ser solicitada na suspeita clínica de AR;
- Radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;
- Algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como o Health Assessment Questionnaire (HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento de AR; e
- Na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Dessa forma, de acordo com o PCDT da AR, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem, tal como descrito nos critérios de classificação ACR 1987 e ACR/EULAR 2010.

2.1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE

A EA é mais frequente nas segunda e terceira décadas de vida, e afeta, preferencialmente indivíduos de cor branca, sexo masculino e HLA B27 (antígeno leucocitário humano subtipo B 27) positivos (SAMPAIO-BARROS et al, 2007). Pacientes com EA podem sofrer sintomas da doença ao longo da vida, porém períodos de remissão da atividade da doença e diminuição dos sintomas não são incomuns.

A EA pode apresentar-se de duas formas: a juvenil e a de início no adulto. A EA de início adulto, geralmente se manifesta depois dos 16 anos de idade com sintoma inicial de lombalgia de ritmo inflamatório, com rigidez matinal prolongada e predomínio dos sintomas axiais durante sua evolução (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

A susceptibilidade à EA é influenciada por fatores genéticos, principalmente, pelo HLA-B27. A associação da EA com o HLA B27 faz com que essa doença seja

mais frequente em populações brancas, nas quais a prevalência desse antígeno é significativamente maior. Dessa forma, a positividade do HLA B27 em pacientes com EA pode variar de 80 a 96%, sendo que em populações brancas europeias tal fato é mais frequente (SAMPAIO-BARROS et al., 2007). Em caucasianos, a prevalência em adultos, varia de 0,05% a 0,23%, e os homens são afetados, frequentemente, de 3 a 4 vezes mais que mulheres (WEST, 1949; GOMOR et al, 1977; CARBONE et al, 1992). Em populações africanas, a EA é pouco frequente e isso se deve a baixa presença de HLA B27 nessa população. No Brasil, devido à grande miscigenação, é possível encontrar mulatos que apresentem EA, porém, em populações negras não miscigenadas esse fato é bastante raro (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Em 1974, foi definido o conceito de espondiloartropatias soronegativas, caracterizadas por dor axial inflamatória, associada à artrite, predominante em grandes articulações de membros inferiores, entesopatias periféricas, sacroiliíte e soronegatividade para fator reumatoide. A espondilite anquilosante, artrite psoriásica, artrite reativa, síndrome de Reiter, artropatias enteropáticas e espondiloartropatias indiferenciadas estão incluídas nesse grupo. Recentemente, os especialistas têm denominado esse conjunto de doenças apenas por espondiloartrites (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Existem, atualmente, diversas propostas de classificação para espondiloartrites. A classificação do Grupo Europeu de Espondiloartropatias - ESSG (1991) engloba dor axial inflamatória ou sinovite assimétrica predominante em membros inferiores e pelo menos um dos seguintes critérios: 1) História familiar positiva (espondilite anquilosante, psoríase, uveíte anterior, doença inflamatória intestinal); 2) Psoríase cutânea; 3) Doença inflamatória intestinal; Uretrite ou diarreia aguda até 4 semanas precedendo a artrite; 4) Dor em nádegas alternante; 5) Entesopatia (inserção do tendão de Aquiles ou fáschia plantar) e 6) Sacroiliíte (bilateral grau 2 a 4 ou unilateral grau 3 ou 4) (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

Para o diagnóstico da Espondilite Anquilosante, a classificação pelos critérios modificados de Nova Iorque é adequada para os pacientes com doença

estabelecida. Essa classificação combina critérios clínicos e radiográficos. Os critérios clínicos são: dor lombar de mais de três meses de duração que melhora com o exercício e não é aliviada pelo repouso; limitação da coluna lombar nos planos frontal e sagital; expansão torácica diminuída corrigida para idade e sexo. Os critérios radiográficos são: sacroilíte bilateral, graus 2 a 4; sacroilíte unilateral, graus 3 ou 4. Define-se que a espondilite anquilosante está presente se um critério radiológico está associado a pelo menos um critério clínico (VAN DER LINDEN, et al 1984).

Entretanto, essa classificação possui limitações de diagnóstico na fase inicial da doença (RUDWALEIT et al., 2009). Os critérios da *Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)*, de 2009, permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea. Essa nova classificação propõe agrupar todos os pacientes portadores de espondiloartrites com envolvimento predominantemente axial por “espondiloartrites axial”. Os pacientes que não apresentarem sacroilíte radiográfica definida serão incluídos, mas serão referidos como portadores de “espondiloartrite axial pré-radiográfica” ou “espondiloartrite axial não radiográfica” para enfatizar o fato de que as alterações radiográficas ainda não estão presentes, mas podem aparecer ao longo do tempo. A ASAS publicou, mais recentemente, critérios de classificação para pacientes portadores de espondiloartrites em geral e com predomínio de manifestações periféricas em separado dos critérios adotados para as manifestações axiais (RUDWALEIT et al., 2011).

De acordo com a SBR, atualmente essa nova classificação que diferencia pacientes com espondiloartrites axiais e periféricas é a que contém o melhor grupo de critérios (SAMPAIO-BARROS et al., 2013).

No Brasil, cerca de 70% das espondiloartrites são EA, com um custo anual médio para a sociedade estimado em US\$ 4.597,00 por paciente. Além do custo social, a EA acarreta piora da qualidade de vida para o paciente, impactando de forma negativa diversos domínios da vida pessoal, inclusive a atividade sexual (BRASIL, 2014a).

De acordo com o PCDT de EA do Ministério da Saúde, devem ser considerados dois critérios de classificação principais, para auxiliar no diagnóstico de EA. Os critérios ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) permitem a inclusão de pacientes com inflamação ainda sem destruição óssea, e os critérios de classificação modificados de Nova Iorque, a inclusão de pacientes já com dano estrutural, numa fase mais avançada da doença (BRASIL, 2014a)

2.1.3 ARTRITE PSORIÁSICA

AP tem sido definida como uma artrite inflamatória, normalmente soronegativa, associada à psoríase (MOLL & WRIGHT, 1973). Não se sabe ainda a prevalência exata da AP, devido à falta de critérios de diagnóstico e classificação e à inexistência de diagnóstico preciso feito por especialistas (GLADMAN, 1995; ESPINOZA & CUELLAR, 1998). A psoríase acomete de 2 a 3% da população, mas sua prevalência entre pacientes com artrite é de 7%, e a Artrite inflamatória tem prevalência variando de 6 a 42% entre pacientes com psoríase (GLADMAN et al, 2005). A doença é mais comum em pessoas brancas. Não existe predominância de sexo, exceto em alguns subtipos específicos, com predomínio da forma poliarticular em mulheres e da forma espondilítica em homens. O acometimento da pele costuma preceder a artrite em 75% dos casos, o início simultâneo ocorre em 10% e nos 15% restantes a artrite pode preceder a lesão cutânea (ESPINOZA & CUELLAR, 1998).

A patogênese das APs é multifatorial e envolve questões ambientais, genéticas e imunológicas (MEASE & GOFFE, 2005). O polimorfismo do TNF α tem sido associado à presença de APs e progressão de artrite erosiva (BALDING et al, 2003). Como fatores ambientais, podemos citar algumas infecções (retrovírus ou bactérias Gram-positivas, como o estreptococo, e mais recentemente o HIV), traumas articulares (especialmente em crianças) e uso de algumas drogas (como beta-bloqueadores, lítio, inibidores da enzima conversora da angiotensina e inibidores da COX-1) (SIBILIA, 2006). Quanto à questão imunológica, observam-se alterações tanto da imunidade humoral quanto celular. A pele, as articulações e as enteses compartilham mecanismos patogênicos semelhantes com infiltrado composto de células T ativadas. Outras células envolvidas são as células

dendríticas, os macrófagos e as células B. Essas células liberam citocinas pró-inflamatórias que levam à ativação de outras células patogênicas, promovem a angiogênese e a reabsorção óssea (VEALE et al, 2005).

O diagnóstico para a artrite psoriásica foi descrito por Moll e Wright em cinco categorias clínicas: 1) Oligoartrite assimétrica: é a forma clínica mais frequente (70%), acometendo grandes e/ou pequenas articulações; tenossinovites são comuns, caracterizando os “dedos em salsicha”; 2) Poliartrite simétrica: apresenta quadro articular muito semelhante à artrite reumatóide; pode acometer as articulações interfalangeanas distais, comumente não afetadas na artrite reumatóide; 3) Distal: acomete exclusivamente as articulações interfalangeanas distais, geralmente associada a lesões ungueais (“unha em dedal”); 4) Artrite mutilante: é a forma clínica menos frequente (< 5%) e mais grave, acometendo geralmente indivíduos jovens, na 2ª e 3ª décadas de vida; afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés, evoluindo para deformidades importantes, com encurtamento dos dedos; 5) Espondilite: os sintomas clínicos costumam ser indistinguíveis daqueles apresentados pela EA (MOLL & WRIGHT, 1973).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) reforça que os critérios de diagnóstico mais utilizados são os do grupo CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) (CARNEIRO et al., 2013). Por essa classificação, os pacientes devem apresentar doença inflamatória articular e pontuação de pelo menos 3 nos demais critérios. Os critérios são divididos em cinco categorias: psoríase (psoríase atual: 2 pontos; histórico pessoal ou familiar: 1 ponto), distrofia ungueal (1 ponto), fator reumatoide negativo (1 ponto), dactilite (1 ponto) e radiografia de mãos e pés com evidência radiológica de proliferação óssea (1 ponto) (TAYLOR et al., 2006).

No Brasil, estudo epidemiológico constatou que a AP é a segunda espondiloartropatia mais frequente, com prevalência de 13,7% em relação às espondiloartrites (SAMPAIO-BARROS, 2011).

O PCDT de APs do Ministério da Saúde, adota os critérios CASPAR para a classificação da doença. Dessa forma, para o diagnóstico de doença inflamatória articular, devem ser consideradas as seguintes manifestações:

- Artrite periférica: diagnóstico estabelecido por reumatologista com a descrição detalhada de dor e aumento de partes moles ou derrame articular em articulações periféricas ou de alterações radiológicas à radiografia, US, tomografia computadorizada (TC) ou RM;
- Artrite axial: diagnóstico estabelecido por reumatologista com a descrição detalhada de acometimento de:
 - Coluna (dor em coluna cervical, torácica ou lombar com mais de três meses de evolução que melhora com o exercício e não é aliviada com o repouso); ou
 - Articulações sacroilíacas (dor associada a diagnóstico radiológico de sacroilíte). Diagnóstico de sacroilíte por radiografia simples (com sacroilíte bilateral graus 2-4 ou unilateral graus 3 ou 4) ou RM de articulações sacroilíacas com edema de medula óssea, sendo os graus de sacroilíte à radiografia simples de articulações sacroilíacas assim definidos: 0 = normal; 1 = alterações suspeitas; 2 = alterações mínimas (áreas localizadas e pequenas com erosão ou esclerose, sem alterações na largura da linha articular); 3 = alterações inequívocas (sacroilíte moderada ou avançada, com erosões, esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4 = anquilose total, conforme os critérios estabelecidos pelo grupo ASAS (*Assessment in Spondyloarthritis International Society*);
- Entesite: diagnóstico estabelecido por descrição detalhada de dor e aumento de volume em região de enteses (local de inserção de tendões, ligamentos e cápsula articular às superfícies ósseas) ou por alterações em exames de imagem (radiografia, US, TC ou RM).

Outros instrumentos propostos posteriormente, como *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC), *Psoriatic Arthritis Joint Activity Index* (PsAJAI), *Disease Activity in Psoriatic Arthritis* (DAPSA), apesar de específicos para a APs, também apresentam limitações relevantes, entre elas a inclusão de provas de atividade inflamatória consideradas altamente variáveis e a avaliação exclusiva do componente articular (COATES, *et al.*, 2011; HELLIWELL, *et al.*, 2012). Por esses motivos, tais instrumentos não são recomendados pelo PCDT do Ministério da Saúde.

Recentemente, o *Group for Research in Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPAA) em colaboração com *Outcome Measures for Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT) estabeleceu uma série de critérios a serem avaliados em pacientes com AP, permitindo a criação de um novo instrumento de avaliação, o

Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI) (MEASE *et al.*, 2005; MUMTAZ *et al.*, 2009; MUMTAZ, A.; FITZGERALD, O., 2010). O CPDAI pode também ser usado como medida de gravidade de doença e recentemente foi validado em um grande ensaio clínico de pacientes com AP (FITZGERALD *et al.*, 2012).

Ferramentas de desfechos compostos exequíveis na prática clínica facilitariam as decisões terapêuticas e pesquisas científicas. Dessa forma, o PCDT de APs do Ministério da Saúde recomenda ferramentas tais como o BASDAI (*Bath Ankylosing Disease Activity Index*) e MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) (BRASIL, 2014b).

2.2 FARMACOTERAPIA

2.2.1 HISTÓRICO DE CONDUTA FARMACOTERÁPICA

O início da utilização dos anticorpos monoclonais para as condições reumáticas no Sistema Único de Saúde (SUS) ocorreu em 2002, com a publicação da Portaria SAS/MS nº 865, que introduzia o infliximabe para o tratamento da AR (BRASIL, 2002).

O etanercepte e o adalimumabe foram incorporados em 2006 no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AR, como opções de tratamento para os pacientes refratários às demais opções disponíveis (BRASIL, 2006). Esses medicamentos estão incluídos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, junto com hidroxicloroquina, cloroquina, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus (BRASIL, 2013b).

Em 2012, o Ministério da Saúde lançou o Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 12 (BRASIL, 2012), o qual preconizava a manutenção dos três agentes anti-TNF já contemplados pelo PCDT da AR de 2006, e a incorporação de mais cinco agentes biológicos: rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol. Com isso, em 2013 foi publicado novo PCDT para AR, o qual já incluía todos os medicamentos biológicos citados acima (BRASIL,

2013a). Em 2015 foi lançada a atualização do PCDT de AR, mantendo-se os mesmos medicamentos já inclusos no PCDT de 2013 (BRASIL, 2015).

Esses medicamentos biológicos, juntamente com outros imunossuppressores e antimaláricos, utilizados no tratamento das doenças reumáticas, são fornecidos atualmente pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anteriormente denominado Programa de dispensação de medicamentos excepcionais). O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, visando a garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, e cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde. O acesso aos medicamentos do Componente Especializado é garantido mediante pactuação entre as três esferas de governo (BRASIL, 2013c).

De acordo com dados do Ministério da Saúde, é possível visualizar nítida ascensão no valor de recursos federais investidos no CEAF, indo de 516 milhões de reais em 2003, até mais de 2,5 bilhões de reais em 2010 (FIGURA 1)

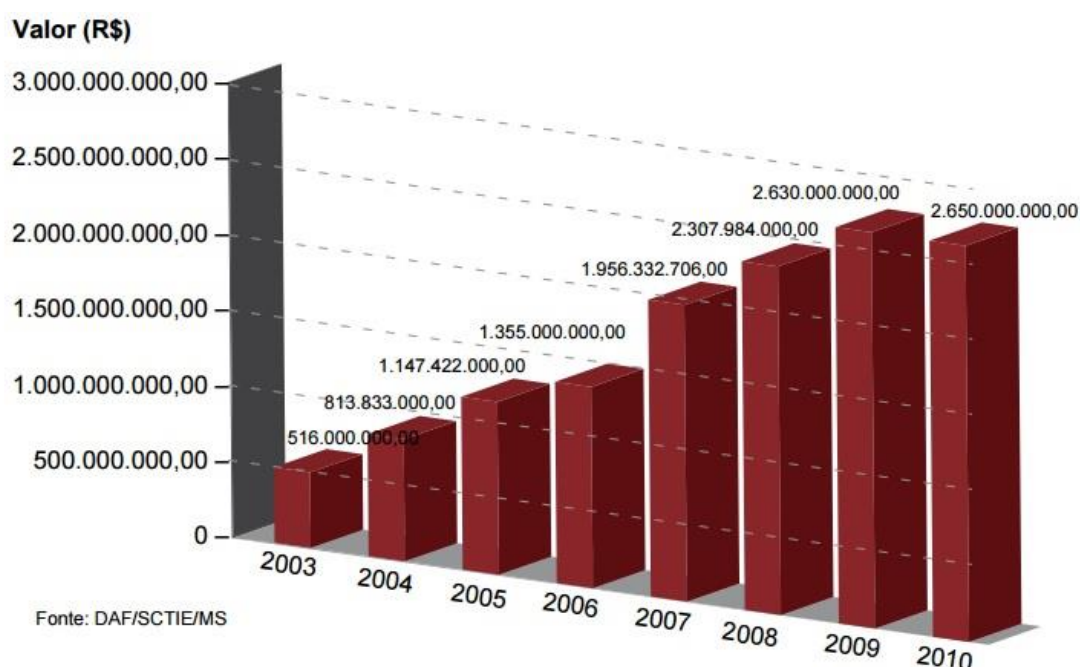


Figura 1: Evolução histórica dos recursos financeiros empregados e executados pelo Ministério da Saúde para financiamento dos chamados medicamentos excepcionais, a partir de 2003 até 2010. FONTE: BRASIL, 2010.

Somente no ano de 2011, os recursos totais investidos no CEAF, considerando os gastos estadual e federal foram de R\$ 3.524.405.739,65, sendo R\$3.114.700.989,06 da esfera federal (BRASIL, 2014c).

A Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME, sendo parte estratégica da Política Nacional de Medicamentos de 1998 e da Política de Assistência Farmacêutica, é um instrumento racionalizador da prescrição, dispensação e do uso de medicamentos. Nessa relação estão presentes os medicamentos considerados essenciais para tratar a maioria dos problemas relacionados à saúde no país.

Esse trabalho engloba como farmacoterapia três classes medicamentosas: 1) agentes anti-TNF; 2) anti-inflamatórios glicocorticoides e não esteroides; e 3) imunossupressores, com a maioria dos fármacos presentes nos componentes básico e especializado da RENAME 2017 (BRASIL, 2017).

2.2.2 ARTRITE REUMATOIDE

No Brasil, atualmente, existem dois documentos que respaldam a farmacoterapia da artrite reumatoide: 1) Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia e 2) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

O Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para tratamento da artrite reumatoide (MOTA et al., 2012) é composto de três linhas de tratamento. A primeira linha de tratamento abrange os Medicamentos modificadores do Curso da Doença Sintéticos (MMCDs). A recomendação é de iniciar o tratamento com monoterapia de um MMCDs, preferencialmente o metotrexato. Em caso de intolerância ao metotrexato, trocar entre os MMCD sintéticos. Se ocorrer falha de tratamento em três meses, recomenda-se combinar ou trocar os MMCDs. Dentro de três meses, deverá ser feita nova avaliação e, em caso de falha, prosseguir para a segunda linha de tratamento. Na segunda linha, a recomendação é introduzir um MMCD biológico (primeira opção: anti-TNF;

abatcepte ou tocilizumabe - à critério do médico) associado a um MMCDs, preferencialmente o metotrexato. Recomenda-se um período de três a seis meses de avaliação clínica para realização da troca entre os medicamentos biológicos. Se após esse período os objetivos da terapia não forem alcançados, a recomendação da terceira linha de tratamento é manter o MMCDs e trocar o medicamento biológico (outro anti-TNF ou abatcepte ou rituximabe ou tocilizumabe).

O tempo de tratamento para a AR não é definido. O paciente deve manter a terapia por período indefinido, a critério médico. O Consenso Brasileiro sugere, em caso de remissão completa e sustentada por mais de 6-12 meses, a tentativa de retirada gradual e cuidadosa da medicação. A sequência recomendada é iniciar retirando o AINE, seguido por corticoide e biológico, mantendo-se o uso dos MMCDs.

A retirada do MMCDs deverá ser feita, excepcionalmente, se a remissão se mantiver. Entretanto, ressalta que a remissão sustentada sem medicamento é pouco frequente, especialmente em pacientes que apresentam anticorpo anti peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) e/ou fator reumatoide (FR) (MOTA et al., 2012).

Em 2017, a SBR lançou a atualização das Diretrizes de Tratamento para Artrite Reumatoide (SBR, 2018). O novo documento com recomendações para o tratamento inclui princípios básicos de conduta e abordagem terapêutica, conforme o histórico clínico do paciente, a gravidade da doença e sustentabilidade do tratamento. Nessa nova diretriz, o arsenal terapêutico inclui como abordagem inicial:

- Uso de medicamentos modificadores do curso da doença MMCD sintéticos convencionais, sendo o metotrexato de primeira escolha;
- Medicamentos biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe, golimumabe, abatcepte, certolizumabe pegol e tocilizumabe) devem ser adotados quando o paciente não responder ao tratamento inicial (podem ser usados como monoterapia, ou em associação com MTX, sempre considerando a meta de tratamento, o perfil clínico de cada paciente e o grau de atividade da doença).

- Inclusão de inibidor de JAK (tofacitinibe), uma proteína que tem papel fundamental no desenvolvimento da AR, que pode ser usado após falha a medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos.

Além da abordagem de tratamento, as diretrizes de tratamento da SBR estabelecem os seguintes princípios básicos:

- O tratamento do paciente com AR deve, preferencialmente, ter uma abordagem multidisciplinar, coordenada por um reumatologista.
- O tratamento do paciente com AR deve incluir orientações sobre hábitos de vida, controle rigoroso das comorbidades e atualização do cartão de vacinas
- O tratamento do paciente com AR deve ser baseado em decisões compartilhadas entre médico e paciente, após os esclarecimentos sobre a sua enfermidade e opções terapêuticas disponíveis.
- A meta do tratamento do paciente com AR é o estado persistente de remissão clínica ou, quando não for possível, a baixa atividade da doença.

Atualmente, encontra-se vigente o PCDT para artrite reumatoide, o qual foi publicado em 2017 (BRASIL, 2017). Esse PCDT apresenta algumas diferenças se comparado aos anteriores. Comparado ao protocolo de 2006, a estratégia de início de tratamento se manteve em iniciar com um MMCD sintético em monoterapia, sendo que em 2015 e 2017 foi dada ênfase na escolha do metotrexato como primeira escolha. Em caso de falha após três meses de tratamento, a estratégia em 2006 era escalonada, sendo primeiro recomendada a troca por outro MMCDs, depois associar um corticoide, associar um MMCDs e, após, usar um agente anti-TNF. Já nos PCDTs de 2015 e 2017, após a primeira falha recomenda-se tanto a substituição do MMCDs por outro em monoterapia, quanto a associação do MMCDs em uso a um ou dois outros MMCDs. Após seis meses sem atingir o objetivo terapêutico, o PDCT 2015 recomenda iniciar uma segunda etapa, com a associação de MMCDs a um biológico (primeira escolha: anti-TNF; em caso de contra-indicação absoluta, pode-se iniciar com abatacepte ou tocilizumabe). Se ocorrer falha a esse tratamento com pelo menos seis meses de terapia, é recomendada uma terceira etapa, com a substituição do biológico. O rituximabe passa a ser opção nessa

etapa, além dos outros biológicos, não Anti-TNF. Algumas alterações terapêuticas emergiram no PCDT de 2017.

Uma nova opção de tratamento para a AR parece estar surgindo com os inibidores de *Janus Kinases* (JAK). Até o momento, nenhuma das grandes agências mundiais de Avaliação de Tecnologias em Saúde, como NICE, SBU, CADTH, OSTEBA, AUNETS, entre outras, apresentou relatórios conclusivos sobre essa nova tecnologia. Até o momento apenas o CADTH apresenta um protocolo de revisão que inclui os inibidores de JAK (CADTH, 2016).

Alguns ensaios clínicos randomizados (FLEISCHMANN *et al.*, 2012; VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2012; BURMESTER *et al.*, 2013; KREMER *et al.*, 2013; STRAND *et al.*, 2015; STRAND *et al.*, 2015b; WALLENSTEIN *et al.*, 2016; STRAND *et al.*, 2017; YAMANAKA *et al.*, 2016) e um estudo de coorte (KIM *et al.*, 2013) avaliaram o tofacitinibe nas concentrações de 1 a 20 mg, associado ou não a MMCDs (geralmente MTX), versus placebo e/ou adalimumabe, para o tratamento da AR. No geral, se comparado ao placebo, o tofacitinibe apresentou resultados de melhora significativa de escala de dor, DAS-28, ACR-20 e HAQ-DI. Não houve diferença significativa nos desfechos de eficácia se comparado ao adalimumabe 40 mg. Não há estudos comparando o tofacitinibe a outros medicamentos biológicos incluídos no SUS. Todos os estudos são financiados pela indústria farmacêutica Pfizer, fabricante do tofacitinibe.

Recentemente, a CONITEC, por meio do Relatório de recomendação 241, decidiu pela incorporação do tofacitinibe para o tratamento da artrite reumatoide. A decisão foi publicada no Diário Oficial da União, sob a forma da Portaria Nº 8 de 1º de fevereiro de 2017 e foi ser incorporada ao PCDT da AR (BRASIL 2017b).

Atualmente, de acordo com o PCDT de 2017, a segunda linha de tratamento pode iniciar-se com qualquer biológico ou tofacinibe, o que antes não era previsto, de acordo com o PCDT de 2015 (BRASIL, 2017b).

De acordo com o novo PCDT, após pelo menos seis meses de terapia combinada ou de monoterapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe

pegol, por 03 meses) ou tofacitinibe e na persistência da atividade de doença moderada ou alta conforme um Índice de Atividade da doença (ICAD), pode ser realizada a substituição por um outro MMCD biológico ou, caso não utilizado na Fase 3, por tofacitinibe, da seguinte forma:

- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou um segundo anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF ou o tofacitinibe e se a falha terapêutica for com o anti-TNF, utilizar um não anti-TNF ou tofacitinibe.
- Se a atividade da doença permanecer alta ou moderada mesmo com o uso de um não anti-TNF, utilizar outro não anti-TNF. Caso haja falha terapêutica com o não anti-TNF, utilizar um anti-TNF ou tofacitinibe.

2.2.3 ARTRITE PSORIÁSICA

Em 2013 foi publicada a atualização do Consenso Brasileiro de Espondiloartrites (CARNEIRO et al, 2013).

Nas recomendações da SBR, os AINE são colocados como uma opção terapêutica sintomática e de curta duração. O uso dos MMCDs metotrexato, ciclosporina, leflunomida e sulfassalazina são recomendados, porém devem ser usados com precaução devido aos seus eventos adversos, principalmente de hepatotoxicidade do metotrexato e da leflunomida. Os medicamentos biológicos recomendados são da classe anti-TNF (adalimumabe, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Esses medicamentos são indicados para pacientes com APs ativa moderada a grave estabelecida há mais de seis meses e com lesões cutâneas de placas crônicas ou história de psoríase; quando a terapia com AINE ou MMCD não foi efetiva por três meses; com ou sem associação com metotrexato. Recomenda-se ainda a troca de biológicos anti-TNF se houver resposta inadequada ou eventos adversos (CARNEIRO et al., 2013).

Em 2014 foi publicado o primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a APs (BRASIL, 2014b). Nesse protocolo as recomendações são divididas entre doença periférica e doença axial. No primeiro caso, recomenda-se iniciar o tratamento com AINE, posteriormente, em caso de agravo, associar corticoide

oral e/ou intra-articular. Se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite, incontroláveis após o uso de dois AINE diferentes ou de um AINE e glicocorticoide, em doses preconizadas, por três meses no total, deve-se considerar a associação ou a substituição por MMCDs até a dose máxima tolerada. Recomenda-se inicialmente a utilização de um MMCDs associado a AINE por três meses, com possibilidade de associação de um segundo MMCDs se a doença for persistente, isto é, se persistirem artrite, entesite ou dactilite. Após isso, se persistirem os sintomas e o paciente apresentar BASDAI ≥ 4 (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), deve-se associar um agente anti-TNF (adalimumabe, etanercepte ou infliximabe).

No caso de doença axial as recomendações são as seguintes:

- Ao diagnóstico, se o BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático com AINE e implementar medidas não medicamentosas. Se o BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se utilizar AINE preconizado neste Protocolo, conforme esquema de administração, a critério médico;
- Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4), a despeito do uso de AINE por um mês, substituí-lo por outro AINE preconizado neste Protocolo;
- Se houver falha (persistência de BASDAI igual ou superior a 4) com dois AINE diferentes em doses adequadas por três meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF-alfa, conforme esquema de administração, a critério médico;
- Nos casos de hipersensibilidade, intolerância ou falha terapêutica do anti-TNF-alfa, deve-se considerar substituição por outro anti-TNF-alfa. Se houver novamente falha do segundo anti-TNF-alfa em dose adequada por três meses, deve-se considerar a substituição por um terceiro.

Em março de 2013, através do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 43, foi decidida pela não incorporação do golimumabe, para o tratamento da APs. A evidência disponível à época não permitiu verificar se o golimumabe era ou não mais eficaz que os agentes anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe, já disponibilizados pelo SUS (BRASIL, 2013c). Posteriormente, em 2016, por meio do relatório da CONITEC nº 209, houve a decisão de incorporar o golimumabe como opção de MMCDb para a artrite psoriásica (BRASIL, 2016).

Recentemente, em janeiro de 2018, a CONITEC, por meio do Relatório de recomendação nº 336, decidiu pela incorporação de mais um biológico, o secuquinumabe, para o tratamento de pacientes com AP com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF (BRASIL, 2018).

2.2.4 ESPONDILITE ANQUILOSANTE

No tratamento da EA preconiza-se o amparo psicológico e a fisioterapia, cujos benefícios na prevenção de limitações funcionais e na restauração de uma adequada mobilidade articular somente são observados no período em que o paciente os realiza (SAMPAIO-BARROS et al., 2007).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia recomenda o uso contínuo de AINE. Corticoide é indicado como opção terapêutica em casos não responsivos a AINE e com dor isolada nas articulações sacroilíacas (SAMPAIO-BARROS et al., 2013).

As diretrizes da Sociedade Internacional de Avaliação da Espondilite Anquilosante (ASAS – do inglês, Assessments Ankylosing Spondylitis International Society) em conjunto com a EULAR recomendam o uso do agente anti-TNF em monoterapia, pois os MMCDs não possuem papel importante na terapia da espondilite anquilosante e, portanto não há necessidade de utilizá-los em associação com os agentes biológicos. Não há indicação de qual biológico anti-TNF deve ser usado como primeira escolha (SAMPAIO-BARROS et al., 2013; BRAUN et al., 2011).

Em 2004, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, lançou uma consulta pública diante da necessidade de estabelecer Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para as diversas doenças e, em particular, para o tratamento da EA.

Em 2014 foi publicado o primeiro Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para a EA. Nele o tratamento de EA pode ser instituído conforme a manifestação musculoesquelética predominante: axial (lombalgia inflamatória) ou periférica (artrite ou entesite) (BRASIL, 2014).

O tratamento da lombalgia inflamatória deve respeitar o seguinte protocolo:

- No diagnóstico, se o escore BASDAI for inferior a 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas;
- No diagnóstico, se o escore BASDAI for igual ou superior a 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração;
- Se houver falha com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro;
- Se houver falha com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se considerar o uso de anti-TNF;
- Se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- Se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

O tratamento da artrite periférica ou da entesite deve respeitar o seguinte protocolo:

- Implementar as medidas não medicamentosas;
- Considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;
- Se houver falha com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada;
- Se houver falha persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por um outro;
- Se houver falha persistente com a infiltração e com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso de sulfassalazina);
- Se o uso de AINE estiver contra-indicado, deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contra-indicação de uso de sulfassalazina);
- Se houver falha persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar um anti-TNF;

- Se houver hipersensibilidade com anti-TNF, deve-se considerar sua substituição por um outro;
- Se houver falha com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por um outro.

Em março de 2013, através do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 44, foi decidida pela não incorporação do golimumabe, para o tratamento da EA, pois à época haviam poucos estudos avaliando a eficácia dessa intervenção e estudo de avaliação econômica de baixa qualidade (BRASIL, 2013d).

No entanto, em março de 2016, em novo relatório da CONITEC, foi decidida pela recomendação a favor da incorporação do golimumabe para EA, pois a análise de custo-minimização mostra que o golimumabe pode ser uma tecnologia mais econômica que o adalimumabe, etanercepte e infliximabe para o tratamento da EA, não tendo diferença em eficácia (BRASIL, 2016).

Atualmente o PCDT vigente é o de 2017, que já considera o golimumabe como uma opção terapêutica de biológicos. Ademais, por meio do Relatório de recomendação nº 318, a CONITEC decidiu pela incorporação do secuquinumabe para o tratamento da EA (BRASIL, 2018b).

2.2.5 PARCERIAS PARA O DESENVOLVIMENTO PRODUTIVO E OS BIOSSIMILARES PARA CONDIÇÕES REUMÁTICAS

Em 2008 foram criadas as chamadas Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPs). As PDPs são caracterizadas como parcerias que envolvem a cooperação mediante acordo entre instituições públicas e entidades privadas para desenvolvimento, transferência e absorção de tecnologia, produção, capacitação produtiva e tecnológica do País em produtos estratégicos para atendimento às demandas do SUS (BRASIL, 2014d).

Atualmente, a Portaria que rege essas parcerias é 2531 de 12 novembro de 2014.

Dentro desse projeto do Ministério da Saúde, existem propostas de PDPs para biossimilares aprovadas e que podem contribuir para o tratamento de condições reumáticas no futuro. Os medicamentos com propostas aprovadas são:

adalimumabe, infliximabe, etanercepte, certolizumabe pegol e rituximabe. Desses medicamentos apenas um, o infliximabe, encontra-se em processo avançado de transferência de tecnologia (DE OLIVEIRA JUNIOR, 2015).

No entanto, diversos empecilhos como a falta de transparência dos acordos firmados com as *Big Pharma*, a não divulgação dos contratos de transferência de tecnologia, diversas parcerias atrasadas, valor superior de compra se comparado a outros países, corrupção e a incapacidade dos laboratórios públicos dificultam a concretização dessa política (DE OLIVEIRA JUNIOR, 2015).

2.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DAS DOENÇAS, QUALIDADE DE VIDA E FUNCIONALIDADE

Algumas ferramentas para acompanhamento e medidas de resultado das intervenções terapêuticas nas doenças reumáticas são as estabelecidas segundo critérios do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR). Esses critérios avaliam variáveis como o número de articulações sensíveis, o número de articulações edemaciadas, a avaliação global da dor pelo paciente, a avaliação da atividade da doença pelo paciente e pelo médico, e também, marcadores inflamatórios como a velocidade de eritrossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). Nesse estudo foram preconizadas, particularmente, as ferramentas CDAI (Clinical Disease Activity Index) e BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) para a avaliação da atividade das doenças; HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) para a medida da funcionalidade e; EQ-5D (EuroQoL- 5 dimensions) para a avaliação da qualidade de vida.

A atividade da doença em AR tem um papel fundamental diante do alto potencial de dano articular, sendo essa a principal sequela em casos de doença ativa e persistente. Dessa forma a avaliação da atividade da doença é de extrema importância para prever resultados e efetividade de intervenções terapêuticas durante o acompanhamento de pacientes. Um índice simplificado, que engloba contagem de articulações doloridas e edemaciadas é o CDAI (ALETSHA & SMOLEN, 2005). Esse índice é composto pela avaliação de dor e edema das

articulações dos ombros, cotovelos, punhos, joelhos, metacarpofalangeanas e interfalangeanas proximais. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0-76, sendo que esse valor pode ser classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 2,8$ remissão; 2) ≤ 10 atividade leve; 3) ≤ 22 atividade moderada; e 4) > 22 alta atividade.

A atividade da doença em EA tem sido avaliada pelo BASDAI, um instrumento autoaplicável focado em fadiga, dor axial, dor periférica, entesopatia e rigidez matinal, avaliados por Escala Visual Analógica (VAS) 0-10 (GARRET et al, 1994). Esse instrumento pode gerar valores variando de zero a dez, sendo que valores ≥ 4 indicam alta atividade da doença.

A qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL), uma forma multidimensional de avaliar aspectos físicos, emocionais e sociais dessas doenças ou seus tratamentos, tem se tornado um importante resultado e um método de avaliação da terapia. Domínios de função física e incapacidade são tradicionalmente inclusos em medidas do estado de saúde de pacientes com doenças reumáticas (MATHIAS et al. 2000). Além do mais, a importância em se avaliar a capacidade funcional e a qualidade de vida está relacionada à capacidade de trabalho, visto que, por serem doenças crônicas com alto potencial de geração de deformidades, levam a uma grande redução da força de trabalho. Um estudo Holandês, o qual investigou pacientes de EA, mostrou que 27 % dos participantes deixaram o trabalho após uma média de 6,3 anos de doença, a maioria devido a limitação física e fadiga durante o trabalho (CHORUS et al, 2002). Outro estudo, dessa vez com pacientes de AR, concluiu que sustentar e melhorar a capacidade funcional do indivíduo, representa a chave para a preservação da força de trabalho (KRUGER et al, 2012).

O Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) é um questionário autoaplicável para avaliar a funcionalidade, sendo composto de 20 itens subdivididos em 8 categorias (vestir-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades habituais), associadas a dois componentes: o de utensílios para auxiliar as atividades e o de necessidade de ajuda de outras pessoas. Cada questão varia de zero (sem dificuldade) a três (incapaz de fazer)

e o cálculo final é feito pela média da pontuação de cada categoria. Obtêm-se pontuação que varia de zero a três e quanto maior o valor, maior é o grau de comprometimento funcional do paciente (SHINJO, 2006; BRUCE & FRIES, 2003). Valores de HAQ-DI variando $\pm 0,22$ são considerados como sendo uma diferença mínima importante clinicamente (MCID) (LUBECK, 2004 APUD. WELLS et al, 1993; REDELMEIER & LORIG, 1993). Valores de HAQ-DI variando de 0-1 indicam dificuldade leve a moderada; >1-2 indicam dificuldade moderada a intensa; e valores >2-3 indicam dificuldade intensa a muito intensa, sendo que valores de HAQ $\leq 0,5$ caracterizam estado de remissão (BRUCE & FRIES, 2003 e PUNDER, 2012).

O questionário de saúde EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida, o qual identifica 243 possíveis estados de saúde, baseados em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor e desconforto e ansiedade e depressão, cada um desses itens com 3 alternativas cada (LUBECK, 2004; THE EUROQoL GROUP, 1990).

2.4 QUALIDADE DE VIDA AVALIADA PROSPECTIVAMENTE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS

2.4.1 BUSCA POR ESTUDOS OBSERVACIONAIS NA LITERATURA

Para a realização da revisão de literatura sobre estudos observacionais prospectivos, que avaliassem a qualidade de vida em pacientes com doenças reumáticas em uso de agentes biológicos, foi feita uma busca no dia 09/08/2016 nas bases eletrônicas Pubmed, LILACS e Cochrane Library. Foram incluídos apenas estudos observacionais, nos quais os participantes (AR, EA e AP) usavam agentes biológicos e eram avaliados pelo instrumento EQ-5D. As estratégias realizadas, bem como o montante de artigos encontrados estão listados na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Estratégias de busca para a recuperação de estudos observacionais com desfechos de qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D

Base de Dados	Estratégia de busca	Número de artigos
Pubmed	((agents, biological[MeSH Terms]) OR antibodies, monoclonal[MeSH Terms]) OR (biological agents OR monoclonal antibod* OR adalimumab OR etanercept OR infliximab OR rituximab OR golimumab OR certolizumab pegol OR tocilizumab OR abatacept)) AND (((arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]) OR ankylosing spondylitis[MeSH Terms]) OR psoriatic arthritis[MeSH Terms]) OR (rheumatoid arthritis OR psoriatic Arthritis OR ankylosing spondylitis)) AND ((quality of life[MeSH Terms]) OR (quality of life OR eq-5d)) AND ((cohort studies[MeSH Terms]) OR (cohort stud* OR observational stud* OR longitudinal stud*)); filters: Humans, English, Portuguese, Spanish	168
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Biological Factors] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees #3 adalimumab or etanercept or infliximab or rituximab or golimumab or certolizumab pegol or abatacept or tocilizumab (Word variations have been searched) #4 #1 or #2 or #3 (Word variations have been searched) #5 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees #7 MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees #8 #5 or #6 or #7 or rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis (Word variations have been searched) #9 MeSH descriptor: [Quality of Life] explode all trees #10 #9 or quality of life or eq-5d (Word variations have been searched) #11 MeSH descriptor: [Cohort Studies] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Observational Study] explode all trees #13 #11 or #12 or cohort stud* or observational stud* or longitudinal stud* #14 #4 and #8 and #10 and #13	150
LILACS	EX I01.800\$ OR EX K01.752.400.750\$ OR EX SP4.011.077.593\$ OR qualidade de vida OR eq-5d OR euroqol 5 dimensions [Palavras] and EX C05.550.114.154\$ OR EX C05.799.114\$ OR EX C17.300.775.099\$ OR EX C20.111.199\$ OR artrite reumatoide OR EX C05.116.900.853.625.800.850\$ OR EX C05.550.069.680\$ OR EX C05.550.114.865.800.850\$ OR espondilite anquilosante OR EX C05.116.900.853.625.800.424\$ OR EX C05.550.114.145\$ OR EX C05.550.114.865.800.424\$ OR EX C17.800.859.675.175\$ or artrite psoriasica [Palavras]	47

Após a identificação inicial, os artigos foram selecionados se atendessem aos temas previamente expostos nos critérios de inclusão. Ao final, 94 estudos foram selecionados para leitura completa. Após a etapa de leitura completa, 79 estudos

foram excluídos por não serem estudos observacionais, por não atenderem à população elegível ou por não utilizarem o EQ-5D. Sendo assim, 15 estudos foram considerados para essa revisão, de acordo com o diagrama abaixo (Figura 2). Ademais, um artigo foi incluído através de busca manual (De OLIVEIRA JUNIOR, 2015), totalizando 16 artigos. Uma atualização dessas estratégias de busca foi realizada no dia 20/11/2017, sendo encontradas adicionais 24 referências na Medline, 9 na Cochrane e 4 na LILACS. Dessas, 23 foram excluídas por não serem estudos observacionais, por não atenderem à população elegível ou por não utilizarem o EQ-5D. Dessa forma, apenas uma referência foi elegível (JORGENSEN et al, 2017). Ao final, 17 artigos observacionais e que avaliavam a qualidade de vida por meio do EQ-5D foram considerados.

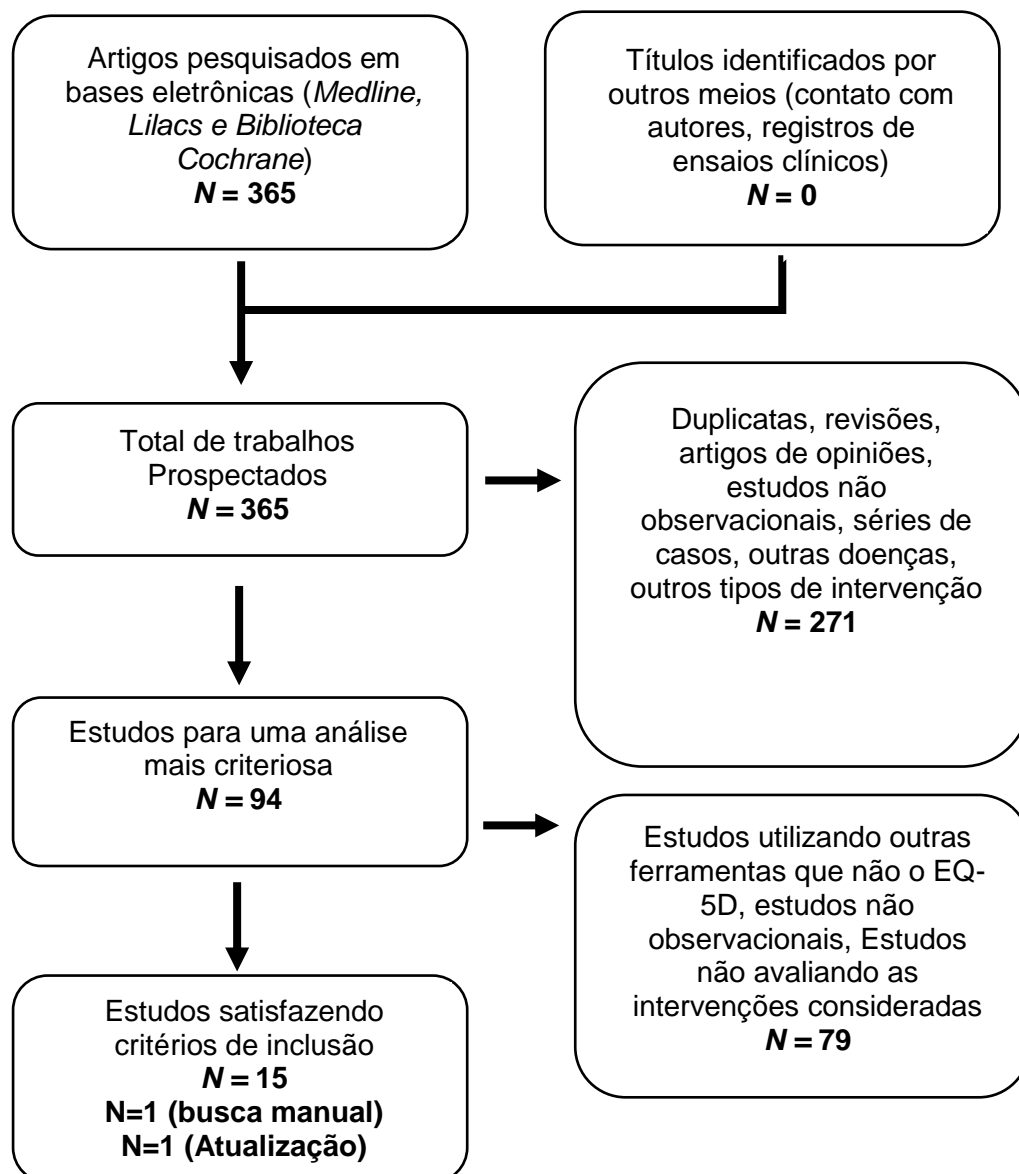


Figura 2: fluxograma de seleção de estudos observacionais de pacientes com AR, EA e AP avaliados pelo EQ-5D

2.4.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.

As doenças reumáticas abordadas nesse trabalho comprometem variáveis como a capacidade física e mental, estando associadas a dor e rigidez, sendo, dessa forma, necessário quantificar o impacto dessas doenças na qualidade de vida dos indivíduos, bem como o impacto do tratamento com os MMCDb no curso da doença. Dos 16 estudos selecionados, 12 apresentam dados de medida de qualidade de vida pelo EQ-5D longitudinais. Os demais quatro estudos, apenas apresentam, dados basais de qualidade de vida. Os estudos incluídos estão descritos na **Tabela 2** abaixo e serão apresentados de acordo com tipo de doença, a seguir.

Tabela 2: Características dos estudos observacionais inclusos na revisão bibliográfica

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
CARBONELL; BADIA, 2008	Estudo observacional prospectivo multicêntrico (59 hospitais espanhóis)	198 pacientes com AR em uso de INF; idade média: 32 ± 13 anos; 80,7% eram mulheres; 27,6% tinham doença precoce	As medidas de QoL foram descritas no início do estudo e após 2, 6 e 14 semanas. Porcentagem de pacientes com problemas nos domínios do EQ-5D: -Mobilidade: início (86,7%); 14 semanas (60,7%) (p<0,001); -Cuidados pessoais: início (80,4%); 14 semanas (49,1%) (p<0,001); -Atividades cotidianas: início (94,2%); 14 semanas (67,1%) (p<0,001); -Dor e mal-estar: início (42,0%); 14 semanas (10,8%) (p<0,001); Ansiedade/depressão: início (74,5%); 14 semanas (39,9%) (p<0,001). Escala Visual Analógica (EVA): -Aumento de 16 pontos do início até 14 semanas de uso do INF (p<0,001).
CHOI <i>et al.</i> , 2008	Estudo observacional prospectivo unicêntrico (Coreia do Sul)	132 (124 finalizaram 3 meses) com EA que atendiam aos critérios de Nova lorque modificado, maiores de 18 anos, em uso de ETA (25 mg 2x/semana) com resistência a AINEs e sMMCDs. Idade média 32,4 ± 8,3 anos; 84,1% homens;	Evolução do EQ-5D: -Início: 0.5±0.2; -3 Meses: 0.7±0.1 (<0.0001); Escala Visual Analógica (EQ-5D) -Início: 4.2±2.0 -3 Meses: 6.3±1.9 (<0.0001);

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
		14,0 ± 6,3 anos de duração média da doença.	
CAMPOLINA <i>et al.</i> , 2010	Estudo transversal unicêntrico (São Paulo-Brasil)	200 pacientes com AR de acordo com os critérios ACR 1987. Média de idade 22 anos (DP = 10), sendo 78% mulheres. Duração média da doença 11,16 anos (DP = 8,4).	-Valor médio do EQ-5D: 0,65 ± 0,3; -correlacionado positivamente com SF-36 (0,66), SF-6D EVA (0,59), SF-6D (standard gamble) (0,62) (p<0,01, para todos)
GULFE <i>et al.</i> , 2010	Estudo observacional prospectivo unicêntrico (registro de tratamento de artrite do sul da Suécia)	-1001 pacientes com AR, média de idade de 55.8 (IC 95% 55.0, 56.7) anos e duração da doença média de 10.9 (IC 95% 10.2, 11.6) anos. 25,5%, 48%, 26,6% usavam, ADA, ETA e INF, respectivamente. -255 pacientes com EA, média de idade de 43.7 (IC 95% 42.2, 45.1) anos e duração média da doença de 14.0 (IC 95% 12.5, 15.4) anos. 16,1%, 45,9%, 38,0% usavam ADA, ETA e INF, respectivamente. -241 pacientes com APs, média de idade de 46.7 (IC 95% 45.1, 48.3) anos e duração média da doença de 10.6 (IC 95% 9.47, 11.8) anos. 16,6%, 51,9% e 31,5% usavam ADA, ETA e INF, respectivamente.	EQ-5D inicial (utilidade): -AR: 0.40 (IC 95% 0.38, 0.42) -EA: 0.44 (IC 95% 0.40, 0.48) -APs: 0.40 (IC 95% 0.36, 0.44) ΔEQ-5D entre cursos de biológicos (corrigido pelo tempo): -1º curso: AR 0.21 (IC 95% 0.19, 0.22); APs 0.20 (IC 95% 0.16, 0.24); EA 0.22 (IC 95% 0.18, 0.26). -2º curso: AR 0.14 (IC 95% 0.12, 0.17); APs 0.20 (IC 95% 0.14, 0.27); EA 0.22 (IC 95% 0.14, 0.29). -3º curso: AR 0.17 (IC 95% 0.12, 0.22); APs -0.0 (IC95% -0.1, 0.11); EA 0.24 (IC 95% 0.09, 0.39).
CAMPOLINA <i>et al.</i> , 2011	Estudo transversal unicêntrico (São Paulo-Brasil)	200 pacientes com AR de acordo com os critérios ACR 1987. Média de idade 22 anos (DP = 10), sendo 78% mulheres. Duração média da doença 11,16 anos (DP = 8,4).	-Valor médio do EQ-5D: 0,65 ± 0,3; -correlacionado positivamente com SF-6D (0,66) p<0,01.
KARLSSON <i>et al.</i> , 2011	Estudo observacional prospectivo unicêntrico (registro de tratamento de artrite do sul da Suécia)	54 pacientes com AR recebendo terapia anti-TNF e 215 com AR recebendo Anti-TNF + MTX	Valores de utilidade com o EQ-5D utilizando valores de diferentes países: Reino Unido: -Anti-TNF: início 0.35 (IC 95% 0.27 a 0.43); 12 meses 0.63 (IC 95% 0.56 a 0.70); ΔEQ-5D: 0.28 (IC 95% 0.18 a 0.38). -Anti-TNF + MTX: início 0.41 (IC 95% 0.37 a 0.46); 12 meses 0.71 (IC 95% 0.68 a 0.74); ΔEQ-5D 0.29 (IC 95% 0.25 a 0.34). EUA: -Anti-TNF: início 0.55 (IC 95% 0.49 a 0.60); 12 meses 0.73 (IC 95% 0.68 a 0.78); ΔEQ-5D 0.18 (IC 95% 0.11 a 0.25). -Anti-TNF + MTX: início 0.59 (IC 95% 0.56 a 0.62); 12 meses 0.78 (IC 95% 0.76 a 0.80); ΔEQ-5D 0.19 (IC 95% 0.16 a 0.22). Dinamarca: -Anti-TNF: início 0.50 (IC 95% 0.44 a 0.56); 12 meses 0.70 (IC 95% 0.64 a 0.75); ΔEQ-5D 0.20 (IC 95% 0.12 a 0.27). -Anti-TNF + MTX: início 0.54 (IC 95% 0.50 a 0.57); 12 meses 0.75 (IC 95% 0.73 a 0.78); ΔEQ-5D 0.22 (IC 95% 0.18 a 0.25).
KIEVIT <i>et al.</i> , 2011	Estudo prospectivo	-Pacientes com AR:	-EQ-5D início: 0,56 ± 0,3;

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
	observacional (registro DREAM – <i>Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring</i>), multicêntrico (13 centros na Holanda)	-606 pacientes usando ADA, 70% mulheres média de idade de 54 ± 12 e duração da doença mediana de 6.1 (IQR 2.5–12.7) anos; -700 pacientes usando ETA, 69% mulheres, média de idade de 55 ± 15 e duração mediana da doença de 5.5 (IQR 2.1–12.2) anos; -254 pacientes usando INF, 71% mulheres, média de idade de 57 ± 13 e duração mediana da doença de 6.2 (IQR 2.4–12.3)	-EQ-5D pós-5 anos (amostra total): 0,70 ± 0,20; -EQ-5D pós-5 anos (pacientes que finalizaram com o mesmo anti-TNF do início): 0,75 ± 0,20
VAN DER MAAS <i>et al.</i> , 2012	Estudo prospectivo observacional, unicêntrico (Holanda)	51 pacientes com AR que cumpriram os critérios ACR 1987; 57% mulheres, média de idade de 59 ± 11.2 anos, mediana de duração da doença de 12 (IQR 9–18).	EQ-5D não apresentou diferença significante antes e após redução da dose de INF padrão (3mg/kg) em pacientes com doença de baixa atividade estável (seguidos por 1 ano): ΔEQ-5D: -0.031 (95% IC 95% -0.067 a 0.005). Três grupos de redução da dose foram feitos (pacientes nos quais a redução de dose falhou, pacientes com dose parcialmente reduzida e pacientes que descontinuaram o uso de INF). Não houve diferença no EQ-5D antes e após a redução de dose (p=0,152).
KONTODIMOPOULOS <i>et al.</i> , 2013	Estudo prospectivo observacional, unicêntrico (Grécia)	110 pacientes com AR em uso de Anti-TNF (ADA, ETA ou INF), 60% mulheres, média de idade de 59.7 ± 10.6 anos e duração média da doença de 11.5 ± 7.2; e mais 33 pacientes com AR (usando RTX ou ABA), 66,7% mulheres, média de idade de 61.3 ± 11.1 e duração média da doença de 16.2 ± 8.6. 23 pacientes abandonaram o tratamento e os restantes 120 foram analisados em conjunto (CONJ)	EQ-5D inicial: -Grupo Anti-TNF: 0.50 ± 0.21 -Grupo ABA/RTX: 0.32 ± 0.38 (p=0.009) EQ-5D grupo CONJ: -Início: 0.455 ± 0.280; -3 meses: 0.573 ± 0.232; -6 meses: 0.662 ± 0.189; -12 meses: 0.717 ± 0.148; (P<0,001).
LINDE <i>et al.</i> , 2013	Estudo observacional prospectivo multicêntrico (17 centros), conduzido na Dinamarca (DANBIO registry).	282 pacientes com AR, 77% mulheres, média de idade de 55 ± 13 e média de duração da doença de 10 ± 8.	Evolução dos valores de EQ-5D: -início: n=275, 0.60 ± 0.19; -3 meses: n=191, 0.71 ± 0.17 (p<0,05 em relação ao início); -6 meses: n= 174, 0.72 ± 0.16; -12 meses: n=229 (LOCF), 0.73 ± 0.15.
SETO <i>et al.</i> , 2013	Estudo observacional prospectivo, unicêntrico (registro IORRA) no Japão	5038 pacientes com AR, 84% mulheres, 59,4 ± 13,1 de média de idade e média de duração da doença de 13,2 ± 9,6.	-EQ-5D início: 0,760 ± 0,174; Diferença de melhora com base em valores obtidos de regressão linear contendo valores de EQ-5D de 6, 12 e 18 meses (somente aqueles com variação ≥ 0,05 (MCID): -MTX 4–6 mg/semana: n=827, EQ-5D basal: 0.76 (0.75 a 0.78), aumento: 0.0061 (0.0027 a 0.0095); -MTX 6–8 mg/semana: n=966 EQ-5D basal: 0.75 (0.74 a 0.76), aumento: 0.0072 (0.0043 a 0.0100); -MTX 8–10 mg/semana: n=627 EQ-5D basal: 0.76 (0.74 a

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
			0.77), aumento: 0.0075 (0.0042 a 0.0108); -MTX[10 mg/semana: n=521 EQ-5D basal: 0.75 (0.73 a 0.76), aumento: 0.0082 (0.0049 a 0.0115); - MTX: n=3,429, EQ-5D basal: 0.76 (0.75 a 0.76), aumento: 0.0068 (0.0053 a 0.0083); -Biológicos: n=437, EQ-5D basal: 0.73 (0.71 a 0.74), aumento: 0.0120 (0.0074 a 0.0165); -MTX monoterapia: n= 1,944, EQ-5D basal: 0.76 (0.75 a 0.77), aumento: 0.0053 (0.0033 a 0.0073); -Biologic monoterapia: n=74 EQ-5D basal: 0.69 (0.65 a 0.73), aumento: 0.0079 (-0.0045 a 0.0203); -Biologico com MMCDb: n=363, EQ-5D basal: 0.73 (0.71 a 0.75), aumento: 0.0128 (0.0079 a 0.0177); -Biologico com MTX: n=345, EQ-5D basal: 0.73 (0.72 a 0.75), aumento: 0.0135 (0.0084 a 0.0186).
DASGUPTA <i>et al.</i> , 2014	Estudo observacional, prospectivo, aberto, multicêntrico (Subanálise do estudo GO-MORE)	3280 pacientes com RA em uso de GOL, 82,8% mulheres, média de idade de 52.3 ± 12.8 anos, duração média da doença 7.6 ± 7.9 anos.	O escore de EQ-5D melhorou mais em pacientes com boas expectativas acerca do tratamento: -início: 0.42 ± 0.33; Mudança a partir do início: - 2 meses: expectativas mais positivas (0,22); expectativas intermediárias (0,20); e expectativas menos positivas (0,17); -4 meses: expectativas mais positivas (0,26); expectativas intermediárias (0,23); e expectativas menos positivas (0,19); -6 meses: expectativas mais positivas (0,28); expectativas intermediárias (0,25); e expectativas menos positivas (0,21), p<0,001 entre intermediárias e menos positivas.
GRATACÓS <i>et al.</i> , 2014	Estudo observacional, transversal e multicêntrico conduzido em 18 centros da Espanha	287 pacientes com APs em uso (71) de INF ou não (216). Média de idade de 52.40 ± 12.53 anos, duração média de 10.85 ± 9.62 anos e 44,3% mulheres.	Valor da utilidade pelo EQ-5D (desvio padrão): -INF: 0.64 (0.25); -Não INF: 0.68 (0.23); -todos: 0.67 (0.23) Valor da EVA do EQ-5D: -INF: 60.46 (19.79); -Não INF: 60.39 (20.22); -Todos: 60.41 (20.08)
DE OLIVEIRA JUNIOR <i>et al.</i> , 2015	Estudo observacional prospectivo, conduzido em centro de dispensação no Brasil	428 pacientes, sendo 287 AR, 57 AP e 84 EA. Média de idade de 49,84 ± 13,46 anos, duração da doença média de 9,63 ± 8,78 e 72,7 % eram mulheres	EQ-5D basal: 0,60 ± 0,18 EQ-5D (6 meses): 0,70 ± 0,19 Δ 6 meses – basal: 0,11 ± 0,18, p <0,001. Δ 6 meses – basal: AR: 0,11 ± 0,19, p<0,001 AP: 0,10 ± 0,16, p<0,001 EA: 0,11 ± 0,20, p<0,001

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
			Valor p entre doenças: 0,965
KVAMME <i>et al.</i> , 2015	Estudo de custo-efetividade baseado em resultados de duas coortes prospectivas (NOR-DMARD e ORAR) Noruega.	810 pacientes com AR na coorte NOR-DMARD (não há dados de EQ-5D na ORAR), média de idade de 52 (variação 18-81), duração média de duração da doença 9 (variação 0-50) e 71% mulheres.	EQ-5D início: 0,49 (variação - 0,248 a 1,0) (n = 456)
ALEMAO <i>et al.</i> , 2016	Estudo observacional prospectivo (registro BRASS) em Boston nos EUA.	1297 pacientes com AR, 82,3% de mulheres, média de idade de 56.6 ± 14.1 anos e duração média da doença de 15.3 ± 13.0 anos. 36,8% da população estavam usando MMCDb.	<p>Evolução dos valores de EQ-5D em cinco anos, de acordo com a estratificação por atividade da doença:</p> <p>Ano 1: -remissão pelo DAS-28: 0,85; -Ativ. Baixa pelo DAS-28: 0,82; -Ativ. Moderada DAS-28: 0,78; -Ativ. Alta DAS-28: 0,73.</p> <p>Ano2: -remissão pelo DAS-28: 0,84; -Ativ. Baixa pelo DAS-28: 0,83; -Ativ. Moderada DAS-28: 0,76; -Ativ. Alta DAS-28: 0,72.</p> <p>Ano 3: -remissão pelo DAS-28: 0,85; -Ativ. Baixa pelo DAS-28: 0,80; -Ativ. Moderada DAS-28: 0,76; -Ativ. Alta DAS-28: 0,68.</p> <p>Ano 4: -remissão pelo DAS-28: 0,84; -Ativ. Baixa pelo DAS-28: 0,80; -Ativ. Moderada DAS-28: 0,76; -Ativ. Alta DAS-28: 0,69.</p> <p>Ano 5: -remissão pelo DAS-28: 0,86; -Ativ. Baixa pelo DAS-28: 0,80; -Ativ. Moderada DAS-28: 0,79; -Ativ. Alta DAS-28: 0,71.</p> <p>Ano 1: -remissão pelo SDAI: 0,91; -Ativ. Baixa pelo SDAI: 0,84; -Ativ. Moderada SDAI: 0,80; -Ativ. Alta SDAI: 0,75.</p> <p>Ano 2: -remissão pelo SDAI: 0,92; -Ativ. Baixa pelo SDAI: 0,84; -Ativ. Moderada SDAI: 0,80; -Ativ. Alta SDAI: 0,72.</p> <p>Ano 3: -remissão pelo SDAI: 0,91; -Ativ. Baixa pelo SDAI: 0,83; -Ativ. Moderada SDAI: 0,78; -Ativ. Alta SDAI: 0,71.</p> <p>Ano 4: -remissão pelo SDAI: 0,92; -Ativ. Baixa pelo SDAI: 0,82; -Ativ. Moderada SDAI: 0,76 -Ativ. Alta SDAI: 0,73.</p> <p>Ano 5: -remissão pelo SDAI: 0,94; -Ativ. Baixa pelo SDAI: 0,84; -Ativ. Moderada SDAI: 0,81; -Ativ. Alta SDAI: 0,73.</p> <p>Ano 1: -remissão pelo CDAI: 0,91; -Ativ. Baixa pelo CDAI: 0,83; -Ativ. Moderada CDAI: 0,79; -Ativ. Alta CDAI: 0,74.</p> <p>Ano 2:</p>

Estudo	Tipo de estudo	População	Desfecho de Qualidade de vida
			-remissão pelo CDAI: 0,92; -Ativ. Baixa pelo CDAI: 0,82; -Ativ. Moderada CDAI: 0,77; -Ativ. Alta CDAI: 0,72. Ano 3: -remissão pelo CDAI: 0,90; -Ativ. Baixa pelo CDAI: 0,82; -Ativ. Moderada CDAI: 0,77; -Ativ. Alta CDAI: 0,70. Ano 4: -remissão pelo CDAI: 0,92; -Ativ. Baixa pelo CDAI: 0,80; -Ativ. Moderada CDAI: 0,76; -Ativ. Alta CDAI: 0,72. Ano 5: -remissão pelo CDAI: 0,95; -Ativ. Baixa pelo CDAI: 0,83; -Ativ. Moderada CDAI: 0,79; -Ativ. Alta CDAI: 0,73.
JORGENSEN et al., 2017	Estudo observacional prospectivo realizado para avaliar desfechos de qualidade de vida, funcionalidade e atividade da doença em uma coorte de pacientes com AR (registro SSATG) – Suécia	554 pacientes com AR; média de idade de 57,0 ± 14,2 anos; duração da doença de 12,7 ± 9,5 anos; 446 (81%) sexo feminino.	EQ-5D basal: 0,34 ± 0,4 Melhora após 6 meses: 0,23 ± 0,4, p<0,001.

2.4.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

Em geral o uso de MMCDb em monoterapia ou quando combinado com MMCDs promove a melhora da qualidade de vida, com aumento do escore de EQ-5D (CARBONELL; BADIA, 2008; GULFE *et al.*, 2010; KARLSSON *et al.*, 2011; KIEVIT *et al.*, 2011; KONTODIMOPOULOS *et al.*, 2013 LINDE *et al.*, 2013; SETO *et al.*, 2013; DASGUPTA *et al.*, 2014; DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015; JORGENSEN *et al.*, 2017). Ademais, na maioria dos estudos apresentados, houve melhora clínica significativa (MCID), ou seja, houve um aumento no EQ-5D $\geq 0,05$ (GULFE *et al.*, 2010; KARLSSON *et al.*, 2011; KIEVIT *et al.*, 2011; KONTODIMOPOULOS *et al.*, 2013 LINDE *et al.*, 2013; SETO *et al.*, 2013; DASGUPTA *et al.*, 2014; DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015; JORGENSEN *et al.*, 2017).

Nos estudos incluídos, os valores basais de EQ-5D se apresentaram na faixa mediana (próximo a 0,5), inclusive com correlação positiva e significativa com outras ferramentas de avaliação da qualidade de vida, tais como SF-36 e SF-6D (CAMPOLINA *et al.*, 2010; CAMPOLINA *et al.*, 2011), ou mesmo com índices de funcionalidade e qualidade de vida como HAQ-DI, BASDAI e CDAI (DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015)

O EQ-5D apresenta 5 domínios, os quais compõem a qualidade de vida do indivíduo. Para cada domínio é possível graduar de 1 a 3, sendo 3 o pior resultado, 2 representa comprometimento parcial da função e 1 representa a ausência de incapacidade naquele domínio (THE EUROQUOL GROUP, 1990; THE EUROQUOL GROUP, 2000). Dessa forma, o estudo de CARBONELL; BADIA, 2008, mostrou que, considerando os cinco domínios isoladamente, houve redução significativa na porcentagem de pacientes com problema em cada domínio. Ou seja, a porcentagem de pacientes com pontuação 2 ou 3 em cada domínio.

A redução da dose de INF parece não alterar o resultado de qualidade de vida dos indivíduos com AR, após um ano de seguimento (VAN DER MAAS *et al.*, 2012). Não foram encontrados estudos que atendessem aos critérios de inclusão e que avaliassem a alteração de dose para os demais agentes biológicos. Ademais, apenas um estudo comparou, entre os MMCDb, aqueles anti-TNF versus às demais classes farmacológicas, evidenciando que não há diferença nos resultados clínicos entre eles (JORGENSEN *et al.*, 2017). Três estudos descreveram resultados positivos de qualidade de vida em indivíduos que utilizaram agentes biológicos que não anti-TNF (KONTODIMOPOULOS *et al.*, 2013; DASGUPTA *et al.*, 2014; JORGENSEN *et al.*, 2017).

A expectativa sobre o tratamento parece influenciar no resultado de qualidade de vida mensurado pelo EQ-5D. Apesar da qualidade de vida melhorar acima do MCID para qualquer expectativa, pacientes com boas expectativas acerca do tratamento apresentaram maior magnitude de melhora (DASGUPTA *et al.*, 2014).

Pacientes com baixa atividade da doença, de acordo com DAS-28, SDAI e CDAI, apresentam melhores resultados de qualidade de vida pelo EQ-5D, do que pacientes com alta atividade da doença (ALEMAO *et al.*, 2016). Além disso, pacientes com melhor funcionalidade e qualidade de vida iniciais apresentam melhores resultados após 6 meses de terapia biológica (DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015).

2.4.4 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE

Estudos observacionais que avaliaram a qualidade de vida em pacientes com EA mostraram que houve melhora significativa nesse desfecho após o uso prospectivo de agentes anti-TNF. Inclusive, com melhoras superando o MCID para o EQ-5D (aumento $\geq 0,05$) (CHOI *et al.*, 2008; GULFE *et al.*, 2010; DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015). Não foram encontrados estudos observacionais que fizeram comparações entre os agentes biológicos.

2.4.5 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA

Três estudos observacionais apresentaram desfechos para qualidade de vida em pacientes com AP. Um deles transversal (GRATACÓS *et al.*, 2014), mostrou que os pacientes que usavam INF apresentavam qualidade de vida intermediária, pelo valor do EQ-5D. O outro estudo, observacional prospectivo, mostrou que um curso de um ano de agentes anti-TNF promove melhora significativa na qualidade de vida dos indivíduos (GULFE *et al.*, 2010). O estudo de DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015 mostrou que houve melhora significativa na qualidade de vida após 6 meses de terapia biológica.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar a qualidade de vida de pacientes atendidos pela Superintendência Regional de Saúde (SRS) de Belo Horizonte (Programa Rede Farmácia de Minas), em uso de medicamentos biológicos incorporados pelo Sistema Único de Saúde, para o tratamento de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante.

3.1 Objetivos específicos

- Realizar revisão de literatura enfocando qualidade de vida e doenças reumáticas;
- Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes participantes;
- Avaliar a evolução da qualidade de vida, medida direta e indiretamente, pelo EuroQol 5 dimensões (EQ-5D) (sistema descritivo e escala visual analógica) para cada doença reumática;
- Identificar os fatores relacionados com a qualidade de vida durante o período de seguimento da coorte.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DE ESTUDO

Coorte prospectiva e aberta de pacientes portadores de AR, AP e EA. Os pacientes estavam em tratamento com os agentes biológicos infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, golimumabe, abatacepte, certolizumabe pegol e tocilizumabe os quais eram fornecidos pela Gerência Regional de Saúde (GRS) de Belo Horizonte. Os pacientes foram acompanhados prospectivamente no período de março de 2011 a janeiro de 2017.

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO E TAMANHO DA AMOSTRA

A amostragem foi feita por conveniência, ou seja, foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de AR, AP ou EA, atendidos pela GRS, com processos de solicitação dos procedimentos terapêuticos de interesse aprovados e com data da 1ª dispensação após o início da coorte.

Para serem inclusos no estudo, os pacientes tinham que ter mais de 18 anos de idade e deveriam cumprir com os respectivos critérios de qualificação específicos: o *American College of Rheumatology* 1987 (ARNETT, *et al.*, 1988) para pacientes com RA; os critérios de Nova York (VAN DER LINDEN, *et al.*, 1984) para os pacientes com EA; e os critérios de classificação para artrite psoriásica - CASPAR (TAYLOR, *et al.*, 2006) para indivíduos com AP.

A coorte foi iniciada em março de 2011, sendo que os pacientes puderam entrar a qualquer momento (coorte aberta) e deveriam ser acompanhados por no mínimo um ano.

4.3 DEFINIÇÃO DA EXPOSIÇÃO

Para a população de interesse, dois regimes de tratamento foram comparados: (1) Biológico (adalimumabe, infliximabe, etanercepte, rituximabe, abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe) + MMCDs; (2) agente biológico em monoterapia.

Foi considerada descontinuação da terapia, uma falha nos episódios de tratamento superior a duas vezes a duração da prescrição anterior, considerando

que as prescrições dos esquemas terapêuticos são mensais, de acordo com a configuração do CEAF.

4.4 FONTE E COLETA DE DADOS

Para o seguimento dos pacientes, foi utilizado formulário padronizado elaborado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE/FAFAR/UFMG) para investigação sobre características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade, raça), utilização de medicamentos e reações adversas, comorbidades, medidas de atividade das condições reumáticas (escalas CDAI e BASDAI), capacidade funcional (HAQ) e avaliação da qualidade de vida (EQ-5D) (**ANEXO 1**).

As entrevistas foram realizadas em três momentos: primeira entrevista (primeira dispensação), segunda entrevista (pelo menos seis meses após a realização da primeira entrevista) e terceira entrevista (pelo menos seis meses após a realização da segunda entrevista).

As entrevistas foram conduzidas por médicos residentes em reumatologia e alunos da graduação e pós-graduação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, que foram treinados previamente, por especialistas do Departamento do aparelho locomotor da Faculdade de Medicina da UFMG. Na 1ª dispensação, os pacientes foram convidados a participar do estudo, devendo neste momento assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (**ANEXO 1**).

4.5 DESFECHOS

Avaliar a evolução dos resultados de qualidade de vida dos pacientes por meio do instrumento EQ-5D, comparando suas medidas em três momentos (início da coorte, seis e doze meses após o início) segundo o tipo de medicamento utilizado. Além disso, propõe-se investigar a associação entre a qualidade de vida e características sociodemográficas, índices de atividade da doença, funcionalidade, tipo e tempo de doença. Doença precoce foi definida como sendo aquela diagnóstica em até dois anos após o início dos sintomas.

A QV dos participantes foi avaliada utilizando a versão em português do EQ-5D (THE EUROQOL GROUP, 2000), um instrumento genérico com duas partes. A

primeira parte consiste em um sistema descritivo, com cinco dimensões de saúde (mobilidade, auto-cuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão). As respostas indicam três níveis de gravidade (sem problemas, alguns ou moderados problemas ou problemas extremos) dentro de cada dimensão particular. Esta parte do instrumento permite que os inquiridos descrevam a gravidade do seu estado de saúde em relação a cada dimensão. A combinação dos três níveis de gravidade, nas cinco dimensões, define 243 possíveis estados de saúde (The EuroQoL Group, 1990; LUBECK, 2004). Os pesos dos estados de saúde foram estimados com o método de *time trade-off* usando a população do estado de Minas Gerais (ANDRADE *et al.*, 2012). A segunda parte do EQ-5D consiste em uma Escala Visual Analógica (EVA) variando de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável). Os entrevistados foram solicitados a marcar o lugar na escala que melhor reflete sua percepção do seu estado geral de saúde.

Para avaliação da capacidade funcional foi utilizado o HAQ-DI (Health Assessment Questionary – Disability Index), que é um instrumento específico para a medida de resultados de funcionalidade em pacientes com doenças reumáticas (DALTRY *et al.*, 1990). O HAQ é classificado de acordo com três escalas de dificuldade (0-1: dificuldade leve; 1-2: dificuldade moderada a intensa; 2-3: dificuldade intensa a muito intensa) (BRUCE & FRIES, 2003).

Para verificar a presença de melhora clínica significativa (MCID – do Inglês *Minimal Clinically Important Difference*), foram utilizados artigos da literatura que avaliaram os limiares de melhora significativa para o EQ-5D. Foram encontrados sete estudos que definiram um MCID para o EQ-5D. Cinco deles não avaliaram doenças reumáticas e, portanto, não foram considerados para a parte descritiva do EQ-5D (WALTERS; BRAZIER, 2005; PICKARD; NEARY; CELLA., 2007; COTEUR *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2013; e ZANINI *et al.*, 2015). Os estudos de MARRA *et al.*, 2005 e CORETTI *et al.*, 2014 definiram um limiar para MCID do EQ-5D como sendo uma melhora $\geq 0,05$ e foram utilizados como referência. Como não havia nenhum estudo que avaliasse a MCID para a escala Visual Analógica (VAS) dos EQ-5D, o estudo de COTEUR *et al.*, 2009, que avaliou o uso de certolizumabe pegol em pacientes com síndrome de Chron, foi utilizado com referência.

As medidas de atividade das condições reumáticas utilizaram a escala CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) para avaliação da efetividade do tratamento para AR e AP (GREENBERG *et al.*, 2009) e a escala BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) para avaliação da EA e AP (GARRETT *et al.*, 1994). O CDAI (Índice Clínico de Atividade da doença) é composto pela soma de número de articulações edemaciadas, número de articulações doloridas, atividade global da doença pelo paciente e atividade global da doença pelo médico. Quanto maior o valor, mais severa é a atividade da doença (ALETAHA & SMOLEN, 2005). O BASDAI (Índice de Bath para a Atividade da Doença em Espondilite Anquilosante) é composto de seis questões referentes à fadiga, dor axial, dor articular e edema, áreas de dor localizada e rigidez matinal. Todas as perguntas são respondidas pelos pacientes em escalas visuais analógicas de 0-10 cm. Quanto maior o valor final, pior é o grau de incapacidade do paciente (GARRETT *et al.*, 1994).

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E TESTE DE HIPÓTESES

Dados descritivos foram apresentados como média \pm DP para variáveis contínuas e como frequência absoluta e porcentagem para variáveis categóricas para a população total do estudo. Comparações de variáveis contínuas e categóricas entre grupos de doenças foram obtidas, respectivamente, por meio de análise de variância (ANOVA) e teste qui-quadrado de Pearson.

Na análise estratificada por sexo e, também, na análise entre a população que terminou o estudo e aquela que não terminou (perdas) utilizou-se o teste t de student para as variáveis contínuas e teste qui-quadrado de Pearson para as categóricas.

A evolução das medidas de qualidade de vida avaliadas pelo EQ-5D foi comparada entre os esquemas terapêuticos, por doença e também para a população geral. Para a população *per protocol* foi utilizado o teste t-pareado. Para corrigir as perdas de seguimento durante a coorte, após seis e 12 meses, foi realizada análise de sensibilidade (análise por intenção de tratar) utilizando um modelo de imputação múltipla por *paired mean matching* (PMM), haja vista o padrão de perda monotônico observado (a perda de seguimento do paciente em seis meses implica na ausência do mesmo aos 12 meses). As variáveis

consideradas no modelo de imputação foram: escolaridade, raça, sexo, comorbidade, doença, HAQ-DI basal, EQ-5D basal, idade e duração da doença (precoce ou não).

Para verificar a porcentagem de pacientes com problemas em cada domínio do EQ-5D (mobilidade, cuidados pessoais, atividades diárias, dor e mal estar e ansiedade e depressão), foi utilizado o teste qui-quadrado de Mc Nemar.

Para avaliar a associação entre variáveis basais selecionadas e a qualidade de vida dos pacientes após 12 meses, levando em conta apenas a população que terminou o estudo, foi desenvolvido um modelo linear múltiplo de efeitos mistos (*mixed-effects model*), utilizando-se o método de deleção de variáveis (*Backward stepwise method*), até a obtenção do modelo final. No modelo fixo, adotou-se o EQ-5D em 12 meses como variável resposta e como variáveis independentes escolaridade, raça, sexo, comorbidade, doença, HAQ-DI basal, EQ-5D basal, idade, duração da doença (precoce ou não) e VAS do EQ-5D. A variável doença foi considerada no modelo aleatório. Uma análise de sensibilidade foi conduzida, estratificando a população de acordo com o tipo de condição reumática. Dessa forma, foram construídos três modelos por efeitos mistos, um para cada condição, de forma a poder considerar no modelo, além das variáveis descritas acima, aquelas responsáveis pela medida da atividade da doença (CDAI para AR e AP; BASDAI para AP e EA).

Correlação de Pearson foi realizada por grupo de doenças, para testar a relação entre os valores obtidos pelo EQ-5D e os instrumentos de avaliação da funcionalidade (HAQ-DI) e atividade da doença (CDAI e BASDAI).

As análises foram realizadas no software STATA 15 para Windows, StataCorp, TX, USA. Foi adotado nível de significância estatística de 5 %.

4.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE – 0069.0.203.000-11. Os resultados desta investigação serão divulgados garantindo o anonimato dos participantes, ou seja, sem nenhuma forma de identificação individual.

5 RESULTADOS

Até janeiro de 2017, 595 pacientes que receberam a primeira dispensação de agente biológico, tinham pelo menos um ano de seguimento e aceitaram participar das entrevistas foram incluídos no estudo. Destes, 161 pacientes abandonaram o estudo após seis meses de terapia: 52 (32,3%) por não comparecerem ao serviço, 35 (22,4%) por impossibilidade de contato com o paciente, 23 (14,3%) por eventos adversos, 20 (12,4%) por falha terapêutica, 13 (8,1%) por retirada de consentimento, 4 (2,5%) outros motivos (agravo de saúde do paciente, parada do uso do medicamento), 3 (1,9%) por motivo de remissão, 3 (1,9%) por intenção em engravidar ou por gravidez, 3 (1,9%) falta de acesso ao reumatologista, 2 (1,2%) mortes não relacionadas ao uso dos biológicos; 1 (0,6%) falta do medicamento e 1 (0,6%) dificuldade de administrar o medicamento. No intervalo entre seis e 12 meses de seguimento, mais 81 pacientes abandonaram o estudo: 18 (22,%) por eventos adversos, 16 (19,8%) por impossibilidade de contato; 14 (17,3%) por retirada de consentimento, 13 (16%) por impossibilidade de comparecer ao serviço; 13 (16%) por falha terapêutica, 3 (3,7%) por motivo de remissão, 2 (2,5%) por outros motivos (agravo de saúde do paciente, interrupção do uso), 1 (1,2%) por intenção de engravidar ou por gravidez e 1 (1,2%) por falta de acesso ao reumatologista. Ao fim de um ano, 353 pacientes completaram o estudo, os quais serão considerados como a população *per protocol* nesse estudo (**Figura 3**).

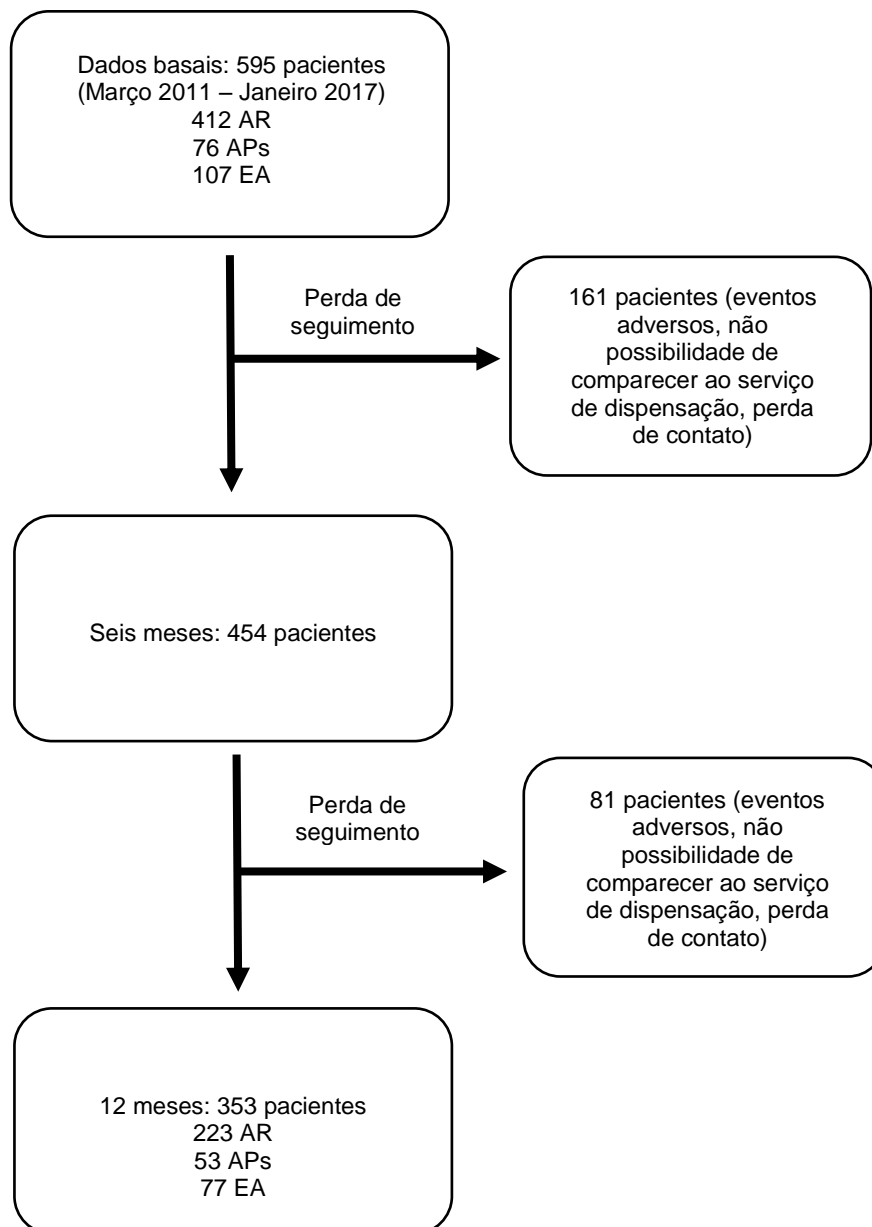


Figura 3: Fluxograma mostrando a configuração dos pacientes em cada momento avaliado

A população inicial do estudo era composta por 412 pacientes com AR, 76 pacientes com AP e 107 com EA.

A **Tabela 3** a seguir exhibe as características clínicas e demográficas no início do estudo. A maioria da população era composta de mulheres (75,1%), assim como eram os grupos de pacientes com AR (88,8%) e AP (55,3%) em relação ao grupo de pacientes com EA (36,4%) ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,012$, respectivamente para as comparações ARxAP, ARxEA e EAxAP). A idade média da população estudada foi de $52,72 \pm 13,18$ anos, sendo os grupos de AR ($54,94 \pm 13,10$ anos)

e AP ($52,50 \pm 11,21$ anos) significativamente mais idosos que o grupo de pacientes de EA ($44,34 \pm 11,48$ anos) ($p < 0,001$ para as comparações ARxEA e APxEA).

A maioria da população estudada se autodeclarou branca 278 (46,7%) e o grupo de pacientes com AP apresentou maior proporção de pessoas brancas se comparado com os demais grupos ($p = 0,005$ para ARxAP e $p = 0,033$ para APxEA). Também, o grupo de pacientes com EA apresentou maior proporção de indivíduos pardos que o grupo de pacientes com AP ($p = 0,019$).

A média de duração da doença para a coorte inteira foi de $10,31 \pm 9,47$ anos, sendo que os pacientes de AR apresentaram maior média de duração se comparadas as outras duas doenças ($p = 0,009$ para ARxAP e para ARxEA). Além disso, os pacientes com AR também apresentaram menor proporção de pacientes diagnosticados com doença precoce (< 2 anos de duração), quando comparados aos pacientes de AP e EA ($p < 0,001$ para ambas as comparações).

A maioria dos pacientes (68,7%) apresentava mais de oito anos de escolaridade (ensino médio e superior). Foram mais frequentes os níveis primário e secundário de escolaridade entre os pacientes com AR, se comparados aos de AP ($p = 0,005$, $0,036$, respectivamente para primário e secundário). Os grupos de AP e EA apresentaram maior proporção de indivíduos com ensino superior se comparados ao de AR ($p = 0,002$ para ARxAP e $p < 0,001$ para ARxEA).

Dentre os medicamentos biológicos considerados na farmacoterapia das doenças reumáticas aqui estudadas, o adalimumabe apresentou uso mais frequente com 330 (55,5) indivíduos. A maioria dos participantes 387 (65,0) utilizou, concomitantemente, algum MMCDs sendo esse uso mais frequente para pacientes com AR e AP, em relação a EA. Quanto ao uso prévio de biológicos, 144 (24,2) utilizaram algum biológico prévio, sendo os indivíduos com EA os que menos utilizaram. Também, 90 (15,1) dos participantes utilizou mais de um MMCDs associado a biológico e os pacientes de AR apresentaram maior frequência de uso que as demais doenças.

Quanto aos índices de atividade das doenças para a população geral, tanto BASDAI ($5,10 \pm 2,35$), quanto CDAI ($25,54 \pm 16,02$) apresentaram valores

correspondentes com alta atividade da doença, portanto, corroborando para a indicação de uso de agentes biológicos. Os valores de CDAI por doença mostraram que os pacientes de AR iniciam o estudo com maior atividade da doença que os de AP ($p=0,009$). Os valores basais de funcionalidade medida pelo HAQ-DI e qualidade de vida pelo EQ-5D mostram que, no início do estudo, pacientes de EA apresentam melhores condições funcionais e de qualidade de vida se comparados aos de AR e AP ($p<0,05$ para todas as comparações).

As comorbidades mais frequentes no início do estudo foram hipertensão arterial sistêmica 216 (36,3%), depressão 102 (17,14%), dislipidemia 93 (15,63%), osteoporose 68 (11,43%), diabetes 57 (9,58%), obesidade 24 (4,05%), Doença pulmonar obstrutiva crônica 17(2,86%) e úlcera gastrointestinal 12 (2,02%).

A **Tabela 4** exibe os resultados comparativos entre homens e mulheres no início do estudo. As mulheres apresentaram média de idade mais avançada que os homens ($p=0,008$) e menor proporção de indivíduos com doença precoce ($p<0,001$). Quanto as condições reumáticas, a maioria das mulheres apresenta AR e dos homens EA. As mulheres apresentam doença com atividade elevada pelo CDAI (>22) enquanto os homens apresentam atividade moderada da doença ($p<0,001$). Também, as mulheres apresentam piores valores iniciais de qualidade de vida e de funcionalidade que os homens ($p=0,001$ e $p<0,001$, respectivamente para EQ-5D e HAQ-DI). Quanto ao uso de medicamentos, maior proporção de mulheres faz uso de corticosteroides, MMCDs e mais de um MMCDs associado a biológico que os homens.

Até os 12 meses de estudo, 242 perdas de seguimento foram computadas. Na **Tabela 5** abaixo é possível ver as comparações, em termos de variáveis basais clínicas e demográficas, entre a população que completou os 12 meses de estudo e aquela com perda de seguimento. O tempo de duração da doença foi maior na população com perda de seguimento ($p=0,002$), do que na população que completou o estudo, porém as duas populações não se diferenciaram quanto proporção de diagnóstico precoce ($p=0,297$). A população de AR teve mais participantes na população com perdas do que na população que completou o estudo ($p<0,001$). As populações também se diferenciaram quanto ao uso de ADA, RTX, GOL, TOC e corticosteroides. Porém, nenhuma diferença significativa

foi encontrada entre essas duas populações, referente a variáveis clínicas, seja ela relacionada ao EQ-5D, HAQ-DI, CDAI ou BASDAI. Portanto, tratam-se de populações homogêneas em termos clínicos.

Na **Tabela 6** estão relacionados os valores dos coeficientes de correlação de Pearson entre os valores de EQ-5D e as medidas de atividade das doenças e de funcionalidade. Para os três grupos de doenças reumáticas avaliados houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de EQ-5D e as medidas de atividade das doenças e de funcionalidade ($p < 0,001$). As maiores correlações se dão entre EQ-5D e HAQ-DI.

Tabela 3: Características clínicas e demográficas no início do estudo

Características	Todos (595)	AR (412)	APs (76)	EA (107)	p [†] (1x2)	p [‡] (1x3)	p [∅] (2x3)
Idade, média ± DP anos	52,72±13,18	54,94±13,10	52,50±11,21	44,34±11,48	0,266	<0,001	<0,001
Mulheres (%)	447 (75,1)	366 (88,8)	42 (55,3)	39 (36,4)	<0,001	<0,001	0,012
Raça							
Branca (%)	278 (46,7)	182 (44,2)	47 (61,8)	49 (45,8)	0,005	0,764	0,033
Preta (%)	51 (8,6)	41 (10,0)	4 (5,3)	46(5,6)	0,202	0,169	0,920
Parda (%)	248 (41,7)	174 (42,2)	23 (30,3)	51 (47,7)	0,052	0,313	0,019
Outros (%)	18 (3,0)	15 (3,6)	2 (2,6)	1 (0,9)	0,661	0,182	0,394
Duração da doença, média ± DP anos	10,31±9,47	11,29±9,47	7,84±7,88	8,29±9,85	0,009	0,009	0,946
Doença precoce (≤ 2 anos) (%)	119 (20,0)	52 (12,6)	25 (32,9)	42 (39,3)	<0,001	<0,001	0,380
Escolaridade							
Analfabeto (%)	5 (0,8)	5 (1,2)	0	0	-	-	-
Primário (%)	72 (12,1)	61 (14,8)	7 (9,2)	4 (3,7)	0,200	0,005	0,137
Secundário (%)	103 (17,3)	83 (20,1)	8 (10,5)	12 (11,2)	0,053	0,036	0,883
Ensino médio (%)	222 (37,3)	158 (38,3)	27 (35,5)	37 (34,6)	0,641	0,473	0,895
Superior (%)	184 (31,4)	102 (24,8)	32 (42,1)	53 (49,5)	0,002	<0,001	0,321
Não informado (%)	6 (1,0)	3 (0,7)	2 (2,6)	1 (0,9)	0,157	0,828	0,394
Medicamentos							
Adalimumabe (%)	330 (55,5)	204 (49,5)	48 (63,2)	78 (72,9)	0,030	<0,001	0,162
Rituximabe (%)	10 (1,7)	10 (2,4)	0	0	-	-	-
Etanercepte (%)	120 (20,2)	85 (20,6)	14 (18,4)	21 (19,6)	0,660	0,818	0,838
Infliximabe (%)	28 (4,7)	8 (1,9)	14 (18,4)	6 (5,6)	<0,001	0,046	0,009
Tocilizumabe (%)	24 (4,0)	24 (5,8)	0	0	-	-	-
Golimumabe (%)	49 (8,2)	41 (11,4)	0	2 (1,9)	-	0,046	-
Abatacepte (%)	22 (3,7)	22 (5,3)	0	0	-	-	-
Certolizumabe pegol (%)	12 (2,0)	12(2,9)	0	0	-	-	-
Corticosteroides (%)	385 (64,7)	320 (77,7)	24 (31,6)	41 (38,3)	<0,001	<0,001	0,349
AINEs (%)	180 (30,3)	132 (32,0)	14 (18,4)	34 (31,8)	0,019	0,959	0,045
MMCDs (%)	387 (65,0)	315 (76,5)	38 (50,0)	34 (31,8)	<0,001	<0,001	0,014

Tabela 4: Características clínicas e demográficas no início do estudo (continuação)

Características	Todos (595)	AR (412)	APs (76)	EA (107)	p ^ª (1x2)	p [§] (1x3)	p [∅] (2x3)
MMCDs prévio (%)	520 (87,4)	396 (96,1)	60 (78,9)	64 (59,8)	<0,001	<0,001	0,007
MMCDb prévio (%)	144 (24,2)	108 (26,2)	22 (28,9)	14 (13,1)	0,621	0,005	0,009
Biológico associado a mais de um MMCDs (%)	90 (15,1)	83 (20,1)	5 (6,6)	2 (1,9)	0,008	<0,001	0,124
Características clínicas							
BASDAI, média ± DP	5,10±2,35	*	4,94±2,41	5,22±2,32	-	-	0,422
CDAI, média ± DP	25,54±16,02	26,36±16,02	21,12±15,40	**	0,009	-	-
HAQ-DI, média ± DP	1,34±0,68	1,45±0,67	1,13±0,68	1,08±0,62	<0,001	<0,001	0,844
EQ-5D, média ± DP	0,60±0,18	0,58±0,18	0,64±0,18	0,63±0,18	0,020	0,019	0,638
EQ-5D VAS, média ± DP	60,75±20,09	60,19±20,21	64,63±19,48	60,15±19,94	0,179	1,000	0,297

^ª Valor p para a comparação AR x AP; [§] Valor p para a comparação AR x EA; [∅] Valor p para a comparação AP x EA; *BASDAI não foi aplicado a pacientes com AR; **CDAI Não foi aplicado a pacientes com EA; - Não foi possível conduzir análise estatística.

Tabela 5: Comparações basais entre sexos

Variável	Mulheres (n=447) média ± DP ou %	Homens (n=148) média ± DP ou %	Valor de p
Idade (anos)	53,55 ± 13,02	50,22 ± 13,40	0,008
Tempo da doença (anos)	10,77 ± 9,43	8,90 ± 9,43	0,037
Doença Precoce	71 (15,9)	48 (32,4)	<0,001
Doença			
AR	366 (81,9)	46 (31,1)	<0,001
AP	42 (9,4)	34 (23,0)	<0,001
EA	39 (8,7)	68 (45,9)	<0,001
CDAI [†]	26,72 ± 15,98	19,52 ± 14,96	<0,001
BASDAI [‡]	5,41 ± 2,39	4,86 ± 2,31	0,121
HAQ-DI	1,45 ± 0,66	1,04 ± 0,67	<0,001
EQ-5D	0,58 ± 0,17	0,64 ± 0,19	0,001
EQ-5D EVA	59,98 ± 19,98	63,07 ± 20,34	0,104
Uso de ADA	236 (52,8)	94 (63,5)	0,028
Uso de ETA	88 (19,7)	32 (22,6)	0,635
Uso de INF	16 (3,6)	12 (8,1)	0,041
Uso de RTX	8 (1,8)	2 (1,4)	1,000
Uso de ABA	19 (4,3)	3 (2,0)	0,315
Uso de GOL	46 (10,3)	3 (2,0)	0,001
Uso de CERT	12 (2,7)	0	-
Uso de TOC	22 (4,9)	2 (1,4)	0,056
Corticosteroides	319 (71,4)	66 (44,6)	<0,001
AINEs	141 (31,5)	39 (26,4)	0,257
sMMCD	320 (71,6)	67 (45,3)	<0,001
Anti-TNF Associado a mais de um sMMCD	82 (18,3)	8 (5,4)	<0,001

[†]Somente 408 mulheres e 80 homens foram avaliados; [‡]Somente 81 mulheres e 102 homens foram avaliados; - Análise estatística impossível de ser realizada.

Tabela 6: Comparação de variáveis basais entre pacientes que alcançaram 12 meses de seguimento e aqueles que não completaram

Variável	Pacientes que atingiram 1 ano de seguimento (Grupo 1) (n=353) média ± DP ou %	Perda de seguimento em 1 ano (Grupo 2) (n=242) média ± DP ou %	Valor de p*
Idade (anos)	52,33 ± 12,38	53,30 ± 14,28	0,376
Mulheres (%)	259 (73,4)	188 (77,7)	0,248
Tempo da doença (anos)	9,33 ± 8,86	11,74 ± 10,10	0,002
Doença Precoce	76 (21,5)	43 (17,8)	0,297
Doença			
AR	223 (63,2)	189 (78,1)	<0,001
AP	53 (15,0)	23 (9,5)	0,060
EA	77 (21,8)	30 (12,4)	0,003
CDAI [†]	25,07 ± 15,60	26,16 ± 16,60	0,454
BASDAI [‡]	5,15 ± 2,41	5,99 ± 2,24	0,681
HAQ-DI	1,32 ± 0,67	1,37 ± 0,70	0,406
EQ-5D	0,60 ± 0,17	0,59 ± 0,19	0,392
EQ-5D EVA	60,95 ± 19,73	60,45 ± 20,64	0,768
Uso de ADA	218 (61,8)	112 (46,3)	<0,001
Uso de ETA	72 (20,4)	48 (19,8)	0,917
Uso de INF	17 (4,8)	11 (4,5)	1,000
Uso de RTX	1 (0,3)	9 (3,7)	0,002
Uso de ABA	12 (3,4)	10 (4,1)	0,663
Uso de GOL	20 (5,7)	29 (12,0)	0,009
Uso de CERT	4 (1,1)	8 (3,3)	0,086
Uso de TOC	9 (2,5)	15 (6,2)	0,033
Corticosteroides	216 (61,2)	169 (69,8)	0,036
AINEs	113 (32,0)	67 (27,7)	0,276
sMMCD	221 (62,6)	166 (68,6)	0,138
Anti-TNF associado a mais de um sMMCD	54 (15,3)	36 (14,9)	0,908

[†]foram avaliados 276 pacientes do grupo 1 e 212 do grupo 2; [‡]foram avaliados 130 pacientes do grupo 1 e 53 do grupo 2; - Análise estatística impossível de ser realizada.

Tabela 7: Correlação entre os valores de EQ-5D, HAQ-DI e índices de atividade das doenças de acordo com os grupos de pacientes, no início do estudo

População		BASDAI	CDAI	HAQ-DI	EQ-5D EVA	Valor de p
Geral	EQ-5D	-0,649	-0,481	-0,710	0,475	<0,001
AR		[†]	-0,475	-0,692	0,473	<0,001
AP		-0,454	-0,635	-0,758	0,558	<0,001
EA		-0,656	[‡]	-0,704	0,419	<0,001

[†]BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) não foi aplicado a pacientes com AR; [‡]CDAI (*Clinical Disease Activity Index*) não foi aplicado a pacientes com EA.

5.1 EVENTOS DE FALHA TERAPÊUTICA, TROCAS DE AGENTE ANTI-TNF E EVENTOS ADVERSOS

Após o início do estudo foram registradas trocas de agentes biológicos aos seis e 12 meses. Considerando os 434 pacientes que completaram seis meses de seguimento, 15 pacientes (3,4 %) trocaram de agente biológico, sendo sete por

falha primária, três por falha secundária e outros cinco por eventos adversos. Aos 12 meses, 353 pacientes completaram o seguimento, sendo que 21 (5,95 %) trocaram de agente biológico, sete por falha primária, 10 por falha secundária e quatro por eventos adversos.

Trocas de medicamentos biológicos também ocorreram anteriormente ao estudo naqueles pacientes que fizeram uso prévio. No total, ocorreram 117 eventos de troca em pacientes que usaram um biológico prévio (67,5 % por falha terapêutica e 32,5 % por eventos adversos). Em pacientes que usaram 2 biológicos prévios foram registrados 22 eventos de troca, 63,6% por falha e 36,4% por eventos adversos. Apenas três pacientes trocaram três vezes de biológico, sendo dois devido a falha terapêutica e um por evento adverso.

Aos seis meses de estudo, 434 pacientes eram acompanhados, sendo que destes, 315 (72,6%) sofreram algum evento adversos. Aos 12 meses, 353 pacientes eram acompanhados e destes, 224 (63,45%) apresentaram algum evento adverso. Os eventos mais frequentes foram alopecia, astenia, cefaleia, gripe, hipertensão, infecção do trato respiratório superior, infecção urinária, náusea, prurido, rash cutâneo e reação no local da aplicação. Aos seis meses de acompanhamento somente um paciente relatou a ocorrência de neoplasia, o mesmo acontecendo aos 12 meses. A **Tabela 4** a seguir apresenta os dados de frequência da ocorrência de eventos adversos após 1 ano de estudo.

Tabela 8: Principais eventos adversos após seis e 12 meses de seguimento

Evento adverso	6 meses (%), n=434	12 meses (%), n=353
Reação no local aplicação	86 (19,8)	53 (15,0)
Cefaleia	75 (17,3)	65 (18,4)
Náusea	62 (14,3)	47 (13,3)
Gripe	56 (12,9)	46 (13,0)
Alopecia	54 (12,4)	50 (14,1)
Prurido	41 (9,4)	30 (8,5)
Astenia	49 (11,3)	24 (6,8)
Rash Cutâneo	31 (7,1)	16 (4,5)
Infecção urinária	36 (8,3)	29 (8,2)
Diarreia	24 (5,5)	9 (2,5)
HAS	28 (6,5)	24 (6,8)
Inf. Trato Aéreo Sup.	29 (6,7)	34 (9,6)
Febre	17 (3,9)	13 (3,7)
Infecção fúngica	9 (2,1)	9 (2,5)
Enxaqueca	13 (3,0)	8 (2,3)
Dor lombar	7 (1,6)	6 (1,7)
Rinite Alérgica	6 (1,4)	6 (1,7)
Hipercolesterolemia	7 (1,6)	8 (2,3)
Urticária	11 (2,5)	10 (2,8)
Inf. Trato Aéreo Inf.	4 (0,9)	9 (2,5)
Neoplasia	1 (0,2)	1 (0,3)

5.2 RESULTADOS DE QUALIDADE DE VIDA MEDIDA PELO EQ-5D

Ao final de 12 meses de seguimento, 353 pacientes completaram as três entrevistas. A média de tempo de acompanhamento em meses foi de $6,69 \pm 2,02$; $7,04 \pm 2,14$ e $13,75 \pm 2,30$, respectivamente para os intervalos entre visita 1 e visita 2, visita 2 e visita 3 e visita 1 e visita 3.

Quanto ao uso de MMCDb, 328 (92,92 %) pacientes completaram 12 meses de acompanhamento utilizando o mesmo agente biológico da visita 1. No início do estudo, 221 (62,6 %) dos pacientes estavam utilizando esquema combinado de agente biológico associado a MMCDs e 132 (37,4%) estavam utilizando monoterapia de agente biológico.

A **Figura 4** apresenta os valores de EQ-5D para a população geral, por doença e por esquema terapêutico, nos três períodos de avaliação. Comparando a população geral e por grupo de doença, a análise da **Tabela 8** mostra que não houve diferença significativa, em relação a melhora da qualidade de vida, no período de seis a 12 meses. Já quando comparamos o início com seis e 12 meses a melhora foi significativa ($p < 0,001$). Levando em conta a diferença entre

os valores de EQ-5D (basal vs. 6 meses; basal vs. 12 meses; 6 vs. 12 meses), não houve diferença entre os grupos de doenças em nenhum dos períodos analisados ($p=0,998$, $p=0,777$ e $p=0,463$). Também não houve diferença significativa no período de 6 a 12 meses para pacientes em monoterapia de biológico e em regime combinado (biológico + MMCDs) (0,685; 0,338; e 0,252, respectivamente para basal vs. 6 meses; basal vs. 12 meses; 6 vs. 12 meses). Nos primeiros seis meses e após 12 meses, tanto pacientes em monoterapia de biológico quanto em terapia combinada com MMCDs apresentaram melhora significativa de qualidade de vida.

A **Tabela 8** mostra que, em todos os períodos, inclusive na visita 1, os pacientes que usaram somente o agente biológico obtiveram melhores resultados de qualidade de vida que aqueles utilizando a terapia conjunta com MMCDs (associação) ($p=0,008$; 0,05; e 0,015, respectivamente para basal, seis e 12 meses). No entanto, essa diferença não é significativa do ponto de vista clínico (não atingiu diferença superior a 0,05 no valor de EQ-5D), ver **Tabela 9**. Ademais, não há diferença significativa quanto ao uso prévio de biológico, o que poderia explicar essa diferença. Dos pacientes em regime combinado 103 (26,61%) utilizaram algum biológico prévio, já nos pacientes em monoterapia 41 (19,61%) utilizaram algum biológico prévio ($p=0,06$).

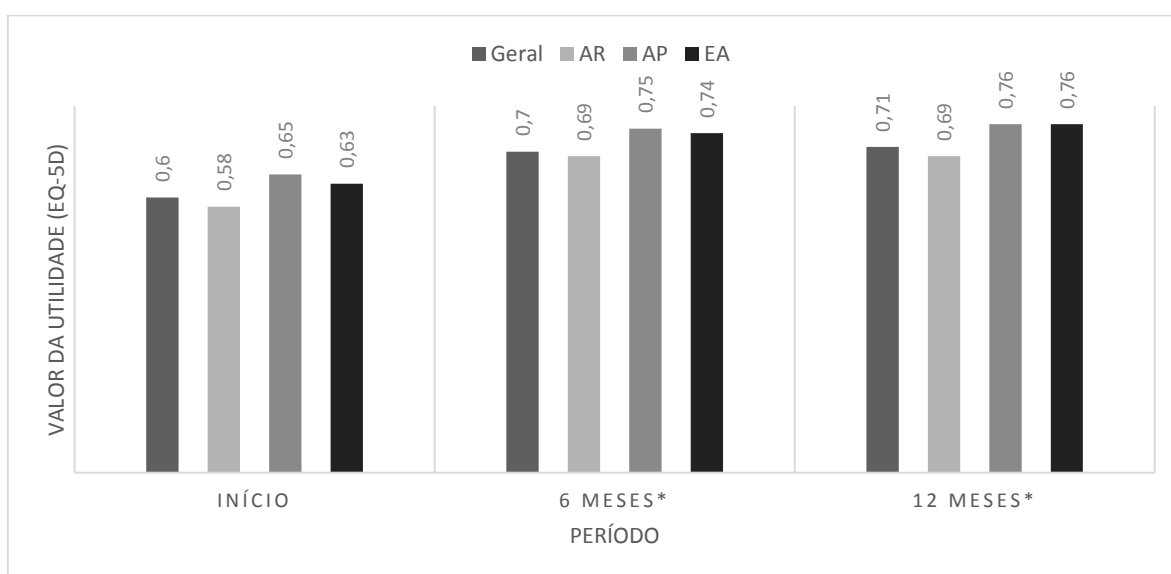


Figura 4: Evolução dos valores de qualidade de vida pelo EQ-5D para a população geral e por grupo de doença – perdas corrigidas por imputação múltipla (* $p<0,001$ entre 0 e 6 meses e entre 0 e 12 meses)

Tabela 9: Evolução da qualidade de vida para a população geral (per protocolo), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos

População	Início	6 meses	12 meses	Δ EQ-5D 0-6 meses	Δ EQ-5D 6-12 meses	Δ EQ-5D 0-12 meses	P*	p [¥]	p [§]
Toda (353)	0,60 ± 0,17	0,71 ± 0,19	0,72 ± 0,20	0,11 ± 0,18	0,002 ± 0,17	0,11 ± 0,20	<0,001	0,815	<0,001
AR (223)	0,58 ± 0,16	0,70 ± 0,18	0,69 ± 0,20	0,11 ± 0,19	-0,006 ± 0,18	0,11 ± 0,21	<0,001	0,619	<0,001
AP (53)	0,64 ± 0,18	0,75 ± 0,20	0,76 ± 0,19	0,11 ± 0,16	0,010 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,586	<0,001
EA (77)	0,64 ± 0,17	0,74 ± 0,20	0,76 ± 0,18	0,10 ± 0,19	0,020 ± 0,13	0,12 ± 0,18	<0,001	0,197	<0,001
Bio+sMMCD 221 (62,6%)	0,59 ± 0,17	0,70 ± 0,19	0,70 ± 0,20	0,11 ± 0,17	-0,006 ± 0,17	0,10 ± 0,21	<0,001	0,619	<0,001
Bio puro 132 (37,4%)	0,62 ± 0,17	0,73 ± 0,20	0,74 ± 0,18	0,11 ± 0,20	0,015 ± 0,16	0,12 ± 0,18	<0,001	0,263	<0,001

*Valor p para visita 1 x visita 2; ¥Valor p para visita 2 x visita 3; §Valor p para visita 1 x visita 3. Único período sem MCID

A **Tabela 9** exibe a proporção de participantes que alcançaram Melhora Clínica Significante (MCS) (do Inglês *Minimal Clinically Important Difference – MCID*). Pela tabela é possível perceber que a maioria dos participantes de cada grupo em comparação (> 50%) apresentou MCID após seis e 12 meses de seguimento, sem, no entanto, haver diferença significativa entre os grupos nos períodos analisados.

Tabela 10: Proporção de pacientes que alcançaram melhora clínica significativa em 6 e 12 meses de estudo

População	MCID (%) aos 6 meses	MCID (%) aos 12 meses	Valor p 0-6 meses	Valor p 0-12 meses
Geral (353)	215 (60,9)	221 (62,6)	-	-
AR (223)	134 (60,1)	138 (61,9)	0,425 [¥]	0,574 [¥]
AP (53)	35 (66,0)	35 (66,0)	0,957 [§]	0,944 [§]
EA (77)	46 (59,7)	48 (62,3)	0,467*	0,666*
Bio+sMMCD 221 (62,6%)	134 (60,6)	134 (60,6)	0,911	0,363
Bio puro 132 (37,4%)	81 (61,4)	87 (65,9)		

MCID considerando os estudos de CORETTI ;RUGGERI; MCNAMEE, 2014 e MARRA *et al.*, 2005 = 0,05; ¥ valor p para comparação ARxAP; §Valor p para comparação ARxEA; *Valor p para a comparação APxEA.

Tabela 11: Números absoluto e relativo de pacientes com problemas nos cinco domínios do EQ-5D e valor médio de EVA nos períodos de avaliação considerados

EQ-5D	Início	6 meses	12 meses	P*	p [¥]	p [§]
Mobilidade (%)	245 (69,4)	179 (50,7)	172 (48,7)	<0,001	<0,001	0,520
Cuidados pessoais (%)	144 (40,8)	78 (22,1)	81 (22,9)	<0,001	<0,001	0,815
Atividades (%)	259 (73,4)	182 (51,6)	178 (50,4)	<0,001	<0,001	0,757
Dor e mal-estar (%)	325 (92,1)	262 (74,2)	253 (71,7)	<0,001	<0,001	0,362
Ansiedade e depressão (%)	234 (66,3)	194 (55,0)	191 (54,1)	<0,001	<0,001	0,854
EVA ± DP	60,40 ± 19,26	75,68 ± 54,99	74,27 ± 19,07			

*Valor p entre o início e seis meses de estudo; ¥Valor p entre o início e 12 meses de estudo; e §Valor p entre seis e 12 meses de estudo. Valores de p obtidos por qui-quadrado de Mc Nemar

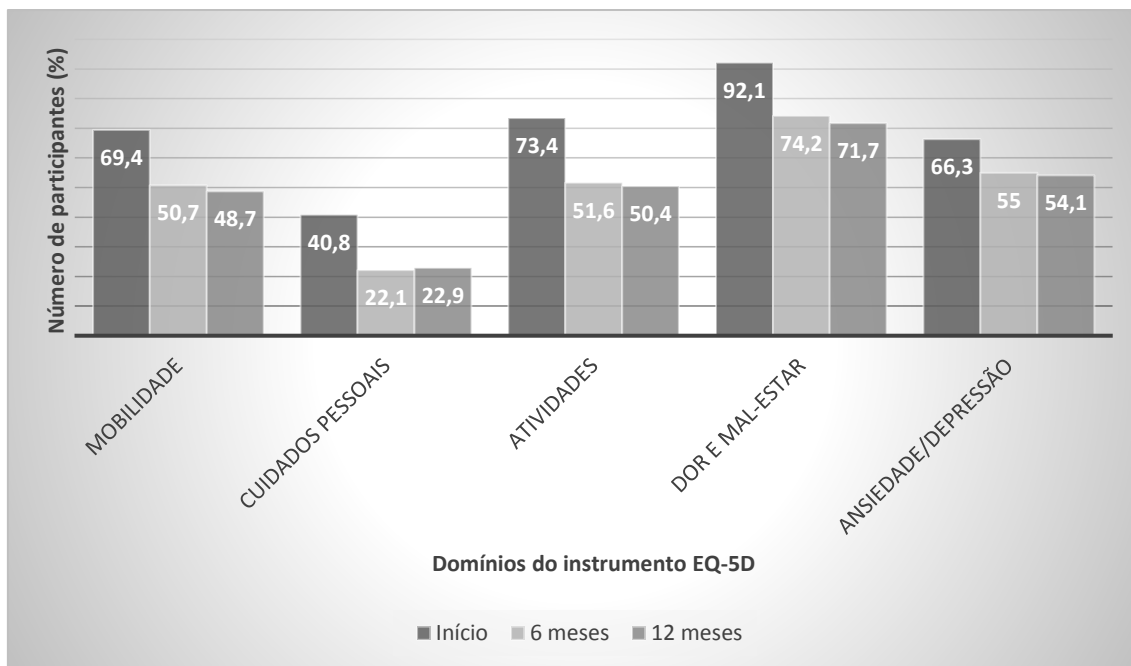


Figura 5: Evolução dos valores de cada domínio do EQ-5D ($p < 0,001$ para a diferença entre 0 e 6 e 0 e 12 meses)

Pela **Tabela 10** e **Figura 5** acima, podemos perceber que houve uma melhora (redução) significativa na proporção de pacientes com problemas dos domínios que compõem o EQ-5D, principalmente nos primeiros seis meses de seguimento. A melhora mais brusca aconteceu no domínio dor e mal-estar. Considerando estudos que avaliaram a MCID para a EVA do EQ-5D em pacientes com doença de Chron e DPOC (COTTEUR *et al.*, 2009 e ZANINI *et al.*, 2015, não há estudos que avaliaram MCID para EVA do EQ-5D em doentes reumáticos), os quais encontraram um valor máximo de MCID de 14,8, podemos dizer que não houve uma melhora clínica significativa no valor da EVA após seis e 12 meses de terapia (Δ EVA 1-6 meses = 10,91; Δ EVA 1-12 meses = 13,00).

A **Tabela 11** a seguir mostra os resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais preditoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento. Pela análise univariada, realizada na população que terminou o estudo, percebe-se que as mulheres exibem pior resultado de qualidade de vida após 12 meses que os homens ($p=0,001$). Também, os pacientes de AR exibem pior prospecto que as demais doenças ($p=0,005$). Pacientes que se auto declararam brancos ($p=0,025$), com ensino superior ($p=0,004$) e com nenhuma comorbidade ($p < 0,001$) apresentaram melhores resultados de qualidade de vida

após 12 meses de estudo. As variáveis clínicas HAQ-DI e EQ-5D na linha de base se correlacionaram com a qualidade de vida aos 12 meses, sendo que, pacientes com melhor funcionalidade e qualidade de vida no início do estudo apresentavam melhor qualidade de vida aos 12 meses ($p < 0,001$ HAQ-DI e EQ-5D).

Pela a análise multivariada, por modelo de *mixed-effects model*, pacientes com com duas ou mais comorbidades, apresentaram, piores resultados de qualidade de vida após 12 meses, se comparados com aqueles pacientes sem comorbidades ($p < 0,05$ para os grupos com 2, 3 ou ≥ 4 comorbidades). Pacientes de raça parda e outras raças¹ (borderline) apresentaram piores valores de qualidade de vida em 12 meses, se comparados à população branca ($p=0,045$ e $p=0,054$, respectivamente para pardo e outras). Também, os valores basais de HAQ-DI e EQ-5D tem capacidade preditora na qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica, sendo que pacientes melhores valores iniciais apresentam melhor qualidade de vida aos 12 meses ($p < 0,001$ HAQ-DI e EQ-5D).

No entanto, cabe ressaltar que os pacientes com piores valores basais de HAQ-DI (HAQ-DI $< 1,4$) e de EQ-5D (EQ-5D $\geq 0,6$), foram os que apresentaram maior ganho de qualidade de vida no período de 12 meses. Os pacientes com pior valor de funcionalidade no início aumentaram em $0,13 \pm 0,22$ o valor de EQ-5D até o mês 12, enquanto esse aumento foi de apenas $0,09 \pm 0,17$ para aqueles pacientes com melhores valores de HAQ-DI no início do estudo ($p = 0,05$). Pacientes com pior qualidade de vida no início do estudo aumentaram em $0,18 \pm 0,20$ o valor da utilidade após 12 meses, enquanto no grupo de pacientes com melhor qualidade de vida no início do estudo esse aumento foi de $0,03 \pm 0,15$.

¹ Outras raças inclui as categorias amarelo, indígena e outras raças.

Tabela 12: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais predictoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento

Variável Basal	N (população ppp) 353	Média EQ-5D ± DP	P Univariada	Coeficiente β	P Multipla	IC 95 %
Idade						
18-24	4	0,86 ± 0,10	0,182			
25-59	241	0,72 ± 0,20				
60-69	83	0,69 ± 0,20				
70+	25	0,68 ± 0,21				
Sexo						
Mulher	259	0,70 ± 0,20	0,001			
Homem	94	0,77 ± 0,18				
Duração da doença						
Precoce	76	0,72 ± 0,20	0,303			
Não precoce	277	0,71 ± 0,20				
Doença						
AR	223	0,69 ± 0,20	0,005			
AP	53	0,77 ± 0,19				
EA	77	0,76 ± 0,18				
Uso MMCD bio						
Bio monoterapia	132	0,74 ± 0,18	0,015			
Bio + MMCDs	221	0,70 ± 0,21				
Raça						
Branco	156	0,74 ± 0,18	0,025	Ref.		
Preto	33	0,73 ± 0,17		-0,007	0,814	[-0,070; 0,055]
Pardo	151	0,69 ± 0,21		-0,039	0,045	[-0,077; -0,0008]
Outras	13	0,59 ± 0,25		-0,095	0,054	[-0,192; 0,002]

Tabela 13: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais predictoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento (continuação)

Variável Basal	N (população ppp) 353	Média EQ-5D ± DP	P Univariada	Coefficiente β	P Multipla	IC 95 %
Escolaridade						
Analfabeto	2	0,64 ± 0,50	0,004			
Primário	47	0,63 ± 0,24				
Secundário	54	0,67 ± 0,18				
Médio	132	0,73 ± 0,18				
Superior	113	0,75 ± 0,19				
NI	5	0,76 ± 0,14				
Comorbidades						
Nenhuma	154	0,77 ± 0,18	<0,001	Ref.		
1	104	0,69 ± 0,22		-0,032	0,120	[-0,074; 0,009]
2	56	0,67 ± 0,17		-0,057	0,037	[-0,111; -0,003]
3	22	0,68 ± 0,18		-0,058	0,039	[-0,136; 0,019]
≥4	17	0,55 ± 0,21		-0,122	0,009	[-0,213; -0,031]
HAQ-DI						
< 1,4	162	0,80 ± 0,15	<0,001	Ref.		
≥1,4	191	0,65 ± 0,21		-0,100	<0,001	[-0,149; -0,052]
EQ-5D (basal)						
< 0,6	198	0,66 ± 0,20	<0,001	Ref.		
≥ 0,6	155	0,79 ± 0,16		0,073	<0,001	[0,033; 0,113]
EQ-5D EVA						
< 60	185	0,68 ± 0,20	0,001			
≥ 60	168	0,76 ± 0,19				

5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Para poder levar em consideração os dados faltantes devidos à perda de seguimento, um modelo de imputação múltipla, por *paired mean matching*, considerando um padrão de perda monotônico, foi realizado.

Pela **Tabela 12** abaixo é possível perceber que o padrão de resultados obtidos para a população sem perdas (que completou os 12 meses de estudo – *per protocolo*) se manteve. Ou seja, tivemos melhoras significativas nos valores de EQ-5D para as comparações nos tempos basal vs. 6 meses e basal vs. 12 meses. Esses resultados se aplicam tanto à população geral, quanto àquela estratificada por tipo de doença e regime terapêutico.

Par analisar o perfil da imputação foram traçados gráficos de densidade. As **FIGURAS 6-9** representam, respectivamente, a primeira e a décima imputação para valores de EQ-5D em seis e 12 meses. Pela análise dessas figuras podemos perceber que a maioria dos valores de EQ-5D imputados variam entre 0,6 e 0,8, evidenciando que, possivelmente, a população com perdas tivesse pior qualidade de vida que a população que efetivamente terminou os 12 meses de estudo. No entanto, pelos dados da **Tabela 5**, podemos perceber que não houve diferença significativa quanto ao EQ-5D entre as duas populações ($p = 0,392$).

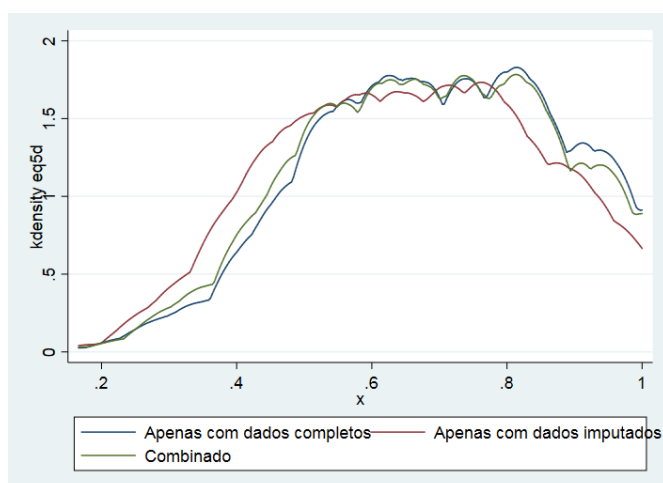


Figura 6: densidade de imputação EQ-5D aos 6 meses (Imputação 1)

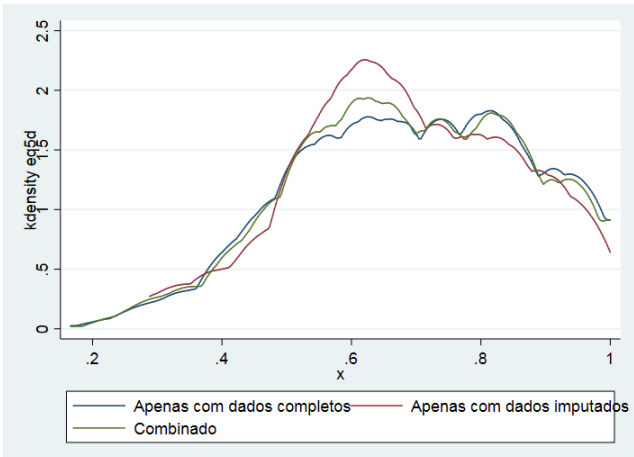


Figura 7: Densidade de imputação EQ-5D aos 6 meses (10ª imputação)

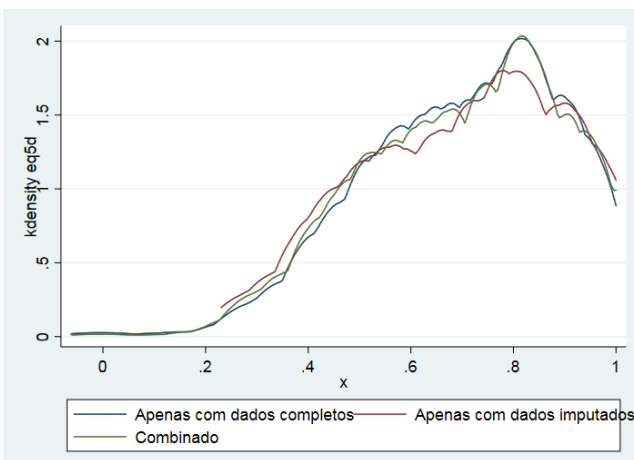


Figura 8: Densidade de imputação EQ-5D aos 12 meses (imputação 1)

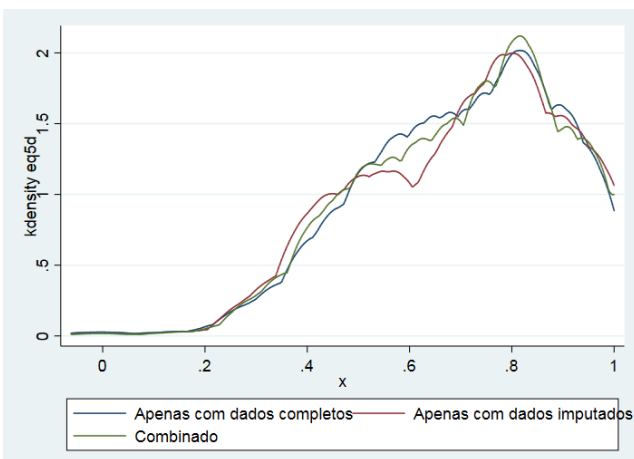


Figura 9: Densidade de imputação EQ-5D aos 12 meses (10ª imputação)

Tabela 14: Evolução da qualidade de vida para a população geral, por grupo de doença e por esquemas terapêuticos (imputação múltipla - Paired Mean Matching)

População	Início	6 meses	12 meses	Δ EQ-5D 0-6 meses	Δ EQ-5D 6-12 meses	Δ EQ-5D 0-12 meses	P*	p [¥]	p [§]
Toda (595)	0,60 ± 0,18	0,70 ± 0,18	0,71 ± 0,20	0,10 ± 0,18	0,002 ± 0,17	0,11 ± 0,20	<0,001	0,429	<0,001
AR (412)	0,58 ± 0,18	0,69 ± 0,18	0,69 ± 0,20	0,11 ± 0,18	-0,004 ± 0,18	0,11 ± 0,21	<0,001	0,700	<0,001
AP (76)	0,65 ± 0,17	0,75 ± 0,19	0,76 ± 0,18	0,10 ± 0,16	0,01 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,498	<0,001
EA (107)	0,63 ± 0,18	0,74 ± 0,20	0,76 ± 0,18	0,11 ± 0,19	0,02 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,411	<0,001
Bio+sMMCD 387 (65,4%)	0,58 ± 0,18	0,69 ± 0,18	0,70 ± 0,20	0,10 ± 0,17	-0,004 ± 0,17	0,11 ± 0,21	<0,001	0,368	<0,001
Bio puro 208 (34,96%)	0,62 ± 0,17	0,72 ± 0,19	0,73 ± 0,19	0,11 ± 0,20	0,013 ± 0,16	0,12 ± 0,18	<0,001	0,572	<0,001

*Valor p para visita1 x visita 2; ¥Valor p para visita 2 x visita 3; §Valor p para visita 1 x visita 3. Único período sem MCID

Ademais, como forma de verificar os efeitos das variáveis indicadoras da atividade da doença (BASDAI e CDAI) na qualidade de vida aos 12 meses, foram traçados três modelos específicos para cada doença, por meio de modelo de efeitos mistos. De forma univariada, os escores basais de CDAI influenciaram significativamente a qualidade de vida aos 12 meses, tanto para o grupo de pacientes com AR quando com AP, de forma que, atividade de doença baixa ou moderada indicava melhor qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica ($p=0,0001$ e $p=0,003$, respectivamente para AR e AP. BASDAI apenas influenciou significativamente a qualidade de vida aos 12 meses no grupo de pacientes com EA, sendo que atividade da doença abaixo de 4 indicava melhor resultado de qualidade de vida aos 12 meses ($0,004$). Pela análise múltipla por *mixed-effects model*, nenhuma dessas variáveis clínicas de atividade da doença apresentaram relação com a qualidade de vida aos 12 meses. Também, as variáveis HAQ-DI e EQ-5D basais influenciam o valor de qualidade de vida após 12 meses no grupo de pacientes com EA ($p=0,020$ e $p=0,038$, respectivamente a favor do grupo com melhores desfechos de qualidade de vida e funcionalidade basais). No grupo de pacientes com AR, apenas HAQ-DI basal influenciou a qualidade de vida após os 12 meses ($p=0,024$, para grupo com melhor funcionalidade basal) e, no grupo de pacientes com AP, apenas EQ-5D basal influenciou a qualidade de vida após os 12 meses ($p=0,020$, para grupo com melhor qualidade de vida basal). Ademais, a presença de comorbidades na linha de base, em relação a ausência delas, esteve relacionada a pior qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica ($p=0,017$ para presença de ≥ 4 nos pacientes com AR; $p=0,030$ para a presença de 3 comorbidades nos pacientes de AP e; $p=0,026$ para a presença de 2 comorbidades nos pacientes com EA).

6 DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho evidenciam que existe melhora significativa do estado de qualidade de vida após o uso de terapia biológica por 6 e 12 meses, em pacientes com AR, AP e EA. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo prospectivo a avaliar a qualidade de vida, por meio do EQ-5D, em uma grande população de pacientes com doenças reumáticas crônicas imunomediadas, utilizando estados de saúde para o Brasil. Os resultados permitem concluir que houve uma melhora generalizada da qualidade de vida avaliada pelo questionário genérico EQ-5D e, também, que houve melhora significativa em cada um dos domínios avaliados. Após seis meses de terapia biológica, 61% dos pacientes atingiram melhora clínica significativa, sendo 62,6% aos 12 meses. Estratificando por doença, todas elas apresentaram perfil semelhante ao da população geral, sem evidenciar diferenças no estado de qualidade de vida aos 6 e 12 meses, quando comparadas entre si. Ademais, não houve diferença no ganho de qualidade de vida entre os pacientes que utilizaram monoterapia de biológico ou sua associação com MMCDs. Alguns fatores basais como funcionalidade, qualidade de vida e número de comorbidades influenciaram significativamente o resultado de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica.

De maneira geral, levando em consideração os aspectos epidemiológicos das condições avaliadas, nossos resultados vão de encontro a outras publicações realizadas internacionalmente. A duração da doença em nosso estudo foi de $10,31 \pm 9,47$ anos, sendo que os pacientes com AR apresentaram a maior duração da doença e as piores taxas de detecção precoce. Estudos que avaliaram essas condições encontraram duração das doenças variando de 9 a 15 anos, sendo que os estudos de KIEVIT et al, 2011 e DASGUPTA et al 2014 apresentaram valores bem inferiores (6 e 7,9 anos de duração). Já os estudos de ALEMAO et al 2016, CHOI et al 2008 e GULFE et al 2010, apresentaram valores mais elevados de duração da doença (14-15,3 anos). Nossos dados sobre o perfil dos participantes se assemelham com os de um estudo que implementou uma base de dados sobre o uso de agentes biológicos no Brasil (BIOBADABRASIL) (Titton et al., 2011), que mostrou predominância de

pacientes com AR com duração média da doença $10 \pm 8,2$ anos. Outro estudo brasileiro (Soares et al., 2012) com pacientes portadores de AR mostrou média de idade e prevalência de mulheres semelhantes às apresentadas na nossa população. No entanto, o nosso estudo teve maior duração média da doença. Outro estudo do grupo BIOBADABRASIL (Fafá et al., 2015), avaliou a sobrevivência do uso do fármaco e razões para a descontinuação de anti-TNF α , em pacientes com EA e AR. O estudo incluiu um grande número de pacientes (372 EA, 931 AR) e encontrou características demográficas de base semelhantes. Para a coorte de EA, esse estudo encontrou uma idade média de $43,7 \pm 11,9$ anos e 80,1% dos participantes eram mulheres. Além disso, para a coorte da AR, a idade média foi de $53,2 \pm 11,9$ anos, sendo a maioria dos participantes do sexo feminino (86%).

Aparentemente, não parece haver um padrão de tempo de diagnóstico vinculado a essas condições e, ao que tudo indica, o fato de o diagnóstico ser precoce vai depender da qualidade do serviço fornecido, da disponibilidade de ferramentas terapêuticas e diagnósticas e da evolução do conhecimento acerca da fisiopatologia das doenças. De acordo com os resultados, a duração da doença no início do estudo demonstra que nenhum diagnóstico extensivo foi feito nos estágios iniciais das três condições reumáticas aqui avaliadas, o que é um fato importante para o sucesso da terapia e evita as principais sequelas. Helfenstein et al. 2011, através de um questionário aplicado aos membros da Sociedade Brasileira de Reumatologia, descobriram que apenas alguns poucos reumatologistas brasileiros começam com a terapia biológica em artrite muito precoce, independentemente da gravidade da doença ou fatores prognósticos.

Aparentemente, não é o acesso aos medicamentos o principal fator relacionado com alta duração da doença identificado no estágio inicial desse estudo. Falta, sobretudo, maior taxa de detecção precoce dessas doenças. Estudos mostram que a duração da doença e, conseqüentemente, o período até o diagnóstico, tem influência significativa nos desfechos de qualidade de vida, funcionalidade e atividade da doença (RUDWALEIT et al., 2004; ALETAHA; WARD 2006; SORENSEN; HETLAND 2013). Portanto, se torna crucial o aumento da oferta

dos serviços especializados em reumatologia e o acesso à informação ao paciente com doenças reumáticas imunomediadas.

Nas populações das coortes de pacientes com AR e EA houve maior prevalência da raça branca. Isso corrobora com a presença do antígeno HLA-B27, que é mais frequente em caucasianos. Ademais, em se tratando de um país com grande miscigenação, podemos notar também a grande prevalência de indivíduos pardos portadores de EA. Estudos avaliando os desfechos de segurança e eficácia de agentes biológicos diversos, em populações miscigenadas, mostraram que a maioria dos participantes era branca (PAL et al., 2016; DAMJANOV et al., 2016).

Quanto à prevalência dos sexos nos diferentes grupos de doenças, evidenciamos que a maioria dos participantes no grupo de pacientes com AR era mulher e o oposto aconteceu no grupo de pacientes com EA, sendo a grande maioria composta por homens. Alguns estudos observacionais e prospectivos evidenciaram a maior prevalência de mulheres em AR (CARBONELL; BADIA 2008; CAMPOLINA ET AL, 2010; CAMPOLINA ET AL, 2011, VAN DER MAAS ET AL 2012; KONTODIMOPUOLOS ET AL 2013; LINDE ET AL, 2013; SETO ET AL, 2013; DASGUPTA ET AL, 2014; DE OLIVEIRA JUNIOR ET AL, 2015; KVAMME ET AL, 2015; ALEMAO ET AL, 2016) e, também a maior prevalência de homens entre os pacientes com EA (CHOI ET AL, 2008; DE OLIVEIRA JUNIOR ET AL, 2015). Nosso estudo evidenciou maior proporção de mulheres no grupo de pacientes com AP, corroborando com uma outra publicação nossa anterior (DE OLIVEIRA JUNIOR ET AL, 2015). Porém o estudo de GRATACÓS et al, 2014, evidenciou singela maioria de pacientes do sexo masculino (55,7%). Mulheres apresentaram pior prognóstico se comparadas aos homens, haja vista a presença de elevada atividade da doença e pior funcionalidade e qualidade de vida no início do estudo nesse grupo de participantes. Consequentemente, como os grupos das doenças AR e EA são compostos, majoritariamente, por mulheres e homens, respectivamente, isso explica, em parte, o pior prognóstico encontrado em pacientes com AR se comparados aos com EA.

Os participantes desse estudo apresentaram valores intermediários de qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D no início do estudo. Estudos observacionais, em populações com doenças reumáticas imunomediadas, que avaliaram a qualidade de vida por meio dessa ferramenta, apresentaram valores basais de EQ-5D variando de 0,35 a 0,76 (CHOI et al., 2008; CAMPOLINA et al., 2010; GULFE et al., 2010; CAMPOLINA et al., 2011; KARLSSON et al., 2011; KIEVIT et al., 2011; KONTODIMOPOULOS et al., 2013; LINDE et al., 2013; SETO et al., 2013; DASGUPTA et al., 2014; DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2015; KVAMME et al., 2015). Estudos avaliando as populações de AR, AP e EA, evidenciaram melhor qualidade de vida em pacientes com EA e AP se comparados aos com AR (GULFE et al., 2010; DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2015).

Foi observada correlação entre qualidade de vida com índices de atividade da doença e funcionalidade. Correlação negativa foi obtida entre o EQ-5D e os índices de atividade das doenças (BASDAI e CDAI) e de funcionalidade (HAQ-DI). Elevados valores de BASDAI e CDAI caracterizam alta atividade das doenças, e, coerentemente, foram associados com pior qualidade de vida. E pacientes com pior resposta funcional apresentaram pior qualidade de vida. Estudos que avaliaram conjuntamente índices clínicos de atividade da doença, qualidade de vida e funcionalidade mostram que, com o uso contínuo de terapias biológicas, há uma melhora significativa de todos os índices clínicos, o que corrobora para a forte e significativa correlação entre eles (LINDE et al., 2013; JORGENSEN et al., 2016; RUPP et al., 2006; RUPP et al., 2006b; LINDE et al., 2009; CHORUS et al., 2003; LINDE et al., 2010). Ademais, um estudo se apropriou dessa forte correlação entre HAQ e EQ-5D para utilizar valores de funcionalidade para prever os de qualidade de vida (KONTODIMOPOULOS et al., 2013).

Nosso estudo mostrou que, independentemente do tipo de condição reumática, a qualidade de vida dos pacientes apresentou melhora estatisticamente significativa aos 6 e 12 meses após a terapia biológica. Os resultados da análise de sensibilidade (imputação múltipla por *paired mean matching*) mostraram valores semelhantes, o que indica robustez dos dados. Ademais, nas comparações entre a população que completou os 12 meses de estudo e aquela que o abandonou, não houve diferença significativa em nenhum dos índices

clínicos avaliados (CDAI, BASDAI, HAQ-DI, EQ-5D), evidenciando similaridade no perfil clínico entre essas duas populações. Alguns estudos observacionais também verificaram a melhora da qualidade de vida após a terapia biológica (CARBONELL; BADIA, 2008; CHOI et al, 2008; KARLSSON *et al.*, 2011; KIEVIT *et al.*, 2011; KONTODIMOPOULOS *et al.*, 2013 LINDE *et al.*, 2013; SETO *et al.*, 2013; DASGUPTA *et al.*, 2014; DE OLIVEIRA JUNIOR *et al.*, 2015; JORGENSEN et al., 2016). No entanto, apenas os estudos de LINDE et al, 2013 e JORGENSEN et al., 2016, utilizaram de algum tipo de análise para lidar com as perdas durante o seguimento.

Nosso estudo mostrou que, após seis e 12 meses de seguimento dos pacientes em uso de biológicos, houve melhora em todos os domínios do EQ-5D avaliados ($p < 0,001$). Corroborando com as medidas de EQ-5D, não houve melhora significativa em nenhum dos domínios no período entre seis e 12 meses de estudo. Aparentemente, o domínio que exerce maior influência nos resultados de qualidade de vida é o de dor e mal-estar, o qual apresenta maior proporção de pacientes com problemas, se comparado aos demais domínios, em qualquer tempo de avaliação. Um estudo observacional realizado em Barcelona com pacientes portadores de AR em uso de infliximabe evidenciou resultados semelhantes, sendo que, comparado à medida basal, todos os domínios apresentaram melhora significativa, com redução do número de pacientes com problemas, em qualquer período de seguimento (CARBONELL et al., 2008).

Esse estudo evidenciou que, pacientes com comorbidades e piores índices de qualidade de vida e funcionalidade, na linha de base, apresentaram piores resultados de qualidade de vida após 12 meses de estudo. Numa análise múltipla de sensibilidade, estratificando os modelos de predição por tipo de doença reumática, os índices clínicos de atividade das doenças basais (BASDAI e CDAI), não apresentaram influência sobre a qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica. Dessa forma, mesmo após a análise estratificada por doença, apenas as variáveis basais comorbidades, funcionalidade e qualidade de vida foram responsáveis pela predição da qualidade de vida aos 12 meses. O estudo de DE OLIVEIRA JUNIOR et al, 2015, conduzido na mesma coorte, porém com análise fixa aos seis meses de terapia e população menor,

evidenciou que piores índices de funcionalidade e qualidade de vida inicial, estavam relacionados com pior qualidade de vida após seis meses de terapia. Ademais, o estudo de LINDE et al, 2013 mostrou que maior ganho de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica estava associado com aumento do score global do paciente, aumento de articulações edemaciadas e presença de duas ou mais manifestações extra-articulares. Ou seja, pior prognóstico basal indica maior ganho de qualidade de vida aos 12 meses. Ademais, nosso estudo evidenciou que pacientes com piores índices basais de funcionalidade e qualidade de vida apresentavam maior ganho de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica, do que aqueles pacientes com melhor funcionalidade e qualidade de vida. Alguns estudos observacionais (KONTODIMOPOULOS et al., 2013; POPE et al., 2015) e outros randomizados (VAN DER HEIJDE et al., 2015; VAN DER HEIJDE et al., 2015b; BINGHAM et al., 2014) mostraram a correlação de um ou mais desfechos clínicos com aqueles de qualidade de vida. No entanto, esses estudos utilizaram, em sua grande maioria, de ferramentas específicas para a condição investigada ou do questionário genérico SF-36.

Poucos estudos brasileiros avaliaram a qualidade de vida, prospectivamente, em pacientes com doenças reumáticas. Uma outra publicação nossa (DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2015) evidenciou melhora significativa da qualidade de vida de pacientes com AR, EA e AP avaliados pelo EQ-5D, todos em uso de biológicos. Outros estudos conduzidos apenas em população com AR, na qual apenas 22,5% dos pacientes estavam em uso de biológico e foram avaliados pelo SF-36, também evidenciam melhora na qualidade de vida após três anos de terapia (MOTA et al., 2010; MOTA et al., 2012).

Nosso estudo passou por algumas limitações. Primeiro, nós não comparamos a efetividade entre os agentes anti-TNF e entre esses e as demais classes farmacológicas de biológicos. Como a introdução efetiva dos medicamentos golimumabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe e certolizumabe pegol, no SUS apenas se deu em 2016, a fração da população em uso dessas terapias ainda é pequena, o que impede comparações robustas entre esses agentes. Ademais, é sabido que todos esses medicamentos são eficazes para o tratamento de AR, (JORGENSEN et al., 2017; TEVTE et al., 2015; FAVALLI et

al; 2014). Segundo, mesmo que as populações que concluíram o estudo e aquela com perdas não tenham apresentado diferenças sistemáticas do ponto de vista clínico (**Tabela 5**), como o trabalho de coleta de dados se deu em uma unidade de dispensação, o estudo se ateve apenas à população que tinha acesso ao serviço, dessa forma podendo excluir a população com elevada atividade da doença e mais comprometida do ponto de vista funcional, pois esses não conseguiam ir até o serviço. Ainda, no modelo de predição das variáveis basais sobre a qualidade de vida aos 12 meses, considerando cada uma das doenças reumáticas, a robustez estatística pode estar comprometida, devido ao baixo número de pacientes com EA e AP, fazendo que algumas variáveis categóricas fossem penalizadas com ausência ou baixo número de participantes em determinadas categorias.

Ademais, é importante considerar o teor subjetivo implícito em um relato de qualidade de vida, ainda mais que, como no estudo mostrou, o domínio dor e mal-estar do EQ-5D foi que mais explicou os resultados de qualidade encontrados. A capacidade adaptativa dos pacientes ao estado de saúde, bem como diferenças de idade e, conseqüentemente, de interpretação do processo saúde-doença podem influenciar o modo como o indivíduo com doenças reumáticas imunomediadas se classifica em termos de qualidade de vida. Um estudo observacional que avaliou pacientes com AR, mostrou que pacientes com melhores expectativas acerca do tratamento e curso da doença obtiveram maior ganho de qualidade vida, quando tratados com agentes biológicos (DASGUPTA et al., 2014).

Por outro lado, nosso estudo apresentou algumas vantagens. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho prospectivo conduzido no Brasil, a avaliar a qualidade de vida de pacientes com doenças reumáticas crônicas imunomediadas, por meio do EQ-5D, no SUS. Considerando o grande investimento de recursos financeiros e humanos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é de extrema importância a avaliação dos impactos promovidos por meio dessa política pública em saúde. Nosso estudo utilizou de análise por intenção de tratar (*intention-to-treat*) robusta, por meio de técnica de imputação múltipla. Outro estudo observacional prospectivo, utilizou o EQ-5D

para avaliar a melhora na qualidade de vida e elencar QALYs após o tratamento com biológicos (LINDE et al, 2013). No entanto, esse estudo utilizou de correção por meio da técnica de *last observation carried forward (LOCF)*. No entanto, em geral, esse tipo de técnica não é válido do ponto de vista estatístico e pode levar a sérios vieses (STERNE et al, 2009). JORGENSEN et al, 2016 utilizaram do índice LUNDEX para correção da perda e análise por intenção de tratar. No entanto essa ferramenta, utilizada para verificar adesão a terapia, considera apenas os pacientes que iniciaram o estudo em determinado período de tempo, não corrigindo a perda de seguimento por outro fator preditor de perda, como por exemplo, variáveis demográficas. Dessa forma, nosso trabalho apresenta dados bastante robustos do ponto de vista metodológico.

Embora o EQ-5D tenha sido esparsamente utilizado em indivíduos com doenças reumáticas ele apresenta várias vantagens: é fácil de aplicar, foi traduzido e validado para muitas línguas e requer apenas um curto período de resposta. Além disso, permite a comparação da qualidade de vida medida em um paciente individual com valores preditos derivados de amostras baseadas na população, refletindo duas perspectivas diferentes para o mesmo estado de saúde. Finalmente, o escore geral EQ-5D pode ser usado como medida de utilidade e pode ser incorporado nas análises econômicas (PINTO et al, 2011).

Este estudo mostra aspectos importantes que refletem diretamente os aspectos sociais das doenças, o ambiente acadêmico e as decisões políticas. Como mencionado por Cavalcanti, 2010, pacientes brasileiros com doença reumática sofrem com muitas barreiras de acesso, como número reduzido de unidades especializadas em reumatologia, poucos especialistas médicos, transporte inadequado e pouca disponibilidade de medicamentos no Sistema Único de Saúde. Todos esses aspectos mencionados acima podem influenciar diretamente o prognóstico e o comportamento do paciente. Assim, é importante notar que nosso estudo considerou além dos aumentos diretos na gravidade e atividade da doença, os benefícios na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente.

Além disso, nosso estudo contribuirá para uma avaliação mais detalhada sobre a utilização de medicamentos no setor público, subsidiando as decisões do Governo brasileiro. Assim, produziremos dados que podem subsidiar as decisões governamentais e a condução de estudos de avaliação econômica, haja vista o potencial gerador de valores de utilidade pelo EQ-5D. Além disso, este estudo pode contribuir para avaliar a aplicação dos PCDTs de AR, EA e AP, instrumentos esses que direcionam o diagnóstico, o uso de medicamentos e a monitorização dos pacientes.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo mostrou que a população de pacientes com AR, AP e EA apresentava alta atividade da doença na linha de base, o que suporta a indicação de drogas biológicas. Além disso, os participantes apresentaram comprometimento funcional significativo com a consequente redução de sua qualidade de vida. Os participantes com AR apresentaram pior status funcional e de qualidade de vida na linha de base em comparação com os participantes com AP e EA.

No entanto, seis e 12 meses após o início do tratamento, a magnitude da melhoria foi semelhante na amostra como um todo e em cada grupo de doenças. Nosso estudo mostrou que o uso de drogas biológicas, em monoterapia ou associadas a MMCDs, induziu uma melhoria considerável na qualidade de vida dos participantes e que variáveis basais como número de comorbidades, qualidade de vida e funcionalidade são capazes de prever o resultado de qualidade de vida após terapia com MMCDb.

O uso do EQ-5D para avaliar a qualidade de vida neste estudo mostrou-se de fácil aplicação e bastante promissor como uma medida ampla de resposta terapêutica em doenças reumáticas crônicas imunomediadas. Ademais, o uso de valores de utilidade para a população local é fonte de informação para a tomada de decisão em saúde, permitindo a realização de estudos complementares e o uso racional, não só dos medicamentos, mas também dos recursos públicos.

REFERÊNCIAS

ALEMAO, E.; *et al.* Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life, and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data. **Arthritis Care & Research** v.68, n.3, p.308–317, 2016.

ALETAHA, D.; SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol** v.23, supl. 39, p. 100-108, 2005.

ALETAHA, D.; WARD, M.M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. **Ann Rheum Dis.** v.65, p.227-233, 2006.

Andrade MV, Noronha K, Maia AC, et al. Sistemas de valores do instrument EQ-5D de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde: uma análise para o estado de Minas Gerais [Value system of the EQ-5D instrument for the measurement of health-related quality of life: an analysis for the state of Minas Gerais]. Grupo de Estudos em Economia da Saúde e Criminalidade, Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional – CEDEPLAR, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. 2012.

ARNETT, F.C. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** v.31, p.315–24, 1988.

AUGER, I.; RODIER, J. A function for the QKRAA amino acid motif: mediating binding of DnaJ to DnaK. Implications for the association of rheumatoid arthritis with HLA-DR4. **J Clin Invest.** V.99, n.8, p.18-22, 1997.

BARKHAM, N.; et al. The unmet need for anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in ankylosing spondylitis. **Rheumatology**.v.44, n.10, p.1277-81, 2005.

BINGHAM, C.O. et al. The Effect of Intravenous Golimumab on Health-related Quality of Life in Rheumatoid Arthritis: 24-week Results of the Phase III GO-FURTHER Trial. **J Rheumatol.** v. 41, p.1067–76, 2014

BOONEN, A.; VAN DER LINDEN, S.M. The burden of ankylosing spondylitis. **J Rheumatol Suppl** v.78, p.411, 2006.

BOONEN, A; et al. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. **Ann Rheum Dis**. v.60, p.35-38, 2001. BOONEN *et al.*, 2001a

BOONEN, A; et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis**. v.60, n.11, p.:1033-9, 2001. BOONEN *et al.*, 2001b

BRASIL. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide; Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002; 2002.

_____. Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatóide; Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006; 2006.

_____. Ministério da Saúde: Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasília – DF, 2010.

_____. Ministério da Saúde: Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 12; 2012.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. *Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).* 2013a

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 17 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2013. 2013b

_____. Ministério da Saúde. Golimumabe para artrite psoriásica: Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS – CONITEC – 43, Brasília – DF, 2013. 2013c.

_____. Ministério da Saúde. Golimumabe para Espondilite Anquilosante: Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporações de Tecnologias no SUS – CONITEC – 44, Brasília – DF, 2013. 2013d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 640, de 24 de julho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Espondilite Ancilosante. Brasil, 2014a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 1.204, de 4 de novembro de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Psoriática. Brasil, 2014b.

_____. Ministério da Saúde. COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA: Inovação para a garantia do acesso a medicamentos no SUS. Brasília – DF, 2014. 2014c.

_____. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº 2.531, DE 12 DE NOVEMBRO DE 2014: Redefine as diretrizes e os critérios para a definição da lista de produtos estratégicos para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o estabelecimento das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) e disciplina os respectivos processos de submissão, instrução, decisão, transferência e absorção de tecnologia, aquisição de produtos estratégicos para o SUS no âmbito das PDP e o respectivo monitoramento e avaliação. Brasília, DF, 2014. 2014d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2015.

_____. Ministério da Saúde. Golimumabe para o tratamento da Espondilite Ancilosante: Relatório de recomendação, Brasília – DF, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica. Relatório de recomendação nº 209 de abril de 2016. 2016b

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacao-ordem-alfabetica#T>, Acesso em: 20/11/2017.

_____. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME 2017, 1ª edição. Brasília – DF, 2017.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF, 2017b.

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 17 DE JULHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. Brasília, DF, 2017. 2017c

_____. Ministério da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 7, DE 18 DE JULHO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. Brasília, DF, 2017. 2017d

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Secuquinumabe para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos da classe anti-TNF. Relatório de recomendação nº 336 de janeiro de 2018. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante. Relatório de recomendação nº 318 de janeiro de 2018. 2018b.

BRAUN, J; SIEPER, J. Ankylosing spondylitis. **Lancet**. v.369, p.1379–1390. 2007

BRUCE, B.; FRIES, J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. **Journal of Rheumatology** v.30, n.1, p. 167 – 178, 2003.

BURMESTER, G.R., *et al.*, Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. **The Lancet**. v.381, p-451-60, 2013.

CAMPOLINA, A.G.; *et al.* O questionário sf-6d brasil: modelos de construção e aplicações em economia da saúde. **Rev Assoc Med Bras.** v.56, n.4, p.409-14, 2010.

CAMPOLINA, A.G.; *et al.* Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva.** v.16, n.7, p.3103-3110, 2011.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH – CADTH. Drugs for the management of rheumatoid arthritis: clinical evaluation – Project Protocol. Junho de 2016. Disponível em: <https://www.cadth.ca/dv/drugs-management-rheumatoid-arthritis-clinical-evaluation-project-protocol>

CARBONELL, J.; BADIA, X. Expectativas, preferencias y satisfacción de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. **Med Clin (Barc).** v.131, n.13, p.493-9, 2008.

Cavalcanti FS. Management of rheumatoid diseases: the Brazilian perspective. **Rheumatology** v.49, p.2231-2, 2010.

CHOI, C.B.; *et al.* Safety and Clinical Responses in Ankylosing Spondylitis after Three Months of Etanercept Therapy. **J Korean Med Sci.** v.23, p.852-6, 2008.

CHORUS A.M., *et al.* Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. **Ann Rheum Dis.** v.62, p.1178-84, 2003.

COATES, L.C.; *et al.*, Development of a disease severity and responder index for psoriatic arthritis (PsA). Report of the OMERACT 10 PsA special interest group. **J Rheumatol.** v.38, n.7, p.496-501, 2011.

CORETTI, S.; RUGGERI, M.; MCNAMEE, P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. **Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.** v.14, n.2, p.221–233, 2014.

COTEUR, G. *et al.* Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther.** v.29, p.1032–1041, 2009.

DA MOTA L.M., DOS SANTOS NETO L.L., OLIVEIRA A.C., et al. Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission, radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. **Rheumatol Int.** v.32, p.3937-43, 2012.

DA MOTA L.M., et al. Avaliação prospectiva da qualidade de vida em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. **Rev Bras Reumatol**, v.50, n.3, p.249-61, 2010.

DALTROY, L.H.; et al. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. **J Rheumatol.** v.17, p.946-50, 1990.

DAMJANOV et al. Assessment of clinical efficacy and safety in a randomized double-blind study of etanercept and sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis from Eastern/Central Europe, Latin America, and Asia. **Rheum Int.** v. 36, n. 5, p. 643-651, 2016.

DASGUPTA, B.; et al. Patient and Physician Expectations of Add-On Treatment With Golimumab for Rheumatoid Arthritis: Relationships Between Expectations and Clinical and Quality of Life Outcomes. **Arthritis Care & Research** v.66, n.12, p.1799–1807, 2014.

DAVIS, J.C.; et al. Reductions in health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis and improvements with etanercept therapy. **Arthritis Rheum.** v.53, p.494-501, 2005.

DE OLIVEIRA JUNIOR, H.A., et al. Poorer functionality is related to to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Único de Saúde), Minas Gerais, Brazil). **Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.** v. 15, n. 3, p. 403-412, 2015.

DE OLIVEIRA JUNIOR, H.A., et al., Produção Local de Medicamentos e Captura Corporativa: Análise do Caso Brasileiro. **Rede Brasileira pela Integração dos Povos**, 2015, disponível em: http://deolhonaspateentes.org/wp-content/uploads/2016/07/livro_PT_rev1.pdf

FAFÁ, B.P.; et al.,. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. **Clin. Rheumatol.** v.34, n.5, p.921-927, 2015.

FAVALLI, E.G. et al. Treatment Comparison in Rheumatoid Arthritis: Head-to-Head Trials and Innovative Study Designs. **BioMed Research International.** V. 2014, 2014.

FITZGERALD, O., *et al.*, Application of composite disease activity scores in psoriatic arthritis to the PRESTA data set. **Ann Rheum Dis.** v.71, n.3, p.358-62. 2012.

FLEISCHMANN, R., *et al.*, Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine.* v.367, n. 6, p.495-507, 2012.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **Revista RADIS** n.145 – outubro, p.5. disponível em: www.ensp.fiocruz.br/radis , 2014.

GARRET, S.; *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. **J Rheumatol** v.21, p. 2286-2291, 1994.

GLADMAN, D.D.; et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. **Ann Rheum Dis.**v.64, p.14–7, 2005.

GRATACÓS, J.; *et al.* Health-related quality of life in psoriatic arthritis patients in Spain. **Reumatol Clin.** v.10, n.1, p.25–31, 2014.

GREENBERG, J. D.; *et al.* Evaluation of composite measures of treatment response without acute-phase reactants in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)** v.48, n.6, p. 686-90, 2009.

GREGERSEN, P.K.; SILVER, J.; WINCHESTER, R.J. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** V.30, n.11, p. 1205-1213, 1987.

GÜLFE, A. *et al.* Utility-Based Outcomes Made Easy: The Number Needed Per Quality-Adjusted Life Year Gained. An Observational Cohort Study of Tumor

Necrosis Factor Blockade in Inflammatory Arthritis From Southern Sweden. **Arthritis Care & Research**. v.62, n.10, October, p.1399–1406, 2010.

HAN, C. The impact of infliximab treatment on quality of life in patients with inflammatory rheumatic diseases. **Arthritis Research & Therapy**. v. 9; n.5; p. R103, 2007.

HAROON, N.; et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. **Mod Rheumatol**. v.17, n.4, p.290-5, 2007.

HELFFENSTEIN M. JR., HALPERN A.S., BERTOLO M.B. Investigation on Brazilian clinical practices in rheumatoid arthritis: the Brazilian rheumatoid arthritis clinical practices investigation – BRACTICE. **J Clin Rheumatol**. v.17, n.4, Supl. 1, p. S1-S10, 2011.

HELLIWELL, P.S.; et al., Development of composite measures for psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. **J Rheumatol**. v.39, n.2, p.398-403, 2012.

JORGENSEN, T.S.; et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. **Plos One**. v.12, n. 2, 2017.

KAMPHIUS, S. et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. **The Lancet**. V. 366, n. 9479, p-50-56, 2005.

KARLSSON, J.A.; et al. National EQ-5D tariffs and quality-adjusted life-year estimation: comparison of UK, US and Danish utilities in south Swedish rheumatoid arthritis patients. **Ann Rheum Dis**. v.70, p.2163–2166, 2011.

KIEVIT, W.; et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. **Rheumatology**. v.50, p.196–203, 2011.

KIM, J.W., et al., Tofacitinib Prevents Radiographic Progression in Rheumatoid Arthritis. **Immunology, Allergic Disorders & Rheumatology**. v.28, p. 1134-1138, 2013.

KLARESKOG, L. et al. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. **Annu Rev Immunol.** V.26, p. 651-675, 2008.

KONTODIMOPOULOS, N.; *et al.* Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients. **Eur J Health Econ.** v.14, p.307–314, 2013.

KREMER, J. *et al.*, Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. **Annals of internal medicine.** v.159, p.253-261, 2013.

KRUEGER, G.G. Clinical features of psoriatic arthritis. **Am J Manag Care.** v.9, p.S160–70, 2002.

KVAMME, M.K.; *et al.* Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. **Rheumatology (Oxford)** v.54, n.7, p.1226-1235, 2015.

LE, Q.A; *et al.* Minimal clinically important differences for the EQ-5D and QWB-SA in Post-traumatic Stress Disorder (PTSD): results from a Doubly Randomized Preference Trial (DRPT). **Health and Quality of Life Outcomes**, v.11, n.59, 2013.

LINDE L., et al. What factors influence the health status of patients with rheumatoid arthritis measured by the SF-12v2 Health Survey and the Health Assessment Questionnaire? **J Rheumatol.** v.36, p.2183-9, 2009.

LINDE L., et al. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? **J Rheumatol.** v. 37, p.285-90, 2010

LINDE, L.; *et al.* Gain in Quality-adjusted Life-years in Patients with Rheumatoid Arthritis during 1 Year of Biological Therapy: A Prospective Study in Clinical Practice. **The Journal of Rheumatology** v.; v40, n.9, p.1479-1486, 2013.

LUBECK, D.P. Patient-Reported Outcomes and Their Role in the Assessment of Rheumatoid Arthritis. **Pharmacoeconomics** v.22, suppl. 1, p. 27-38, 2004.

MARRA, C.A. et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. **Social Science & Medicine**. v.60, p.1571–1582, 2005.

MC INNES, I.B.; et al. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **N ENGL J MED**. V.8, 365 (23), p. 2205-2219, 2011.

MEASE, P.J. *et al.*, Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. **Ann Rheum Dis**. V.64, Supl. 2, p.ii49-54, 2005.

MUMTAZ, A., *et al.*, Development Of A Composite Psoriatic Disease Activity Index [resumo]. **Arthritis Rheum**. v.60, Supl.10, p.s200, 2009.

MUMTAZ, A.; FITZGERALD, O., Application of the GRAPPA psoriatic arthritis treatment recommendations in clinical practice. **Curr Rheumatol Rep**. v.12, n.4, p.264-71, 2010.

OVAYOLU, N.; OVAYOLU, O.; KARADAG, G. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome, and rheumatoid arthritis: a .comparison with a selected sample of healthy individuals. **Clin Rheumatol**. v.30, n.5, p.655-64, 2011.

PAL et al. Efficacy and safety of golimumab in Indian patients with rheumatoid arthritis: Subgroup data from GO-MORE study. **International Journal of Rheumatic Diseases**. V.19, n. 11, p. 1083-1092, 2016.

PICKARD, A.S.; NEARY, M.P.; CELLA, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. **Health and Quality of Life Outcomes** v.5, n.70, 2007.

PINTO, E.B., MASO, I., VILELA, R.N. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. **Arq Neuropsiquiatr** v.69, n.(2-B), p.320-3, 2011.

REDELMEIER, D.A.; LORIG, K. Assessing the clinical importance of symptomatic improvements. An illustration in rheumatology. **Arch Intern Med** v.153, n.11, p. 1337-42, 1993.

RUDWALEIT, M. et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor a blockers in ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis.** v.63, p.665-670, 2004.

RUPP I. et al. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. **Scand J Rheumatol** v.35, p.175-8, 2006.

RUPP I. et al. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: the role of comorbidity. **J Rheumatol.** v.33, p.1488-95, 2006b.

SALAFFI, F.; et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. **Health Qual Life Outcomes.** p. 7-25, 2009.

SAMPAIO-BARROS, P.D. Epidemiology of Spondyloarthritis in Brazil. **Am J Med Sci.** v.341, n.4, p.287-8, 2011.

SAMPAIO-BARROS, P.D., *et al.* Consenso Brasileiro de espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento-Primeira Revisão. **Rev Bras Reumatol.** v.47, n.4, p. 233-242, 2007.

SENNA, E.R.; et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.** v.31, n.3, p. 594-597, 2004.

SETO, Y.; *et al.* Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. **Mod Rheumatol.** v.23, p.1179–1185, 2013.

SIEPER J.; et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. **Ann Rheum Dis.** v.68, (Suppl 2), p.i1–i44, 2009.

SILMAN, A.; HOCHBERG, M.C. Ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. In: Silman A, Hochberg MC (eds) Epidemiology of the rheumatic diseases. **Oxford University Press**, New York, pp 100–111. 2001

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D. Monitoring rheumatoid arthritis [review]. **Curr Opin Rheumatol.** v.23, p.252–8, 2011.

SOARES, M.R.M.P.; et al. Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa duração. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.52, n.1, p.3-15, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). Novas Diretrizes de Tratamento de Artrite Reumatoide da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/novas-diretrizes-de-tratamento-de-artrite-reumatoide-da-sociedade-brasileira-de-reumatologia/>.

Acesso em 17 de março de 2018.

SORENSEN, J.; HETLAND, M.L. Diagnostic delay in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. **Ann Rheum Dis**. v.74e12, 2015.

STERNE, J.A.C, *et al.* Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. **BMJ**. V.339, 2009.

STRAND, V. *et al.*, Effects of tofacitinib monotherapy on patient-reported outcomes in a randomized phase 3 study of patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs. **Arthritis Research & Therapy**. v. 17, n.307, 2015.

STRAND, V. *et al.*, Tofacitinib in Combination With Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Randomized Controlled Trial. **Arthritis care res**. v.64, n.9, p. 592-598, 2017.

STRAND, V. *et al.*, Tofacitinib With Methotrexate in Third-Line Treatment of Patients With Active Rheumatoid Arthritis: Patient-Reported Outcomes From a Phase III Trial. **Arthritis Care & Research**. v. 67, n.4, p. 475-483, 2015. 2015b

SYMMONS, D.P. et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. **Arthritis Rheum**. V. 40, n.11, p.1955-1961. 1997.

TAYLOR, W.; et al. Classification for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. **Arthritis Rheum**. v.54, n.8, p.361-8, 2006.

THE EUROQOL GROUP. EQ-5D a measure of health-related quality of life developed by the EuroQol group: user guide. 7th edition. EuroQol Group; Rotterdam, The Netherlands: 2000.

THE EUROQOL GROUP. EuroQuol a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy** v.16, p.199-208, 1990.

TITTON, D.C.; et al. Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares da BiobadaBrasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.51, n.2, p.145-160, 2011.

TVETE, I.F. et al. Comparing Effects of Biologic Agents in Treating Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multiple Treatment Comparison Regression Analysis. **Plos One**. V. 10, n.9, 2015.

VAN DER HEIJDE D. et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. **Rheumatology (Oxford)**. V.55, n.1, p. 80-8, 2015.

VAN DER HEIJDE D. et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. **Rheumatology (Oxford)**. V. 54, n.7, p. 1210-1219, 2015b.

VAN DER LINDEN, S.; VALKENBURG, H.A.; CATS, A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. **Arthritis Rheum**. v.27, p.361-8, 1984.

VAN DER MAAS, A.; et al. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study. **Ann Rheum Dis**. v.71, p.1849–1854, 2012.

VAN VOLLENHOVEN, R.F. et al., Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. **The New England journal of medicine**. v.367, n.6, p.508-519, 2012.

WALLENSTEIN, G.V, *et al.*, Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. **Clinical and Experimental Rheumatology**; v.34, p.430-442, 2016.

WALTERS, S.J.; BRAZIER, J.E. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. **Quality of Life Research** v.14, p.1523–1532, 2005.

WARD, M.M. Outcome measurement: health status and quality of life. **Curr Opin Rheumatol.** v.16, p.96-101, 2004.

WEISMAN, M.; *et al.* Current controversies in spondyloarthritis: SPARTAN. **J Rheumatol.** v.37, p.2617–2623, 2010.

WELLS, G.A., *et al.* Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. **J Rheumatol** v.20, n.3, p. 557-60, 1993.

WEST, E.; JONSSON, S.W. Health-related quality of life in rheumatoid arthritis in Northern Sweden: a comparison between patients with early RA, patients with medium-term disease and controls, using SF- 36. **Clin Rheumatol.** v.24, n.2, p.117-22, 2005.

WOOLF, A.; PFLEGER, B. Burden of mayor musculoskeletal conditions. **Bulletin of the World Health Organization.** v.81, n.9, 2003.

YAMANAKA, H, *et al.*, Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis: an open-label, long-term extension study. **Arthritis Research & Therapy.** v.18, n.34, 2016.

ZANINI, A. *et al.* Estimation of Minimal Clinically Important Difference in EQ-5D Visual Analog Scale Score After Pulmonary Rehabilitation in Subjects With COPD. **RESPIRATORY CARE.** v.60, n.1, 88-95, 2015.

ANEXO 1: Formulário Padronizado



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

--	--	--	--	--	--

Nome do Paciente*									
Endereço									
Número/Complemento									
Bairro									
Cidade									
CEP									
Estado									
Telefone 1									
Telefone 2									
CPF									
Nome Mãe									
1-Sexo*	<input type="radio"/> 1-feminino <input type="radio"/> 2-masculino <input type="radio"/> 9-IGN								
2-Data Nascimento	<table border="1" style="display: inline-table;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
3-Raça	<input type="radio"/> 1-Branca <input type="radio"/> 2-Preta <input type="radio"/> 3-Parda <input type="radio"/> 4-Amarela <input type="radio"/> 5-Indígena <input type="radio"/> 6-Outros <input type="radio"/> 9-IGN								
4-GRS	<input type="radio"/> 1-Belo Horizonte <input type="radio"/> 2-Juiz de Fora <input type="radio"/> 3-Uberaba <input type="radio"/> 4-Uberlândia <input type="radio"/> 5-Varginha								
5-Doença Reumática	<input type="radio"/> 1-Artrite reumatóide <input type="radio"/> 2-Artrite psoriática <input type="radio"/> 3-Espondilite Anquilosante								
6-Estado civil	<input type="radio"/> 1-solteiro <input type="radio"/> 2-casado <input type="radio"/> 3-amigado, amasiado <input type="radio"/> 4-separado <input type="radio"/> 5-divorciado <input type="radio"/> 6-viúvo <input type="radio"/> 7-outros <input type="radio"/> 9-IGN								
7-Escolaridade	<input type="radio"/> 101- analfabeto <input type="radio"/> 102-primário incompleto <input type="radio"/> 103-primário completo <input type="radio"/> 104-ginásial incompleto <input type="radio"/> 105-ginásial completo <input type="radio"/> 106-colegial incompleto <input type="radio"/> 107-colegial completo <input type="radio"/> 108-superior incompleto <input type="radio"/> 109-superior completo <input type="radio"/> 9-IGN								
8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?	<input type="radio"/> 1-Sim <input type="radio"/> 2-Não Se a resposta for "sim" registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10. Se a resposta for "não" especifique o motivo da não participação.								
9-Por que o entrevistado não quis participar?	<input type="radio"/> 8-NA Especificar:								

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

**VISITA
1**

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

14-DMARD prévio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
15-Se sim, quais? Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
16-Biológico prévio?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
17-Se sim, especificar:	17A 1 <input type="radio"/> 8-NA
	17B 2 <input type="radio"/> 8-NA
	17C 3 <input type="radio"/> 8-NA
18-Falha ao biológico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
19-Se sim, motivo da falha:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
20-Falha ao biológico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
21-Se sim, motivo da falha:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
22-Falha ao biológico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
23-Se sim, motivo da falha:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN

24 Comorbidades

24A-AIDS	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24B-Demência	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24C-Depressão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24D-Diabetes com complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24E-Diabetes sem complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24H-Doença crônica do fígado e cirrose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24I-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24J-Doença pulmonar crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24K-Doença vascular periférica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24L-Hemiplegia ou paraplegia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24M-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24N-Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24O-Infecção crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24P-Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24Q-Insuficiência coronariana	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24R-Insuficiência renal crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24S-Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24T-Obesidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24U-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24V-Úlcera	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24W-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24X-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática
Avaliação Médica

25A-Direita				25B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
25A1-Ombro	0	1	0	1	25B1-Ombro	0	1	0	1
25A2-Cotovelo	0	1	0	1	25B2-Cotovelo	0	1	0	1
25A3-Punho	0	1	0	1	25B3-Punho	0	1	0	1
25A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A14-Joelho	0	1	0	1	25B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0
Sem
atividade

10
Atividade
máxima

Aval (0-10)

25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0
Sem
atividade

10
Atividade
máxima

Aval (0-10)

25E-Escala de dor

0
Sem dor

10
Pior dor
possível

Aval (0-10)

26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

26A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

26B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

26C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

26D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

26E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

26F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem _____ Atividade
atividade _____ máxima

27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de
27A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e	0	1	2	3
27B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
27C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto	0	1	2	3
27D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
27E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
27F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
27G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
27H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
27I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
27J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
27K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
27L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
27M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
27N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
27O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
27P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
27Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
27R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
27S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
27T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e	0	1	2	3

27U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

27U1-Assento do vaso mais alto

27U2-Banco no chuveiro

27U3-Abridor de potes

27U4-Barras de apoio no chuveiro

27U5-Objetos com cabo longo para alcance

27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)

27U7 Outros (especificar)

27V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

27V1-Higiene

27V2-Pegar e abrir objetos

27V3-Alcançar objetos

27V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

28-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

28A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

28B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

28C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

28D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

28E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

28F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

VISITA

2

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34-Eventos adversos

34A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
34H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34N-Dispneia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AB-<i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

35-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática
Avaliação Médica

35A-Direita				35B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
35A1-Ombro	0	1	0	1	35B1-Ombro	0	1	0	1
35A2-Cotovelo	0	1	0	1	35B2-Cotovelo	0	1	0	1
35A3-Punho	0	1	0	1	35B3-Punho	0	1	0	1
35A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A14-Joelho	0	1	0	1	35B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

35E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

36A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

36B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

36C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

36D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

36E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

36F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

36G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem _____ Atividade
atividade _____ máxima

37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de
37A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e	0	1	2	3
37B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
37C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto	0	1	2	3
37D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
37E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
37F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
37G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
37H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
37I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
37J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
37K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
37L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
37M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
37N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
37O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
37P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
37Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
37R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
37S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
37T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e	0	1	2	3

37U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

37U1-Assento do vaso mais alto

37U2-Banco no chuveiro

37U3-Abridor de potes

37U4-Barras de apoio no chuveiro

37U5-Objetos com cabo longo para alcance

37U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)

37U7 Outros (especificar)

37V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

37V1-Higiene

37V2-Pegar e abrir objetos

37V3-Alcançar objetos

37V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

38-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

38A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

38B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

38C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

38D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

38E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

38F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

VISITA

3

40-Data da visita 3 2 0

Entrevistador

41-Nome completo

42-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas

42A-Adalimumabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42B-Rituximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42C-Etanercepte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42D-Infliximabe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42E-Corticóide	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42F-Ibuprofeno	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42G-Diclofenaco	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42H-Meloxicam	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42I-Nimesulida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42J-Celecoxibe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42L-Sulfasalazina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42M-Metotrexato	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42N-Leflunomida	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42O-Azatioprina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42P-Ciclosporina	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42Q-Tacrolimus	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42R-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
42S-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

43-Se houve troca do biológico, especificar motivo: 1-falha primária 2-falha secundária 3-eventos adversos 8-NA 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44- Eventos adversos

44A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
44H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44N-Dispneia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

45-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática
Avaliação Médica

45A-Direita				45B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
45A1-Ombro	0	1	0	1	45B1-Ombro	0	1	0	1
45A 2-Cotovelo	0	1	0	1	45B2-Cotovelo	0	1	0	1
45A3- Punho	0	1	0	1	45B3- Punho	0	1	0	1
45A4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B8- 5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B9- 1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B10- 2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B11- 3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B12- 4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B13- 5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A14-Joelho	0	1	0	1	45B14- Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

45C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

46-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

46A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

46B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

46C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

46D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

46E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum _____ Intenso

46F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

46G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem _____ Atividade
atividade _____ máxima

47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de
47A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e	0	1	2	3
47B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
47C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto	0	1	2	3
47D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
47E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
47F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
47G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
47H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
47I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
47J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
47K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
47L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
47M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
47N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
47O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
47P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
47Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
47R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
47S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
47T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e	0	1	2	3

47U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

47U1-Assento do vaso mais alto

47U2-Banco no chuveiro

47U3-Abridor de potes

47U4-Barras de apoio no chuveiro

47U5-Objetos com cabo longo para alcance

47U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)

47U7 Outros (especificar)

47V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

47V1-Higiene

47V2-Pegar e abrir objetos

47V3-Alcançar objetos

47V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

48-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

48A-Mobilidade

- 1 - Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

48B-Cuidados Pessoais

- 1 - Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

48C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1 - Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

48D- Dor/Mal Estar

- 1 - Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

48E-Ansiedade/Depressão

- 1 - Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

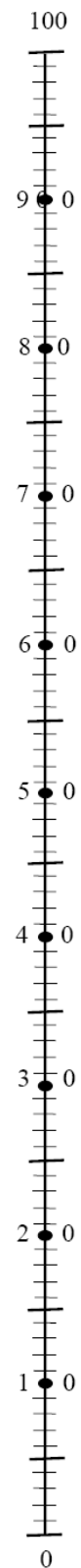
48F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

ANEXO



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Projeto aprovado pelo Comitê de Ética - ETIC 0069.0.203.000-11)
**AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS
MONOCLONAIS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFILIXIMABE E
RITUXIMABE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE,
ARTRITE PSORIÁTICA E ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM MINAS
GERAIS**

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso dos agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe em pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Sua participação é muito importante e totalmente voluntária. Caso você concorde em participar, o convidaremos a participar de consultas de acompanhamento, nas quais serão coletados dados referentes à evolução de seu quadro de saúde: medidas de atividade das condições reumatológicas e para avaliação da qualidade de vida, comorbidades (outras doenças existentes), reações adversas e utilização de medicamentos. Em nenhum momento haverá associação dos dados que estão no seu prontuário com o seu nome ou qualquer informação que identifique você.

A qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas a respeito da pesquisa. Se decidir por não participar, isso não vai interferir no seu atendimento pela Gerência Regional de Saúde. Se o senhor(a) aceitar participar, a qualquer momento você poderá desistir de continuar a fazer parte desta pesquisa, sem que isso traga qualquer problema ao seu acompanhamento.

CONSENTIMENTO

Eu li e entendi esse termo, tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o(a) pesquisador(a) e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do paciente

Data: ____/____/____

EXPERT
REVIEWS

Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (*Sistema Único de Saúde*), Minas Gerais, Brazil

Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. Early online, 1–10 (2015)

Haliton Alves de Oliveira Junior*,
Jéssica Barreto dos Santos,
Francisco Assis Acurcio,
Alessandra Maciel Almeida,
Adriana Maria Kakehasi,
Juliana Alvares,
Luis Fernando Duarte de Carvalho and
Mariangela Leal Cherchiglia

*Author for correspondence:
Tel.: +55 313 409 6861
Fax: +55 313 409 6861
haltojr@hotmail.com

For a full list of author affiliations,
please see page 10.

We aim to analyze factors associated with the quality of life (QOL) response of individuals with rheumatic diseases treated by the Public Health System (*Sistema Único de Saúde*) with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs). Data from 428 patients using bDMARDs were collected using a standardized form at baseline and 6 months after the onset of treatment. The average reduction of the scores on EuroQol-five dimension was 0.11 ± 0.18 6 months after the onset of treatment with bDMARDs, denoting significant improvement of the participants' QOL. All the investigated types of disease exhibited significant improvement at the 6-month assessment, without any difference among them ($p = 0.965$). The participants with baseline poorest functionality and best QOL exhibited the best QOL outcomes after 6 months of treatment. Our study showed that the use of biological drugs induced considerable improvement in the participants' QOL.

Keywords: biological drugs • EQ-5D • observational study • Public Health System • quality of life • rheumatic diseases

Rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic inflammatory diseases that can cause joint deformities and destruction, stiffness and functional limitations when they are not appropriately treated, having direct negative effects on the quality of life (QOL) of the affected individuals. RA is a chronic autoimmune inflammatory disease that affects approximately 1% of the world population [1]. PsA is an inflammatory arthritis associated with psoriasis, the prevalence of which is approximately 0.1–0.25% [2]. AS is essentially characterized as an axial inflammatory process, and its global prevalence is approximately 0.1–1.4% [3]. The

prevalence of RA in Brazil is estimated at 0.46% [4].

Eight biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) (adalimumab, etanercept [ETA], infliximab [IFN], rituximab, abatacept, golimumab, certolizumab pegol and tocilizumab) and five synthetic DMARDs (sDMARDs) (methotrexate, sulfasalazine, leflunomide, hydroxychloroquine and chloroquine) are available in the Brazilian Public Health System (*Sistema Único de Saúde* – SUS) for the treatment of rheumatic diseases [5].

Given the chronic nature of those diseases, the main goals of treatment are to reduce symptoms, preserve the functional capacity of

patients and improve their QOL. Recent studies showed that QOL indicators are relevant predictors of functionality and other relevant health outcomes in individuals with rheumatic conditions [6-9]. Although they include the patient's perception of the disease, evaluations of rheumatic diseases based exclusively on disease activity indices might not reflect the overall impact on health outcomes. In Brazil, a single study assessed QOL in patients with RA; however, it did not consider the impact of the use of biological drugs [10].

Application of the EuroQol 5D (EQ-5D) questionnaire establishes values for each state of health (utilities). The EQ-5D is a general QOL questionnaire that calculates a single score to obtain the utility value.

Within this context, a broader-scoped investigation of the impact of the use of biological drugs on the progression of rheumatic diseases is necessary. The aim of this study was to analyze factors related to the QOL of individuals with RA, AS and PsA treated with bDMARDs by the SUS in Minas Gerais, Brazil.

Methods

Patients & data sources

This study examines an open prospective cohort of patients treated by the Brazilian Public Health System in the city of Belo Horizonte, MG, Brazil. The study included RA, AS and PsA patients who had approved applications for biological drugs and who received the first dose of the drugs after the beginning of the cohort. The data were collected from March 2011 to July 2014. All patients signed an informed consent form to participate in the study. Here, we present baseline and 6-month-follow-up results.

For approval in the application process, the patients had to be over 18 years old and had to meet the respective specific qualifying criteria: the American College of Rheumatology 1987 [11] for patients with RA; the New York criteria [12] for AS patients; and the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis [13] for PsA patients.

Analyzed variables

The participants were recruited from among the patients cared for by the Specialized Component of Pharmaceutical Care (*Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*) [14] through convenience sampling; that is, all of the patients who came to the drug delivery service and who met the inclusion criteria were invited to participate in the study.

The patients were interviewed and examined when the drugs were first dispensed by the SUS and after 6 months. The data were collected in a standard form and stored in databases. The sociodemographic variables assessed were age, sex, marital status, education and race.

Regarding clinical variables, the type and duration of the disease since diagnosis were investigated. Furthermore, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [15] and the Clinical Disease Activity Index (CDAI) instruments [16] were used to measure disease activity. The patient's functional

ability was assessed by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) [17] in a version validated in Brazilian Portuguese [18].

The QOL of participants was assessed using the Portuguese version of the EQ-5D [19], an instrument with two parts. The first part consists of a descriptive system with five health dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression). The responses indicate three levels of severity (no problems, some or moderate problems or extreme problems) within each particular dimension. This part of the instrument allows the respondents to describe the severity of their health state relative to each dimension. The combination of the three levels of severity and five dimensions define 243 possible health states. Health state weights were estimated with the time trade-off method using the population of the state of Minas Gerais [20]. The second part of the EQ-5D consists of a vertical Visual Analogue Scale (VAS) ranging from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). Respondents were asked to mark the place on the scale that best reflects their perception of their overall state of health.

The data regarding the medications currently in use, including NSAIDs, DMARDs, corticosteroids and biological drugs were recorded.

Statistical analysis

Descriptive analyses of the data included distributions of frequencies, means and variances. Continuous and categorical variables stratified by disease were compared using analysis of variance and Pearson's chi-square test, respectively.

Analysis stratified by gender was performed. Student's *t* test was used for continuous variables and Pearson's chi-square test for the categorical variables.

Measurement of QOL using the EQ-5D was performed at the first interview, immediately after the delivery of bDMARDs and after 6 months of treatment. The two measurements were compared by means of the paired *t* test.

To investigate the association among the independent variables, gender, age, marital status, race, educational level, disease duration, baseline HAQ-DI, CDAI, BASDAI, EQ-5D VAS and the QOL 6 months after onset of treatment, a multiple linear regression model was developed using the *backward stepwise method* until the final model was attained. The initial and final models were compared using the likelihood-ratio test. The model's fitness was assessed by residual analysis.

Pearson's correlation was used, considering the group of diseases, to investigate the relation between EQ-5D values and the scores on the instruments used to assess functionality (HAQ-DI) and disease activity (CDAI and BASDAI).

The significance level was set at 5% in all analyses. Data analysis was performed using SPSS 19 software, IBM, Chicago, IL.

Ethics

This study is a part of the project 'Effectiveness of biological drug treatment for patients with RA, AS and PsA treated by the Public Health System, Minas Gerais: a prospective cohort' conducted

by the Research Group on Pharmacoepidemiology, Federal University of Minas Gerais, and approved by the institutional research ethics committee (Ruling no. 0069.0.203.000-11).

Results

From March 2011 to July 2014, 428 individuals (287 with RA, 57 with PsA and 84 with AS) were invited to participate in the study immediately after receiving the first supply of biological drugs. Among these individuals, 284 were followed up over 6 months. The loss of follow-up probably happened because our study was an open prospective cohort that addressed the patients in the Regional Health Management, which experienced changes during the period of the study that may have hampered the interview process. Furthermore, sometimes relatives withdrew the drug rather than the patient.

Clinical & demographic variables

The average age for the entire sample was 49.84 ± 13.46 years old; the group of patients with RA was the oldest, and the group of patients with AS was the youngest ($p < 0.001$). Most participants were female, and the largest proportion of females corresponded to the group of patients with RA ($p < 0.001$). Most of the sampled patients were white, as was also the case in each disease group except for AS patients, who were predominantly brown-skinned. Nevertheless, there was a higher prevalence of black patients with RA ($p = 0.032$, when compared with AS patients), white patients with PsA ($p < 0.05$, when compared with both RA and AS patients), and brown-skinned patients with AS and RA ($p < 0.05$, when compared with PsA patients). The average disease duration was approximately 10 years and was longest in the group with RA ($p = 0.000$ for RA compared with AS; $p = 0.008$ for RA compared with PsA) (TABLE 1).

INF was most often used by patients with PsA ($p < 0.001$ for PsA compared with RA; $p = 0.018$ for PsA compared with AS). Four biological drugs (certolizumab pegol, abatacept, rituximab and tocilizumab) were used only by patients with RA; therefore, analyses according to disease could not be performed considering these drugs. The SUS approved only the anti-TNF- α drugs adalimumab, ETA, and INF for the treatment of AS and PsA. The patients with RA made the most frequent use of sDMARDs (mainly methotrexate), corticosteroids and NSAIDs in a concomitant manner. That group also most frequently used sDMARDs previously, eventually receiving more than one such drug in combination with later biological therapy (TABLE 1).

Based on the CDAI score, the disease activity was higher in the group with RA than in the group with PsA ($p = 0.038$). The BASDAI score showed high disease activity for both AS and PsA patients, however, without significant differences ($p = 0.850$). The functional status at baseline, as assessed by the HAQ-DI was poorer among the patients with RA compared with those with AS and PsA ($p = 0.000$ and $p = 0.025$, respectively, for RA compared with AS and RA compared with PsA). QOL, as assessed by the EQ-5D, was poorer among the patients with RA compared with those with AS ($p = 0.031$) (TABLE 1).

The primary comorbidities exhibited by the participants were systemic arterial hypertension (34.5%), depression (17.8%), dyslipidemia (15.4%), osteoporosis (11.2%) and diabetes (9.8%).

Analyses according to gender showed that women exhibited older average age, longer average disease duration, higher prevalence of RA, poorer indices of disease activity, functionality, and QOL and greater use of corticosteroids and DMARDs (TABLE 2).

QOL results

Analyses of the correlation among clinical outcomes showed a significant negative association between the EQ-5D and HAQ-DI values ($p < 0.001$). Comparison of the EQ-5D relative to the remainder of the variables also detected a significant, albeit weak, correlation ($r < 0.6$) (TABLE 3).

Analyses of the relation between the clinical and demographic baseline variables and the QOL results 6 months after the onset of treatment showed that the QOL of females was poorer compared with that of the males and that the QOL of the participants with RA was poorer than that for the participants with PsA and AS. QOL was better in white patients as well as in patients with higher education. The participants with better QOL on the EQ-5D (descriptive and VAS), better functionality on the HAQ-DI and lower disease activity on the CDAI and BASDAI at baseline exhibited better QOL after 6 months of treatment. The participants without comorbidities at baseline exhibited better QOL than the participants with comorbidities (TABLE 4).

A multivariate analysis showed that the participants with poorer functionality at baseline tended to exhibit poorer QOL after 6 months of treatment. The participants with better QOL at baseline also tended to exhibit better QOL after 6 months of treatment. In the multiple linear regression model, the variable race exhibited a 'borderline' p value ($p = 0.053$), and the QOL outcomes were poorer among the brown-skinned patients than among the white patients (TABLE 4).

The participants with the greatest QOL improvement and greatest increase in the EQ-5D scores after 6 months of treatment were those who exhibited the poorest QOL, poorest health state, poorest functionality and highest disease activity at baseline. The variables gender, race, type of disease and educational level did not exert a significant influence on the magnitude of QOL improvement (data not shown).

The EQ-5D values after 6 months of treatment showed improvement of QOL in the sample as a whole as well as between the diseases ($p = 0.000$). The difference between the EQ-5D values at baseline and 6 months of follow-up was practically the same in all three diseases (0.11 ± 0.19 ; 0.10 ± 0.16 ; 0.11 ± 0.20 , in RA, PsA and AS, respectively; $p = 0.965$) (TABLE 5).

Discussion

This study was the first conducted in Brazil using a prospective cohort to assess the impact of pharmacological treatment with bDMARDs on patients with rheumatic diseases.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of the participants.

Characteristic	All (428)	RA (287)	PsA (57)	AS (84)	p value [†]	p value [‡]	p value [§]
Age, mean \pm SD years	49.84 \pm 13.46	51.69 \pm 13.68	50.89 \pm 11.19	42.82 \pm 11.82	0.000	1.000	0.001
Women (%)	311 (72.7)	252 (87.8)	31 (54.4)	28 (33.3)	0.000	0.000	0.014
Race							
White (%)	203 (47.4)	127 (44.3)	37 (64.9)	39 (46.4)	0.724	0.005	0.032
Black (%)	41 (9.6)	35 (12.2)	3 (5.3)	3 (3.6)	0.082	0.139	0.627
Brown (%)	172 (40.2)	116 (40.4)	15 (26.3)	41 (48.8)	0.172	0.048	0.008
Other (%)	12 (2.8)	9 (3.1)	2 (3.5)	1 (1.2)	0.352	0.884	0.372
Disease duration, mean \pm SD years	9.63 \pm 8.78	10.30 \pm 8.30	7.97 \pm 8.10	8.48 \pm 10.48	0.000	0.008	0.624
Married (%)	255 (59.6)	169 (58.9)	33 (57.9)	53 (63.1)	0.489	0.890	0.535
Educational level							
Illiterate (%)	3 (0.7)	3 (1.0)	0	0	–	–	–
Primary (%)	47 (11.0)	38 (13.2)	6 (10.5)	3 (3.6)	0.021	0.576	0.113
Secondary (%)	74 (17.3)	57 (19.9)	8 (14.0)	9 (10.7)	0.058	0.308	0.553
High school (%)	156 (36.4)	110 (38.3)	18 (31.6)	28 (33.3)	0.405	0.337	0.827
University (%)	141 (32.9)	75 (26.1)	23 (40.4)	43 (51.2)	0.000	0.032	0.207
Not reported (%)	7 (1.6)	4 (1.4)	2 (3.5)	1 (1.2)	0.887	0.282	0.372
Current medications							
Adalimumab (%)	277 (64.7)	178 (62.0)	36 (63.2)	63 (75.0)	0.030	0.872	0.133
Etanercept (%)	91 (21.3)	64 (22.3)	12 (21.1)	15 (17.9)	0.383	0.836	0.636
Infliximab (%)	20 (4.7)	7 (2.4)	10 (17.5)	4 (4.8)	0.278	0.000	0.019
Golimumab (%)	19 (4.4)	17 (5.9)	0	2 (2.4)	0.211	–	–
Methotrexate (%)	175 (40.9)	131 (45.6)	23 (40.4)	21 (25.0)	0.001	0.463	0.055
Corticosteroid (%)	274 (64.0)	228 (79.4)	16 (28.1)	30 (35.7)	0.000	0.000	0.019
NSAIDs (%)	144 (33.6)	109 (38.0)	9 (15.8)	26 (31.0)	0.240	0.002	0.044
sDMARD (%)	269 (62.8)	217 (75.6)	28 (49.1)	24 (28.6)	0.000	0.000	0.014
Previous sDMARD (%)	373 (87.1)	277 (96.5)	44 (77.2)	52 (61.9)	0.000	0.000	0.058
Previous Anti-TNF α (%)	86 (20.1)	59 (20.6)	14 (24.6)	13 (15.5)	0.302	0.500	0.182
Anti-TNF associated with more than one sDMARD (%)	78 (18.2)	71 (24.7)	5 (8.8)	2 (2.4)	0.000	0.012	0.109
Clinical features							
BASDAI, mean \pm SD	5.04 \pm 2.35	[†]	5.11 \pm 2.40	5.03 \pm 2.34	–	–	0.850
CDAI, mean \pm SD	24.75 \pm 15.40	25.60 \pm 15.60	20.95 \pm 14.24	[‡]	–	0.038	–
HAQ-DI, mean \pm SD	1.34 \pm 0.68	1.44 \pm 0.67	1.19 \pm 0.68	1.08 \pm 0.63	0.000	0.025	1.000
EQ-5D, mean \pm SD	0.60 \pm 0.18	0.58 \pm 0.18	0.64 \pm 0.17	0.64 \pm 0.18	0.081	0.067	1.000
EQ-5D VAS, mean \pm SD	59.18 \pm 19.98	58.63 \pm 19.95	62.53 \pm 20.37	58.81 \pm 19.82	1.000	0.541	0.837

[†], [‡], [§] Represents, respectively, the comparisons between RA \times AS, RA \times PsA and AS \times PsA.

[†]BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) was applied only for PsA and AS patients.

[‡]CDAI (Clinical disease activity index) was applied only for RA and PsA patients.

AS: Ankylosing spondylitis; EQ-5D: EuroQol-five dimensions; EQ-5D VAS: EQ-5D Visual analog scale; HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index;

NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; PsA: Psoriatic arthritis; RA: Rheumatoid arthritis; SD: Standard deviation; sDMARD: Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

A total of 428 patients were assessed, and 67% were followed up over 6 months. The average age of the sample was 49.84 ± 13.46 years old, and the average disease duration was 9.63 ± 8.78 years. RA was the most prevalent disease and the disease with the longest duration.

The group of patients with RA exhibited statistically significant differences regarding concomitant use of sDMARDs, especially methotrexate, corticosteroids and NSAIDs, compared with the other two groups. In addition, the activity of disease, functional status and QOL of that group was poorer compared with the other two groups.

Analyses of the variables at baseline according to gender showed that females exhibited higher disease activity, poorer functional status and poorer QOL and used a greater number of medications concomitantly. Regarding the relation between sex and rheumatic disease, this result was expected, because RA group had more female participants than AS group, which had more males, and females had worse QOL than males. Thus, RA patients had worst QOL results than AS ones.

The scores on the HAQ-DI and the EQ-5D at baseline were predictors of satisfactory QOL outcomes after 6 months of treatment with biological drugs. QOL exhibited significant improvement in the sample as a whole as well as in each disease group 6 months after the onset of treatment with biological drugs.

The study population was selected through convenience sampling. One limitation of this method is that only patients able to visit the service participated in the study. Thus, more severe cases and older adults may not have been included in the study, given that no negative values were obtained on the EQ-5D, as other observational studies found [21,22].

Although this study was not planned to represent the Brazilian population, its results reflect the impact of the knowledge of the diseases and in living with them since we evaluated factors associated with QOL [23]. Five studies have evaluated the use of biologic agents in different Brazilian populations and have found similar results [24–28]. Two of these studies used national basis [26,27]. Among these studies, four have evaluated specifically RA [24–26,28]. They found mean ages varying from 45 to 52.2 years old and women proportion varying from 72 to 90%, which is fully consistent with our results.

Table 2. Clinical and demographic characteristics according to sex.

Variable	Women (n = 311)	Men (n = 117)	p value
	Mean ± SD or %	Mean ± SD or %	
Age	50.78 ± 13.22	47.34 ± 13.83	0.018
Disease duration	9.90 ± 8.47	8.88 ± 9.55	0.020
Disease			0.000
RA	252 (81.0)	35 (29.9)	
PsA	31 (10.0)	26 (22.2)	
AS	28 (9.0)	56 (47.9)	
Married	177 (56.9)	78 (66.7)	0.042
CDAI [†]	25.71 ± 15.46	20.27 ± 14.43	0.008
BASDAI [†]	5.27 ± 2.46	4.91 ± 2.26	0.368
HAQ-DI	1.45 ± 0.66	1.04 ± 0.66	0.000
EQ-5D	0.58 ± 0.17	0.63 ± 0.19	0.022
EQ-5D VAS	58.29 ± 19.76	61.56 ± 20.46	0.092
Adalimumab use	203 (65.3)	74 (63.2)	0.696
Etanercept use	63 (20.3)	28 (23.2)	0.408
Infliximab use	11 (3.5)	10 (8.5)	0.032
Golimumab use	16 (5.1)	3 (2.6)	0.248
Methotrexate use	138 (44.4)	80 (68.4)	0.017
Corticosteroid use	224 (72.0)	50 (42.7)	0.000
NSAIDs use	110 (35.4)	34 (29.1)	0.218
sDMARD use	216 (69.5)	53 (45.3)	0.000
Anti-TNF associated with more than 1 sDMARD	70 (22.5)	8 (6.8)	0.000

[†]CDAI (Clinical disease activity index) only 284 women and 61 men were evaluated.

[†]BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) only 59 women and 82 men were evaluated.

AS: Ankylosing spondylitis; EQ-5D VAS: EQ-5D: EuroQol-five dimension; EQ-5D Visual analog scale; HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; PsA: Psoriatic arthritis; RA: Rheumatoid arthritis; sDMARD: Synthetic disease modifying antirheumatic drugs; SD: Standard deviation.

Furthermore, a Brazilian Biologic Register – Biobadabrazil [27] evaluated 1037 patients who were, respectively, 69% RA, 13.9% AS and 5.78% PsA, which is too consistent with our findings (67.1% RA, 19.6% AS and 13.3% PsA). Even more, this study found a similar mean disease duration which was 10.1 ± 8.2 years compared with our result of 9.63 ± 8.78 years.

Another Brazilian study with RA patients [25] has shown that 45.7% of them have been using methotrexate and 32.9% NSAIDs. These findings confirm our results that 45.6 and 38% were using methotrexate and NSAIDs, respectively. Thus, despite the lack of representativeness, our findings show that there is consistency with the results obtained in studies conducted with different Brazilian populations.

The EQ-5D and HAQ-DI scores exhibited a significant correlation ($r > 0.6$). Although we were not interested in assessing the

Table 3. Correlation (Pearson *r* values) between EQ-5D and other clinical measures.

Disease group		BASDAI	CDAI	HAQ-DI	EQ-5D VAS	<i>p</i>
RA	EQ-5D	†	-0.537	-0.685	0.471	<i>p</i> < 0.001
PsA		-0.626	-0.540	-0.750	0.505	<i>p</i> < 0.001
AS		-0.663	‡	-0.729	0.475	<i>p</i> < 0.001

†BASDAI (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) was not applied for RA patients.

‡CDAI (Clinical disease activity index) was not applied for AS patients.

AS: Ankylosing spondylitis; EQ-5D VAS: EQ-5D Visual analog scale; HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index; PsA: Psoriatic arthritis; RA: Rheumatoid arthritis.

interchangeability of those instruments (i.e., the ability of one of them to predict the results of the other), we found a relationship between them, as other studies also observed [27,29,30].

After 6 months of treatment with biological drugs, the QOL improved in the sample as a whole and in participants with RA and AS by 0.11, and 0.10 in the PsA participants. Those values are higher than the EQ-5D Minimal Important Difference, which is 0.03 [31], despite the differences reported in that value among countries [32].

The variables gender, race, educational level, comorbidities, QOL at baseline, functionality and disease activity exhibited associations with QOL after 6 months of treatment based on univariate analysis. The multiple linear regression showed that the scores on the HAQ-DI and EQ-5D at baseline exerted influence on the outcomes 6 months after the onset of treatment. This study found that the participants with the poorest functionality at baseline, as assessed by HAQ-DI, exhibited greater QOL improvement than participants with better functional status at baseline. Those results indicate that, even in the presence of established disease, with significant functional impairment and high disease activity, considerable improvement occurred following the use of bDMARDs.

The population of individuals with RA in the study by Cho *et al.*, 2013 [2] exhibited socio-demographic characteristics similar to ours (average age 53.2 ± 10.9 years old, average disease duration 13 ± 9.31 years). Those authors found a relation between the EQ-5D utility values and educational level, pain VAS, HAQ and disease activity. The age distribution and disease duration (43.7 ± 9.1 years old and 10.8 ± 8.1 years) of the population of AS patients in the study by ARIZA-ARIZA, 2009 [8], were also similar to those found in this study. Those authors found associations among BASDAI scores, presence of comorbidities and QOL. It is worth noting that the two studies above were cross-sectional studies that sought to investigate the association of clinical and demographic variables with QOL.

Regarding the magnitude of the differences in QOL measurements, there were no statistically significant differences among the three diseases. This finding agrees with the results regarding the QOL scores in individuals with RA, PsA and spondyloarthritis in the study by Gülfe *et al.*, 2010 [33].

Although the EQ-5D has been sparsely used in individuals with rheumatic diseases, it exhibits several advantages: it is easy

to apply, has been translated to and validated for many languages and requires only a short response time. In addition, it allows for the comparison of QOL measured in an individual patient to predicted values derived from population-based samples, reflecting two different perspectives for the same health state. Finally, the EQ-5D overall score can be used as a utility measure and can be incorporated into economic analyses [34].

In Brazil, the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (*Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*) for RA [5] currently guides decision making regarding medication; however, no similar protocols have yet been developed for AS and PsA. The formulation of *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas* for those conditions may help to reduce and even eliminate some of the problems detected in this study, such as the use of sDMARDs by patients with AS and of oral corticosteroids by individuals with PsA. These measures undermine the rational use of medication and may influence the QOL of patients and affect clinical outcomes [35–38].

This study shows important aspects that reflect directly in the social aspects of the diseases and in the academic environment and political decisions. As mentioned by Cavalcanti 2010 [23], Brazilian patients with rheumatic disease suffer with many access barriers, such as reduced number of rheumatology units, few medical specialists, inadequate transportation and little availability of medication in Brazilian National Health System. All of these aspects mentioned above can directly influence on patient's prognosis and behavior. Thus, it is important to note that our study has considered beyond the direct increases in disease severity and activity, the benefits in patient's health-related QOL.

Furthermore, our study will contribute to a more detailed evaluation of the access and medication use in the public sector, supporting government decisions. Thereby, we will produce data that may subsidize government decisions. Recently, the Healthy Ministry has decided to promote a public-private partnership to produce rituximab, ETA and IFN [39].

In addition, this study can contribute to assess the enforcement of the RA Clinical Guideline, an instrument that directs the diagnosis and medicine use. According to the results, the baseline mean disease duration demonstrates that no extensive diagnosis was made in the early stages of the disease, which is an important fact for therapy success and avoiding major sequelae. Helfenstein *et al.*, 2011 [40] through a questionnaire applied to Brazilian Rheumatology Society members found that some few Brazilian rheumatologists start with antitumor necrosis factor therapy in very early arthritis independently of disease severity or prognostic factors.

Although this study detected significant improvements in QOL after 6 months of treatment with biological drugs, longer studies are needed to establish the impact of this therapeutic modality on QOL over time.

Table 4. Baseline characteristics multivariate predictors of quality of life after 6-month follow-up.

Baseline variable	n	Mean ± SD	Univariate		Multivariate	
			p	β Coefficient	p	95% CI
Sex						
Women	207	0.70 ± 0.18	0.034			
Men	77	0.75 ± 0.21				
Race						
White	132	0.75 ± 0.17	0.047	Ref.		
Black	29	0.68 ± 0.19		-0.024	0.503	[-0.094; 0.046]
Brown	113	0.68 ± 0.20		-0.043	0.053	[-0.087; 0.001]
Other	10	0.68 ± 0.19		-0.029	0.605	[-0.139; 0.081]
Disease						
RA	185	0.69 ± 0.18	0.034			
PsA	44	0.74 ± 0.21				
AS	55	0.76 ± 0.21				
Educational level^a						
Primary	36	0.66 ± 0.21	0.026			
Secondary	46	0.70 ± 0.16				
High school	104	0.70 ± 0.18				
University	91	0.76 ± 0.20				
HAQ-DI						
≤1.34	133	0.80 ± 0.16	0.000	Ref.	0.001	[-0.135; -0.038]
>1.34	151	0.64 ± 0.19		-0.086		
BASDAI						
≤4	33	0.83 ± 0.19	0.000			
>4	251	0.70 ± 0.19				
CDAI						
≤22	124	0.75 ± 0.17	0.009			
>22	160	0.69 ± 0.20				
EQ-5D VAS						
≤60	150	0.68 ± 0.19	0.001			
>60	134	0.76 ± 0.19				
EQ-5D basal						
≤0.6	158	0.64 ± 0.18	0.000	Ref.	0.000	[0.046; 0.141]
>0.6	126	0.80 ± 0.17		0.093		
Comorbidities						
None	88	0.78 ± 0.18	0.000			
1	86	0.72 ± 0.19				
2	63	0.66 ± 0.19				
3	23	0.70 ± 0.18				
≥4	15	0.60 ± 0.16				

^aSeven cases were excluded (it was considered 277) due to the impossibility of statistical analysis.

AS: Ankylosing spondylitis; BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CDAI: Clinical disease activity index; EQ-5D: EuroQd-five dimensions; EQ-5D VAS: EQ-5D Visual analog scale; HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index; PsA: Psoriatic arthritis; RA: Rheumatoid arthritis.

Table 5. EQ-5D 6-month increase and mean difference for all participants and according disease group.

Population	Baseline EQ-5D n = 428	EQ-5D after 6 months n = 284	Mean difference 0–6 months	p value (within category)	Valor p (between category)
All participants	0.60 ± 0.18	0.70 ± 0.19	0.11 ± 0.18	0.000	0.965
RA	0.58 ± 0.18	0.69 ± 0.18	0.11 ± 0.19	0.000	
PsA	0.64 ± 0.17	0.74 ± 0.21	0.10 ± 0.16	0.000	
AS	0.64 ± 0.18	0.76 ± 0.21	0.11 ± 0.20	0.000	

AS: Ankylosing spondylitis; EQ-5D: EuroQol-five dimensions; PsA: Psoriatic arthritis; RA: Rheumatoid arthritis.

Conclusions

This study found that the population of patients with RA, PsA and AS exhibited high disease activity at baseline, which supports the indication of biological drugs. In addition, the participants exhibited significant functional impairment with a consequent reduction of their QOL. The participants with RA exhibited poorer functional status and QOL at baseline compared with those of the participants with PsA and AS. Nevertheless, 6 months after the onset of treatment, the magnitude of improvement was similar in the sample as a whole and in each disease group. Our study showed that the use of biological drugs induced considerable improvement in the participants' QOL.

Expert commentary

No other rheumatic disease has undergone as considerable an improvement in the past two decades as RA. Treatment evolved from the isolated control of symptoms into a complex model that seeks to block the progression of structural damage, preserve the patients' functionality and return QOL to normal. We might say that QOL includes broad-scope notions of health, and in the case of RA, it represents the final outcome of the interruption of sequence synovitis – joint deformities – functional disability. Disease activity indices such as the

DAS28, the CDAI and the SDAI may be used for clinical decision making, but none of them alone can reflect the manifold features of therapeutic success. The use of the EQ-5D to assess QOL in this study proved that it is easy to apply and quite promising as a broad-scope measure of therapeutic response in RA.

Five-year view

The clinical expression of RA is widely variable, and the paradigm shift in the approach to the disease indicates the need to identify diversified therapeutic targets. QOL improvement should be considered as the final outcome toward which all endpoints in studies on RA should converge, and this assessment of QOL should be added to disease activity indices, analyses of radiological progression and functionality.

Financial & competing interests disclosure

The authors were supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Key issues

- Participants with rheumatoid arthritis (RA) exhibited statistically significant differences regarding concomitant use of medication and severity of disease compared with the remainder of the study population.
- Even in the case of established disease, with significant functional impairment and high disease activity, the participants exhibited considerable improvement following the use of biological disease-modifying antirheumatic drugs.
- The magnitude of quality of life improvement was similar across the sample as a whole as well as in the groups of patients with RA, PsA and ankylosing spondylitis.
- The participants with poorer functionality at baseline, as assessed by the HAQ-DI, exhibited greater quality of life improvement compared with the participants with better functional status at baseline.
- In Brazil, the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (*Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas*) for RA [5] currently guide decision making as to medication; however, no similar protocols have yet been developed for ankylosing spondylitis and PsA.
- Although the EQ-5D has been sparsely used in individuals with rheumatic diseases, it has several advantages: it is easy to apply, it has been translated to and validated for many languages, and it requires only a short time for response.
- Future studies with larger cohorts should be conducted to validate and confirm the findings of this study.

References

Papers of special note have been highlighted as:

• of interest

•• of considerable interest

1. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012;18(13):S295-302
2. Brodsky V, Pénzek M, Bilint PV, et al. Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. *Scand J Rheumatol* 2010;39:303-9
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2014;53:650-7
4. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004;31(3):594-7
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 710, de 17 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide [Ministry of Health. Health Care Secretary. Ruling no. 710, from June 17 2013. Approval of Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines for Rheumatoid Arthritis]. Brasil. 2013.
- **This reference is the main clinical guideline for rheumatoid arthritis (RA) in Brazil.**
6. Gordeev VS, Makymowych WP, Evers SM, et al. Role of contextual factors in health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:108-12
7. Alava M H, Wailoo A, Wolf F, Michaud K. The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2013;52:944-50
8. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, López-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009;28:207-11
- **This cross-sectional study evaluates utility values in Seville (Spain) RA patients, and their findings are consistent with ours.**
9. Gaujoux-viala C, Fautrel B, Guillemin F, et al. Who are the patients with early arthritis with worse than death scores on the EQ-5D? Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology* 2013;52:832-8
10. Da Rocha Castelar Pinheiro G, Khandker RK, Sato R, et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilization: an observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3):334-40
- **This study evaluates quality of life outcomes in Brazilian RA patients.**
11. Ament FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24
12. Van der Linden S, Valkenburg HA, Catz A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):361-8
14. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.554, DE 30 DE JULHO DE 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) [Ministry of Health. Ruling no. 1.554, from July 30 2013. Establishment of the rules for funding and implementation of the Specialized Component of Pharmaceutical Care within the Public Health System]. 2013
- **This ordinance represents the Pharmaceutical Assistance Specialized Component that is, the functional service of biological and other expensive technology supply.**
15. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91
16. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):100-8
17. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003;30(1):100-8
18. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, et al. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17(6):813-17
19. EuroQol Group. EQ-5D a measure of health-related quality of life developed by the EuroQol group: user guide. 7th edition. EuroQol Group; Rotterdam, The Netherlands: 2000
20. Andrade MV, Noronha K, Maia AC, et al. Sistemas de valores do instrumento EQ-5D de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde: uma análise para o estado de Minas Gerais [Value system of the EQ-5D instrument for the measurement of health-related quality of life: an analysis for the state of Minas Gerais]. Grupo de Estudos em Economia da Saúde e Criminalidade, Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional – CEDEPLAR, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. 2012.
- **This publication presents the health utility values for Minas Gerais population, Brazil.**
21. Karlsson JA, Nilsson JA, Neovius M, et al. National EQ-5D tariffs and quality-adjusted life-year estimation: comparison of UK, US and Danish utilities in south Swedish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2163-6
22. Cho SK, Kim D, Jun JB, et al. Factors influencing quality of life (QOL) for Korean patients with rheumatoid arthritis (RA). *Rheumatol Int* 2013;33(1):93-102
- **This reference presents factors influencing quality of life in Korean RA patients, and its results are very similar to ours.**
23. Cavalcanti FS. Management of rheumatoid diseases: the Brazilian perspective. *Rheumatology* 2010;49:2231-2
24. da Mota LM, Dos Santos Neto LL, Oliveira AC, et al. Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission, radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol Int* 2012;32:3937-43
25. Ide MR, Gonzales-Gay MA, Yano KC, et al. Functional capacity in rheumatoid arthritis patients: comparison between Spanish and Brazilian sample. *Rheumatol Int* 2011;31:221-6
26. De Oliveira Costa J, Almeida AM, Guerra Junior AA, et al. Treatment of rheumatoid arthritis in the Brazilian Unified National Health System: expenditures on infliximab compared to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs,

- 2003-2006. *Cad Saude Publica* 2014;30(2): 283-95
27. Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):145-60
28. Wiens A, Grochoczi C, Pontaroli DR, et al. Profile of users of anticytokines offered by the health care system in the state of Paraná for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012;52(2):203-13
29. Careño A, Fernández I, Badía X, et al. Using HAQ-DI to estimate HUI-3 and EQ-5D utility values for patients with rheumatoid arthritis in Spain. *Value Health* 2011;14(1):192-200
30. Kontodimopoulos N, Bozios P, Yiannopoulos J, et al. Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Health Econ* 2013;14:307-14
31. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care* 2005;43:736-49
32. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14(1):523-32
33. Gálfe A, Kristensen IE, Saame T, et al. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2010;69:352-7
34. Pinto EB, Miao I, Vilela RN. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(2-B):320-3
35. Braun J, McHugh N, Singh A, et al. Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2010;70:896-904
36. Soriano ER, Mc Hugh NJ. Therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: A systematic review. *J Rheumatol* 2006;33: 1422-30
37. Griffiths CEM. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict of interest. *Br J Rheumatol* 1997;36:409-12
38. Pipitone N, Kingsley GH, Manzo A, et al. Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1138-48
39. Osvaldo Cruz Foundation. RADIS Magazine number 145 – October 2014, page 5. Available from: www.ensp.fiocruz.br/radis
40. Helfferstein M Jr, Halpern AS, Bernold MB. Investigation on Brazilian clinical practices in rheumatoid arthritis: the Brazilian rheumatoid arthritis clinical practices investigation – BRACTICE. *J Clin Rheumatol* 2011;17(4 Suppl 1):S1-S10

Affiliations

Haliton Alves de Oliveira Junior

Departamento de Farmácia Social, Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1023, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

Jéssica Barreto dos Santos

Departamento de Farmácia Social, Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1023, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

Francisco Assis Acurcio

Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1040, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

Alessandra Maciel Almeida

Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, sala 803, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100, Brazil

Adriana Maria Kakehasi

Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, sala 193, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100, Brazil

Juliana Alvares

Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1040, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

Luis Fernando Duarte de Carvalho

Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1040, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901, Brazil

Mariângela Leal Cherchiglia

Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Campus Saúde, sala 803, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100, Brazil

ANEXO 2: Artigo a ser submetido (Annals of the Rheumatic diseases - BMJ)

Impact of biologic DMARDs on quality of life: 12 months results of a rheumatic diseases cohort using Brazilian EQ-5D tariff.

Qualidade de vida em 12 meses de pacientes com doença reumática em uso de MMCD biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS).

De Oliveira Junior, H.A; Da Veiga Pereira, T.; Acurcio, F.A.; Almeida, A.M.; Dos Santos, J. B.; Da Silva, M.R.R.; Kakehasi, A.M., Cherchiglia, M. L.

Keywords: Arthritis, Rheumatoid; Arthritis, Psoriatic; Spondylitis, Ankylosing; Quality of Life; Cohort Studies

Periódico: *Annals of the Rheumatic Diseases*

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito dos MMCD biológicos na qualidade de vida numa coorte de pacientes com AR, EA, e APs utilizando valores de estado de saúde (EQ-5D) específicos para o Brasil. **Métodos:** Pacientes adultos que receberam a primeira dispensação de agente biológico foram incluídos e avaliados após seis e 12 meses quanto aos desfechos de ganho de qualidade de vida (EQ-5D) e melhora clínica significativa. Pacientes com ganho $\geq 0,05$ no valor do EQ-5D foram considerados como tendo melhora clínica significativa. **Resultados:** O uso de agentes biológicos promoveu melhora significativa na qualidade de vida após 6 e 12 meses de terapia biológica, independentemente da condição reumática avaliada e do regime terapêutico utilizado (biológico monoterapia vs. combinação) ($p < 0,001$). Ao final de um ano, 62,6% dos participantes apresentaram melhora clínica significativa. Resultados avaliados nas populações *per protocol* e naquela por *intention-to-treat* apresentaram valores semelhantes. Presença de comorbidades, incapacidade funcional (HAQ-DI) e qualidade de vida basais são preditores da resposta do EQ-5D aos 12 meses de seguimento. Dor e mal-estar é o domínio do EQ-5D que mais influencia a qualidade de vida. **Conclusão:** O uso de terapia biológica por pacientes com AR, EA e AP promoveu ganho considerável na qualidade de vida dos pacientes após um ano de terapia.

Introdução

A artrite reumatoide (AR), a artrite psoriásica (PSA) e a espondilite anquilosante (AS) são doenças inflamatórias crônicas imunomediadas que podem causar destruição articular e deformidades, levando a limitação funcional e efeitos negativos diretos na qualidade de vida (QOL)¹⁻⁶.

Atualmente, no Brasil, três Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) norteiam o diagnóstico, tratamento e monitorização de indivíduos com AR, AP e EA no sistema público de atenção à saúde. Atendendo aos critérios de elegibilidade para o respectivo PCDT, o paciente tem acesso gratuito aos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, rituximabe, golimumabe, tocilizumabe e certolizumabe pegol⁷⁻⁹.

Os principais objetivos do tratamento farmacológico dessas condições crônicas são a redução da atividade da doença, com conseqüente alívio dos sintomas e preservação da capacidade funcional e da qualidade de vida do indivíduo. Estudos recentes mostraram que os indicadores de QOL são preditores de funcionalidade e outros resultados de saúde relevantes em indivíduos com condições reumáticas¹⁰⁻¹³. Embora incluam a percepção do paciente sobre a doença, as avaliações de doenças reumáticas com base exclusivamente em índices de atividade da doença podem não refletir o impacto geral sobre os resultados de saúde. Além disso, os resultados relatados pelo paciente (PROs), que incluem a qualidade de vida e funcionalidade, são cada vez mais reconhecidos como medidas quantitativas confiáveis para avaliar o estado da saúde e monitorar a resposta terapêutica¹⁴. Os PROs são especialmente relevantes na AR porque a remissão completa é rara e, portanto, os principais objetivos terapêuticos são aliviar a dor, preservar a função das atividades da vida diária e do trabalho e maximizar a qualidade de vida relacionada à saúde (QoL)^{15,16}. Os PROs fornecem informações valiosas sobre esses efeitos da perspectiva dos pacientes e são usados rotineiramente na prática clínica para complementar a avaliação do médico e a medição clínica^{17,18}.

No Brasil, são poucos os estudos prospectivos avaliando a qualidade de vida de pacientes com doenças reumáticas em uso de agentes biológicos¹⁹⁻²¹. Um outro estudo brasileiro avaliou a qualidade de vida de pacientes com AR por meio do questionário genérico SF-36, porém apenas 22,5% da população estava usando biológico²¹.

Dessa forma, e considerando os altos investimentos públicos na garantia do acesso ao tratamento, é de suma importância uma avaliação detalhada do perfil desses pacientes e dos resultados dessa política de saúde. O objetivo desse estudo foi avaliar a evolução da qualidade de vida em uma coorte brasileira de pacientes portadores de AR, EA e AP em uso de agentes biológicos. Ademais, verificamos a condição de melhora clínica obtida e fatores basais preditores de qualidade de vida após um ano de seguimento.

Métodos

Desenho do estudo e visão geral (study design and oversight)

Esta coorte prospectiva foi iniciada em março de 2011 e compreendeu pacientes com processos de solicitação de medicamentos biológicos deferidos até janeiro de 2017, que aceitaram participar do estudo. Os pacientes eram atendidos em um único centro regional de dispensação de medicamentos.

Para a população de interesse, dois regimes de tratamento foram comparados: (1) MMCD biológico (adalimumabe, infliximabe, etanercepte, rituximabe, abatacepte, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe) + MMCD sintético; (2) MMCD biológico em monoterapia. Atualmente as dosagens e regimes terapêuticos preconizados são definidos em protocolos clínicos específicos⁷⁻⁹.

Para o seguimento dos pacientes, foi utilizado formulário padronizado para investigação sobre características sociodemográficas, utilização de medicamentos e reações adversas, comorbidades, medidas de atividade das condições reumáticas (escalas CDAI e BASDAI), capacidade funcional (HAQ) e avaliação da qualidade de vida (EQ-5D).

As entrevistas foram realizadas em três momentos: primeira entrevista (primeira dispensação), segunda entrevista (pelo menos seis meses após a realização da primeira entrevista) e terceira entrevista (pelo menos seis meses após a realização da segunda entrevista).

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da UFMG sob o número CAAE – 0069.0.203.000-11. Na 1ª dispensação, os pacientes foram convidados a participar do estudo, devendo neste momento assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Pacientes (patients)

Foram incluídos no estudo indivíduos com diagnóstico de AR, AP ou EA, atendidos em um centro regional de dispensação de medicamentos do SUS - Belo Horizonte/Minas Gerais - com processos de solicitação dos procedimentos terapêuticos de interesse aprovados e com data da 1ª dispensação após o início da coorte.

Para serem incluídos no estudo, os pacientes tinham que aceitar participar mediante assinatura do TCLE, ter mais de 18 anos de idade e cumprir com os respectivos critérios de qualificação específicos: o American College of Rheumatology 1987²² para pacientes com AR; os critérios de Nova York²³ para os pacientes com EA; e os critérios de classificação para artrite psoriásica - CASPAR²⁴ para indivíduos com AP.

A coorte foi iniciada em março de 2011, sendo que os pacientes puderam entrar a qualquer momento (coorte aberta) e foram acompanhados por um ano.

Avaliações (Assessments)

A QV dos participantes foi avaliada utilizando a versão em português do EQ-5D^{25,26}. Os pesos dos estados de saúde foram estimados com o método de time trade-off usando a população do estado de Minas Gerais²⁷.

Para verificar a presença de melhora clínica significativa (MCID – do Inglês Minimal Clinically Important Difference) na qualidade de vida com o EQ-5D, utilizou-se como referência um limiar de MCID como sendo uma melhora $\geq 0,05$ ^{28,29}. Como não havia estudo que avaliasse a MCID para a escala Visual Analógica (VAS) do EQ-5D em pacientes com AR, AP ou EA, utilizou-se como referência³⁰ um estudo que avaliou o uso de certolizumabe pegol em pacientes com síndrome de Chron”.

Clinical Disease Activity Index (CDAI)³¹ para AR e AP e Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)³² para EA e AP foram utilizados para a avaliação da atividade das condições reumáticas. Incapacidade foi avaliada pelo instrumento HAQ-DI (Health Assessment Questionary – Disability Index)^{33,34}.

Resultados de eficácia (Efficacy end-points)

O resultado primário foi a mensuração da qualidade de vida em seis e 12 meses de tratamento com agentes biológicos. Ademais, foi avaliada a proporção de indivíduos que alcançavam uma melhora clínica significativa e a influência de variáveis basais clínicas (CDAI, BASDAI, HAQ-DI e EQ-5D) e sócio demográficas (idade, doença precoce, sexo, raça, escolaridade, comorbidades) na qualidade de vida aos 12 meses de estudo.

Análise estatística (statistical analysis)

Dados descritivos foram apresentados como média \pm DP para variáveis contínuas e como frequência absoluta e porcentagem para variáveis categóricas para a população total do estudo. Comparações de variáveis contínuas e categóricas entre grupos de doenças foram obtidas, respectivamente, por meio de análise de variância (ANOVA) e teste qui-quadrado de Pearson.

Na análise estratificada por sexo e, também, na análise entre a população que completou o tratamento no período do estudo (per protocol) e aquela que iniciou o tratamento (intention-to-treat) utilizou-se o teste t de student para as variáveis contínuas e teste qui-quadrado de Pearson para as categóricas.

A evolução das medidas de qualidade de vida avaliadas pelo EQ-5D foi comparada entre os esquemas terapêuticos, por doença e também para a população geral. Para a população per protocol foi utilizado o teste t-pareado. Para corrigir as perdas de seguimento durante a coorte, após seis e 12 meses, foi realizada análise de sensibilidade (análise por intenção de tratar) utilizando um modelo de imputação múltipla por paired mean matching (PMM), haja vista o padrão de perda monotônico observado (a perda de seguimento do paciente em seis meses implica na ausência do mesmo aos 12 meses).

Para verificar a porcentagem de pacientes com problemas em cada domínio do EQ-5D foi utilizado o teste qui-quadrado de Mc Nemar. Pacientes com problemas em cada um dos domínios eram aqueles com valor ≥ 2 nas categorias de cada domínio do EQ-5D³⁵.

Para avaliar a associação entre variáveis basais selecionadas e a qualidade de vida dos pacientes após 12 meses foi desenvolvido um modelo linear múltiplo de efeitos mistos (mixed-effects model). No modelo fixo, adotou-se o EQ-5D em 12

meses como variável resposta e como variáveis independentes escolaridade, raça, sexo, comorbidade, doença, HAQ-DI basal, EQ-5D basal, idade, duração da doença (precoce ou não) e VAS do EQ-5D. A variável doença foi considerada no modelo aleatório. Uma análise de sensibilidade foi conduzida, estratificando a população de acordo com o tipo de condição reumática. Dessa forma, foram construídos três modelos por efeitos mistos, um para cada condição, de forma a poder considerar no modelo, além das variáveis descritas acima, aquelas responsáveis pela medida da atividade da doença (CDAI para AR e AP; BASDAI para AP e EA).

Correlação de Pearson foi realizada por grupo de doenças, para testar a relação entre os valores obtidos pelo EQ-5D e os instrumentos de avaliação da funcionalidade (HAQ-DI) e atividade da doença (CDAI e BASDAI).

As análises foram realizadas no software STATA 15 para Windows, StataCorp, TX, USA. Foi adotado nível de significância estatística de 5 %.

Resultados (Results)

A população avaliada por intention-to-treat consistiu em 595 pacientes que receberam a primeira dispensação de agente biológico. Desses, 412 eram portadores de AR, 76 de AP e 107 de EA. A Tabela 1 a seguir exhibe as principais características clínicas e demográficas para a linha de base.

A maioria da população era composta por mulheres (75,1%), assim como eram os grupos de pacientes com AR (88,8%) e AP (55,3%) em relação ao grupo de pacientes com EA (36,4%) ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,012$, respectivamente para as comparações AR vs AP, AR vs EA e EA vs AP). A idade média da população estudada foi de $52,72 \pm 13,18$, sendo os grupos de AR ($54,94 \pm 13,10$) e AP ($52,50 \pm 11,21$) significativamente mais idosos que o grupo de pacientes de EA ($44,34 \pm 11,48$) ($p < 0,001$ para as comparações AR vs EA e AP vs EA).

A média de duração da doença para toda a coorte foi de $10,31 \pm 9,47$, e os pacientes de AR apresentaram maior média de duração comparado as outras doenças ($p = 0,009$ para ARxAP e para ARxEA). Além disso, os pacientes com AR apresentaram menor proporção de pacientes diagnosticados com doença

precoce (<2 anos de duração) comparado aos pacientes com AP e EA ($p<0,001$ para ambas as comparações).

Com relação aos medicamentos biológicos o adalimumabe apresentou uso mais frequente com 330 indivíduos (55,5%). A maioria dos participantes 387 (65,0%) utilizou, concomitantemente, algum MMCDs sendo esse uso mais frequente para pacientes com AR e AP. Quanto ao uso prévio de biológicos, 144 (24,2%) utilizaram algum biológico prévio, e os indivíduos com EA foram os que menos utilizaram. Também, 90 (15,1%) dos participantes utilizou mais de um MMCDs associado a biológico e os pacientes de AR apresentaram maior frequência de uso que as demais doenças.

Quanto aos índices de atividade da doença para a população geral, tanto BASDAI ($5,10\pm 2,35$), quanto CDAI ($25,54\pm 16,02$) apresentaram valores correspondentes a alta atividade da doença. Os valores de CDAI por doença mostraram que os pacientes de AR iniciam o estudo com maior atividade da doença que os de AP ($p=0,009$). No início do estudo, pacientes de EA apresentam melhores condições funcionais e de qualidade de vida se comparados aos de AR e AP ($p<0,05$ para todas as comparações).

As comorbidades mais frequentes no início do estudo foram hipertensão arterial sistêmica 216 (36,3%), depressão 102 (17,14%), dislipidemia 93 (15,63%), osteoporose 68 (11,43%), diabetes mellitus 57 (9,58%), obesidade 24 (4,05%), Doença pulmonar obstrutiva crônica ocorreu em 17 (2,86%) e úlcera gastrointestinal em 12 (2,02%) indivíduos.

Após 12 meses de estudo, 242 (40,7%) perdas de seguimento foram registradas. A Figura 1 exibe a conformação dos participantes nos diferentes períodos de avaliação e a tabela 2 as comparações entre a população que completou o estudo com a que não completou. Nenhuma diferença nas variáveis clínicas foi observada.

Mulheres apresentam pior prognóstico e utilizam mais, proporcionalmente, corticosteroides, MMCDs e mais de um MMCDs associado a biológico que os homens (Tabela x suplementar).

Resultados de qualidade de vida (quality of life results)

Ao final de 12 meses de seguimento, 353 pacientes (per protocol) completaram as três entrevistas. A média de tempo de acompanhamento em meses foi de $6,69 \pm 2,02$; $7,04 \pm 2,14$ e $13,75 \pm 2,30$, respectivamente para os intervalos visita 1 e 2, visita 2 e 3 e visita 1 e 3.

Para os três grupos de doenças reumáticas avaliados houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de EQ-5D e as medidas de atividade das doenças e de funcionalidade ($p < 0,001$), na linha de base. As maiores correlações se deram entre EQ-5D e HAQ-DI (Tabela X, suplementar).

Houve ganho significativo de qualidade de vida em seis e 12 meses de terapia biológica ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa no ganho de qualidade de vida entre as três condições reumáticas e nem entre os esquemas terapêuticos.

Melhora Clínica Significante (MCS) (do Inglês Minimal Clinically Important Difference – MCID) esteve presente aos 6 e 12 meses, independentemente da condição reumática ou esquema terapêutico (Tabela 4).

Após seis e 12 meses de acompanhamento os pacientes obtiveram melhoras em todos os domínios do EQ-5D. O domínio dor e mal-estar foi o que mais impactou a qualidade de vida (Figura 2; Tabela x suplementar).

Individualmente, as variáveis sexo, doença, esquema terapêutico, raça, escolaridade, comorbidade, qualidade de vida basal e funcionalidade basal apresentaram associação com a qualidade de vida após 12 meses. Modelo de regressão linear múltipla por efeitos mistos mostrou que pacientes com duas ou mais comorbidades e piores estados funcional e de qualidade de vida na linha de base apresentaram piores valores de EQ-5D aos 12 meses (Tabela 5).

Pacientes com pior funcionalidade e qualidade de vida basais foram os que apresentaram maior ganho em qualidade de vida aos 12 meses. Os pacientes com pior valor de funcionalidade no início aumentaram em $0,13 \pm 0,22$ o valor de EQ-5D até o mês 12, enquanto esse aumento foi de apenas $0,09 \pm 0,17$ para aqueles pacientes com melhores valores de HAQ-DI no início do estudo ($p = 0,05$). Pacientes com pior qualidade de vida no início do estudo aumentaram em $0,18 \pm 0,20$ o valor da utilidade após 12 meses, enquanto no grupo de pacientes

com melhor qualidade de vida no início do estudo esse aumento foi de $0,03 \pm 0,15$.

Análise de sensibilidade (Sensitivity analysis)

Um modelo de imputação múltipla foi realizado, *paired mean matching*, a fim de considerar os dados faltantes devido à perda de seguimento.

A população ITT apresentou resultados semelhantes aos da população per protocolo (Tabela 6). Ou seja, foi observada melhora significativa nos valores de EQ-5D para as comparações nos tempos basal vs. 6 meses e basal vs. 12 meses. Esses resultados se aplicam tanto à população total do estudo, quanto àquela estratificada por tipo de doença e regime terapêutico.

Par analisar o perfil da imputação foram traçados gráficos de densidade. As FIGURAS 2-5 representam, respectivamente, a primeira e a décima imputação para valores de EQ-5D em seis e 12 meses. Pela análise dessas figuras podemos perceber que a maioria dos valores de EQ-5D imputados estão acima de 0,5, evidenciando que, possivelmente, a população com perdas tivesse pior qualidade de vida que a população que efetivamente terminou os 12 meses de estudo. No entanto, pelos dados da Tabela 5, podemos perceber que não houve diferença significativa quanto ao EQ-5D entre as duas populações (per protocolo vs. ITT) ($p = 0,392$).

Discussão (Discussion)

Os resultados desse trabalho evidenciaram melhora significativa de qualidade de vida em pacientes com AR, AP e EA aos seis e aos 12 meses do uso de terapia biológica. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo prospectivo a avaliar a qualidade de vida por meio do EQ-5D em uma grande população de pacientes com doenças reumáticas crônicas imunomediadas, utilizando estados de saúde específicos para o Brasil. Após seis meses de terapia biológica, 61% dos pacientes atingiram melhora clínica significativa, sendo 62,6% aos 12 meses. Estratificando por doença, todas apresentaram perfil semelhante ao da população geral, sem evidenciar diferenças no estado de qualidade de vida aos 6 e 12 meses, quando comparadas entre si. Ademais, não houve diferença no ganho de qualidade de vida entre os pacientes que utilizaram monoterapia de

biológico ou sua associação com MMCDs. Alguns fatores basais como funcionalidade, qualidade de vida e número de comorbidades influenciaram significativamente o resultado de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica.

A duração da doença neste estudo foi de $10,31 \pm 9,47$ anos, sendo que os pacientes com AR apresentaram a maior duração da doença e as piores taxas de detecção precoce. Estudos que avaliaram essas condições encontraram duração das doenças variando de 9 a 15 anos, sendo que alguns estudos apresentaram valores bem inferiores (6 e 7,9 anos de duração)^{36,37} e outros, apresentaram valores mais elevados de duração da doença (14-15,3 anos)³⁸⁻⁴⁰. O perfil dos participantes se assemelha com os de um registro brasileiro de agentes biológicos (BIOBADABRASIL)⁴¹, que mostrou predominância de pacientes com AR e duração média da doença $10 \pm 8,2$ anos.

Na literatura parece não haver um padrão de tempo de diagnóstico vinculado a essas condições e, ao que tudo indica, o fato de o diagnóstico ser precoce vai depender da qualidade do serviço fornecido, da disponibilidade de ferramentas terapêuticas e diagnósticas e da evolução do conhecimento acerca da fisiopatologia das doenças. De acordo com os resultados, a duração da doença no início do estudo demonstra que nenhum diagnóstico extensivo foi feito nos estágios iniciais das três condições reumáticas aqui avaliadas, o que é importante para o sucesso da terapia e evita as principais sequelas. Dados de um questionário aplicado aos membros da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁴¹, evidenciaram que apenas poucos reumatologistas iniciam a terapia biológica em AR precocemente, independentemente da gravidade da doença ou fatores prognósticos.

Os participantes desse estudo apresentaram valores intermediários de qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D no início do estudo ($0,60 \pm 0,18$). Estudos observacionais, em populações com doenças reumáticas imunomediadas, que avaliaram a qualidade de vida por meio dessa ferramenta, apresentaram valores basais de EQ-5D variando de 0,35 a 0,76^{20,36-39,42-48}. Estudos avaliando as populações de AR, AP e EA, evidenciaram melhor qualidade de vida em pacientes com EA e AP se comparados aos com AR^{20,39}.

Foi observada correlação entre qualidade de vida com índices de atividade da doença e funcionalidade. Correlação negativa foi obtida entre o EQ-5D e os índices de atividade das doenças (BASDAI e CDAI) e de funcionalidade (HAQ-DI). Estudos^{46,49-54} que avaliaram conjuntamente índices clínicos de atividade da doença, qualidade de vida e funcionalidade mostram que, com o uso contínuo de terapias biológicas, há uma melhora significativa de todos os índices clínicos, o que corrobora para a forte e significativa correlação entre eles. Ademais, um estudo⁴⁵ se apropriou dessa forte correlação entre HAQ e EQ-5D para utilizar valores de funcionalidade para prever os de qualidade de vida.

Nosso estudo mostrou que, independentemente do tipo de condição reumática, a qualidade de vida dos pacientes apresentou melhora estatisticamente significativa aos 6 e 12 meses após o início da terapia biológica. Os resultados da análise de sensibilidade (imputação múltipla por *paired mean matching*) mostraram valores semelhantes, o que indica robustez dos dados. Ademais, nas comparações entre a população que completou os 12 meses de estudo e aquela que o iniciou (ITT), não houve diferença significativa em nenhum dos índices clínicos avaliados (CDAI, BASDAI, HAQ-DI, EQ-5D), evidenciando similaridade no perfil clínico entre essas duas populações. Alguns estudos observacionais também verificaram a melhora da qualidade de vida com o uso a terapia biológica^{20,35-38,44-47,49}.

Todos os domínios do EQ-5D (mobilidade, higiene, atividades cotidianas, dor e mal-estar e ansiedade e depressão) apresentaram melhoras em 6 e 12 meses ($p < 0,001$). Estudo observacional com pacientes espanhóis com AR em uso de infliximabe evidenciou resultado semelhante, sendo que, comparado à medida basal, todos os domínios apresentaram melhora significativa, com redução do número de pacientes com problemas, em qualquer período de seguimento³⁵.

Esse estudo evidenciou que, pacientes com comorbidades e piores índices de qualidade de vida e funcionalidade, na linha de base, apresentaram piores resultados de qualidade de vida após 12 meses de estudo. Numa análise múltipla de sensibilidade, estratificando os modelos de predição por tipo de doença reumática, os índices clínicos de atividade da doença basais (BASDAI e CDAI), não apresentaram influência sobre a qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica. Dessa forma, mesmo após a análise estratificada por doença, apenas

as variáveis basais comorbidades, funcionalidade e qualidade de vida foram responsáveis pela predição da qualidade de vida aos 12 meses. Estudo conduzido na mesma coorte²⁰, porém com análise fixa aos seis meses de terapia e população menor, evidenciou que piores índices de funcionalidade e qualidade de vida inicial, estavam relacionados com pior qualidade de vida após seis meses de terapia. Ademais, um estudo⁴⁶ mostrou que maior ganho de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica estava associado com aumento do escore global do paciente, aumento de articulações edemaciadas e presença de duas ou mais manifestações extra-articulares. Ou seja, pior prognóstico basal indica maior ganho de qualidade de vida aos 12 meses. Além disso, nosso estudo evidenciou que pacientes com piores índices basais de funcionalidade e qualidade de vida apresentavam maior ganho de qualidade de vida após 12 meses de terapia biológica, do que aqueles pacientes com melhor funcionalidade e qualidade de vida. Alguns estudos observacionais^{45,55} e outros randomizados⁵⁶⁻⁵⁸ mostraram a correlação de um ou mais desfechos clínicos com aqueles de qualidade de vida. No entanto, esses estudos utilizaram, em sua grande maioria, de ferramentas específicas para a condição investigada (AsQOL, RAQOL) ou do questionário genérico SF-36.

Poucos estudos brasileiros avaliaram a qualidade de vida, prospectivamente, em pacientes com doenças reumáticas. Estudo em que os pacientes em uso de biológicos foram avaliados pelo EQ-5D²⁰ evidenciou melhora significativa da qualidade de vida de pacientes com AR, EA e AP. Outros estudos conduzidos apenas em população com AR^{19,21} avaliados pelo SF-36, em que somente 22,5% dos pacientes estavam em uso de biológico também evidenciam melhora na qualidade de vida após terapia.

Nosso estudo apresenta limitações. Não comparamos a efetividade entre os agentes anti-TNF e entre esses e as demais classes farmacológicas de biológicos. Como a introdução efetiva dos medicamentos golimumabe, abatacepte, tocilizumabe, rituximabe e certolizumabe pegol no SUS se deu em 2016, a fração da população em uso dessas terapias ainda era pequena, o que impediria comparações robustas entre esses agentes no presente estudo. Além disso, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR define fluxos específicos, como por exemplo casos de resistência a adalimumabe,

etanercepte e infliximabe, nos quais os medicamentos abatacepte, tocilizumabe, rituximabe e devem ser utilizados. Segundo, a coleta de dados se deu em apenas uma unidade de dispensação. O estudo se ateve apenas à população que pode comparecer ao serviço de dispensação, podendo ter excluído a população com elevada atividade da doença e mais comprometida do ponto de vista funcional, que não podiam retirar pessoalmente a medicação. Ainda, no modelo de predição das variáveis basais sobre a qualidade de vida aos 12 meses, considerando cada uma das doenças reumáticas, a robustez estatística pode estar comprometida devido ao baixo número de pacientes com EA e AP, fazendo que algumas variáveis categóricas fossem penalizadas com ausência ou baixo número de participantes em determinadas categorias.

Por outro lado, nosso estudo apresenta vantagens. Do nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho prospectivo conduzido no sistema público de saúde do Brasil a avaliar a qualidade de vida de pacientes com doenças reumáticas crônicas imunomediadas, por meio do EQ-5D. Considerando o grande investimento de recursos financeiros e humanos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é de extrema importância a avaliação dos impactos promovidos por meio dessa política pública em saúde. Nosso estudo utilizou de análise por intenção de tratar (intention-to-treat) robusta, por meio de técnica de imputação múltipla. Outro estudo observacional prospectivo, utilizou o EQ-5D para avaliar a melhora na qualidade de vida e elencar anos de vida ajustados por qualidade (QALYs) após o tratamento com biológicos⁴⁶. No entanto, esse estudo utilizou de correção por meio da técnica de last observation carried forward (LOCF). No entanto, em geral, esse tipo de técnica não é válido do ponto de vista estatístico e pode levar a sérios vieses⁵⁹. Outro estudo utilizou do índice LUNDEX para correção da perda e análise por intenção de tratar⁴⁹. O índice LUNDEX é utilizado para verificar adesão a terapia, e considera apenas os pacientes que iniciaram o tratamento em determinado período de tempo, não corrigindo a perda de seguimento por outro fator preditor de perda, como por exemplo, variáveis demográficas. Dessa forma, nosso trabalho apresenta dados bastante robustos do ponto de vista metodológico.

Embora o EQ-5D tenha sido esparsamente utilizado em indivíduos com doenças reumáticas, apresenta algumas vantagens: é fácil de aplicar, foi traduzido e

validado para vários idiomas e requer apenas um curto período de resposta. Além disso, permite a comparação da qualidade de vida medida em um paciente individual com valores preditos derivados de amostras baseadas na população, refletindo duas perspectivas diferentes para o mesmo estado de saúde. Finalmente, o escore geral EQ-5D pode ser usado como medida de utilidade e pode ser incorporado nas análises econômicas com perspectiva nacional⁶⁰.

Este estudo mostra aspectos importantes que refletem diretamente os aspectos sociais das doenças, o ambiente acadêmico e as decisões políticas. Pacientes brasileiros com doença reumática sofrem com muitas barreiras de acesso, como número reduzido de unidades especializadas em reumatologia, poucos especialistas médicos, transporte inadequado e pouca disponibilidade de medicamentos no Sistema Único de Saúde⁶¹. Todos esses aspectos mencionados acima podem influenciar diretamente o prognóstico e o comportamento do paciente. Assim, é importante notar que nosso estudo considerou além dos aumentos diretos na gravidade e atividade da doença, os benefícios na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente.

Além disso, busca contribuir para uma avaliação mais qualificada do acesso e uso de medicamentos no setor público, apoiando as decisões do governo. Assim, os resultados podem subsidiar as decisões governamentais e a condução de estudos de avaliação econômica, haja vista o potencial gerador de valores de utilidade pelo EQ-5D. Além disso, este estudo pode contribuir para avaliar a aplicação dos PCDTs de AR, EA e AP, instrumentos esses que direcionam o diagnóstico, o uso de medicamentos e a monitorização dos pacientes.

AGRADECIMENTOS/ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by grants from the National Council for Scientific and Technological Development-CNPq and the Minas Gerais Research Support Foundation-FAPEMIG.

Tabela 15: Características clínicas e demográficas no início do estudo

Características	Todos (595)	AR (412)	APs (76)	EA (107)	p [¶] (1x2)	p [§] (1x3)	p [∅] (2x3)
Idade, média ± DP anos	52,72±13,18	54,94±13,10	52,50±11,21	44,34±11,48	0,266	<0,001	<0,001
Mulheres (%)	447 (75,1)	366 (88,8)	42 (55,3)	39 (36,4)	<0,001	<0,001	0,012
Raça							
Branca (%)	278 (46,7)	182 (44,2)	47 (61,8)	49 (45,8)	0,005	0,764	0,033
Preta (%)	51 (8,6)	41 (10,0)	4 (5,3)	46(5,6)	0,202	0,169	0,920
Parda (%)	248 (41,7)	174 (42,2)	23 (30,3)	51 (47,7)	0,052	0,313	0,019
Outros (%)	18 (3,0)	15 (3,6)	2 (2,6)	1 (0,9)	0,661	0,182	0,394
Duração da doença, média ± DP anos	10,31±9,47	11,29±9,47	7,84±7,88	8,29±9,85	0,009	0,009	0,946
Doença precoce (≤ 2 anos) (%)	119 (20,0)	52 (12,6)	25 (32,9)	42 (39,3)	<0,001	<0,001	0,380
Escolaridade							
Analfabeto (%)	5 (0,8)	5 (1,2)	0	0	-	-	-
Primário (%)	72 (12,1)	61 (14,8)	7 (9,2)	4 (3,7)	0,200	0,005	0,137
Secundário (%)	103 (17,3)	83 (20,1)	8 (10,5)	12 (11,2)	0,053	0,036	0,883
Ensino médio (%)	222 (37,3)	158 (38,3)	27 (35,5)	37 (34,6)	0,641	0,473	0,895
Superior (%)	184 (31,4)	102 (24,8)	32 (42,1)	53 (49,5)	0,002	<0,001	0,321
Não informado (%)	6 (1,0)	3 (0,7)	2 (2,6)	1 (0,9)	0,157	0,828	0,394
Medicamentos							
Adalimumabe (%)	330 (55,5)	204 (49,5)	48 (63,2)	78 (72,9)	0,030	<0,001	0,162
Rituximabe (%)	10 (1,7)	10 (2,4)	0	0	-	-	-
Etanercepte (%)	120 (20,2)	85 (20,6)	14 (18,4)	21 (19,6)	0,660	0,818	0,838
Infliximabe (%)	28 (4,7)	8 (1,9)	14 (18,4)	6 (5,6)	<0,001	0,046	0,009
Tocilizumabe (%)	24 (4,0)	24 (5,8)	0	0	-	-	-
Golimumabe (%)	49 (8,2)	41 (11,4)	0	2 (1,9)	-	0,046	-
Abatacepte (%)	22 (3,7)	22 (5,3)	0	0	-	-	-
Certolizumabe pegol (%)	12 (2,0)	12(2,9)	0	0	-	-	-
Corticosteroides (%)	385 (64,7)	320 (77,7)	24 (31,6)	41 (38,3)	<0,001	<0,001	0,349
AINEs (%)	180 (30,3)	132 (32,0)	14 (18,4)	34 (31,8)	0,019	0,959	0,045
MMCDs (%)	387 (65,0)	315 (76,5)	38 (50,0)	34 (31,8)	<0,001	<0,001	0,014

Características	Todos (595)	AR (412)	APs (76)	EA (107)	p [¶] (1x2)	p [§] (1x3)	p [∅] (2x3)
MMCDs prévio (%)	520 (87,4)	396 (96,1)	60 (78,9)	64 (59,8)	<0,001	<0,001	0,007
MMCDb prévio (%)	144 (24,2)	108 (26,2)	22 (28,9)	14 (13,1)	0,621	0,005	0,009
Biológico associado a mais de um MMCDs (%)	90 (15,1)	83 (20,1)	5 (6,6)	2 (1,9)	0,008	<0,001	0,124
Características clínicas							
BASDAI, média ± DP	5,10±2,35	*	4,94±2,41	5,22±2,32	-	-	0,422
CDAI, média ± DP	25,54±16,02	26,36±16,02	21,12±15,40	**	0,009	-	-
HAQ-DI, média ± DP	1,34±0,68	1,45±0,67	1,13±0,68	1,08±0,62	<0,001	<0,001	0,844
EQ-5D, média ± DP	0,60±0,18	0,58±0,18	0,64±0,18	0,63±0,18	0,020	0,019	0,638
EQ-5D VAS, média ± DP	60,75±20,09	60,19±20,21	64,63±19,48	60,15±19,94	0,179	1,000	0,297

[¶] Valor p para a comparação AR x AP; [§] Valor p para a comparação AR x EA; [∅] Valor p para a comparação AP x EA; *BASDAI não foi aplicado a pacientes com AR; **CDAI Não foi aplicado a pacientes com EA; - Não foi possível conduzir análise estatística.

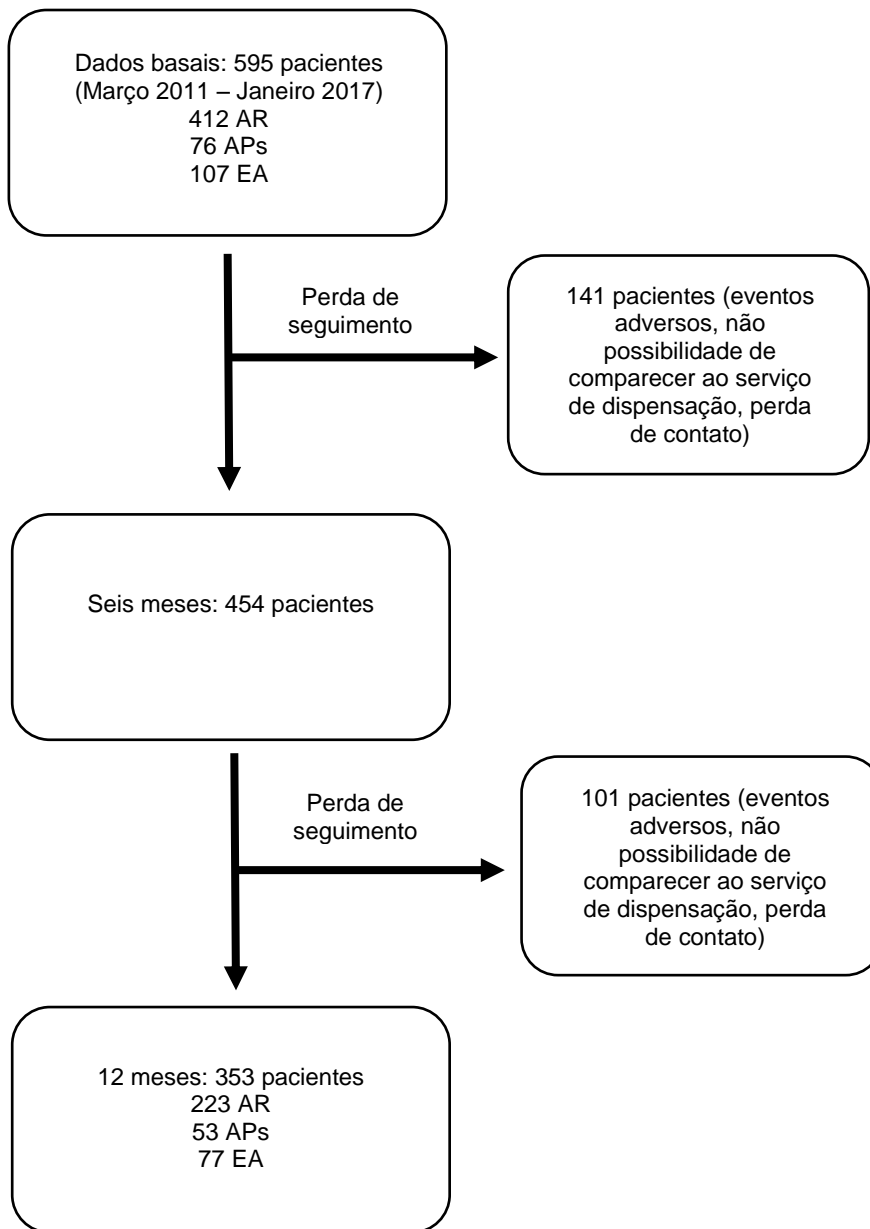


Figura 10: Fluxograma mostrando a configuração dos pacientes em cada momento avaliado

Tabela 16: Comparação de variáveis basais entre pacientes que alcançaram 12 meses de seguimento e aqueles que não completaram

Variável	Pacientes que atingiram 1 ano de seguimento (Grupo 1) (n=353) média ± DP ou %	Perda de seguimento em 1 ano (Grupo 2) (n=242) média ± DP ou %	Valor de p*
Idade (anos)	52,33 ± 12,38	53,30 ± 14,28	0,376
Mulheres (%)	259 (73,4)	188 (77,7)	0,248
Tempo da doença (anos)	9,33 ± 8,86	11,74 ± 10,10	0,002
Doença Precoce	76 (21,5)	43 (17,8)	0,297
Doença			
AR	223 (63,2)	189 (78,1)	<0,001
AP	53 (15,0)	23 (9,5)	0,060
EA	77 (21,8)	30 (12,4)	0,003
CDAI [†]	25,07 ± 15,60	26,16 ± 16,60	0,454
BASDAI [‡]	5,15 ± 2,41	5,99 ± 2,24	0,681
HAQ-DI	1,32 ± 0,67	1,37 ± 0,70	0,406
EQ-5D	0,60 ± 0,17	0,59 ± 0,19	0,392
EQ-5D EVA	60,95 ± 19,73	60,45 ± 20,64	0,768
Uso de ADA	218 (61,8)	112 (46,3)	<0,001
Uso de ETA	72 (20,4)	48 (19,8)	0,917
Uso de INF	17 (4,8)	11 (4,5)	1,000
Uso de RTX	1 (0,3)	9 (3,7)	0,002
Uso de ABA	12 (3,4)	10 (4,1)	0,663
Uso de GOL	20 (5,7)	29 (12,0)	0,009
Uso de CERT	4 (1,1)	8 (3,3)	0,086
Uso de TOC	9 (2,5)	15 (6,2)	0,033
Corticosteroides	216 (61,2)	169 (69,8)	0,036
AINEs	113 (32,0)	67 (27,7)	0,276
sMMCD	221 (62,6)	166 (68,6)	0,138
Anti-TNF Associado a mais de um sMMCD	54 (15,3)	36 (14,9)	0,908

[†]foram avaliados 276 pacientes do grupo 1 e 212 do grupo 2; [‡]foram avaliados 130 pacientes do grupo 1 e 53 do grupo 2; - Análise estatística impossível de ser realizada.

Tabela 17: Evolução da qualidade de vida para a população geral (per protocolo), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos

População	Início	6 meses	12 meses	Δ EQ-5D 0-6 meses	Δ EQ-5D 6-12 meses	Δ EQ-5D 0-12 meses	P*	p [¥]	p [§]
Toda (353)	0,60 ± 0,17	0,71 ± 0,19	0,72 ± 0,20	0,11 ± 0,18	0,002 ± 0,17	0,11 ± 0,20	<0,001	0,815	<0,001
AR (223)	0,58 ± 0,16	0,70 ± 0,18	0,69 ± 0,20	0,11 ± 0,19	-0,006 ± 0,18	0,11 ± 0,21	<0,001	0,619	<0,001
AP (53)	0,64 ± 0,18	0,75 ± 0,20	0,76 ± 0,19	0,11 ± 0,16	0,010 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,586	<0,001
EA (77)	0,64 ± 0,17	0,74 ± 0,20	0,76 ± 0,18	0,10 ± 0,19	0,020 ± 0,13	0,12 ± 0,18	<0,001	0,197	<0,001
Bio+sMMCD 221 (62,6%)	0,59 ± 0,17	0,70 ± 0,19	0,70 ± 0,20	0,11 ± 0,17	-0,006 ± 0,17	0,10 ± 0,21	<0,001	0,619	<0,001
Bio puro 132 (37,4%)	0,62 ± 0,17	0,73 ± 0,20	0,74 ± 0,18	0,11 ± 0,20	0,015 ± 0,16	0,12 ± 0,18	<0,001	0,263	<0,001

*Valor p para visita 1 x visita 2; ¥Valor p para visita 2 x visita 3; §Valor p para visita 1 x visita 3. Único período sem MCID

Tabela 18: Proporção de pacientes que alcançaram melhora clínica significativa em 6 e 12 meses de estudo

População	MCID (%) aos 6 meses	MCID (%) aos 12 meses	Valor p 0-6 meses	Valor p 0-12 meses
Geral (353)	215 (60,9)	221 (62,6)	-	-
AR (223)	134 (60,1)	138 (61,9)	0,425 [¥]	0,574 [¥]
AP (53)	35 (66,0)	35 (66,0)	0,957 [§]	0,944 [§]
EA (77)	46 (59,7)	48 (62,3)	0,467 [*]	0,666 [*]
Bio+sMMCD 221 (62,6%)	134 (60,6)	134 (60,6)	0,911	0,363
Bio puro 132 (37,4%)	81 (61,4)	87 (65,9)		

MCID considerando os estudos de CORETTI ;RUGGERI; MCNAMEE, 2014 e MARRA *et al.*, 2005 = 0,05; ¥ valor p para comparação ARxAP; §Valor p para comparação ARxEA; *Valor p para a comparação APxEA.

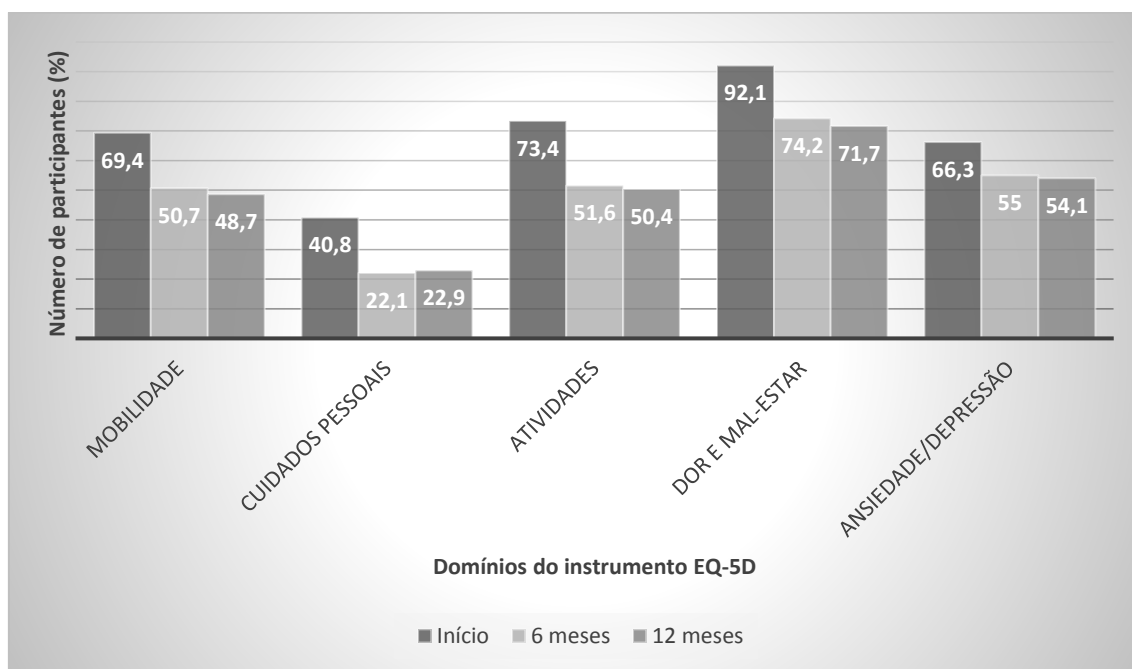


Figura 11: Evolução da proporção de indivíduos com problemas em cada um dos domínios do EQ-5D ($p < 0,001$ para a diferença entre 0 e 6 e 0 e 12 meses)

Tabela 19: Resultados das análises uni e multivariadas das variáveis basais predictoras de resposta na qualidade de vida após 12 meses de seguimento

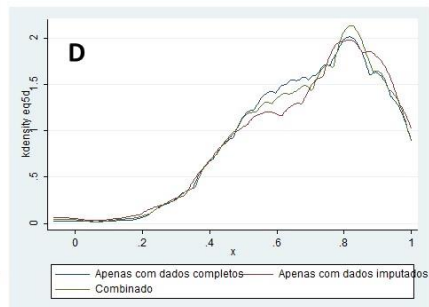
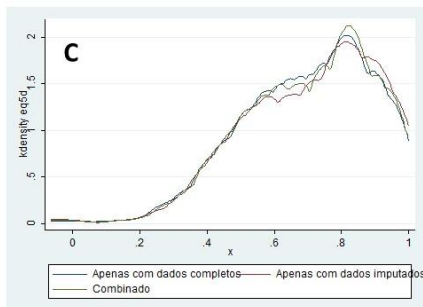
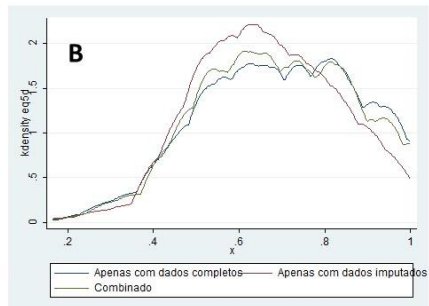
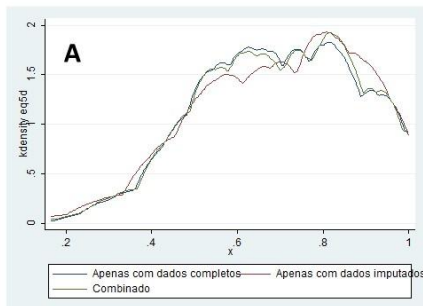
Variável Basal	N (população ppp) 353	Média EQ-5D ± DP	P Univariada	Coeficiente β	P Multipla	IC 95 %
Idade						
18-24	4	0,86 ± 0,10	0,182			
25-59	241	0,72 ± 0,20				
60-69	83	0,69 ± 0,20				
70+	25	0,68 ± 0,21				
Sexo						
Mulher	259	0,70 ± 0,20	0,001			
Homem	94	0,77 ± 0,18				
Duração da doença						
Precoce	76	0,72 ± 0,20	0,303			
Não precoce	277	0,71 ± 0,20				
Doença						
AR	223	0,69 ± 0,20	0,005			
AP	53	0,77 ± 0,19				
EA	77	0,76 ± 0,18				
Uso MMCD bio						
Bio monoterapia	132	0,74 ± 0,18	0,015			
Bio + MMCDs	221	0,70 ± 0,21				
Raça						
Branco	156	0,74 ± 0,18	0,025	Ref.		
Preto	33	0,73 ± 0,17		-0,007	0,814	[-0,070; 0,055]
Pardo	151	0,69 ± 0,21		-0,039	0,045	[-0,077; -0,0008]
Outras	13	0,59 ± 0,25		-0,095	0,054	[-0,192; 0,002]
Escolaridade						
Analfabeto	2	0,64 ± 0,50	0,004			

Variável Basal	N (população ppp) 353	Média EQ-5D ± DP	P Univariada	Coeficiente β	P Multipla	IC 95 %
Primário	47	0,63 ± 0,24				
Secundário	54	0,67 ± 0,18				
Médio	132	0,73 ± 0,18				
Superior	113	0,75 ± 0,19				
NI	5	0,76 ± 0,14				
Comorbidades						
Nenhuma	154	0,77 ± 0,18	<0,001	Ref.		
1	104	0,69 ± 0,22		-0,032	0,120	[-0,074; 0,009]
2	56	0,67 ± 0,17		-0,057	0,037	[-0,111; -0,003]
3	22	0,68 ± 0,18		-0,058	0,039	[-0,136; 0,019]
≥4	17	0,55 ± 0,21		-0,122	0,009	[-0,213; -0,031]
HAQ-DI						
< 1,4	162	0,80 ± 0,15	<0,001	Ref.		
≥1,4	191	0,65 ± 0,21		-0,100	<0,001	[-0,149; -0,052]
EQ-5D (basal)						
< 0,6	198	0,66 ± 0,20	<0,001	Ref.		
≥ 0,6	155	0,79 ± 0,16		0,073	<0,001	[0,033; 0,113]
EQ-5D EVA						
< 60	185	0,68 ± 0,20	0,001			
≥ 60	168	0,76 ± 0,19				

Tabela 20: Evolução da qualidade de vida para a população geral (ITT), por grupo de doença e por esquemas terapêuticos (imputação múltipla - Paired Mean Matching)

População	Início	6 meses	12 meses	Δ EQ-5D 0-6 meses	Δ EQ-5D 6-12 meses	Δ EQ-5D 0-12 meses	P*	p [¥]	p [§]
Toda (595)	0,60 ± 0,18	0,70 ± 0,18	0,71 ± 0,20	0,10 ± 0,18	0,002 ± 0,17	0,11 ± 0,20	<0,001	0,429	<0,001
AR (412)	0,58 ± 0,18	0,69 ± 0,18	0,69 ± 0,20	0,11 ± 0,18	-0,004 ± 0,18	0,11 ± 0,21	<0,001	0,700	<0,001
AP (76)	0,65 ± 0,17	0,75 ± 0,19	0,76 ± 0,18	0,10 ± 0,16	0,01 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,498	<0,001
EA (107)	0,63 ± 0,18	0,74 ± 0,20	0,76 ± 0,18	0,11 ± 0,19	0,02 ± 0,14	0,12 ± 0,18	<0,001	0,411	<0,001
Bio+sMMCD 387 (65,4%)	0,58 ± 0,18	0,69 ± 0,18	0,70 ± 0,20	0,10 ± 0,17	-0,004 ± 0,17	0,11 ± 0,21	<0,001	0,368	<0,001
Bio puro 208 (34,96%)	0,62 ± 0,17	0,72 ± 0,19	0,73 ± 0,19	0,11 ± 0,20	0,013 ± 0,16	0,12 ± 0,18	<0,001	0,572	<0,001

*Valor p para visita 1 x visita 2; ¥Valor p para visita 2 x visita 3; §Valor p para visita 1 x visita 3. Único período sem MCID



REFERÊNCIAS

1. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2012;18(13 Suppl):S295-302.
2. Senna ER, De Barros ALP, Silva EO, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol*. 2004;31(3):594-597.
3. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii14-7. doi:10.1136/ard.2004.032482.
4. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):729-735. doi:10.1016/j.jaad.2013.07.023.
5. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(4):650-657. doi:10.1093/rheumatology/ket387.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210770.
7. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Portaria SAS/MS Nº 996, de 30 de Setembro de 2015. Aprova O Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Da Artrite Reumatoide.; 2015.
8. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Portaria SAS/MS Nº 640, de 24 de Julho de 2014. Aprova O Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Espondilite Ancilosante.; 2014.
9. BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção À Saúde. Portaria SAS/MS Nº 1.204, de 4 de Novembro de 2014. Aprova O Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Artrite Psoriaca.; 2014.
10. Gordeev VS, Maksymowych WP, Evers SMAA, Ament A, Schachna L, Boonen A. Role of contextual factors in health-related quality of life in

ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):108-112.

doi:10.1136/ard.2008.100164.

11. Hernandez Alava M, Wailoo A, Wolfe F, Michaud K. The relationship between EQ-5D, HAQ and pain in patients with rheumatoid arthritis.

Rheumatology (Oxford). 2013;52(5):944-950.

doi:10.1093/rheumatology/kes400.

12. Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Lopez-Antequera G, Navarro-Sarabia F. Variables related to utility in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*.

2009;28(2):207-211. doi:10.1007/s10067-008-1019-5.

13. Gaujoux-Viala C, Fautrel B, Guillemin F, Flipo R-M, Bourgeois P, Rat A-C. Who are the patients with early arthritis with worse than death scores on the EQ-5D? Results from the ESPOIR cohort. *Rheumatology (Oxford)*.

2013;52(5):832-838. doi:10.1093/rheumatology/kes270.

2013;52(5):832-838. doi:10.1093/rheumatology/kes270.

14. Pincus T, Sokka T, Kavanaugh A. Quantitative documentation of benefit/risk of new therapies for rheumatoid arthritis: patient questionnaires as an optimal measure in standard care. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5 Suppl 35):S26-33.

15. Lubeck DP. Patient-reported outcomes and their role in the assessment of rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):27-38.

16. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update.

Arthritis Rheum. 2002;46(2):328-346.

17. Hewlett SA. Patients and clinicians have different perspectives on outcomes in arthritis. *J Rheumatol*. 2003;30(4):877-879.

18. van Riel PLCM, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(8):1104-1110.

2008;67(8):1104-1110.

doi:10.1136/ard.2006.068585.

19. da Mota LMH, Laurindo IMM, dos Santos Neto LL. Prospective evaluation of the quality of life in a cohort of patients with early rheumatoid

arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):249-261.

20. de Oliveira Junior HA, dos Santos JB, Acurcio FA, et al. Poorer functionality is related to better quality of life response following the use of biological drugs: 6-month outcomes in a prospective cohort from the Public Health System (Sistema Unico de Saude), Minas Gerais, Brazil. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(3):403-412.
doi:10.1586/14737167.2015.1003367.

21. da Mota LMH, Dos Santos Neto LL, Oliveira AC V, et al. Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission, radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol Int.* 2012;32(12):3937-3943. doi:10.1007/s00296-011-2261-8.

22. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324.

23. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368.

24. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-2673.
doi:10.1002/art.21972.

25. EUROQOL. EQ-5D a measure of health-related quality of life developed by the EuroQol group: user guide 7th edition. EuroQol Group; Rotterdam, The Netherlands. 2000.

26. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990;16(3):199-208.

27. ANDRADE MV. Sistemas de valores do instrument EQ-5D de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde: uma análise para o estado de minas Gerais [Value system of the EQ-5D instrument for the measurement of health-related quality of life: an analysis for the stat. 2012.

28. Coretti S, Ruggeri M, McNamee P. The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(2):221-233. doi:10.1586/14737167.2014.894462.
29. Marra CA, Woolcott JC, Kopec JA, et al. A comparison of generic, indirect utility measures (the HUI2, HUI3, SF-6D, and the EQ-5D) and disease-specific instruments (the RAQoL and the HAQ) in rheumatoid arthritis. *Soc Sci Med.* 2005;60(7):1571-1582. doi:10.1016/j.socscimed.2004.08.034.
30. Coteur G, Feagan B, Keininger DL, Kosinski M. Evaluation of the meaningfulness of health-related quality of life improvements as assessed by the SF-36 and the EQ-5D VAS in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(9):1032-1041. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03966.x.
31. Greenberg JD, Harrold LR, Bentley MJ, Kremer J, Reed G, Strand V. Evaluation of composite measures of treatment response without acute-phase reactants in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(6):686-690. doi:10.1093/rheumatology/kep054.
32. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-2291.
33. Daltroy LH, Larson MG, Roberts NW, Liang MH. A modification of the Health Assessment Questionnaire for the spondyloarthropathies. *J Rheumatol.* 1990;17(7):946-950.
34. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003;30(1):167-178.
35. Carbonell J, Badia X. [Expectations, preferences and satisfaction of patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(13):493-499.
36. Kievit W, Fransen J, Adang EMM, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch

Rheumatoid Arthritis Monitoring register. *Rheumatology (Oxford)*.

2011;50(1):196-203. doi:10.1093/rheumatology/keq325.

37. Dasgupta B, Combe B, Louw I, et al. Patient and physician expectations of add-on treatment with golimumab for rheumatoid arthritis: relationships between expectations and clinical and quality of life outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1799-1807. doi:10.1002/acr.22371.

38. Choi C-B, Kim T-J, Park H-J, et al. Safety and clinical responses in ankylosing spondylitis after three months of etanercept therapy. *J Korean Med Sci*. 2008;23(5):852-856. doi:10.3346/jkms.2008.23.5.852.

39. Gulfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LTH, Petersson IF, Geborek P. Utility-based outcomes made easy: the number needed per quality-adjusted life year gained. An observational cohort study of tumor necrosis factor blockade in inflammatory arthritis from Southern Sweden. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1399-1406. doi:10.1002/acr.20235.

40. Alemao E, Joo S, Kawabata H, et al. Effects of Achieving Target Measures in Rheumatoid Arthritis on Functional Status, Quality of Life, and Resource Utilization: Analysis of Clinical Practice Data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(3):308-317. doi:10.1002/acr.22678.

41. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-160.

42. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. The SF-6D Brazil questionnaire: generation models and applications in health economics. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(4):409-414.

43. Campolina AG, Bortoluzzo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Validação da versão brasileira do questionário genérico de qualidade de vida short-form 6 dimensions (SF-6D Brasil) TT - Validation of the brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Ciênc saúde coletiva*. 2011;16(7):3103-3110.

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000800010.

44. Karlsson JA, Nilsson J-A, Neovius M, et al. National EQ-5D tariffs and quality-adjusted life-year estimation: comparison of UK, US and Danish utilities in south Swedish rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(12):2163-2166. doi:10.1136/ard.2011.153437.
45. Kontodimopoulos N, Bozios P, Yfantopoulos J, Niakas D. Longitudinal predictive ability of mapping models: examining post-intervention EQ-5D utilities derived from baseline MHAQ data in rheumatoid arthritis patients. *Eur J Health Econ*. 2013;14(2):307-314. doi:10.1007/s10198-012-0376-9.
46. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, Hetland ML. Gain in quality-adjusted life-years in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of biological therapy: a prospective study in clinical practice. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1479-1486. doi:10.3899/jrheum.121387.
47. Seto Y, Inoue E, Shidara K, et al. Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1179-1185. doi:10.1007/s10165-012-0816-5.
48. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, Moger TA, Kvien TK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1226-1235. doi:10.1093/rheumatology/keu460.
49. Jorgensen TS, Turesson C, Kapetanovic M, et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. *PLoS One*. 2017;12(2):e0169946. doi:10.1371/journal.pone.0169946.
50. Rupp I, Boshuizen HC, Roorda LD, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos G. Poor and good health outcomes in rheumatoid arthritis: the role of comorbidity. *J Rheumatol*. 2006;33(8):1488-1495.
51. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos GAM. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid

arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(3):175-181.

doi:10.1080/03009740500343260.

52. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, Horslev-Petersen K, Hetland ML. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? *J Rheumatol*. 2010;37(2):285-290. doi:10.3899/jrheum.090898.

53. Chorus AMJ, Miedema HS, Boonen A, Van Der Linden S. Quality of life and work in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis of working age. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1178-1184.

54. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, et al. What factors influence the health status of patients with rheumatoid arthritis measured by the SF-12v2 Health Survey and the Health Assessment Questionnaire? *J Rheumatol*. 2009;36(10):2183-2189. doi:10.3899/jrheum.090134.

55. Pope J, Bingham CO 3rd, Fleischmann RM, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:343. doi:10.1186/s13075-015-0849-1.

56. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(1):80-88. doi:10.1093/rheumatology/kev267.

57. van der Heijde D, Breban M, Halter D, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1210-1219. doi:10.1093/rheumatology/keu438.

58. Bingham CO 3rd, Weinblatt M, Han C, et al. The effect of intravenous golimumab on health-related quality of life in rheumatoid arthritis: 24-week results of the phase III GO-FURTHER trial. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1067-1076. doi:10.3899/jrheum.130864.

59. Sterne JAC, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ*. 2009;338:b2393.
60. Pinto EB, Maso I, Vilela RNR, Santos LC, Oliveira-Filho J. Validation of the EuroQol quality of life questionnaire on stroke victims. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2B):320-323.
61. Cavalcanti FS. Management of rheumatoid diseases: the Brazilian perspective. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2231-2232.
doi:10.1093/rheumatology/keq114.