

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

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR

**IMPACTO DO USO DE AGENTES ANTI-TNF  $\alpha$  NA FUNCIONALIDADE DE PACIENTES  
COM ARTRITE REUMATOIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE  
PSORIÁSICA**

Belo Horizonte

2014

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR

**IMPACTO DO USO DE AGENTES ANTI-TNF  $\alpha$  NA FUNCIONALIDADE DE PACIENTES  
COM ARTRITE REUMATOIDE, ESPONDILITE ANQUILOSANTE E ARTRITE  
PSORIÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Linha de Pesquisa: Medicamentos em Populações.

Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Leal Cherchiglia

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte

2014



## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais pelo apoio e credibilidade incontestáveis.

À Professora Mariângela Cherchiglia e ao Professor Francisco pela presteza e aprendizado.

À Alessandra pelas preciosas conversas e ajudas e, também, pela presteza.

À Dra. Adriana Kakehasi, pela enorme colaboração, sempre com muita disposição.

À Bianca pelo companheirismo e paciência.

Aos meus amigos da graduação em Farmácia, que sempre acompanharam e se preocuparam com o andamento desse projeto, pelo apoio e presença.

Aos funcionários da Farmácia de Medicamentos de Alto Custo, local de realização desse trabalho, pela colaboração com esse trabalho.

Aos amigos da Pós-Graduação pela troca de experiências e conhecimentos.

Aos professores e funcionários do Departamento de Farmácia Social e do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica por possibilitarem a realização desse trabalho.

## RESUMO

As condições reumáticas, artrite reumatoide (AR), artrite psoriásica (APs) e espondilite anquilosante (EA) são doenças inflamatórias crônicas que acometem parte da população mundial acarretando limitação física com danos diretos à funcionalidade e qualidade de vida. O tratamento dessas condições pode ter origem nas questões sintomáticas (corticosteroides e anti-inflamatórios não esteroidais), atuar diretamente no processo da doença (medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos) e reduzir a atividade de citocinas próinflamatórias (agentes biológicos). Com o tratamento, os portadores dessas doenças têm demonstrado significativa melhora na funcionalidade e na qualidade de vida. O objetivo desse estudo foi avaliar o impacto na funcionalidade em pacientes com AR, AP e EA em uso dos agentes anti-TNF Adalimumabe, etanercepte e infliximabe, por meio de uma coorte prospectiva conduzida na Gerência Regional de Saúde (GRS) do município de Belo Horizonte, Minas Gerais. 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 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 março de 2013, 334 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 218 (65,3 %) pacientes com artrite reumatoide, 69 (20,7 %) com espondilite anquilosante e 47 (14,0 %) com artrite psoriásica. A maioria dos participantes utilizou o adalimumabe (ADA) (73,1 %), enquanto 22,8 % utilizaram o etanercepte (ETA) e 4,2 % o infliximabe (INF). Cento e trinta e seis (40,7 %) participantes usavam, concomitantemente, Metotrexato, 216 (64,7 %) quaisquer Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD), 218 (65,3 %) corticosteroides e 112 (35,0 %) anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). O índice *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) apresentou valores >4 para EA e APs, indicando alta atividade da doença nos pacientes ao iniciarem o tratamento. O *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) apresentou valores >22 tanto

para AR quanto para APs, evidenciando atividade alta das doenças, sem diferença estatisticamente significativa entre elas ( $p=0,120$ ). A funcionalidade medida pelo *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* (HAQ-DI) teve um escore médio (DP) de 1,35 (0,68) para o total dos participantes no início do tratamento. A AR obteve o valor médio (SD) de HAQ-DI mais elevado 1,45 (0,67) e a EA o mais baixo 1,11 (0,66), com diferença significativa entre as três doenças ( $p=0,003$ ). O valor médio (DP) de *EuroQol-5 dimensions* (EQ-5D) para a coorte inteira foi de 0,60 (0,18) e sem diferença estatisticamente significativa entre as três doenças ( $p=0,201$ ). Modelo de regressão multivariada mostrou que ser do sexo feminino, casado, com valor de estado de saúde geral avaliado pelo EQ-5D  $< 0,6$  e ter idade superior a 50 anos são fatores estatisticamente relacionados com uma pior resposta funcional, na linha de base, de acordo com a medida do HAQ-DI. Para os três grupos de pacientes avaliados houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de HAQ-DI e as medidas de atividade das doenças e de qualidade de vida ( $p<0,001$ ). Os eventos adversos 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. Resultados de funcionalidade comparada foram obtidos para 138 pacientes ao final de 12 meses de estudo. O valor de HAQ-DI sofreu uma redução média de  $0,25 \pm 0,59$  nos seis primeiros meses, e de  $0,26 \pm 0,39$  nos seis meses seguintes. No período de um ano de acompanhamento o valor de HAQ-DI reduziu em média  $0,51 \pm 0,55$ . Pacientes que fizeram uso prévio de medicamento biológico não apresentaram diferenças significativas na resposta funcional na linha de base, e após seis e doze meses de estudo, se comparados aos pacientes que não utilizaram. Pacientes com idade superior a 50 anos não apresentaram diferenças significativas nos valores de HAQ-DI se comparados a pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos, em qualquer período de avaliação. Uma análise das variáveis de linha de base relacionadas com a melhora na capacidade funcional ao final de um ano de estudo, mostrou que EQ-5D e HAQ-DI basais estão relacionados com uma melhora funcional.

**Palavras Chave:** Coorte prospectiva, agentes biológicos, artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, Sistema Único de Saúde.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PsA) and ankylosing spondylitis (AS) are chronic inflammatory diseases that affect a portion of the world's population leading to direct physical limitation with impairment in functionality and quality of life. Treatment regarding this conditions involves symptomatic issues (corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs), direct action in the disease process (synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) and reduction in the of proinflammatory cytokines' activity (biological agents). With treatment, the carriers of these diseases has demonstrated significant improvement in functionality and quality of life. The aim of this study was to evaluate the impact on the functionality in patients with RA, PsA, and AS receiving the anti-TNF agents adalimumab, etanercept and infliximab, through a prospective cohort study conducted in the Regional Health Administration in Belo Horizonte, Minas Gerais. Data were collected by standardized form prepared by the Research Group of Pharmacoepidemiology (GPFE) to investigate drug utilization and adverse reactions, comorbidities, activity measure of rheumatic diseases and evaluation of the functionality and quality of life. The interviews were conducted in three stages: first interview (first dispensation), second interview (at least six months after completion of the first interview) third interview (at least six months after completion of the second interview). Until March 2013, 334 patients who received first dispensation of anti-TNF agents at the Unified Health System (SUS) and agreed to participate in the interviews were included in the study. The population consisted of 218 (65.3%) rheumatoid arthritis patients, 69 (20.7%) ankylosing spondylitis patients and 47 (14.0%) psoriatic arthritis patients. Most participants used adalimumab (ADA) (73.1%), while 22.8% etanercept (ETA) and 4.2% used infliximab (INF). One hundred and thirty-six (40.7%) participants used concomitantly, Methotrexate, 216 any Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs), 218 (65.3%) corticosteroids and 112 (35.0%) nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) presented values > 4 for AS and PsA, indicating high disease activity in patients starting treatment. The Clinical Disease Activity Index (CDAI) presented values > 22 for both RA and PsA, indicating high disease activity, with no statistically significant difference between the diseases ( $p = 0.120$ ). The functionality measured by the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) had a mean score (SD)

of 1.35 (0.68) for all participants at the beginning of treatment. The RA patients had the higher mean HAQ-DI (SD) value 1.45 (0.67), while AS patients had the lowest 1.11 (0.66), with significant difference between the three diseases ( $p = 0.003$ ). Mean (SD) EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) for the entire cohort was 0.60 (0.18) with no statistically significant difference between the three diseases ( $p = 0.201$ ). Multivariate regression analysis showed that being female, being married, with a value of general health status assessed by the EQ-5D  $<0.6$  and aged over 50 years are factors statistically associated with worse functional response at baseline, according to the HAQ-DI measure. For the three groups of patients evaluated there was statistically significant correlation between the values of HAQ-DI and measures of disease activity and quality of life ( $p <0.001$ ). The most frequent adverse events were alopecia, asthenia, headache, influenza, hypertension, upper respiratory tract infection, urinary tract infection, nausea, pruritus, rash and reaction at the application site. Functionality compared results were obtained to 138 patients after 12 months of study. In the first six months, the value of HAQ-DI suffered an average reduction of  $0.25 \pm 0.59$ , in the next six months fell on average  $0.26 \pm 0.39$ . Within a year of monitoring, the value of HAQ-DI decreased on average  $0.51 \pm 0.55$ . Patients who have had prior use of biologic medication showed no significant differences in the functional response at baseline and after six and twelve months of study, compared to patients who did not use. Patients older than 50 years showed no significant differences in the values of HAQ-DI compared to patients aged below 50 years in any evaluation period. An analysis of the baseline variables related to the improvement in functional capacity after one year of study showed that baseline EQ-5D and HAQ-DI are related to functional improvement.

**Key words:** Prospective cohort, biological agents, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, Brazilian Unified Health System

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of rheumatology</i>
ACR 20	Melhora de 20 % no quadro da doença
ADA	Adalimumabe
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-TNF	Agente antagonista de Fator de Necrose Tumoral
APs	Artrite Psoriásica
AR	Artrite Reumatoide
ASAS	<i>Assessments Ankylosing Spondylitis International Society</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BSR	Sociedade Britânica de Reumatologia
CASPAR	<i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i>
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
COEP/UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade federal de Minas Gerais
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
DP	Desvio Padrão da Média
EA	Espondilite Anquilosante
EQ-5D	EuroQoL-5D
ESSG	Grupo Europeu de Espondiloartropatias
ETA	Etanercepte
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GPFE	Grupo de Pesquisa em Farmacoeconomia
GRS	Gerência Regional de Saúde
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>
HLA-B27	Antígeno leucocitário Humano subtipo B27
HRQoL	<i>Health-Related Quality of Life</i>

IC	Intervalo de Confiança
INF	Infliximabe
MCID	<i>Minimum Clinically Important Difference</i>
MTX	Metotrexato
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
RENAME	Relação de Medicamentos Essenciais
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SES-MG	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
SPSS	<i>Statistical package for Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor alfa (Fator de necrose tumoral alfa)</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> (Escala Visual Analógica)
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Gasto federal e estadual do SUS com medicamentos de dispensação excepcional	26
Tabela 2	Estratégia de busca nas bases de dados PUBMED, Cochrane e LILACS	32
Tabela 3	Resultados de funcionalidade em estudos observacionais com pacientes de AR	34
Tabela 4	Resultados de funcionalidade em estudos observacionais para pacientes com APs	38
Tabela 5	Resultados de funcionalidade comparada entre doenças reumáticas	40
Tabela 6	Resultados de funcionalidade de acordo com o esquema terapêutico e eventos de falha	42
Tabela 7	Resultados de funcionalidade de acordo com a faixa etária	44
Tabela 8	Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo	51
Tabela 9	Comorbidades apresentadas no início do estudo	52
Tabela 10	Comparação entre os sexos no início do estudo	54
Tabela 11	Variáveis relacionadas com o estado funcional medido pelo HAQ-DI no início do estudo	54
Tabela 12	Correlação (Valor rho de Spearman) entre HAQ-DI, EQ-5D e Instrumentos de atividade das doenças de acordo com grupo de pacientes	55
Tabela 13	Estratégia de troca e motivo	56
Tabela 14	Estratégia de troca de biológicos anteriormente ao estudo	56
Tabela 15	Frequência de eventos adversos após 12 meses de estudo	57
Tabela 16	Comparação entre os esquemas terapêuticos após 12 meses de seguimento	59
Tabela 17	Análise das variáveis basais quanto a relação com a melhora funcional (redução do valor de HAQ-DI) em um ano de acompanhamento dos pacientes.	63

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estratégia de busca dos estudos observacionais	33
Figura 2	Taxa de uso de corticosteroides em algumas comorbidades	53
Figura 3	Evolução dos valores médios de funcionalidade medida pelo HAQ-DI após um ano de acompanhamento dos pacientes.	58
Figura 4	Gráfico de comparação entre os esquemas terapêuticos durante os diferentes períodos de registro	59
Figura 5	Comparação entre os valores de funcionalidade medidos pelo HAQ-DI entre os pacientes que fizeram uso prévio de agentes biológicos e os que não o fizeram.	60
Figura 6	Evolução dos valores de funcionalidade entre pacientes com idade $\leq$ 50 anos e $>$ 50 anos.	61

## LISTA DE ANEXOS

1	Formulário padronizado utilizado na coleta de dados	83
2	Artigo submetido	120

# SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	
RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE ANEXOS	
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	20
2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS DOENÇAS.....	20
2.1.1 ARTRITE REUMATOIDE.....	20
2.1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	21
2.1.3 ARTRITE PSORIÁSICA.....	23
2.2 FARMACOTERAPIA.....	25
2.2.1 HISTÓRICO DE ATENDIMENTO FARMACOTERAPÊUTICO.....	25
2.2.2 ARTRITE REUMATOIDE.....	27
2.2.3 ARTRITE PSORIÁSICA.....	28
2.2.4 ESPONDILITE ANQUILOSANTE.....	29
2.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DAS DOENÇAS, QUALIDADE DE VIDA E FUNCIONALIDADE.....	29
2.4 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	31
2.4.1 BUSCA POR ESTUDOS OBSERVACIONAIS NA LITERATURA.....	31
2.4.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.....	33
2.4.2.1 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM PACIENTES DE AR.....	33
2.4.2.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM PACIENTES DE APs.....	37
2.4.2.3 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE COMPARADA ENTRE DOENÇAS REUMÁTICAS.....	39
2.4.2.4 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA E EVENTOS DE FALHAS.....	41
2.4.2.5 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA.....	43
3 OBJETIVO GERAL.....	45
4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
5 METODOLOGIA.....	46
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	46
5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO E TAMANHO DE AMOSTRA.....	46
5.3 DEFINIÇÃO DE EXPOSIÇÃO.....	46
5.4 FONTE E COLETA DE DADOS.....	46
5.5 DESFECHOS.....	47
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA E TESTE DE HIPÓTESES.....	48
5.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	49
6 RESULTADOS.....	50
6.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NO INÍCIO DO ESTUDO.....	50
6.2 EVENTOS DE FALHA TERAPÊUTICA, TROCA DE AGENTE ANTI-TNF E EVENTOS ADVERSOS.....	55
6.3 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE MEDIDA PELO HAQ-DI.....	57
6.3.1 EVOLUÇÃO DO HAQ-DI PARA A POPULAÇÃO TOTAL.....	57
6.3.2 EVOLUÇÃO DOS VALORES DE HAQ-DI DE ACORDO COM O ESQUEMA TERAPÊUTICO.....	58

6.3.3 COMPARAÇÃO DA MELHORIA FUNCIONAL ENTRE AQUELES PACIENTES QUE FIZERAM USO PRÉVIO DE AGENTE ANTI-TNF E OSQUE NÃO FIZERAM .....	60
6.3.4 COMPARAÇÃO DA MELHORA FUNCIONAL ENTRE PACIENTES COM IDADE ≤ 50 ANOS E > 50 ANOS .....	61
6.4 VALORES BASAIS RELACIONADOS COM MELHORA FUNCIONAL AO FINAL DE 12 SEMANAS DE ESTUDO.....	62
7 DISCUSSÃO.....	64
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	71
9 REFERÊNCIAS .....	72
10 ANEXOS.....	83

## 1. INTRODUÇÃO

As condições reumáticas AR, APs e EA são doenças inflamatórias crônicas que, se não tratadas adequadamente, podem ocasionar deformidade e destruição das articulações, rigidez e limitação funcional, com danos diretos a qualidade de vida do paciente.

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 auto-imune 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, 2013a).

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. 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 (MC LEOD et al, 2007).

AP tem sido definida como uma artrite inflamatória, normalmente soronegativa, associada à psoríase (MOLL & WRIGHT, 1973). 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 da curso da doença (MMCD), os quais atuam diretamente no processo da doença articular (MASSARDO et al, 2009). Especificamente, a introdução dessas novas terapias biológicas modificou a abordagem terapêutica para a AR. O fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma das principais citocinas responsáveis pela resposta inflamatória da AR e medicamentos como o adalimumabe e infliximabe são anticorpos recombinantes monoclonais que se ligam ao TNF- $\alpha$ , neutralizando sua atividade biológica. O etanercepte é uma proteína de fusão que também se liga ao TNF- $\alpha$  e inibe sua ação.

A eficácia e segurança dos anticorpos monoclonais foram demonstradas em ensaios clínicos (LIPSKY et al. 2000; ST CLAIR et al. 2004). Esses medicamentos, desde sua aprovação, têm sido cada vez mais utilizados em pacientes com AR ou outras condições reumáticas, tendo sido introduzidos como opções de escolha nos procedimentos de alto custo do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL 2008; QUEBEC 2010).

O Brasil tem um sistema universal de cuidado à saúde que atendeu, somente no estado de Minas Gerais em 2011, 2967 pacientes com as três doenças reumáticas (SES-MG,2013). Os Medicamentos anti-TNF são fornecidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anteriormente denominado Programa de dispensação de medicamentos excepcionais (CONASS, 2007)), seguindo um protocolo clínico (BRASIL, 2013a) rigoroso quanto à liberação inicial, mas sem contar com um sistema organizado para o acompanhamento dos pacientes em termos de resposta terapêutica, intolerância ou eventos adversos a longo prazo.

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi investigar o impacto do uso dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte e infliximabe na funcionalidade de pacientes com AR, EA e APs, por meio de uma coorte prospectiva conduzida na Gerência Regional de Saúde do município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

A dissertação foi organizada da forma que se segue. Primeiramente, temos a revisão bibliográfica, na qual estão expostas as características gerais das doenças, o histórico de atendimento farmacoterapêutico, os instrumentos para avaliação das

medidas clínicas e os principais resultados de funcionalidade em estudos observacionais. Em seguida temos as justificativas da realização desse estudo, os objetivos principais e específicos e a metodologia, a qual aborda todos os aspectos técnicos de desenvolvimento do estudo, a amostragem, a forma de coleta de dados, a exposição, a análise estatística proposta e os aspectos éticos. Os resultados foram abordados considerando, inicialmente, a linha de base do estudo e realizando comparações entre os tipos de doença reumática e sexo, para as variáveis clínicas e demográficas. Após essa fase inicial, foram analisados os resultados de acompanhamento prospectivo dos pacientes que completaram um ano de seguimento, exibindo os principais desfechos relacionados a funcionalidade. Por fim, temos a discussão dos resultados, as considerações finais e as referências utilizadas na construção dessa dissertação.

## 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% (CENTRO COCHRANE DO BRASIL, 2006). 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 vinte quatro podem ser diagnosticadas com AR. (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2006).

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 reumatoides (nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justarticulares), fator reumatoide 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 (ALETAKHA *et al.*, 2010).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR (BRASIL, 2013a) 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.

### 2.1.2 ESPONDILITE ANQUILOSANTE

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, sacroilíte 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 (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 fáscia plantar) e 6) Sacroilíte (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: sacroiliíte bilateral, graus 2 a 4; sacroiliíte 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 sacroiliíte 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).

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 primeira se manifesta antes dos 16 anos de idade e tem como características artrite e entesopatias periféricas, com evolução tardia caracterizada por lombalgia de ritmo inflamatório. O comprometimento do quadril na criança é maior que no adulto, o que define um mau prognóstico. 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 (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).

### 2.1.3 ARTRITE PSORIÁSICA

APs tem sido definida como uma artrite inflamatória, normalmente soronegativa, associada à psoríase (MOLL & WRIGHT, 1973). Não se sabe ainda a prevalência exata da APs, 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 da APs é multifatorial e envolve questões ambientais, genéticas e imunológicas (MEASE & GOFFE, 2005). O polimorfismo do TNF $\alpha$  tem sido associado à presença de AP 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).

## 2.2 FARMACOTERAPIA

### 2.2.1. HISTÓRICO DE ATENDIMENTO FARMACOTERÁPICO

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 hidroxiquina, cloroquina, sulfassalazina, metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclosporina e tacrolimus (BRASIL, 2013b).

Ainda hoje não se tem PCDT, para EA e APs. 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 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).

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 ao medicamentos do Componente Especializado é garantido mediante pactuação entre as três esferas de governo (BRASIL, 2013c).

O CONASS realizou em 2005 um levantamento junto às Secretarias de Saúde e averiguou substancial aumento no número de usuários atendidos pelo programa, sendo gasto um valor de aproximadamente 1,7 bilhão de reais no fornecimento desses medicamentos (CONASS, 2006). A tabela 1 mostra a distribuição de gastos com o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional ao longo dos anos de 2003, 2004 e 2005.

*Tabela 1:Gasto federal e estadual do SUS com medicamentos de dispensação excepcional*

Ano	Federal (R\$)	Estadual (R\$)	Total (R\$)
2003	523.721.259	527.164.730	1.050.885.889
2004	901.465.174	547.314.282	1.448.779.475
2005	1.206.640.566	718.854.126	1.777.027.600

Fonte: CONASS, 2007

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 2013 (BRASIL, 2013b).

### 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 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 MMCD. A recomendação é de iniciar o tratamento com monoterapia de um MMCD, 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 MMCD. 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 biológico (primeira opção: anti-TNF; abatacepte ou tocilizumabe - à critério do médico) associado a um MMCD, 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 foram alcançados, a recomendação da terceira linha de tratamento é manter o MMCD e trocar o medicamento biológico (outro anti-TNF ou abatacepte 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 MMCD.

A retirada do MMCD 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).

Atualmente, encontra-se vigente o PCDT para artrite reumatoide, o qual foi publicado em 2013 (BRASIL, 2013a). No entanto, esse estudo foi iniciado em 2011, quando ainda era vigente o protocolo clínico de 2006 (BRASIL, 2006).

Comparada ao protocolo de 2006, a estratégia de início de tratamento se manteve em iniciar com um MMCD sintético em monoterapia, sendo que em 2013 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 MMCD, depois associar um corticoide, associar um MMCD e, após, usar um agente anti-TNF. Já no PCDT de 2013, após a primeira falha recomenda-se tanto a substituição do MMCD por outro em monoterapia, quanto a associação do MMCD em uso a um ou dois outros MMCD. Após seis meses sem atingir o objetivo terapêutico, o PDCT 2013 recomenda iniciar uma segunda etapa, com a associação de MMCD a um biológico (primeira escolha: anti-TNF; em caso de contraindicação 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.

### 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 MMCD 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).

#### 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 MMCD 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).

### 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 (ALETAKA & 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)  $\leq 10$  atividade leve; 3)  $\leq 22$  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  $\geq 4$  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 AVALIAÇÃO DA FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.

### 2.4.1 BUSCA POR ESTUDOS OBSERVACIONAIS NA LITERATURA.

Para a realização de revisão de literatura sobre estudos observacionais de efetividade clínica dos tratamentos e funcionalidade dos usuários de agentes anti-TNF  $\alpha$ , foi feita, em dezembro de 2013, uma estratégia de busca em três grandes bases de dados: Pubmed, Cochrane e LILACS. A tabela 2 demonstra a estratégia em cada base de dados, bem como o número total de artigos obtidos, organizados por gerenciador de referências e sem duplicatas.

Tabela 2: Estratégia de busca nas bases de dados PUBMED, Cochrane e LILACS

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos
PUBMED	(monoclonal antibodies OR anti-tnf OR anti tnf OR adalimumab OR etanercept OR infliximab) AND (rheumatic diseases OR rheumatoid arthritis OR ankylosing spondylitis OR psoriatic arthritis) AND (HRQoL OR quality of life OR functionality OR disability OR functional OR HAQ OR health assessment questionnaire) AND (observational study OR cohort OR longitudinal study) Filters: Humans; English; Portuguese; Spanish	276
Biblioteca Cochrane	(MeSH descriptor: [antibodies, onoclonal] explode all trees OR monoclonal antibod* OR anti-TNF or Anti TNF OR etanercept OR adalimumab OR infliximab (variações das palavras foram procuradas)) AND (MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees OR MeSH descriptor: [Arthritis, psoriatic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees OR rheumatic disease* OR rheumatoid arthritis OR psoriatic arthritis OR ankylosing spondylitis) AND (MeSH descriptor: [quality of life] explode all trees OR HRQoL OR quality of life OR functionality OR disability OR HAQ OR Health Assessment Questionnaire) AND (observational stud* OR cohort OR longitudinal stud*)	39
LILACS	monoclonal antibodies OR anticorpo monoclonais OR anti-tnf OR anti tnf OR adalimumab OR adalimumabe OR etanercept OR etamnercepte OR infliximab OR infliximabe [Palavras] and rheumatic diseases OR Doenças reumáticas OR rheumatoid arthritis OR artrite reumatoide OR artrite reumatoidea OR ankylosing spondylitis OR Espondilite anquilosante OR psoriatic arthritis OR artrite psoriásica [Palavras] and HRQoL OR quality of life OR qualidade de vida OR functionality OR funcionalidade OR disability OR functional OR HAQ OR health assessment questionnaire [Palavras]	5
TOTAL		320

Após a identificação inicial, os artigos foram selecionados se atendessem aos temas previamente expostos nos critérios de busca e dois artigos foram identificados manualmente. Ao final, 56 estudos foram selecionados para leitura completa e 34 foram considerados para essa revisão, de acordo com o diagrama abaixo (figura 1).

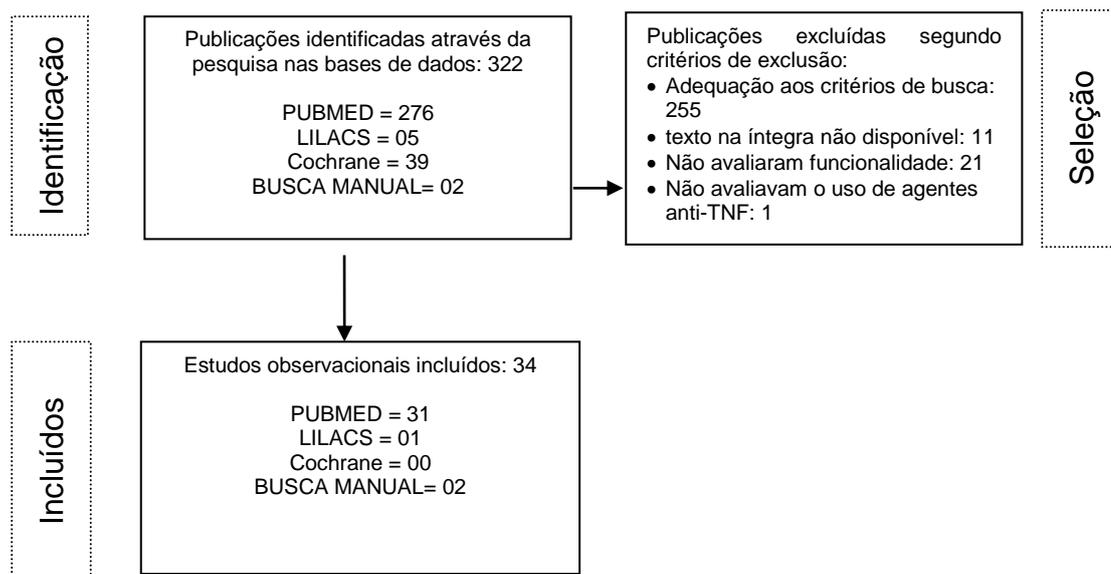


Figura 1: estratégia de busca dos estudos observacionais

## 2.4.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS.

As três condições reumáticas contempladas nesse trabalho estão relacionadas a redução da função física e mental, e associadas a dor e rigidez, sendo, dessa forma, necessário quantificar o impacto dessas doenças na capacidade funcional do indivíduos, bem como o impacto do tratamento com os agentes anti-TNF no curso da doença. Dos 34 estudos selecionados, 30 apresentavam dados de medida de funcionalidade pelo HAQ-DI, ao longo do tempo. Esses estudos serão apresentados de acordo com tipo de doença, grupos de idade e estratégia de troca ou falha terapêutica.

### 2.4.2.1 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE.

Os resultados de funcionalidade em estudos observacionais com pacientes de AR, mostram que o uso de agentes anti-TNF, na maioria das vezes, leva à redução significativa da incapacidade física. A tabela 3 mostra, resumidamente, os principais desfechos em funcionalidade de estudos observacionais realizados com pacientes de AR.

Tabela 3: Resultados de funcionalidade em estudos observacionais com pacientes de AR

Estudo	População	Medida de funcionalidade
Stern et al, 2004	1324 pacientes com AR: 581 recebendo INF $\leq$ 3mg/Kg, média de idade de 63,4 $\pm$ 12,0 anos e 22,9% homens; 743 recebendo INF >3mg/Kg, média de idade de 62,8 $\pm$ 11,4 e 20,1% homens.	-HAQ basal para grupo recebendo INF $\leq$ 3mg/Kg: 1,1 $\pm$ 0,7; -HAQ basal para grupo recebendo INF >3mg/Kg: 1,2 $\pm$ 0,7; -Redução média de 0,28 no valor do HAQ após dois anos.
Genta et al, 2006	66 pacientes com AR; 65% mulheres, média de idade de 60,5 $\pm$ 13 anos, média de duração da doença de 12,5 $\pm$ 8,9 anos. 58% usavam ETA, 39% INF e 3% ADA.	-Valores de HAQ: Basal: 1,35; IC (1,05-1,65); 6 meses: 1,42; 12 meses: 1,18 (p<0,01) em relação ao basal; >20 meses: 1,35; IC (0,95-1,80).
Heiberg et al, 2006	183 pacientes com AR: 84 em uso de ADA, idade média de 56,1 $\pm$ 12,9 anos, média de duração da doença de 13,5 $\pm$ 9,7 anos e 78,6% mulheres; 99 em uso de ADA+MTX, idade média de 52,4 $\pm$ 14,4 anos, média de duração da doença de 11,8 $\pm$ 9,7 anos e 78,8% mulheres.	-mHAQ (modified Health Assessment Questionnaire) basal: ADA: 1,89 $\pm$ 0,57 ADA+MTX: 1,84 $\pm$ 0,45 p=0,52  -Diferença mHAQ mês 3 em relação ao basal: ADA: -0,09 $\pm$ 0,52 (p=0,06) ADA+MTX: -0,27 $\pm$ 0,52  -Diferença mHAQ mês 6 em relação ao basal: ADA: -0,11 $\pm$ 0,53 (p=0,05) ADA+MTX: -0,29 $\pm$ 0,53
Eberhardt et al, 2008	49 pacientes de AR em uso de agentes anti-TNF: 37 mulheres, idade média de 54,9 $\pm$ 12,2 anos e duração média da doença de 15,0 $\pm$ 10,0 anos.	-HAQ no início do estudo: 1,55 $\pm$ 0,57 -HAQ em um ano: 1,13 $\pm$ 0,07 (p<0,001) em relação ao basal. -36 pacientes de AR depois de 1 ano tiveram resposta clínica significativa, com uma redução >0,22 no HAQ.
Lagnocco et al 2008	18 pacientes com AR tratados com ETA: 14 eram mulheres, média de idade de 50,8 (31-69) anos e média de duração da doença era 13,05 (3-31).	HAQ reduziu de 1,38 (1,12-1,87 IIQ) no início da terapia, para 1,03 (0,32-1,12 IIQ) em 1 ano de terapia. (p<0,05)
Bazzani et al, 2009	1010 pacientes de AR: 84% mulheres, média de idade de 55,7 $\pm$ 13,0 anos e duração média de doença de 9,32 $\pm$ 7,26 anos. 23% usavam ETA, 28% ADA e 49% INF.	-HAQ no início da terapia: ETA: 1,23 ADA: 1,20 INF: 1,50 (p<0,05) Total dos pacientes: 1,34  -Redução do HAQ em 6 meses: Total dos pacientes: -0.34  -Redução do HAQ em 2 e 3 anos;

		Total dos pacientes: -0,64
		-Análise longitudinal mostrou melhora significativa com qualquer um dos anti-TNF (p<0,05)
Hyrich et al, 2009	5.555 pacientes com AR em uso de agentes anti-TNF e MMCD foram divididos de acordo com a atividade da doença: 524 pacientes estavam com DAS 28 >3,2-5,1 (300 usavam MMCD e 224 agentes anti-TNF); 5031 pacientes estavam com DAS 28 ≤ 5,1 (344 usavam MMCD e 4687 agentes biológicos). Para pacientes com DAS >3,2-5,1 a porcentagem de mulheres, média de idade em anos e média de duração da doença em anos foi de 76% e 72%, 63 (56-69) e 57 (49-64), 13 (7-21) e 12 (7-21), respectivamente para pacientes em uso de MMCD e agentes biológicos. Para pacientes com DAS ≤5,1 a porcentagem de mulheres, média de idade em anos e média de duração da doença em anos foi de 80% e 77%, 60 (54-69) e 58 (50-65), 11 (5-21) e 11 (6-19), respectivamente para pacientes em uso de MMCD e agentes biológicos.	<p>-HAQ no início da terapia para pacientes com DAS28 &gt; 3,2-5,1: MMCD: 1,43±0,76 Anti-TNF: 1,78±0,61</p> <p>-HAQ no início da terapia para pacientes com DAS28 ≤5,1: MMCD:1,87±0,63 Anti-TNF: 2,05±0,55</p> <p>-HAQ após 12 meses de terapia para pacientes com DAS28 &gt; 3,2-5,1: MMCD: 1,45±0,78 Anti-TNF: 1,51±0,75</p> <p>-HAQ após 12 meses de terapia para pacientes com DAS28 ≤ 5,1: MMCD:1,85±0,63 Anti-TNF: 1,71±0,72</p>
Londoño et al, 2009	31 pacientes com AR em uso de INF: 22 eram mulheres, média de idade de 51±12 anos e média de evolução da doença de 13,2±10,4 anos.	<p>- Medidas de HAQ:</p> <p>Início da terapia: 1,2±0,54 Semana 2: 0,98±0,63 Semana 6: 0,47±0,35 Semana 14: 0,3±0,28 Semana 22: 0,29±0,28 (p&lt;0,002 a partir da semana 6 em relação ao início da terapia)</p>
Delabaye et al, 2010	575 pacientes de AR usando INF iniciaram o estudo: 72,9% eram mulheres, média de idade de 57±13 anos e tempo médio de duração da doença de 10,3±9,4 anos	<p>-HAQ no início do estudo: 56±15,4 Semana 74: 29±21,4 (P&lt;0,0001) OBS: valor do HAQ =HAQx(10/6)</p>
Kievit et al, 2011	1560 pacientes com AR divididos em três grupos de acordo com o agente anti-TNF: 1- 606 pacientes usavam ADA, dos quais 70% eram mulheres, média de idade de 54±12 anos e duração da doença média de 6,1 (2,5-12,7 IIQ) anos; 2- 700 usavam ETA, dos quais 69% eram mulheres, média de idade de 55±15 e média de duração da doença de 5,5 (2,1-12,2 IIQ) anos; 3- 254 usavam INF, dos quais 71% eram mulheres, média de idade de 57±13 e média de duração da doença de 6,2 (2,4-12,3 IIQ) anos. Do total de pacientes, 174 completaram 5 anos de acompanhamento.	<p>-HAQ basal: 1,3±0,7</p> <p>-HAQ para os pacientes que iniciaram a terapia anti-TNF com média de tempo de acompanhamento de 33 a 40 meses: 0,96±0,7</p> <p>-HAQ em 5 anos: 0,88±0,7</p>
Ellegaard et al, 2011	109 pacientes com AR em uso de agentes anti-TNF, predominantemente mulheres (71%), média de idade de 58 (26 a 84) anos e duração média da doença de 10,4 (1 a	<p>-HAQ basal (COM): 1,25±0,59</p> <p>-Redução média no HAQ após 1 ano,</p>

	36,4) anos. Dos 109 pacientes, 78 completaram 1 ano de acompanhamento (COM).	(COM): -0,43±0,47
Soubrier et al, 2011	195 pacientes com AR e tratados com ADA: 1- 65 pacientes do ensaio clínico GUEPARD (80% mulheres, média de idade de 47,9±15,7 anos e duração média dos sintomas de 5,6± 4,6 meses); 2- 130 pacientes do estudo observacional ESPOIR (75,4% mulheres, média de idade de 48,1±11,5 anos e média de duração dos sintomas de 3,2±2,0 meses).	-HAQ basal: GUEPARD: 1,37±0,65 ESPOIR: 1,28±0,67 (p=0,39)  -Redução no HAQ após 12 meses : GUEPARD : -0,94 (-1,15 a -0,72) ESPOIR : -0,68 (-0,81 a -0,55) (p=0,07)  -% de pacientes sem progressão radiográfica e em remissão (HAQ<0,5): GUEPARD: 32,3 ESPOIR: 10,2
Kleinert et al, 2012	3404 pacientes de AR em uso de ADA (77,7% eram mulheres, média de idade de 54,6±12,7 anos e duração da doença média de 11,7±9,2 anos).	-Funcionalidade foi medida pelo <i>Hannover Functional Capacity Questionnaire (FFbH)</i> ;  -FFbH basal: 58,3% ± 23,1%  -FFbH após 3 meses: 65,1% ± 23,5%  -FFbH após 6 meses: 65,7% ± 24,1%

O uso de terapia biológica com agentes anti-TNF promove redução da dificuldade funcional medida pelo HAQ (STERN R & WOLFE F, 2004; GENTA et al, 2006; HEIBERG et al, 2006; EBERHARDT et al, 2008; LAGNOCCO et al, 2008; BAZZANI et al, 2009; HYRICH et al, 2009; LONDOÑO et al, 2009; DELABAYE I & KEYSER F, 2010; KIEVIT et al, 2011; ELLEGAARD et al, 2011; SOUBRIER et al, 2011; KLEINERT et al, 2012). Na maioria dos estudos avaliados, houve melhora clínica relevante (redução > 0,22) da capacidade funcional (STERN R & WOLFE F, 2004; HEIBERG et al, 2006; EBERHARDT et al, 2008; LAGNOCCO et al, 2008; BAZZANI et al, 2009; HYRICH et al, 2009; LONDOÑO et al, 2009; DELABAYE I & KEYSER F, 2010; KIEVIT et al, 2011; ELLEGAARD et al, 2011; SOUBRIER et al, 2011; KLEINERT et al, 2012).

O uso de associação de agente anti-TNF com MTX mostra-se mais efetivo na melhora da capacidade funcional dos indivíduos com AR do que a monoterapia de agentes anti-TNF (HEIBERG et al, 2006).

Pacientes de artrite reumatoide com atividade da doença mais elevada, ou seja, DAS28 >5,1, apresentam pior funcionalidade no início da terapia do que pacientes com atividade da doença moderada (32 ≥DAS28 ≤5,1). Além do mais,

esses pacientes com atividade da doença mais elevada apresentam melhores resultados funcionais em um ano de terapia com agentes anti-TNF que os pacientes com atividade da doença moderada (HYRICH et al, 2009).

A terapia dirigida padronizada mostrou-se mais eficaz do que a terapia praticada na rotina clínica (SOUBRIER et al, 2011). Comparação entre pacientes oriundos de um ensaio clínico e pacientes tratados na rotina clínica, mostrou melhores resultados de dor, fadiga e funcionalidade após 1 ano de tratamento com agentes anti-TNF nos pacientes vindos de ensaio clínico. Maior taxa de remissão também foi encontrada em pacientes sob regime de terapia dirigida.

Pacientes tratados com aumento de dose de infliximabe para quantidade > 5 mg/Kg não obtiveram resultados de funcionalidade melhores que os pacientes tratados em doses convencionais de 5 mg/Kg (STERN R & WOLFE F, 2004).

A funcionalidade é um fator importante de medida da capacidade física do indivíduo e também importante ferramenta associada a resposta ao tratamento com agentes anti-TNF em pacientes de AR. Valores altos de HAQ na linha de base indicam pior funcionalidade dos pacientes ao iniciar a terapia e esse valor elevado está relacionado a pior resposta ao tratamento (KARLSSON et al, 2008; HYRICH et al, 2006; DUREZ et al, 2005).

Fatores clínicos e demográficos dos pacientes podem exercer influência na melhora funcional decorrente do uso de agentes anti-TNF. Fatores como idade avançada, sexo feminino, incapacidade funcional no início do tratamento, alta duração da doença, entre outros, estão associados a uma pior resposta funcional após 6 meses de tratamento (KLEINERT et al, 2012).

#### 2.4.2.2 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE EM PACIENTES COM ARTRITE PSORIÁSICA.

Os resultados de funcionalidade em estudos observacionais para pacientes com APs, mostram melhora da capacidade funcional após terapia com agentes anti-TNF se comparados ao estado funcional inicial dos pacientes. (FELETAR et al, 2004; de VLAM K & LORIES R J U, 2006; HEIBERG et al, 2007; CAMPANILHO-MARQUES et al, 2010; SAAD et al, 2010; GLADMAN et al, 2011) A tabela 4 mostra os principais resultados de funcionalidade em seis estudos observacionais selecionados.

Tabela 4: Resultados de funcionalidade em estudos observacionais para pacientes com APs

Estudo	População	Medida de funcionalidade
Feletar et al, 2004	16 pacientes com APs. 12 eram homens, média de idade de 48,3±11,7 anos e média de duração da doença de 13,8±9,3 anos.	-Não apresenta valor basal de HAQ. -14 semanas: -0,2±0,5 (p=0,38); -30 semanas: +0,3±0,4 (p=0,02); -54 semanas: -0,4±0,4 (p=0,06).
Vlam et al, 2006	20 pacientes com APs refratária: 15 homens, duração média da doença de 10,5±6,3 anos em uso de ETA 25 mg duas 2x/semana.	-HAQ início da terapia: 1,32±0,58 -HAQ semana 6: 0,74±0,72 -HAQ semana 26: 0,61±0,63 (p<0,01) -16 pacientes que alcançaram resposta ACR 20 na semana 26, tiveram valores de HAQ<0,5, indicando resposta clínica significativa.
Heiberg et al, 2007	536 pacientes de APs: 384 em monoterapia de MTX, 49,7 % mulheres, média de idade de 48,9±13,2 anos e 5,8±7,2 anos de média de duração da doença; 147 pacientes em uso de anti-TNF, 40,8 % mulheres, 46±11,1 anos de idade e média de duração da doença de 11,6±9,3 anos. Diferenças significantes foram encontradas na idade (p=0,01) e na duração da doença (p<0,001).	-mHAQ no início da terapia: Anti-TNF: 1,83±0,47 MTX: 1,04±0,45 (p<0,001)  -diferença no mHAQ em 6 meses: Anti-TNF: -0,30±0,5 MTX: -0,16±0,4 (p=0,01)
Campanilho-marques et al, 2010	42 pacientes de APs: 55% eram homens, média de idade de 49,8±10,9 anos e duração da doença média de 10,7±5,6 anos. 18 pacientes utilizavam ETA, 16 INF e 8 ADA.	-HAQ no início da terapia: 1,5±1,0 -HAQ após 37,8±22,8 semanas de acompanhamento: 0,7±0,8 (p=0,0002)
Saad et al, 2010	596 pacientes com APs, dos quais 52,5% eram mulheres, média de idade de 45,7±11,1 anos e média de duração da doença de 12,4±8,7 anos. 333 pacientes estavam usando ETA, 171 INF e 92 ADA.	-HAQ basal: 1,88 (1,38-2,25); -HAQ após 6 meses: 1,25 (0,63-1,88); -HAQ após 1 ano: 1,38 (0,63-2,00);  - HAQ após 1 ano e meio: 1,38 (0,63-2,00).
Gladman et al, 2011	110 pacientes com APs tratados com ETA, dos quais 51% eram mulheres, média de idade de 48,4±10,9 anos e média de duração da doença de 8,9±8,4 anos.	-HAQ basal: 1,50±0,56  -HAQ após 24 semanas: 0,90±0,68 (p<0,0001)  -51%, 62%, 58%, 54% e 56% dos pacientes, alcançaram resposta clínica significativa nas semanas 3, 6, 12, 18 e 24, respectivamente.  -14% dos pacientes obtiveram valor de HAQ=0 na semana 24.

Pacientes com APs refratária apresentaram resultados de melhora funcional significativa após 26 semanas de tratamento com etanercepte 25 mg/2x semana (de VLAM K & LORIES R J U, 2006). Desses pacientes, 80% obtiveram resposta clínica significativa (ACR 20) e redução >0,5 no HAQ, confirmando uma melhora funcional significativa. Normalmente, ocorrem melhoras funcionais significativas a cada período. Em estudo observacional com pacientes em terapia com etanercepte, 51%, 62%, 58%, 54% e 56% dos pacientes, alcançaram resposta clínica significativa nas semanas 3, 6, 12, 18 e 24, respectivamente (GLADMAN et al, 2011). Ao final de 24 semanas de terapia, a maioria dos pacientes geralmente obtém uma resposta funcional significativa podendo, inclusive, ficar ausente de acometimento funcional (HAQ=0) (GLADMAN et al, 2011; de VLAM K & LORIES R J U, 2006)

Pacientes de APs em uso de monoterapia de metotrexato apresentam melhor estado funcional no início da terapia, que pacientes tratados com agentes anti-TNF, o que evidencia que pacientes que recebem indicação de agentes biológicos tem maior comprometimento funcional (HEIBERG et al, 2007). Após seis meses de tratamento, os pacientes tratados com agentes anti-TNF alcançaram maior melhora funcional que os pacientes em uso de monoterapia de metotrexato.

#### 2.4.2.3 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE COMPARADA ENTRE DOENÇAS REUMÁTICAS.

O uso de terapia com agentes anti-TNF por indivíduos com as condições reumáticas artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica, reduz significativamente a dificuldade funcional (HEIBERG et al, 2005; PICCHIANTI-DIAMANTI, 2010; SABER et al, 2010). A tabela 5, a seguir, exhibe os principais resultados de funcionalidade de três estudos observacionais selecionados.

Tabela 5: Resultados de funcionalidade comparada entre doenças reumáticas

Estudo	População	Medida de funcionalidade
Heiberg et al, 2005	327 pacientes de AR e 71 de EA. Dos 327 pacientes de AR, 27,8% usavam monoterapia de ETA, 25,7% ETA+MTX, 6,1% monoterapia de INF e 40,4% INF+MTX. Dos 71 pacientes de EA, 8,7% usavam monoterapia de ETA, 4,2% ETA+MTX, 33,8% monoterapia de INF e 53,5% INF+MTX. 74% dos pacientes eram do sexo feminino em AR e 13,8% em EA ( $p < 0,001$ ). Média de idade era $52,3 \pm 12,8$ anos e $43,1 \pm 9,9$ anos, respectivamente para AR e EA. Média de duração da doença de $11,3 \pm 9,5$ anos e $14,9 \pm 10,1$ anos, respectivamente para AR e EA.	-mHAQ basal: AR: $1,93 \pm 0,55$ ( $p < 0,01$ ) EA: $1,71 \pm 0,45$  -Redução mHAQ mês 3: AR: $-0,27 \pm 0,43$ ( $p = 0,01$ ) EA: $-0,44 \pm 0,42$  -Redução mHAQ mês 6: AR: $-0,26 \pm 0,47$ ( $p = 0,15$ ) EA: $-0,36 \pm 0,46$
Picchianti-Diamanti et al, 2010	40 pacientes com AR (30 eram mulheres, média de idade de $52,9 \pm 14,2$ e duração média da doença de $8,8 \pm 7,3$ anos), 20 pacientes com AR recente [ARr] (15 eram mulheres, média de idade de $53 \pm 10,9$ anos e média de duração da doença de $1,3 \pm 10,9$ anos) e 20 pacientes de APs recente [APsr] (12 eram mulheres, média de idade de $49,3 \pm 14,5$ anos e média de duração da doença de $1,7 \pm 0,4$ anos)	-HAQ basal: AR: $1,43 \pm 0,7$ ARr: $1,16 \pm 0,6$ APsr: $1,09 \pm 0,6$  -HAQ após dois anos: AR: $1,02 \pm 0,5$ ARr: $0,74 \pm 0,3$ APsr: $0,56 \pm 0,3$
Saber et al 2010	473 pacientes em uso de agente anti-TNF; 152 pacientes com APs, dos quais 52,3% eram mulheres, média de idade de 45 (15 a 77) anos e média de duração da doença de 8 (0,1 a 45) anos; 321 pacientes com AR, dos quais 70,9% eram mulheres, média de idade de 56 (17 a 85) anos e duração média da doença de 10 (0,1 a 42) anos.	-HAQ basal: $0,91 \pm 0,05$ ;  -HAQ após 3 meses: $0,625 \pm 0,08$ ;  -HAQ após 6 meses: $0,470 \pm 0,06$ ;  -HAQ após 12 meses: $0,470 \pm 0,06$ .

Indivíduos com artrite reumatoide apresentam, geralmente, pior estado funcional que os indivíduos com artrite psoriásica e espondilite anquilosante, antes do início da terapia com agentes biológicos. (HEIBERG et al, 2005; PICCHIANTI-DIAMANTI, 2010; SABER et al, 2010)

Normalmente, os pacientes com artrite reumatoide apresentam média de idade mais avançada e maior tempo de duração da doença que os pacientes de artrite psoriásica e os de espondilite anquilosante, sendo esses fatores, por si mesmos, responsáveis por parte do acometimento funcional (HEIBERG et al, 2005; PICCHIANTI-DIAMANTI, 2010; SABER et al, 2010).

#### 2.4.2.4 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE DE ACORDO COM A ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA E EVENTOS DE FALHAS.

Indivíduos com artrite reumatoide que iniciaram a terapia com agentes anti-TNF e permaneceram nela por um ano, sem interrupções, apresentam melhores resultados de funcionalidade que indivíduos que permaneceram por um tempo e depois descontinuaram, e que os que nunca utilizaram terapia anti-TNF (HYRICH et al, 2008; KATZ et al, 2009). Em indivíduos que realizaram troca de agente anti-TNF precocemente, os resultados de funcionalidade após um ano de tratamento foram melhores que os indivíduos que realizaram a troca tardiamente (HYRICH et al, 2008).

Maior melhora funcional é obtida por indivíduos expostos pela primeira vez a agentes anti-TNF se comparados a pacientes que já foram expostos previamente ou aos que obtiveram falhas terapêuticas primárias e secundárias (BENNET et al, 2005; BLOM et al, 2011). Indivíduos que já utilizaram até dois agentes anti-TNF sem sucesso terapêutico, apresentam piores resultados de funcionalidade em três e seis meses de terapia com um terceiro anti-TNF se comparados a indivíduos que também usaram dois anti-TNF sem sucesso, porém usam como terceira escolha um agente anti-CD20, rituximabe (BLOM et al, 2011).

Resultados de funcionalidade em estudos observacionais com diferentes esquemas terapêuticos e falhas são mostrados na tabela 6.

Tabela 6: Resultados de funcionalidade de acordo com o esquema terapêutico e eventos de falha

Estudo	População	Medida de funcionalidade
Bennet et al, 2005	70 pacientes com AR, 87% mulheres, média de idade de 54 (19-77) anos.	<p>-HAQ para a população total:                      Basal: 2,07                      Semana 4: 1,75                      Semana 8: 1,89                      Semana 16: 2,02                      Semana 24: 1,43                      Semana 52: 1,69                      Semana &gt;52: 1,73</p> <p>-Melhora clínica significativa (HAQ reduzindo &gt;0,22), foi observado em 66% dos pacientes.</p> <p>-Redução de HAQ para grupos de exposição prévia à anti-TNF:                      Virgem: -0,31 (p&lt;0,001)                      Exposição prévia: -0,31 (p=0,01)                      Falha primária: -0,22 (p=0,073)                      Falha secundária: -0,26 (p=0,062)</p>
Hyrich et al, 2008	868 pacientes com AR em uso de anti-TNF divididos em quatro grupos: 148 pararam a terapia inicial ( <i>stoppers</i> ) de anti-TNF, dos quais 81% eram mulheres e tinham idade média e duração da doença média de 61 e 12 anos, respectivamente; 389 permaneceram na terapia inicial ( <i>stayers</i> ), dos quais 81% eram mulheres e tinham idade média e duração média da doença de 58 e 12 anos, respectivamente; 331 trocaram de terapia anti-TNF ( <i>all switchers</i> ), dos quais 79% eram mulheres e tinham idade média e duração média da doença de 58 e 11 anos, respectivamente; 147 trocaram precocemente de agente anti-TNF ( <i>early switchers</i> ), dos quais 79% eram mulheres e tinham idade média e duração média da doença de 57 e 12 anos, respectivamente.	<p>-HAQ no início da terapia:  <i>Stoppers</i>: 2,21±0,48  <i>Stayers</i>: 2,08±0,54  <i>All switchers</i>: 2,15±0,48  <i>Early switcher</i>: 2,10±0,52</p> <p>-Diferença ajustada no HAQ em 12 meses:  <i>Stoppers</i>: ref.  <i>Stayers</i>: -0,12 (-0,23; -0,02)  <i>All switchers</i>: -0,15 (-0,26; -0,05)  <i>Early switcher</i>: -0,18 (-0,31; -0,06)</p> <p>-22% dos pacientes que pararam, 31% dos que permaneceram, 36% dos que trocaram e 42% dos que trocaram precocemente, obtiveram uma melhora clínica significativa com redução &gt;0,22 no HAQ.</p>
Katz et al, 2009	289 pacientes com AR: 84% eram mulheres, média de idade de 61,2±12,2 anos e média de duração da doença de 20,7±9,4 anos. 183 não usavam biológicos (NU), 42 começaram a terapia com agentes anti-TNF e depois descontinuaram (DE) e 64 fizeram uso contínuo de agentes anti-TNF (CO) em 2 anos.	<p>-HAQ no início do estudo:                      NU: 0,90±0,68                      DE: 1,21±0,60                      CO: 1,12±0,72                      (p=0,001 para ambos DE e CO em relação a NU)</p> <p>-HAQ após 1 ano:                      NU: 0,92±0,68                      DE: 1,15±0,62                      CO: 1,16±0,72                      (p=0,02 para CO em relação a NU)</p>

		-HAQ após dois anos: NU: 0,92±0,67 DE: 1,18±0,60 CO: 1,20±0,73 (p=0,005 para CO em relação a NU)
Blom et al, 2011	154 pacientes com AR divididos em dois grupos: 1- 64 pacientes, que já haviam falhado previamente a dois agentes anti-TNF, usavam um terceiro agente anti-TNF (72% mulheres, média de idade de 53,3±12,9 anos e média de duração da doença de 8,9 (9,2 IIQ) anos; 2- 90 pacientes, que também já haviam falhado a dois agentes anti-TNF, usavam rituximabe [RTX] (73% eram mulheres, média de idade de 56,6±12,2 anos e média de duração da doença de 10,9 (13,7 IIQ) anos.	-HAQ no início da terapia: 3º anti-TNF: 1,51±0,64 RTX: 1,52±0,78  - mudança no HAQ após 3 meses: 3º anti-TNF: -0,17±0,47 (p=0,07) RTX:-0,23±0,63 (p=0,009)  -Mudança no HAQ após 6 meses: 3º anti-TNF: +0,09±0,46 (p=0,309) RTX:-0,17±0,58 (p=0,053) Obs: Valores p em relação ao basal.

#### 2.4.2.5 RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA.

Melhoras em funcionalidade acontecem tanto em pacientes mais idosos, quanto nos não idosos, a diferença é a extensão dessa melhora. A evolução longitudinal mostrou que os pacientes idosos respondem tardiamente, porém atingem índices similares aos mais jovens (GENEVAY et al, 2007; FILIPPINI et al, 2009).

O HAQ diminui em ambos os grupos após o início da terapia. Entretanto, em seis meses, o efeito de redução foi significativamente menor em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens (-0,07±0,02 vs -0,09±0,01), esses resultados também foram confirmados em 1 ano de acompanhamento (-0,08±0,02 vs -0,12±0,02) e em 2 anos (-0,02±0,03 vs -0,10±0,02). Uma análise exploratória do HAQ mostrou ausência de efeito dos anti TNF na funcionalidade em 74 pacientes com idade superior a 75 anos (GENEVAY et al, 2007).

Taxa de interrupção da terapia, medidas globais de efetividade e tolerância e evolução da atividade da doença após início de terapia com agente anti-TNF foram similares em pacientes idosos e pacientes mais jovens. No entanto, foi observado que a evolução do HAQ diferiu, sendo mais favorável aos pacientes mais jovens (GENEVAY et al, 2007).

A tabela 7 a seguir mostra os principais resultados de funcionalidade em estudos observacionais comparando pacientes idosos e mais jovens.

*Tabela 7: Resultados de funcionalidade de acordo com a faixa etária*

Estudo	População	Medida de funcionalidade
Genevay et al, 2007	1571 pacientes com AR: 344 (80 INF, 144 ETA, 120 ADA) com idade $\geq$ 65 anos (ERA) e 1227 (339 INF, 144 ETA e 120 ADA) com idade $<$ 65 anos (YRA).	-HAQ no início da terapia: ERA: $1,40 \pm 0,68$ ( $p < 0,001$ ) YRA: $1,23 \pm 0,71$
		-Redução do HAQ em 6 meses: ERA: $-0,07 \pm 0,02$ YRA: $-0,09 \pm 0,01$
		-Redução do HAQ em 1 ano: ERA: $-0,08 \pm 0,02$ YRA: $-0,12 \pm 0,02$
		-Redução do HAQ em 2 anos: ERA: $-0,02 \pm 0,03$ YRA: $-0,10 \pm 0,02$
		-74 pacientes com idade $>$ 75 anos, não obtiveram resposta funcional: HAQ reduziu 0,01 em seis meses e aumentou 0,03 e 0,2 em 1 e 2 anos, respectivamente.
Filippini et al, 2010	1114 pacientes com AR em uso de anti-TNF divididos em 2 grupos: 1- 803 pacientes de idade entre 16 e 65 anos, dos quais 81,7% eram mulheres e a média de duração da doença foi de $8,8 \pm 7$ anos; 2- 311 pacientes de idade $>$ 65 anos, dos quais 85,9% eram mulheres e a média de duração da doença foi de $10,9 \pm 7,8$ anos.	-HAQ basal: $\leq 65$ : $1,4 \pm 0,6$ $> 65$ : $1,6 \pm 0,6$  -redução média no HAQ após 3 anos: $\leq 65$ : $-0,5$ $> 65$ : $-0,73$ ( $p < 0,05$ em relação ao valor basal e entre as faixas de idade).

### 3. OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto do uso dos anticorpos monoclonais adalimumabde, etanercepte e infliximabe na capacidade funcional de pacientes com AR, AP e EA em uma coorte prospectiva, desenvolvida na GRS do município de Belo Horizonte, Minas Gerais.

### 4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sócio demográficas e de funcionalidade dos pacientes;
- Avaliar a capacidade funcional utilizando o instrumento *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) em três momentos considerando o esquema terapêutico;
- Investigar a associação entre funcionalidade e as características sócio demográficas, índices de atividade da doença, tipo e tempo de doença.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO

Coorte prospectiva e aberta de pacientes portadores de AR, AP e EA. Os pacientes estavam em tratamento com os agentes anti-TNF  $\alpha$  infliximabe, etanercepte e adalimumabe, 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 março de 2014.

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

### 5.3 DEFINIÇÃO DE EXPOSIÇÃO

Para todas as três condições reumáticas de interesse, dois regimes de tratamento foram comparados: (1) anti-TNF (adalimumabe, infliximabe, etanercepte) + DMARD; (2) agente anti-TNF 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.

### 5.4 FONTE E COLETA DE DADOS

Para o seguimento dos pacientes, foi utilizado formulário padronizado elaborado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (GPFE) 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. Na 1ª dispensação, os pacientes foram convidados a participar do estudo, devendo neste momento assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. A coleta de dados foi realizada até março de 2013, para garantir que todos os pacientes novos conseguissem completar as três visitas.

## 5.5 DESFECHOS

Avaliar a capacidade funcional dos pacientes por meio do instrumento HAQ, comparando suas medidas em três momentos, segundo o tipo de medicamento utilizado. Além disso, propõe-se investigar a associação entre capacidade funcional e características sociodemográficas, índices de atividade da doença, qualidade de vida, tipo e tempo de doença.

Para avaliação da capacidade funcional foi utilizado o HAQ (*Health Assessment Questionary*), 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).

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 (The EuroQoL Group, 1990; LUBECK, 2004).

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, HARROLD 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).

## 5.6 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. Teste de normalidade (Teste de Kolmogorov-Smirnov), foi realizado para verificar a presença de distribuição Gaussiana. 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, para as variáveis com distribuição normal. Para as demais variáveis foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Na análise estratificada por sexo utilizou-se o teste t de student para as variáveis contínuas e teste qui-quadrado de Pearson para as categóricas, quando essas variáveis apresentavam distribuição normal. Para as demais variáveis, foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A evolução das medidas de funcionalidade avaliadas pelo HAQ-DI foi avaliada entre os esquemas terapêuticos, por faixa etária e também para a população geral. Para tanto foi utilizado o teste de Wilcoxon e o teste t-pareado.

Para avaliar a associação entre variáveis selecionadas e a funcionalidade dos pacientes no início do tratamento, foi desenvolvido um modelo de regressão linear múltipla, utilizando-se o método de deleção de variáveis (*Backward stepwise method*), até a obtenção do modelo final. Adotou-se o HAQ-DI como variável resposta e como variáveis independentes sexo, idade, estado civil, raça, tempo de doença, e EQ-5D.

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

Ao final de um ano de acompanhamento foi desenvolvido um modelo de regressão linear múltipla para avaliar o quanto as variáveis basais sexo, idade, raça, estado civil, tipo de doença reumática, tempo de duração da doença, EQ-5D e HAQ-DI são capazes de prever melhora de resposta funcional ao final de 12 meses. Um nível de significância de 5% foi adotado. As análises foram realizadas no software SPSS 19 para Windows, IBM, Chicago, Illinois.

## 5.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa foi aprovado 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.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DEMOGRÁFICAS NO INÍCIO DO ESTUDO

Até março de 2013, 334 pacientes que receberam primeira dispensação de agentes anti-TNF no SUS e aceitaram participar das entrevistas foram incluídos no estudo. A população consistiu de 218 (65,3 %) pacientes com artrite reumatoide, 69 (20,7 %) com espondilite anquilosante e 47 (14,0 %) com artrite psoriásica.

Na tabela 8 são mostradas as características demográficas, clínicas e de uso de medicamentos no momento da primeira dispensação. Houve predominância de pacientes do sexo feminino (71,9 %), 161 pacientes eram brancos (48,2 %), a média de idade (DP) foi de 49,94 (13,15) anos e o tempo médio (DP) de duração da doença de 9,50 (8,41) anos. Os pacientes de AR eram compostos, em sua maioria, por mulheres, pessoas que se declararam brancas, com maior média de idade e maior tempo médio de duração da doença, com diferenças significativas se comparados aos demais pacientes ( $p < 0,05$ ).

Cento e vinte e sete (38,0 %) pacientes tinham nível escolar de segundo grau. Nos níveis primário, fundamental e médio, a AR apresentou maior percentual de pacientes se comparada à APs e EA, com diferença significativa. A maioria dos participantes utilizou o ADA (73,1%), enquanto 22,8 % ETA e 4,2 % utilizaram INF. A proporção de pacientes de APs em uso de INF foi maior que nas outras duas doenças ( $p=0,000$ ). Com relação ao uso de ADA e ETA, não houve diferença significativa entre as três doenças reumáticas. Cento e trinta e seis (40,7 %) participantes usavam, concomitantemente, MTX, 216 qualquer MMCD, 218 (65,3 %) corticosteroides e 112 (35,0%) AINEs. Diferença significativa quanto ao uso concomitante de medicamentos foi encontrada entre as doenças, sendo que pacientes de AR utilizaram mais MTX ( $p= 0,006$ ), MMCD ( $p= 0,000$ ), corticosteroides ( $p= 0,000$ ) e AINEs ( $p= 0,019$ ) que as demais doenças. Quanto ao uso prévio de medicação, 292 (87,4 %) e 46 (13,8 %) dos pacientes utilizaram, respectivamente, MMCD e agentes anti-TNF. Diferença significativa quanto ao uso prévio de MMCD foi encontrada entre as doenças,

sendo a AR reumatoide a de maior frequência. Sessenta e sete (20,1 %) pacientes utilizaram anti-TNF associados a mais de um MMCD, sendo a AR a condição em que esse uso aconteceu com maior frequência (p= 0,000).

O índice BASDAI apresentou valor de  $5,01 \pm 2,31$  para APs e de  $5,02 \pm 2,36$  para EA, indicando alta atividade da doença nos pacientes ao iniciarem o tratamento. O CDAI apresentou valor de  $30,28 \pm 16,59$  para AR e  $26,17 \pm 15,08$  para APs, também evidenciando atividade alta das doenças, sem diferença estatisticamente significativa entre elas (p=0,120).

Tabela 8: Características clínicas e demográficas dos pacientes no início do estudo

Característica	Geral (334)	AR (218)	APs (47)	EA (69)	valor p
Idade, média $\pm$ SD anos	49,94 $\pm$ 13,15	52 $\pm$ 13,36	51,8 $\pm$ 10,62	42,16 $\pm$ 11,12	0,000
Mulheres (%)	240 (71,9)	193 (88,5)	25 (53,2)	22 (32,0)	0,000
Branco (%)	161 (48,2)	100 (46,0)	29 (61,7)	32 (46,4)	0,011
Duração da doença, média $\pm$ SD anos	9,50 $\pm$ 8,41	10,18 $\pm$ 8,03	8,53 $\pm$ 7,48	8,00 $\pm$ 9,89	0,001
Casados (%)	186 (55,7)	120 (55,0)	23 (48,9)	43 (62,3)	0,039
<b>Escolaridade</b>					0,034
Primário (%)	40 (12,0)	31 (14,2)	6 (12,8)	3 (4,3)	
Fundamental (%)	57 (17,1)	42 (19,3)	7 (14,9)	8 (11,6)	
Médio (%)	127 (38,0)	87 (39,9)	13 (27,7)	27 (39,1)	
Superior (%)	103 (30,8)	54 (24,8)	19 (40,4)	30 (43,5)	
Não informou (%)	7 (2,1)	4 (1,8)	2 (4,3)	1 (1,40)	
<b>Medicação atual</b>					
Adalimumabe (%)	244 (73,1)	161 (73,9)	30 (63,8)	53 (76,8)	0,273
Etanercepte (%)	76 (22,8)	54 (24,8)	10 (21,3)	12 (17,4)	0,429
Infliximabe (%)	14 (4,2)	3 (1,4)	7 (14,9)	4 (5,8)	0,000
Metotrexato (%)	136 (40,7)	101 (46,3)	18 (38,3)	17 (24,6)	0,006
Corticosteroide (%)	218 (65,3)	178 (81,6)	13 (27,6)	27 (39,1)	0,000
AINEs (%)	117 (35,0)	84 (38,5)	8 (17,0)	25 (36,2)	0,019
MMCD (%)	216 (64,7)	172 (79,0)	22 (46,8)	22 (32,0)	0,000
MMCD prévio (%)	292 (87,4)	214 (98,2)	36 (76,6)	42 (60,9)	0,000
Anti-TNF prévio (%)	46 (13,8)	27 (12,4)	11 (23,4)	8 (11,6)	0,116
Anti-TNF associado a mais de 1 MMCD (%)	67 (20,1)	63 (28,9)	2 (4,3)	2 (2,9)	0,000
<b>Medidas Clínicas</b>					
BASDAI, média $\pm$ SD	5,02 $\pm$ 2,33	#	5,01 $\pm$ 2,31	5,02 $\pm$ 2,36	0,985
CDAI, média $\pm$ SD	29,55 $\pm$ 16,38	30,28 $\pm$ 16,59	26,17 $\pm$ 15,08	*	0,120
HAQ-DI, média $\pm$ SD	1,35 $\pm$ 0,68	1,45 $\pm$ 0,67	1,20 $\pm$ 0,67	1,11 $\pm$ 0,66	0,000
EQ-5D, média $\pm$ SD	0,60 $\pm$ 0,18	0,59 $\pm$ 0,18	0,63 $\pm$ 0,17	0,62 $\pm$ 0,19	0,201

# BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) foi aplicado somente para APs e EA; \*CDAI (Clinical Disease Activity Index) foi aplicado somente para AR e APs; AINEs (Antiinflamatório não esteroidal); HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); EQ-5D (EuroQol-five dimensions); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença).

A funcionalidade medida pelo HAQ-DI teve um escore médio (DP) de 1,35 (0,68) para o total dos participantes no início do tratamento. A AR obteve o valor médio (SD) de HAQ-DI mais elevado 1,45 (0,67) e a EA o mais baixo 1,11 (0,66), com diferença significativa entre as três doenças ( $p=0,003$ ). O valor médio (DP) de EQ-5D para a coorte inteira foi de 0,60 (0,18) e sem diferença estatisticamente significativa entre as três doenças ( $p=0,201$ ).

A tabela 9 exibe as comorbidades apresentadas pelos pacientes no início do estudo. As principais comorbidades encontradas foram hipertensão arterial sistêmica (36,5 %), depressão (19,8 %), dislipidemia (16,5 %), osteoporose (13,2 %), diabetes (10,5 %), obesidade (5,4 %), doença pulmonar obstrutiva crônica (2,7 %) e úlcera gástrica (2,7 %).

*Tabela 9: Comorbidades apresentadas no início do estudo*

Comorbidade	Frequência (%)
Hipertensão	122 (36,5)
Depressão	66 (19,8)
Dislipidemia	55 (16,5)
Osteoporose	44 (13,2)
Diabetes	35 (10,5)
Obesidade	18 (5,4)
DPOC	9 (2,7)
Úlcera gástrica	9 (2,7)
Neoplasia	5 (1,5)
Infarto do miocárdio	4 (1,2)
Doença cerebrovascular	4 (1,2)
Doença vascular periférica	4 (1,2)
Insuficiência Renal	3 (0,9)
Doença do fígado e cirrose	2 (0,6)
Doença diverticular intestinal	2 (0,6)
Insuficiência coronariana	2 (0,6)
Demência	1 (0,3)
Hemiplegia	2 (0,3)
Insuficiência cardíaca	3 (0,3)

DPOC (Doença pulmonar obstrutiva crônica)

Algumas comorbidades, como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e osteoporose podem ter suas patologias exacerbadas devido ao uso contínuo de corticosteroides (GOODMAN & GILMAN, 2010). A figura 2 exibe as porcentagem de pacientes com essas comorbidades em uso contínuo de corticosteroides.

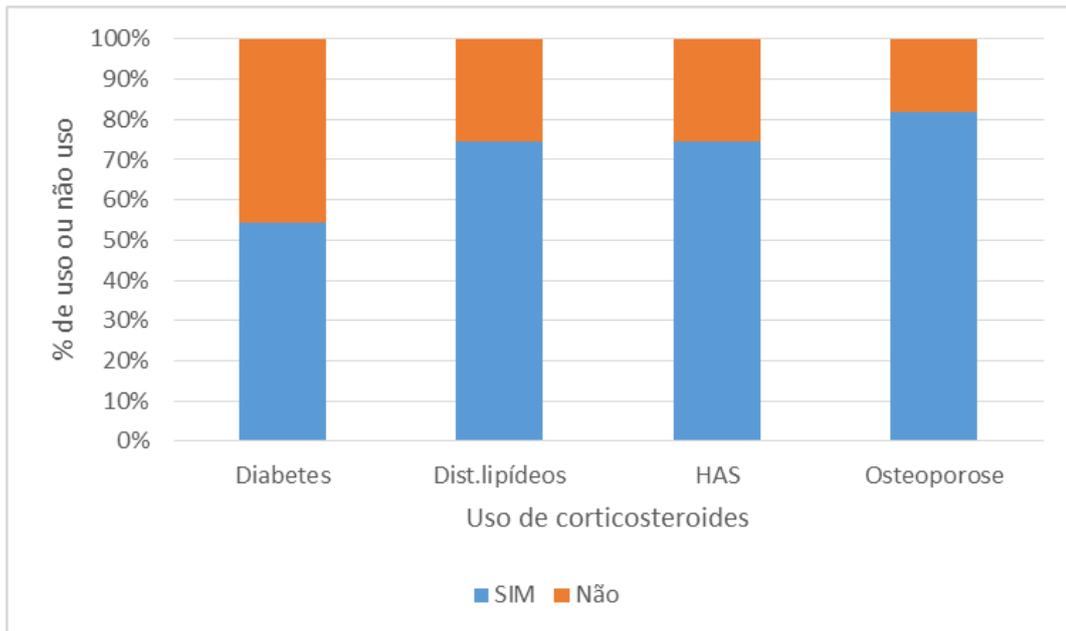


Figura 2: Taxa de uso de corticosteroides em algumas comorbidades.

Na tabela 10 é possível ver a comparação das variáveis da linha de base entre sexos. As mulheres apresentavam idade mais avançada ( $p=0,001$ ), atividade da doença medida pelo CDAI mais elevada ( $p=0,010$ ) e pior funcionalidade ( $p=0,000$ ). Quanto ao uso de medicamentos, as mulheres apresentaram maior frequência de uso de ADA ( $p=0,040$ ), metotrexato ( $0,014$ ) e corticosteroides ( $p=0,000$ ) se comparadas aos homens. Os homens utilizaram mais INF ( $0,004$ ) e MMCD ( $p=0,000$ ), se comparados às mulheres.

Tabela 10: Comparação entre os sexos no início do estudo

Variável	Mulheres n= 240	Homens n=94	P
	Média ± DP ou %	Média ± DP ou %	
Idade,anos	51,48 ± 12,84	46,01 ± 13,19	0,001
Duração da doença, anos	9,85 ± 8,17	8,6 ± 8,96	0,026
CDAI*	30,75 ± 16,52	23,96 ± 14,62	0,010
BASDAI**	5,12 ± 2,42	4,94 ± 2,28	0,694
HAQ-DI,	1,47 ± 0,65	1,04 ± 0,65	0,000
EQ-5D	0,59 ± 0,18	0,63 ± 0,19	0,071
Uso de adalimumabe	183 (76,2)	61 (65,0)	0,040
Uso de etanercepte	52 (21,7)	24 (25,5)	0,470
Uso de infliximabe	5 (2,1)	9 (9,6)	0,004
Uso de metotrexato	107 (44,6)	29 (31,0)	0,014
uso de corticoide	178 (72,2)	40 (42,6)	0,000
Uso de AINEs	89 (37,1)	28 (29,8)	0,251
Uso de MMCD	65 (27,1)	53 (56,4)	0,000

\*Para CDAI (Clinical Disease Activity Index) somente 218 mulheres e 47 homens foram avaliados; \*\*Para BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) somente 47 mulheres e 69 homens foram avaliados; HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); EQ-5D (EuroQol-five dimensions); AINEs (antiinflamatórios não esteroidal); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença).

Tabela 11: Variáveis relacionadas com o estado funcional medido pelo HAQ-DI no início do estudo

Variável basal	n	Média±DP	Univariada		Multivariada	
			p	Coeficiente β	p	95 % IC
<b>Sexo</b>						
Mulher	240	1,47±0,65	0,000	Ref.	0,000	[-0,475 ; -0,219]
Homem	94	1,04±0,65		-0,347		
<b>Estado civil</b>						
Casado <sup>§</sup>	194	1,39±0,66	0,184	Ref.	0,023	[-0,249 ; -0,019]
Outros	140	1,29±0,71		-0,134		
<b>EQ-5D</b>						
< 0,60	188	1,70±0,51	0,000	Ref.	0,000	[-0,879 ; -0,650]
≥ 0,60	146	0,90±0,60		-0,765		
<b>Idade, anos</b>						
< 50	160	1,27±0,64	0,033	Ref.	0,023	[0,019 ; 0,247]
≥ 50	174	1,42±0,70		0,133		
<b>Raça</b>						
Branca	161	1,25±0,70	0,011	Ref.	0,070	[-0,09 ; 0,218]
outras	173	1,44±0,65		0,105		
<b>Tempo de doença, anos</b>						
≤10 anos	218	1,32±0,68	0,249	Ref.	0,456	[-0,073 ; 0,163]
>10 anos	116	1,41±0,68		0,045		

<sup>§</sup> Estados civis que caracterizam relações conjugais (casado e amasiado/amigado) foram unidos

A tabela 11 mostra os modelos de análise univariada e multivariada dos fatores associados a uma pior resposta funcional medida pelo HAQ-DI no início do estudo. De acordo com o modelo de regressão multivariada ser do sexo feminino, casado, com valor de estado de saúde geral avaliado pelo EQ-5D < 0,6 e ter idade superior a 50 anos são fatores estatisticamente relacionados com uma pior resposta funcional de acordo com a medida do HAQ-DI.

Na tabela 12 estão relacionados os valores dos coeficientes de correlação de Spearman entre os valores de HAQ-DI e as medidas de atividade das doenças e qualidade de vida. Para os três grupos de pacientes avaliados houve correlação estatisticamente significativa entre os valores de HAQ-DI e as medidas de atividade das doenças e de qualidade de vida ( $p < 0,001$ ).

*Tabela 12: Correlação (Valor rho de Spearman) entre HAQ-DI, EQ-5D e Instrumentos de atividade das doenças de acordo com grupo de pacientes.*

Grupo de Pacientes	BASDAI	CDAI	EQ-5D	p	
AR	*	0,651	-0,711	P<0,001	
APs	HAQ-DI	0,625	0,654	-0,631	P<0,001
EA		0,626	**	-0,709	P<0,001

\*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) Não foi aplicado para para pacientes de AR; \*\*CDAI (Clinical Disease Activity Index) não foi aplicado para pacientes de EA.

## 6.2. EVENTOS DE FALHA TERAPÊUTICA, TROCA DE AGENTE ANTI-TNF E EVENTOS ADVERSOS

Após o início do acompanhamento dos pacientes foram registradas as trocas de agente biológico em seis e doze meses. Essas trocas foram motivadas por falha terapêutica e por eventos adversos. A tabela 13 apresenta os eventos e motivos de troca de agente anti-TNF. Ocorreram, ao todo, 14 eventos de troca de agente anti-TNF.

Tabela 13: Estratégia de troca e motivo

Motivo da troca	6 meses	12 meses
Falha terapêutica (%)	6 (2,6)	2 (1,4)
Eventos adversos (%)	2 (0,9)	4 (2,9)

Trocas de medicamentos biológicos também ocorreram anteriormente ao estudo naqueles pacientes que fizeram uso prévio. No total, ocorreram 33 eventos de troca em pacientes que usaram um biológico prévio (60,6 % por falha terapêutica e 39,4 % por eventos adversos). Em pacientes que usaram 2 biológicos prévios foram registrados 6 eventos de troca, todos devido a falhas terapêuticas (Tabela 14).

Tabela 14: Estratégia de troca de biológicos anteriormente ao estudo

nº biológicos prévios	Motivo de troca	
	Falha terapêutica (%)	Eventos adversos (%)
1	20 (60,6)	13 (39,4)
2	6 (100,0)	0
Total	17 (46,0)	13 (35)

Dos cento e trinta e oito pacientes que concluíram o estudo (atingiram um ano de acompanhamento com formulário padrão preenchido de forma consistente), 99 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. Ao final de 12 meses de acompanhamento somente um paciente relatou a ocorrência de neoplasia. A tabela 15 a seguir apresenta os dados de frequência da ocorrência de eventos adversos após 1 ano de estudo.

*Tabela 15: Frequência de eventos adversos após 12 meses de estudo*

Evento Adverso	Frequência (%)
Cefaleia	31 (22,5)
Reação no local de aplicação	26 (18,8)
Gripe	23 (16,7)
Náusea	22 (15,9)
Prurido	19 (13,8)
Hipertensão	18 (13,0)
Alopecia	17 (12,3)
Infecção trato respiratório superior	15 (10,9)
Astenia	14 (10,1)
Infecção urinária	14 (10,1)
Rash cutâneo	12 (8,7)
Febre	8 (5,8)
Enxaqueca	6 (4,3)
Urticária	6 (4,3)
Infecção fúngica	5 (3,6)
Rinite alérgica	4 (2,9)
Diarreia	3 (2,2)
Dor lombar	3 (2,2)
Neoplasia	1 (0,7)

### 6.3. RESULTADOS DE FUNCIONALIDADE MEDIDA PELO HAQ-DI

#### 6.3.1. EVOLUÇÃO DO HAQ-DI PARA A POPULAÇÃO TOTAL

Resultados de funcionalidade comparada foram obtidos para 138 pacientes que concluíram o estudo. Nos seis primeiros meses, o valor de HAQ-DI sofreu uma redução média de  $0,25 \pm 0,59$ , nos seis meses seguintes reduziu em média  $0,26 \pm 0,39$ . No período de um ano de acompanhamento o valor de HAQ-DI reduziu em média  $0,51 \pm 0,55$ , sendo que valores de redução  $\geq 0,22$  são considerados redução clínica significativa (LUBECK, 2004 APUD. WELLS et al, 1993 e REDELMEIER & LORIG, 1993). Ao final do estudo 97 (70,3 %) pacientes obtiveram reduções  $\geq 0,22$  no valor do HAQ-DI final, se comparado ao valor da linha de base. A figura 3 a seguir apresenta os valores médios de HAQ-DI no início do estudo e após seis meses e um ano.

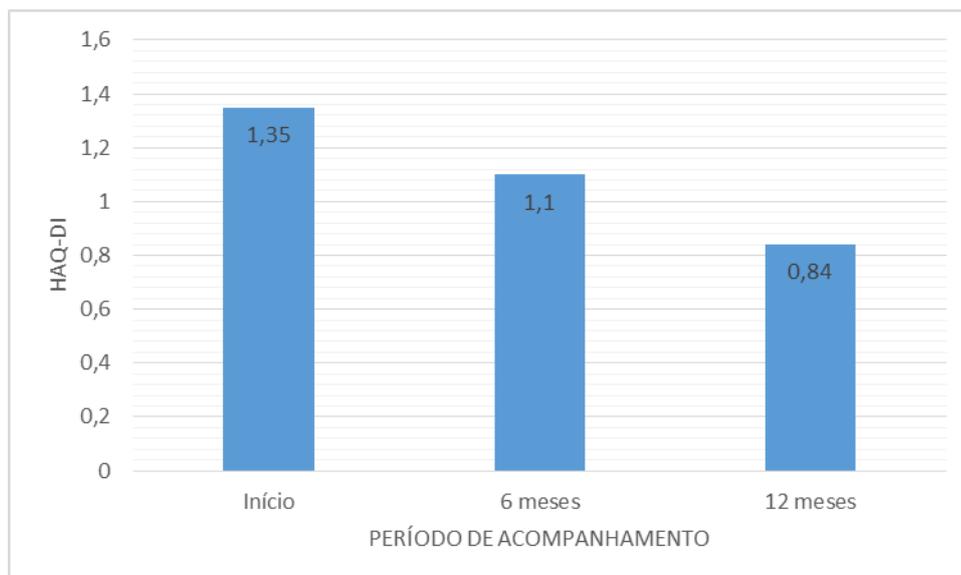


Figura 3: Evolução dos valores médios de funcionalidade medida pelo HAQ-DI após um ano de acompanhamento dos pacientes.

Ao final dos 12 meses de estudo, 27 (19,6 %) pacientes atingiram um valor final de HAQ-DI = 0, indicando ausência de comprometimento funcional nesses pacientes. Também, 70 (50,7 %) pacientes alcançaram a remissão da doença, ou seja, obtiveram redução  $\geq 0,5$  no valor de HAQ-DI após 12 meses.

### 6.3.2. EVOLUÇÃO DOS VALORES DE HAQ-DI DE ACORDO COM O ESQUEMA TERAPÊUTICO

Os esquemas terapêuticos analisados nesse estudo consideram o efeito da monoterapia de agentes anti-TNF (ADA, ETA e INF) e a associação de agente anti-TNF com MMCD. A associação de agente anti-TNF com MMCD foi dividida em duas situações: 1) pacientes que usam agente anti-TNF com MMCD concomitante por no máximo 6 meses e; 2) pacientes que usam a associação durante todo o período do estudo.

Dos 138 pacientes que finalizaram o estudo, 33 (23,9 %) usaram a associação de agente anti-TNF com MMCD por no máximo seis meses; 74 (53,6 %) usaram a associação de agente anti-TNF com MMCD durante todo o período do estudo e; 31 (22,5 %) usaram monoterapia de agente anti-TNF.

A tabela 16 a seguir mostra os valores médios de redução no HAQ-DI, de acordo com o esquema terapêutico preconizado.

Tabela 16: Comparação entre os esquemas terapêuticos após 12 meses de seguimento

Esquemas terapêuticos	Média de melhora no HAQ-DI durante 12 meses	Comparadores	Diferença média	Erro padrão	Valor p
0 anti-TNF+MMCD por no máximo 6 meses	-0,4508	1	0,053	0,115	0,892
		2	0,138	0,138	0,578
1 anti-TNF+MMCD durante os 12 meses	-0,5034	0	-0,053	0,115	0,892
		2	0,085	0,118	0,750
2 Monoterapia de agente anti-TNF durante os 12 meses	-0,5887	0	-0,138	0,138	0,578
		1	-0,085	0,118	0,750

Agente anti-TNF (Agente anti Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$ ); MMCD (Medicamento Modificador do Curso da Doença).

A maior redução no valor de HAQ-DI, ou seja, a maior melhora de capacidade funcional foi observada no grupo de pacientes que utilizou monoterapia de agente anti-TNF durante todo o período de estudo, seguidos pelos que utilizaram a associação de agente anti-TNF com MMCD, também por todo período do estudo. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa na redução do valor de HAQ-DI entre os três esquemas terapêuticos. Pela figura 4 é possível ter uma melhor visualização dos efeitos de melhora funcional.

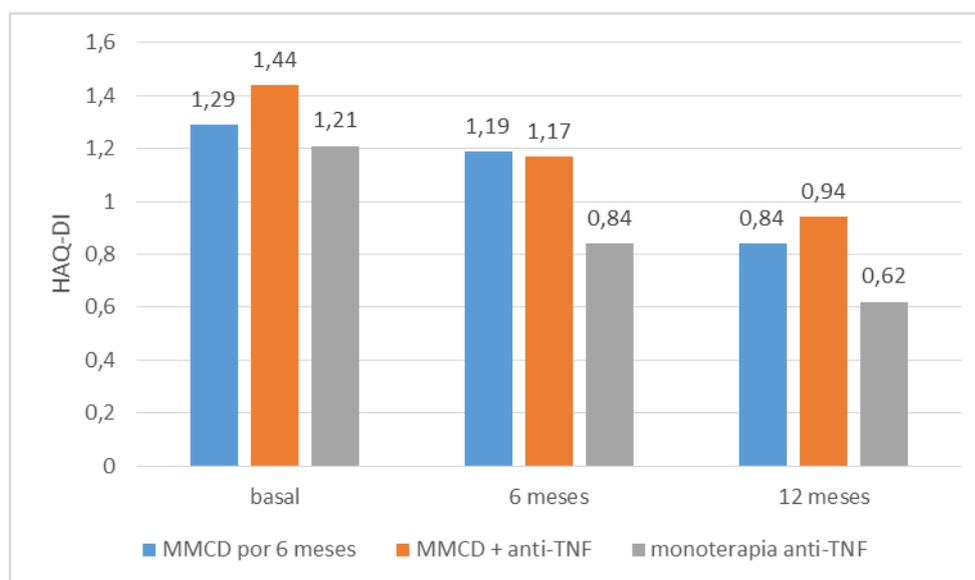


Figura 4: Gráfico de comparação entre os esquemas terapêuticos durante os diferentes períodos de registro

### 6.3.3. COMPARAÇÃO DA MELHORA FUNCIONAL ENTRE PACIENTES QUE FIZERAM USO PRÉVIO DE AGENTE ANTI-TNF E OS QUE NÃO FIZERAM.

Dos 138 pacientes que completaram os 12 meses de acompanhamento, 25 (18,1 %) tinham utilizado algum medicamento biológico no período anterior ao estudo. Em nenhum momento de avaliação houve diferença significativa nos valores de funcionalidade medidos pelo HAQ-DI entre o grupo de pacientes que utilizou biológico prévio e o que não utilizou ( $p=0,383$ ;  $0,168$ ;  $0,198$ , respectivamente no início do estudo e após 6 e 12 meses), apesar dos valores de HAQ-DI para o grupo que utilizou previamente biológicos serem ligeiramente maiores que os dos pacientes que não utilizaram. A figura 5 a seguir mostra os valores de HAQ-DI para os dois grupos de acordo com o período de estudo.

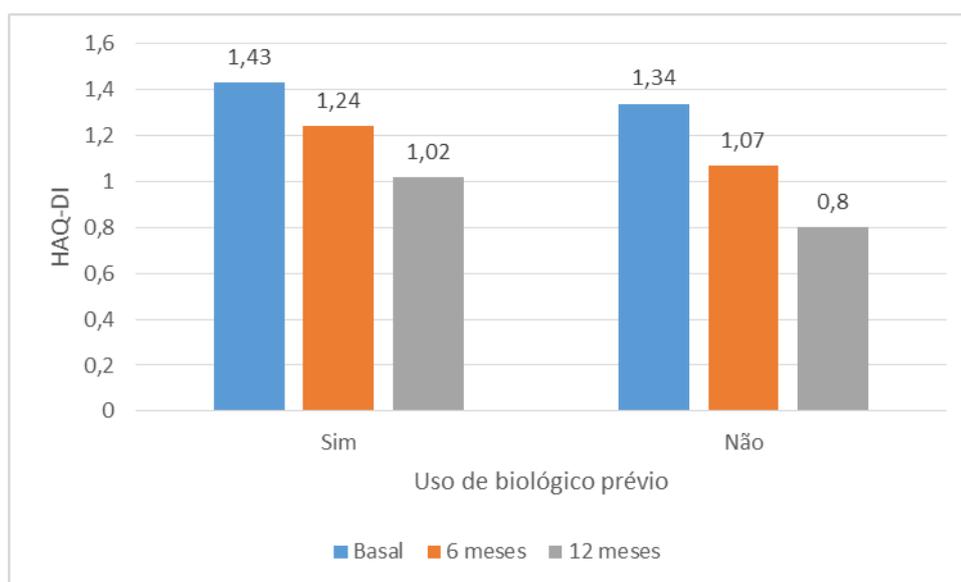


Figura 5: Comparação entre os valores de funcionalidade medidos pelo HAQ-DI entre os pacientes que fizeram uso prévio de agentes biológicos e os que não o fizeram.

No entanto, em análise pareada é possível perceber que reduções significativas no HAQ-DI aconteceram para o grupo que não utilizou biológico prévio, independente do momento de avaliação ( $p=0,000$  após 6 e 12 meses de estudo). Já no grupo que utilizou previamente medicamentos biológicos, não houve redução significativa após seis meses de estudo ( $p=0,123$  após seis meses;  $p=0,014$  após 12 meses).

#### 6.3.4. COMPARAÇÃO DA MELHORA FUNCIONAL ENTRE PACIENTES COM IDADE $\leq 50$ ANOS E $> 50$ ANOS.

Para analisar o impacto da idade na capacidade funcional foi realizada uma divisão em dois estratos etários, de acordo com a média e a mediana de idade para a população geral ( $49,94 \pm 13,15$ ;  $51,00$ , respectivamente para média  $\pm$  DP e mediana): 1) pacientes com idade  $\leq 50$  anos e 2) pacientes com idade  $> 50$  anos. Dessa forma pode-se garantir uma maior uniformidade dos grupos e consistência das análises. Ao final dos 12 meses de estudo 63 (45,7 %) pacientes tinham idade igual ou inferior a 50 anos e 75 (54,3 %) tinham idade superior a 50 anos. Apesar dos valores de HAQ-DI serem ligeiramente maiores no grupo de pacientes mais velhos, em qualquer período de avaliação, não houve diferença significativa entre os grupos ( $p= 0,099$ ;  $0,525$ ;  $0,441$ , respectivamente no início e após 6 e 12 meses). Dentro de cada grupo houve redução significativa em todos os momentos de avaliação, tanto para o grupo mais jovem ( $p= 0,004$ ;  $0,000$ , respectivamente após 6 e 12 meses), quanto para o mais velho ( $p=0,001$ ;  $0,000$ , respectivamente após 6 e 12 meses). A figura 6 mostra a evolução dos valores de HAQ-DI de acordo com a faixa etária.

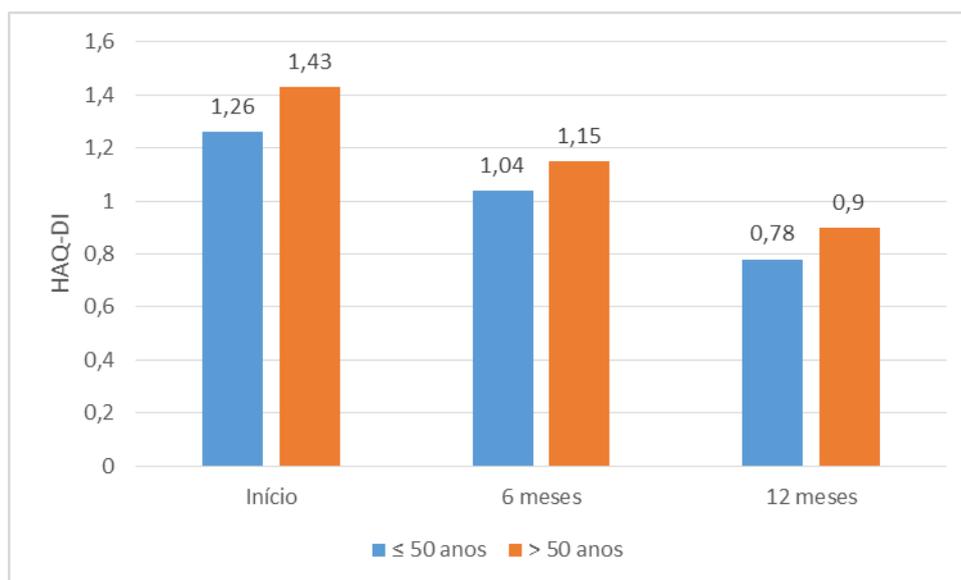


Figura 6: Evolução dos valores de funcionalidade entre pacientes com idade  $\leq 50$  anos e  $> 50$  anos.

#### 6.4. VARIÁVEIS BASAIS RELACIONADAS COM MELHORA FUNCIONAL AO FINAL DE 12 MESES DE ESTUDO

Ao final de um ano de acompanhamento foram desenvolvidos modelos de avaliação univariada e de regressão linear múltipla para avaliar o quanto as variáveis basais sexo, idade, raça, estado civil, tipo de doença reumática, tempo de duração da doença, EQ-5D e HAQ-DI são capazes de prever melhor resposta funcional ao final de 12 meses. Em análise univariada inicial, apenas as variáveis basais EQ-5D e HAQ-DI estavam relacionadas a melhora da capacidade funcional após um ano. Dessa forma, pacientes que ao entrar no estudo tiveram melhor resposta funcional pelo HAQ-DI e pior qualidade de vida pelo EQ-5D, apresentaram melhorias significantes de funcionalidade após um ano de acompanhamento. Ao realizar o modelo de regressão linear multivariada o resultado foi mantido considerando apenas as duas variáveis com significância estatística na análise univariada ou mesmo considerando todas as anteriormente testadas (Tabela 17).

Tabela 17: Análise das variáveis basais quanto a relação com a melhora funcional (redução do valor de HAQ-DI) em um ano de acompanhamento dos pacientes.

Variável basal	n	Média ± DP	Univariada		Multivariada	
			p	Coefficiente β	p	95 % IC
Sexo						
Mulher	101	-0,48±0,56	0,337			
Homem	37	-0,58±0,51				
Estado civil						
Casado <sup>§</sup>	82	-0,51±0,53	0,985			
Outros	56	-0,51±0,58				
EQ-5D						
< 0,60	78	-0,59±0,58	0,029	Ref.	0,000	[-0,610 ; -0,285]
≥ 0,60	60	-0,39±0,48		-0,448		
Idade, anos						
< 50	63	-0,48±0,50	0,588			
≥ 50	75	-0,53±0,59				
Raça						
Branca	67	-0,49±0,56	0,748			
outras	71	-0,52±0,54				
Tempo de doença, anos						
≤10	97	-0,54±0,54	0,306			
>10	41	-0,43±0,57				
Doença						
AR	93	-0,46±0,54	1,000*			
APs	19	-0,56±0,44	1,000**			
EA	26	-0,65±0,63	0,330 <sup>‡</sup>			
HAQ-DI (basal)						
≤1,35	75	-0,74±0,52	0,000	Ref.	0,000	[-0,824 ; -0,500]
>1,35	63	-0,24±0,44		-0,662		

EQ-5D (EuroQoL-5 dimensions); AR (artrite reumatoide); APs (Artrite Psoriásica); HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire); <sup>§</sup> Estados civis que caracterizam relações conjugais (casado e amasiado/amigado) foram unidos; <sup>‡</sup>AR em relação a APs; \*AR em relação a EA; \*\* APs em relação a EA

## 7. DISCUSSÃO

Esse trabalho consistiu de um estudo observacional, longitudinal, prospectivo, desenvolvido no SUS, na cidade de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Os pacientes portadores de artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica, atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) eram em sua maioria mulheres, brancos e com idade média de aproximadamente 50 anos. A duração média da doença foi de 9,5 anos. A maioria dos participantes do estudo utilizava, como agente anti-TNF, o adalimumabe. Grande parte fazia uso, concomitante de metotrexato, corticosteroides, AINEs e outras drogas modificadoras do curso da doença. No início do estudo, os pacientes apresentavam altos índices de atividade das doenças e resultados de funcionalidade que os caracterizam como tendo dificuldade moderada a intensa e qualidade de vida intermediária.

Os dados sobre o perfil dos participantes vão ao encontro de um estudo de implementação de uma base de registro do uso de biológicos no Brasil (BioBaDaBRASIL) (TITTON et al, 2011), que mostrou predominância de pacientes com AR e do sexo feminino e duração média de doença de  $10 \pm 8,2$  anos. De certa forma, a predominância de pacientes de artrite reumatoide pode ser explicada pela ausência no Brasil de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, que auxiliem no diagnóstico e tratamento de pacientes com EA e APs. A média de duração da doença semelhante entre esse estudo e o BiobadaBrasil demonstra que há uma tendência na população brasileira quanto ao tempo médio de inicialização da terapia com medicação biológica. Outro estudo Brasileiro (SOARES et al, 2012) realizado com pacientes de AR em 2012, apesar de demonstrar resultados de média de idade e predominância de mulheres semelhantes a esse estudo, apresentou média de duração da doença mais elevada (15,12 anos), o que evidencia que pacientes de AR apresentam elevada duração da doença. Dados de um estudo observacional sobre registro de pacientes com AR realizado em 2008 na Suécia (KARLSSON et al, 2008) demonstraram, também, características de linha de base semelhantes, com pacientes com idade média de 56 anos e 82% dos participantes do sexo feminino, porém o tempo médio de duração da doença, também foi superior,  $14 \pm 10$  anos. Valores médios superiores de duração da doença podem ser resultado da

exigência de maior atividade da doença como condição para o fornecimento inicial dos agentes biológicos, visto que maior evolução dos parâmetros clínicos das doenças é alcançada em maior tempo na presença dos sintomas. Dois estudos observacionais que consideraram a introdução de terapia biológica em pacientes com atividade da doença medida pelo DAS-28 (Disease Activity Score in 28 Joints) > 5,1, um realizado na Lombardia (FILIPPINI et al, 2010) em 2010 e outro no Reino Unido em 2008 (HYRICH et al, 2008), mostraram valores médios de duração da doença superior ao encontrado no nosso estudo, o qual segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para AR do Ministério da Saúde Brasileiro, que considera como parâmetro inicial de atividade da doença DAS 28 > 3,2.

Os valores clínicos de BASDAI e CDAI revelaram atividade alta da doença no momento do primeiro uso de agente anti-TNF, o que condiz com a indicação de utilização dos medicamentos biológicos. Pacientes apresentaram valores médios de HAQ-DI de moderado a alto. Resultados similares de funcionalidade e atividade da doença pelo BASDAI foram encontrados em estudo descritivo realizado com população com espondiloartrites do Egito (TAYEL et al, 2012), o qual demonstrou valores de BASDAI > 4 e valor de HAQ na faixa de 1-2, mostrando que no início do tratamento esses pacientes tinham comprometimento funcional entre moderado e alto e alta atividade da doença pelo BASDAI.

Os pacientes, na linha de base do nosso estudo, apresentaram valores intermediários de qualidade de vida medida pelo EQ-5D. Dois estudos, um realizado na Coreia do Sul em 2008 (CHOI et al, 2008) e outro realizado na Holanda em 2011 a partir de pacientes do registro DREAM (KIEVIT et al, 2011), utilizando o mesmo instrumento, mostraram resultados semelhantes quando avaliados no início do tratamento, 0,5 (SD 0,2) e 0,56 (SD 0,3), respectivamente.

Os resultados revelaram que 27,6 % dos pacientes de APs faziam uso de corticosteroides no momento de entrada na coorte, o que é motivo de preocupação. O uso crônico de corticoide sistêmico não é indicado, uma vez que pode levar a um efeito rebote na pele piorando a psoríase e, conseqüentemente, a capacidade funcional do indivíduo. Uma revisão sistemática avaliando terapias para acometimento periférico em APs mostrou que não houve avaliação do uso de corticosteroides por pacientes de APs em ensaios clínicos randomizados. Além disso, especialistas opinam que os corticosteroides sistêmicos são

contraindicados no tratamento da psoríase e devem ser indicados apenas em circunstâncias especiais e não para uso crônico. (SORIANO ER & Mc HUGH NJ, 2006 APUD GRIFFITHS, 1997 e PIPITONE et al, 2003).

Considerando as comorbidades apresentadas pelos pacientes no início do estudo, podemos perceber que existe uma grande porcentagem dos pacientes acometidos por diabetes (54,3%), hipertensão (74,6%), dislipidemia (74,5%) e osteoporose (82%), que realizam uso crônico de corticosteroides. Os corticosteroides atuam em diversas unidades fisiológicas e alteram o metabolismo de lipídeos, carboidratos, absorção e retenção de sódio e potássio e metabolismo ósseo. Dessa forma pode haver exacerbação do efeito hiperglicêmico no diabetes, aumento do colesterol total, retenção de sódio e aumento de depuração de água livre aumentando a pressão arterial bem como redução da densidade óssea (GOODMAN & GILMAN, 2010). Todas essas alterações associadas às comorbidades podem levar a piora da capacidade funcional do indivíduo.

Comparando os grupos de pacientes de acordo com as doenças reumáticas, observa-se diferenças entre sexo, idade e capacidade funcional que podem estar relacionadas à maior presença de mulheres no grupo de pacientes de AR e de homens no grupo de EA. Com relação ao sexo e idade, dados de um estudo norueguês (HEIBERG et al, 2008) que avaliou a taxa de permanência ao tratamento com agentes anti-TNF em pacientes com AR, APs e EA mostraram que o grupo com AR era mais velho que o grupo com APs e EA. Ademais, maior porcentagem de mulheres era encontrada no grupo AR e de homens no grupo EA, sendo que os homens tinham melhor condição funcional e eram mais jovens. Esses resultados são similares aos encontrados em nosso estudo.

Ao início do tratamento, a pior funcionalidade apresentava-se associada ao sexo feminino, estado civil casado, baixa qualidade de vida e idade superior a 50 anos. Achados semelhantes foram encontrados numa coorte observacional em 2013, no Reino Unido, na qual a pior funcionalidade foi encontrada para mulheres, idade avançada no diagnóstico, grande duração de sintomas, hábito de fumar e histórico de tratamento (TILLET et al, 2013). A avaliação da funcionalidade faz-se necessária por ser um fator impactante no absenteísmo ao trabalho. Estudo realizado na Alemanha (KRUGER et al, 2012), observou que pacientes com número elevado de faltas ao trabalho devido à doença, no ano anterior, apresentavam um pior prognóstico.

Foi observada correlação entre funcionalidade com índices de atividade da doença e qualidade de vida. Correlação positiva foi obtida entre o HAQ-DI e os índices de atividade das doenças (BASDAI e CDAI) e negativa entre HAQ-DI e EQ-5D. Elevados valores de BASDAI e CDAI caracterizam alta atividade das doenças, e, coerentemente, foram associados com pior resposta funcional. E pacientes com pior resposta funcional apresentaram pior qualidade de vida. Um estudo observacional italiano (PICCHIANTI-DIAMANTI et al, 2010), que avaliou a qualidade de vida utilizando o questionário SF-36 em pacientes de AR e APs, também verificou correlação positiva e significativa entre funcionalidade medida pelo HAQ e atividade da doença pelo DAS em 44 articulações.

Eventos de troca de medicamentos ocorreram anteriormente ao estudo e após seis e doze meses de avaliação. Ao todo foram 39 eventos de troca anteriormente ao estudo e 14 durante os 12 meses de acompanhamento. Eventos de troca são passíveis de ocorrer devido a falhas terapêuticas e, também devido a eventos adversos. Um estudo para avaliar o uso de adalimumabe no Reino Unido em 2005 (BENNET et al, 2005) mostrou que, no período anterior ao estudo, 27 %, 45 % e 21 % dos eventos de troca, se deviam, respectivamente, à falha primária, secundária e eventos adversos. Esses números vão ao encontro dos nossos resultados, com 24,3 %, 46 % e 35 % dos eventos de troca de agente biológicos, previamente ao estudo, relacionados, respectivamente, à falha primária, secundária e eventos adversos. Já um estudo brasileiro, que avaliou a troca de medicamentos biológicos (SOARES et al, 2012), mostrou que 24,3%, 35,2 % e 40,5 % dos pacientes trocaram seu primeiro biológico por falha primária, falha secundária e eventos adversos, respectivamente.

A funcionalidade avaliada pelo HAQ-DI obteve melhoras em todos os períodos de avaliação, com número considerável de pacientes alcançando melhora clínica significativa. Levando em conta o valor de redução considerado como melhora significativa ( $> 0,22$ ), constatamos que a redução média do valor do HAQ-DI em nosso estudo foi superior ao dobro desse valor ( $0,51 \pm 0,55$ ). De acordo com alguns estudos de avaliação de pacientes com AR, podemos perceber que redução, maior que o valor de melhora significativa, ocorre com frequência. Em um estudo de 2004 realizado em centros de reumatologia no

Texas (EUA) (STERN R & WOLFE F, 2004), houve redução média de 0,28 no valor final do HAQ-DI após 2 anos de acompanhamento. Outro estudo, também com pacientes de AR, realizado em 2008 em Roma (LAGNOCCO et al, 2008), obteve redução média de 0,35 no valor do HAQ-DI após um ano de observação. Em estudo de avaliação por ultrassonografia, realizado em 2011 na Dinamarca (ELLEGAARD et al, 2011), os pacientes de AR obtiveram redução média de 0,43 no valor do HAQ-DI durante um ano de tratamento.

Em pacientes de APs e EA também ocorrem, com frequência, reduções maiores que a diferença clínica significativa. Um estudo realizado com pacientes de APs em 2004 no Canadá (FELETAR et al, 2004), evidenciou redução média de valor do HAQ-DI de 0,40 em cinco anos de estudo. Outro estudo, também com pacientes de APs no Canadá, realizado em 2011 (GLADMAN et al, 2011), evidenciou melhora significativa após 24 semanas, com 16 pacientes obtendo valor final de HAQ-DI=0, ou seja, sem dificuldade funcional. Ao final do nosso estudo, 27 pacientes (19,6%) obtiveram valor de HAQ-DI=0. Estudo observacional realizado com pacientes de EA e AR na Noruega em 2005 (HEIBERG et al, 2005), evidenciou que, pacientes de EA obtiveram redução média de 0,36 no valor do HAQ-DI, sendo essa redução significativamente maior que a obtida por pacientes de AR. Apesar de nossos resultados de linha de base evidenciarem um pior estado funcional entre os pacientes com AR, a análise ao término do acompanhamento não mostrou diferença significativa na redução do valor de HAQ-DI entre as doenças. Constatou-se uma melhora funcional significativa em todas as três condições reumáticas avaliadas.

A resposta funcional medida pela redução do HAQ-DI em um ano de terapia não mostrou diferenças significativas entre os três esquemas terapêuticos avaliados. A maior melhora funcional foi encontrada no grupo de pacientes que usou a monoterapia de agente anti-TNF durante um ano e a menor no grupo que utilizou a associação de agente anti-TNF com MMCD por no máximo 6 meses. Nossos resultados diferem de algumas publicações que obtiveram como resultados maior redução de HAQ-DI em pacientes que utilizaram a associação de agente anti-TNF + MMCD. Um estudo realizado na Noruega em 2006 (HEIBERG et al, 2006), mostrou que a melhora foi consistentemente maior no

grupo ADA+MTX que no grupo que utilizou monoterapia nos meses 3 e 6, e foi significativa para PCR (proteína C reativa), contagem articular, mHAQ (HAQ modificado), avaliação global pelo médico, quatro dimensões do SF-36 e SF-6D. Um ensaio clínico multicêntrico, o estudo PREMIER, realizado em 2006 (BREEDVELD et al, 2006) evidenciou que a terapia de associação foi superior a ambas monoterapias de metotrexato ou de adalimumabe em todos os resultados avaliados. Uma possível explicação para essa divergência encontrada no nosso estudo está relacionada a uma limitação. Uma parte dos pacientes entrevistados nesse estudo recebeu agentes anti-TNF diretamente dos laboratórios fabricantes antes da primeira entrevista. Dessa forma, o uso precoce dos agentes anti-TNF pode ter influenciado na ausência de diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Outra possível explicação é que, de acordo com o PCDT da AR, pacientes em uso de agentes biológicos associados a MMCD apresentam maior atividade da doença, que pacientes em uso de monoterapia de biológico. Dessa forma é esperado que pacientes que usaram a monoterapia de agentes anti-TNF apresentassem melhora funcional superior aos que usaram a combinação.

Pacientes que fizeram uso prévio de medicamento biológico não apresentaram diferenças significativas na resposta funcional na linha de base, nem após seis e doze meses de estudo, se comparados aos pacientes que não utilizaram. Entretanto é possível perceber que, em qualquer momento de avaliação, os pacientes que fizeram uso prévio de biológico apresentam valores médios de HAQ-DI superiores aos do grupo de pacientes que não utilizaram biológico prévio. Além do mais, o grupo que utilizou biológico prévio, não apresentou melhora significativa após seis meses de tratamento, enquanto o grupo de pacientes que não utilizou apresentou melhoras significantes em todos os períodos. Dois estudos observacionais, um realizado na Holanda em 2011 (BLOM et al, 2011) e outro no Reino Unido (BENNET et al, 2005) em 2005 evidenciaram resultados semelhantes aos nossos, mostrando que maior melhora funcional é obtida por indivíduos expostos pela primeira vez a agentes anti-TNF se comparados a pacientes que já foram expostos previamente ou aos que experimentaram falhas terapêuticas.

Pacientes com idade superior a 50 anos não apresentaram diferenças significativas nos valores de HAQ-DI se comparados a pacientes mais jovens, em qualquer período de avaliação. Ambos os grupos de pacientes apresentaram melhoras significantes de funcionalidade ao final de um ano de estudo. Resultado semelhante foi obtido em dois estudos que avaliaram a resposta funcional em indivíduos jovens e idosos. Segundo esses estudos, melhoras em funcionalidade acontecem tanto em pacientes mais idosos, quanto nos mais jovens, a diferença é a extensão dessa melhora (GENEVAY et al, 2007; FILIPPINI et al, 2009). A evolução longitudinal dos resultados de HAQ-DI mostrou que os pacientes idosos respondem tardiamente, porém atingem índices similares aos mais jovens.

Uma análise da relação entre as variáveis de linha de base e a melhora na capacidade funcional ao final de um ano de estudo, mostrou que apenas EQ-5D e HAQ-DI basais estão relacionados com esse evento. Sexo, idade, raça, estado civil, tipo de doença reumática, tempo de duração da doença não apresentaram relação com a redução do valor de HAQ-DI após 12 meses de terapia. Dessa forma, pacientes que apresentaram melhor funcionalidade (valor médio de HAQ-DI abaixo de 1,35) e pior qualidade de vida (EQ-5D < 0,6) no início tendem a ter melhores resultados de funcionalidade ao final de um ano de acompanhamento. O estudo REPARÉ, realizado no Canadá em 2011 (GLADMAN et al, 2011) com pacientes de APs mostrou que idade, sexo, raça e duração da doença não estiveram estatisticamente associados com a redução do HAQ  $\geq 0,5$ , o que coincide com nossos resultados. Outro estudo de 2013, realizado no Reino Unido (TILLET et al, 2013) com pacientes de APs mostrou que fumar, ser mulher, ter idade superior a 50 anos e ter indicação de anti-TNF são fatores associados com pior funcionalidade. Apesar de alguns destes fatores estarem relacionados com a funcionalidade na linha de base de nosso estudo (Tabela 11), ao final de ano de terapia não foi encontrada relação entre essas variáveis e a melhora funcional.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo observacional, longitudinal, prospectivo avaliou o impacto do uso dos agentes anti-TNF em pacientes de AR, APs e EA atendidos pelo Sistema Único de Saúde, em Belo Horizonte/MG. Os resultados demonstraram que os pacientes apresentavam atividade alta das doenças no início da terapia biológica. Pacientes de AR apresentavam pior estado funcional do que os demais. Ser do sexo feminino, casado, com idade superior a 50 anos e qualidade de vida medido pelo EQ-5D  $< 0,6$ , foi relacionado com pior funcionalidade, avaliada pelo HAQ-DI, no início do tratamento. A funcionalidade obteve melhoras em todos os períodos de avaliação, com número considerável (70,3 %) de pacientes alcançando melhora clínica significativa. A resposta funcional, medida pela redução do HAQ-DI, em um ano de acompanhamento da terapia, não mostrou diferenças significativas entre pacientes que usaram monoterapia com agente anti-TNF e os com associação de agente anti-TNF e MMCD. Em qualquer período da avaliação foram observadas diferenças significativas na resposta funcional entre pacientes que fizeram uso prévio ou não de medicamento biológico. Da mesma forma, pacientes com idade superior a 50 anos não apresentaram diferenças significativas nos valores de HAQ-DI se comparados a pacientes mais jovens. Os dois grupos etários apresentaram melhoras significantes de funcionalidade ao final de um ano de estudo. Também foi observado nesse estudo que os valores de EQ-5D e HAQ-DI coletados na linha de base estavam relacionados com a melhora na capacidade funcional ao final de um ano de seguimento. Esse estudo permitiu a avaliação da efetividade clínica dos agentes biológicos em uma população portadora de doenças reumáticas. No caso de países com sistema de saúde pública universal, como é o caso do Brasil, torna-se fundamental o conhecimento das características dos pacientes e dos resultados da utilização dessa modalidade terapêutica (agentes anti-TNF). Esses medicamentos foram incorporados recentemente no SUS, são de elevado custo e as evidências científicas quanto aos benefícios e riscos de sua utilização ainda não estão consolidadas. Os resultados aqui obtidos buscam auxiliar na garantia da excelência do serviço prestado à população, na otimização da alocação de recursos públicos, bem como no aprimoramento das ações de assistência farmacêutica e no planejamento de ações futuras.

## 9. REFERÊNCIAS

ALETAHA, D., *et al.* Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative.

**Arthritis Rheum** v.62,n.9, p.2569–2581, 2010

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.

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.** v.46, p.328-346, 2002.

ARNETT, F.C., *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** v.13, n.3, p. 315-324, 1988.

BALDING, J., *et al.* Cytokine Gene Polimorphism: Association with Psoriatic Arthritis Susceptibility and Severity. **Arthritis & Rheumatism** v.48, n.5, p. 1408-13, 2003.

BAZZANI, C., *et al.* Anti-TNF $\alpha$  therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: Clinical outcomes. **Autoimmunity Reviews** v.8, p. 260–265, 2009.

BENNET, A. N., *et al.* Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. **Rheumatology** v.44, p.1026–1031, 2005.

BLOM, M., *et al.* Effectiveness of a Third Necrosis Factor- $\alpha$ -blocking Agent Compared with Rituximabe After Failure of 2 TNF-blocking agents in Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol** v.38, p. 2355-2361, 2011.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde – CONASS. Assistência Farmacêutica no SUS. **CONASS**. Brasília, 2007.

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).*2013a

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. Brasil, 2013.2013b

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2013/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.2013c

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

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

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

BRASIL. Portaria Ministério da Saúde. M.d.Saúde, **DOU.7**, 2008.

BRAUN, J. *et al.* Update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis** v.70, p. 896–904, 2010.

BREEDVELD, F.C., *et al.* The PREMIER Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Clinical Trial of Combination Therapy With Adalimumab Plus Methotrexate Versus Methotrexate Alone or Adalimumab Alone in Patients With Early, Aggressive Rheumatoid Arthritis Who Had Not Had Previous methotrexate Treatment. **ARTHRITIS & RHEUMATISM** v.54, n.1, p. 26-37, 2006.

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.

CAMPANILHO-MARQUES, R., *et al.* BioRePortAP, an electronic clinical record coupled with a database: an example of its use in a single Centre. **ACTA REUMATOL PORT** v.35, p.176-183, 2010.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH-CADTH. Issues in Emerging Health Technologies: Rituximab for Rheumatoid Arthritis. **CADTH**, 2006.

CARBONE, L. D., *et al.* Ankylosing spondylitis in Rochester Minnesota 1935-1989. **Arthr Rheum** v.35, p.1476-1482, 1992.

CARNEIRO, S., *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da artrite psoriásica. **Revista Brasileira Reumatologia** v.53, n.3, p. 227-241, 2013.

CENTRO COCHRANE DO BRASIL. Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados Adalimumabe no Tratamento da Artrite Reumatóide. **CENTRO COCHRANE DO BRASIL**, São Paulo, 2006.

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.852-856, 2008.

CHORUS, A. M. J., *et al.* Employment Perspectives of Patients with Ankylosing Spondylitis. **Ann Rheu Dis**. v.61, p.693-699, 2002.

CONASS. SUS: Avanços de Desafios. **Conselho Nacional de Secretários de Saúde**. Brasília, 2006.

DE VLAM, K., LORIES, R. J. U. Efficacy, effectiveness and safety of etanercept in monotherapy for refractory psoriatic arthritis: a 26-week observational study. **Rheumatology** v.45, p.321–324, 2006.

DELABAYE, I., KEYSER, F. 74-week follow-up of safety of infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy** v.12, p.R121, 2010.

DUREZ, P., *et al.* A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. **Rheumatology** v.44, p.465–468, 2005.

EBERHARDT, K., SANDQVIST, G., GEBOREK, P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol** v.37, p.109–112, 2008.

ELLEGAARD, K., *et al.* Ultrasound Doppler measurements predict success of treatment with anti-TNF- $\alpha$  drug in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. **Rheumatology** v.50, p.506–512, 2011.

ESPINOZA, L. R., CUELLAR, M. L. Psoriatic Arthritis and Spondylitis: a clinical approach. In CALIN, A., TAUROG, J. D. (editors). **Spondylarthritides**. Oxford: Oxford University Press. 97-111, 1998.

ESPINOZA, L. R., CUELLAR, M. L. Psoriatic Arthritis and Spondylitis: a clinical approach. In Calin A, Taurog J D (editors). **Spondylarthritides**. Oxford: Oxford University Press. p.97-111, 1998.

FELETAR, M., *et al.* Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of 16 patients. **Ann Rheum Dis** v.63, p.156–161, 2004.

FILLIPINI, M., *et al.* Efficacy and Safety on Anti-Tumor Necrosis Factor in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. **Clinic Rev Allerg Immunol** v.38, p.90-96, 2010.

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.

GENEVAY, S., *et al.* Tolerance and Effectiveness of Anti-TumorNecrosis Factor  $\alpha$  Therapies in Elderly Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Cohort Study. **Arthritis & Rheumatism** (Arthritis Care & Research) v.57,n.4, p.679-685, 2007.

GENTA, M. S., KARDS, H., GABAY, C. Clinical evaluation of a cohort of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha in the community. **Joint Bone Spine** v.73, p. 51-56, 2006.

GLADMAN, D. D., *et al.* Effectiveness and Safety in Patients with Psoriatic Arthritis in a Canadian Clinical Practice Setting: The REPARe Trial. **J Rheumatol** v.38, p.1355-1362, 2011.

GLADMAN, D. D., *et al.* Psoriatic Arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. **Ann rheum Dis** v.64, suppl. 2, p.ii14-ii17, 2005.

GLADMAN, D.D. Psoriatic Arthritis. **Baillières Clinical Rheumatology** v.9, n.2, p. 319-329, 1995.

GOMOR, B., GYODI, E., BAKOF, L. Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. **J Rheumatol** v.4, suppl. 3, p. 33-35, 1977.

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.

GRIFFITHS, C.E.M. Therapy for psoriatic arthritis: sometimes a conflict of interest. **Br J Rheumatol** v.36, p.409-12, 1997.

HEIBERG, M. S., *et al.* Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. **Ann Rheum Dis** v.65, p.1379-1383, 2006.

HEIBERG, M. S., *et al.* The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. **Ann Rheum Dis** v.66, p.1038–1042, 2007.

HEIBERG, M. S., *et al.* The Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor–Blocking Agents in Patients With Rheumatoid Arthritis and Patients With Ankylosing Spondylitis. **ARTHRITIS & RHEUMATISM** v.52, n.8, p.2506-2512, 2005.

HEIBERG, M.S., *et al.* The Comparative One-Year Performance of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Results From a Longitudinal, Observational, Multicenter, Study. **Arthritis Rheum** v.59, n.2, p. 234-240, 2008.

Hormônio Adrenocorticotrófico; Esteroides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; Inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: BRUNTON, L. L., LAZO, J. S., PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: McGraw-Hill, 2010.

HYRICH, K. L., *et al.* Benefit of anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity. **Rheumatology** v.48, p.1323–1327, 2009.

HYRICH, K. L., *et al.* Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. **Rheumatology** v.47, p.1000–1005, 2008.

HYRICH, K. L., *et al.* Predictors of response to anti-TNF- $\alpha$  therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Rheumatology** v.45, p.1558–1565, 2006.

KARLSSON, J.A., *et al.* Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: Results from the South Swedish Arthritis Rheumatoid Treatment Group Register. **Rheumatology** v.47, p.507-513, 2008.

KATZ, P., *et al.* Patient-Reported Outcomes Following Biologic Therapy in a Sample of Adults with Rheumatoid Arthritis Recruited from Community-Based Rheumatologists. **Arthritis Rheum.** v.61, n.5, p. 593–599, 2009.

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

KLEINERT, S., *et al.* Impact of patient and disease characteristics on therapeutic success during adalimumab treatment of patients with rheumatoid arthritis: data from a German noninterventional observational study. **Rheumatol Int** v.32, p.2759–2767, 2012.

KRUGER, K., *et al.* Reduction in sickness absence in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: Data from a German noninterventional study. **Rheumatol Int** v.32, p. 3977-3983, 2012.

LAGNOCCO, A. M., *et al.* Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. **Clin Rheumatol** v.27, p.491–496, 2008.

LIPSKY, P.E., *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in rheumatoid Arthritis with concomitant therapy study group. **N Engl J Med.**v.343, n.22, p.1594-1602, 2000.

LONDOÑO, J. P., *et al.* Cambio en la capacidad funcional, calidad de vida y actividad de la enfermedad, en un grupo de pacientes colombianos con artritis reumatoide refractaria al tratamiento convencional, que recibieron terapia con infliximab como medicamento de rescate. **rev. fac. med** v.17, n.1, p. 40-49, 2009.

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

MASSARDO, L., *et al.* Management of patients with rheumatoid arthritis in Latin America: a consensus position paper from pan-american league of associations of

rheumatology and Grupo latino Americano de Estudio de Artritis Reumatoide. **J Clin Rheumatol**. v.15, n.4, p.203-10, 2009.

MATHIAS S D, *et al.* Health-related Quality of Life and Functional Status of Patients with Rheumatoid Arthritis. **Clin Ther**. v.22, n.1, p. 128-139, 2000.

MC LEOD, C., *et al.* Adalimumab, Etanercept and Infliximab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: a Systematic Review and Economic Evaluation. **Health Technology Assessment**, 2007.

MEASE, P., GOFFE, B. S. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. **J Am Acad Dermatol** v.52. p.1-19, 2005.

MOLL, J.M.H., WRIGHT, V. Psoriatic arthritis. **Semin Arthritis Rheum**, v.3, p.55-78, 1973.

MOTA, L.M.H., *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol** v.52, n.2, p.152-174, 2012.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE LIVERPOOL REVIEWS AND IMPLEMENTATION GROUP. Rituximabe for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, **NICE**, 2006.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE-NICE. Rheumatoid Arthritis: The Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. **NICE**.2009.

PICCHIANTI-DIAMANTI, A., *et al.* Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and early psoriatic arthritis treated with etanercept. **Qual Life Res** v.19, p.821–826, 2010.

PIPITONE, N., *et al.* Current concepts and new developments in the treatment of psoriatic arthritis. **Rheumatology Oxford** v.42, p.1138-48, 2003.

PUNDER, Y. M. P., *et al.* The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. **Rheumatology** v.51, p. 1610-1617, 2012.

QUEBEC, QGD. Régie de l'assurance-maladie Du Québec: **Liste des Médicaments**, 2010

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.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. **Ann Rheum Dis**. v.68, p. 770–776, 2009.

RUDWALEIT, M., *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. **Ann Rheum Dis** v.70, p. 25–31, 2011.

SAAD, A. A., *et al.* Improvements in Quality of Life and Functional Status in Patients With Psoriatic Arthritis Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapies. **Arthritis Care & Research** v.62, n.3, p. 345-353, 2010.

SABER, T. P., *et al.* Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? **Arthritis Research & Therapy** v.12, p.R94, 2010.

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.

SAMPAIO-BARROS, P.D., *et al.* Recomendações sobre diagnóstico e tratamento da espondilite anquilosante. **Rev Bras Reumatol** v.53, n.3, p. 242-257, 2013.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO ESTADO DE MINAS GERAIS. Sistema de Informação e Gestão Hospitalar – SIGH, 2013.

SHINJO, S. K., *et al.* Brazilian-Portuguese version of the Health Assessment Questionnaire for Spodyloarthropathies (HAQ-S) in Patients with Ankylosing Spondylitis: a translation, cross-cultural adaptation, and validation. **Clin Rheum.** v.26, p. 1254-258, 2007.

SIBILIA, J. Psoriasis: skin and joint, same fight?. **JEADV** v.20, supl. 2, p. 56-72, 2006.

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 Rheumatol** v.52, n.1, p.3-15, 2012.

SORIANO, E.R., MC HUGH, N.J. Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis. A Systematic Review. **J Rheumatol** v.33, p.1422–30. 2006.

SOUBRIER, M., *et al.* Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. **Ann Rheum Dis** v.70, p.611–615, 2011.

ST CLAIR, E.W., *et al.* Combination of infliximab and metotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. **Arthritis Rheum.** v.50, n.11, p.3432-43, 2004.

STERN, R., WOLFE, F. Infliximab Dose and Clinical Status: Results of 2 Studies in 1642 Patients with Rheumatoid Arthritis. **J Rheumatol** v.31, n.8, p. 1538-1545, 2004.

TAYEL, M.Y., *et al.* Registry of the clinical characteristics of spondyloarthritis in a cohort of Egyptian population. **Rheumatol Int** v.32, p. 2837-2842, 2012.

TAYLOR, W. *et al.* Classification Criteria for Psoriatic Arthritis: Development of New Criteria From a Large International Study. **Arthritis & Rheumatism** v.54, n.8, p.2665–2673, 2006.

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

TILLET, W., *et al.* Smoking and Delay to Diagnosis are Associated with Poorer Functional Outcome in Psoriatic Arthritis. **Ann Rheum Dis** v.17, p.1358-1361, 2013.

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.

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, n.4, p.361-368, 1984.

VEALE, D. J., RITCHLIN, C., FITZGERALD, O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. **Ann Rheum Dis** v.64, suppl. 2, p. ii26-ii29, 2005.

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, H.F. The etiology of ankylosing spondylitis. **Ann Rheum Dis** v.8, p.143-148, 1949.

## ANEXO 1-Formulário padronizado utilizado nas entrevistas



# **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

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

<b>Nome do Paciente*</b>									
<b>Endereço</b>									
<b>Número/Complemento</b>									
<b>Bairro</b>									
<b>Cidade</b>									
<b>CEP</b>									
<b>Estado</b>									
<b>Telefone 1</b>									
<b>Telefone 2</b>									
<b>CPF</b>									
<b>Nome Mãe</b>									
<b>1-Sexo*</b>	<input type="radio"/> 1-feminino <input type="radio"/> 2-masculino <input type="radio"/> 9-IGN								
<b>2-Data Nascimento</b>	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
<b>3-Raça</b>	<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								
<b>4-GRS</b>	<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								
<b>5-Doença Reumática</b>	<input type="radio"/> 1-Artrite reumatóide <input type="radio"/> 2-Artrite psoriática <input type="radio"/> 3-Espondilite Anquilosante								
<b>6-Estado civil</b>	<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								
<b>7-Escolaridade</b>	<input type="radio"/> 101- analfabeto <input type="radio"/> 102-primário incompleto <input type="radio"/> 103-primário completo <input type="radio"/> 104-ginasial incompleto <input type="radio"/> 105-ginasial 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								
<b>8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?</b>	<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.								
<b>9-Por que o entrevistado não quis participar?</b>	<input type="radio"/> 8-NA Especificar:								

**VISITA**





### Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

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

<b>24A-AIDS</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24B-Demência</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24C-Depressão</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24D-Diabetes com complicação</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24E-Diabetes sem complicação</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24H-Doença crônica do fígado e cirrose</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24I-Doença diverticular intestinal</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24J-Doença pulmonar crônica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24K-Doença vascular periférica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24L-Hemiplegia ou paraplegia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24M-Hipertensão arterial sistêmica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24N-Infarto agudo do miocárdio</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24O-Infecção crônica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24P-Insuficiência cardíaca congestiva</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24Q-Insuficiência coronariana</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24R-Insuficiência renal crônica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24S-Neoplasia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24T-Obesidade</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24U-Osteoporose</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24V-Úlcera</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24W-Outros</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>24X-Especificar:</b>	<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 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem atividade Atividade máxima

**25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente**

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem atividade Atividade máxima

**25E-Escala de dor**

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem dor Pior dor possível

## 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 máxima   
 atividade

## 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 reto	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 rodo	0	1	2	3

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

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="radio"/> 27U1-Assento do vaso mais alto   | <input type="radio"/> 27U2-Banco no chuveiro                   | <input type="radio"/> 27U3-Abridor de potes   |
| <input type="radio"/> 27U4-Barras de apoio no chuveiro | <input type="radio"/> 27U5-Objetos com cabo longo para alcance | <input type="radio"/> 27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo) |
| <input type="radio"/> 27U7 Outros (especificar)        |  |   |

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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> 27V1-Higiene          | <input type="radio"/> 27V2-Pegar e abrir objetos                          |
| <input type="radio"/> 27V3-Alcançar objetos | <input type="radio"/> 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**

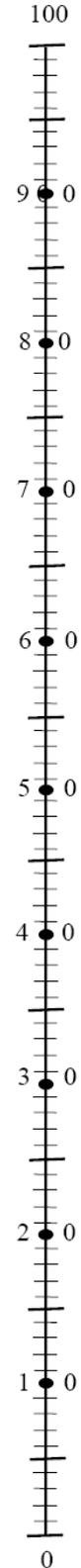
**28F-**

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**



### 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-Diarreia	<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
34AE-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**

<b>34AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AH-Infecção fúngica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AI-Infecção urinária</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AK-Leucopenia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AL-Linfopenia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AM-Linfoma</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AN-Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AO-Morte</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AP-Náusea</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AQ-Osteoporose</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AR-Pancreatite</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AS-Peritonite</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AT-Pielonefrite</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AU-Plaquetopenia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AW-Prurido</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AX-Rash cutâneo</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AY-Reação no local de aplicação</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34AZ-Rinite alérgica</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BA-Septicemia</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BB-Tuberculose</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BD-Urticária</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BE-Outros</b>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
<b>34BF-Especificar:</b>	<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 reto	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 rodo	0	1	2	3

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

- |  |  |   |
|--|--|---|
| <input type="radio"/> 37U1-Assento do vaso mais alto   | <input type="radio"/> 37U2-Banco no chuveiro                   | <input type="radio"/> 37U3-Abridor de potes   |
| <input type="radio"/> 37U4-Barras de apoio no chuveiro | <input type="radio"/> 37U5-Objetos com cabo longo para alcance | <input type="radio"/> 37U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo) |
| <input type="radio"/> 37U7 Outros (especificar)        |  |   |

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

- |   |   |
|---|---|
| <input type="radio"/> 37V1-Higiene          | <input type="radio"/> 37V2-Pegar e abrir objetos                          |
| <input type="radio"/> 37V3-Alcançar objetos | <input type="radio"/> 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**

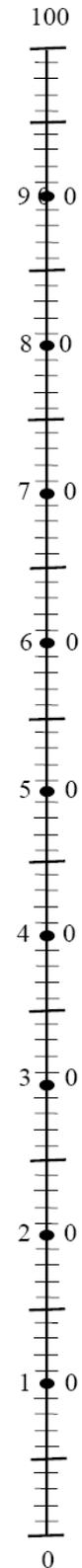
**38F-**

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**



#### 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-Diarreia	<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**

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

## 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 reto	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 rodo	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**

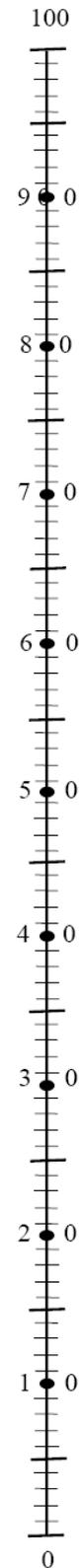
**48F-**

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: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

Dúvidas: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio: (31) 3409- 6855/email:  
gpfe.farmacia@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31) 3409- 4592

## ANEXO 2: ARTIGO SUBMETIDO

### Profile of patients with rheumatic diseases undergoing treatment with anti-TNF agents in the Brazilian Unified Health System (SUS)

**Haliton Alves de Oliveira Junior**<sup>1</sup>

**Alessandra Maciel Almeida**<sup>2</sup>

Francisco Assis Acurcio<sup>4</sup>

Jéssica Barreto dos Santos<sup>1</sup>

**Adriana Maria Kakehasi**<sup>3</sup>

Juliana Alvares<sup>4</sup>

Clarice Gomes e Souza Dabés<sup>1</sup>

Mariangela Leal Cherchiglia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, bloco 2, 1º andar, sala 1023. Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901

<sup>2</sup> 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, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 30130-100

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

**Corresponding author:** Haliton Alves de Oliveira Junior

**e-mail:** halitonjr@hotmail.com

**Address:** Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha da Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Social, bloco 2, 1º andar, sala 1023. CEP 31270-901

**Telephone/Fax number:** +55 31 34096394

**Abstract:** The aim of this noninterventional study was to describe the baseline clinical and demographic characteristics as well as the functional status of a prospective cohort of patients with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) treated by the Brazilian Unified Health System (SUS). Data was presented for 302 patients (being 208 RA, 39 PsA and 55 AS) who received the first dose of tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors (anti-TNF agents). Among patients, 229 (75.8%) were female and 155 (51.3%) were Caucasian; the mean age was  $50.3 \pm 12.8$  years, and the mean disease duration was  $9.9 \pm 8.7$  years. Two hundred and fourteen patients (70.9%) received adalimumab (ADA), 72 (23.8%) received etanercept (ETA) and 16 (5.3%) received infliximab (INF). Mean Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), was  $1.37 \pm 0.67$  for all participants. Females presented higher mean age, as well as greater disease activity as measured by the Clinical Disease Activity Index (CDAI) and poorer functionality. A multivariate analysis indicated that a poor functional response was associated with females, married patients and with a score of  $< 0.6$  on the EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D). There was a significant correlation between the HAQ-DI values and the measurements of disease activity and quality of life. The results obtained in this study contribute to a better understanding of the clinical and demographic characteristics and the functional abilities of patients with rheumatic diseases at the beginning of anti-TNF-agent treatment by SUS.

**Keywords:** Drug Utilisation Study, Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis,

Brazilian Public Health System, Biological Agents.

## **Background**

Rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) are chronic inflammatory diseases that, if not treated properly, can lead to joints deformity and destruction with subsequent functional limitations and a direct impact on patients' quality of life. In addition to the articular manifestations, these diseases may present with fatigue, movement loss and extra-articular manifestations, such as fever, anorexia and weight loss [1,2].

The prevalence of RA worldwide is approximately 1% [3], and it is two to three times more common in women than in men. If untreated, 20-30% of patients with RA will become permanently unable to carry out their routine activities three years after diagnosis [4].

AS has a prevalence of 0.05-0.23%, is more frequent in the second and third decades of life and primarily affects Caucasian individuals who are human leukocyte antigen subtype B 27 (HLA B27) positive. Men are affected three to four times more often than women are affected [5-8]. In Brazil, due to widespread miscegenation, it is possible to find mulattos afflicted with AS; however, this disease is quite rare in non-mixed black populations [5]. AS greatly impacts the productivity or functional capacity of an individual. A Dutch study showed that 27% of the participants stopped working after an average of 6.3 years with the disease, mostly due to physical limitations and fatigue at work [9].

PsA has been defined as a psoriasis-associated inflammatory arthritis [10]. Psoriasis affects 2-3% of the population, while inflammatory arthritis occurs in 6-42% of patients with psoriasis [11].

The introduction of biological therapy to the treatment of rheumatic diseases significantly changed the therapeutic approach to these diseases and the results obtained with treatment. Drugs such as adalimumab (ADA) and infliximab (INF) are recombinant monoclonal antibodies that bind to and neutralise the biological activity of tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Etanercept (ETA) is a fusion protein that also binds to TNF- $\alpha$  and inhibits the action of this cytokine.

Those anti-TNF agents for which the efficacy and safety have been demonstrated in the literature [12,13] have been incorporated into the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde – SUS*) since 2002 [14,15]. The SUS is a universal health care system in which the supply of anti-TNF medications follows a rigorous clinical protocol [2] involving patients' initial consent to receive the drug. However, there is a need for an organised pharmaceutical service that would allow an understanding of the patients' characteristics and follow-up information regarding the long-term therapeutic responses and any intolerance to or adverse events associated with the prescribed drugs.

Belo Horizonte is the capital of the state of Minas Gerais (MG), which is located in the Southeastern Region of Brazil. In 2011, 2.967 patients with these three rheumatic diseases were being treated with biological agents in MG, and 1.280 of them were in the initial stage of treatment [16].

## **Objectives**

This study aimed to describe the clinical and demographic characteristics as well as the use profile of anti-TNF agents in patients with RA, AS and PsA who were treated by the SUS in Belo

Horizonte. Also, it intended to evaluate the factors related to the functional capacity of these individuals at the beginning of treatment.

### **Patients and Methods**

This cross-sectional study is an integral part of an open prospective cohort involving SUS patients in the city of Belo Horizonte, MG, Brazil. The study included patients diagnosed with RA, AS and PsA who had approved applications for ADA, INF and ETA and who received the first dose of the drugs after the initiation of the cohort. The data were collected from March/2011 to february/2013, and only the first interview (baseline data) was considered for the present study.

For approval in the application process, the patients must meet the respective specific qualifying criteria: the American College of Rheumatology (ACR) 1987 [17] for patients with RA; the New York criteria [18] for AS patients; and the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) [19] for patients diagnosed with PsA.

According to the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for AR, INF is recommended at a dose of 3 mg/Kg, administered intravenously every 8 weeks; at the beginning of the treatment, a loading dose should be used in three applications as follows: at baseline and after 2 and 6 weeks respectively. ETA is recommended at a dose of 25 mg, administered subcutaneously twice a week. ADA is recommended at a dose of 40 mg, administered subcutaneously every 2 weeks [2]. The Brazilian Ministry of Health has not yet established a Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for AS nor PsA.

The patients were interviewed and examined when the drugs were dispensed by SUS, and 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 the clinical variables, the type and duration of the disease since its diagnosis were investigated. Furthermore, the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) [20] and the Clinical Disease Activity Index (CDAI) instruments [21] were used to measure the disease activity. The patient's functional ability was assessed by the Heath Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) [22], and the overall quality of life was assessed by the EuroQoL-5 dimensions (EQ-5D) [23]; both instruments were versions validated to Brazilian Portuguese [24, 25]. The HAQ-DI is a quantitative measurement of functionality with the following eight categories: hygiene, walking, gripping, arising, reaching, dressing and grooming, eating and daily activities. The HAQ-DI score assesses the difficulty in performing such tasks and ranges from 0 (no difficulty) to 3 (unable to perform) [24]. The CDAI is an index for disease activity assessment and comprises the evaluation of pain and swelling of the shoulder, elbow, wrist, knee, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints [21]. The disease activity in AS has been evaluated using BASDAI, which is a self-reporting tool focused on fatigue, axial pain, peripheral pain, enthesopathy and morning stiffness, as assessed by the Visual Analogue Scale (VAS) 0-10 [20]. The EQ-5D health questionnaire is a generic tool to assess the quality of life that identifies 243 possible states of health, based on 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, with 3 alternatives for each [23,26].

The data regarding the medications currently in use, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), corticosteroids and biological agents was recorded.

All patients signed an Informed Consent Form (ICF) for participation in the study. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (*Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP-UFMG*) under No. 0069.0.203.000-11.

### **Statistical Analysis**

The descriptive data were presented as means [standard deviation (SD)] for continuous variables, and as absolute frequencies and percentages for categorical variables for the entire study population. Comparisons of continuous and categorical variables between groups of diseases were obtained using an analysis of variance (ANOVA) and the chi-square test, respectively.

In the gender-stratified analysis, Student's t-test was used for the continuous variables, and the Pearson chi-square test was used for the categorical variables.

To assess the link between selected variables and the functionality of patients initiating treatment, a multiple linear regression model was developed using the backward stepwise method, i.e. deleting variables until obtaining the final model. The HAQ-DI was adopted as a response variable, and the independent variables were sex, age, marital status, race, disease duration, rheumatic disease, biological agent and the EQ-5D data.

A Pearson correlation was performed for each group of diseases to test the relationship between the values obtained with the HAQ-DI, the quality of life assessment (EQ-5D) and disease activity tools (CDAI and BASDAI).

A significance level of 5% was adopted. The analyses were performed using the software SPSS 19 for Windows (IBM, Chicago, IL, USA).

### **Results**

From March/2011 to December/2013, 302 patients who received a first dose of anti-TNF agents at SUS and that had agreed to participate were included in the study. The population consisted of 208 (68.9%) patients with RA, 55 (18.2%) patients with AS and 39 (12.9%) patients with PsA.

Table 1 shows the demographic, clinical and drug use characteristics when the drugs were first dispensed. There was a predominance of female patients (75.8%), while 151 patients (51.3%) were Caucasian. The mean age (SD) was 50.3 (12.8) years, and the mean (SD) disease duration was 9.9 (8.7) years.

One hundred and six (35.1%) patients had a high school-level education. Most participants used ADA (70.9%), while 23.8% of the patients used ETA, and 5.3% used INF. The proportion of PsA patients using INF was higher than in the other two conditions ( $p=0.015$ ). Concomitantly, 131 (43.4%) participants used methotrexate (MTX); 204 (67.5%) concomitantly used corticosteroids, and 101 (33.4%) concomitantly used NSAIDs. Significant differences regarding the concomitant use of medications were

found between the diseases; RA patients used more MTX ( $p=0.033$ ) and corticosteroids ( $p=0.000$ ) than the patients with other diseases, and PsA patients used less NSAIDs than the patients with RA or AS.

The BASDAI values were  $> 4$  for AS and PsA patients, suggesting a high disease activity in patients at the beginning of treatment. The CDAI values were  $>22$  for both RA and PsA patients, which indicate a high disease activity, with no significant difference between these groups ( $p=0.208$ ).

*Table 1: Baseline demographic and clinical characteristic for all population and According to rheumatic disease*

Characteristic	All (302)	AR (208)	PsA (39)	AS (55)	p-value
Age, mean $\pm$ SD years	50,33 $\pm$ 12,8	51,62 $\pm$ 13,32	52,15 $\pm$ 9,96	44,16 $\pm$ 10,71	0,000
Female (%)	229 (75,8)	185 (88,9)	25 (64,1)	19 (34,5)	0,000
White (%)	155 (51,3)	100 (48,1)	25 (64,1)	30 (54,5)	0,161
Disease duration, mean $\pm$ SD years	9,85 $\pm$ 8,71	10,09 $\pm$ 8,36	8,97 $\pm$ 7,6	9,53 $\pm$ 10,73	0,733
Married (%)	177 (58,6)	120 (57,7)	21 (53,8)	36 (65,5)	0,473
Education					0,288
Illiterate (%)	1,0 (0,3)	1 (0,5)	0	0	
Read and write (%)	44 (14,6)	35 (16,8)	5 (12,8)	4 (7,3)	
Primary School (%)	56 (18,5)	41 (19,7)	5 (12,8)	10 (18,2)	
High School (%)	106 (35,1)	76 (36,5)	13 (33,3)	17 (30,9)	
College (%)	88 (29,1)	51 (24,5)	14 (35,9)	23 (41,8)	
nMissing (%)	7,0 (2,3)	4 (1,9)	2 (5,1)	1 (1,8)	
Current medication					
Adalimumab (%)	214 (70,9)	148 (71,2)	26 (66,7)	40 (72,7)	0,805
Etanercept (%)	72 (23,8)	54 (26,0)	8 (20,5)	10 (18,2)	0,422
Infliximab (%)	16 (5,3)	6 (2,9)	5 (12,8)	5 (9,1)	0,015
Metotrexate (%)	131 (43,4)	100 (48,1)	15 (38,5)	16 (29,1)	0,033
Corticosteroid (%)	204 (67,5)	171 (82,2)	11 (28,2)	22 (40,0)	0,000
NSAIDs (%)	101 (33,4)	76 (36,5)	5 (12,8)	20 (36,4)	0,014
Clinical features					
BASDAI, mean $\pm$ SD	5,02 $\pm$ 2,30	#	5,27 $\pm$ 2,26	4,83 $\pm$ 2,32	0,370
CDAI, mean $\pm$ SD	29,85 $\pm$ 16,32	30,56 $\pm$ 16,92	26,90 $\pm$ 14,80	*	0,208
HAQ-DI, mean $\pm$ SD	1,37 $\pm$ 0,67	1,45 $\pm$ 0,68	1,30 $\pm$ 0,64	1,12 $\pm$ 0,59	0,003
EQ-5D, mean $\pm$ SD	0,59 $\pm$ 0,18	0,58 $\pm$ 0,18	0,61 $\pm$ 0,17	0,63 $\pm$ 0,18	0,337

# 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; NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug); HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); EQ-5D (EuroQol-five dimensions).

The patients' functionality, measured with the HAQ-DI, was assessed at a mean score (SD) of 1.37 (0.67) for all of the participants at the beginning of treatment. Regarding the HAQ-DI score, the RA patients had a higher mean value (SD) of 1.45 (0.68), and the AS patients had the lowest mean value at 1.12 (0.59), with a significant difference among the three diseases ( $p=0.003$ ). The mean value (SD) of the EQ-5D scores for the entire cohort was 0.59 (0.18) with no significant statistical difference among the three diseases ( $p=0.337$ ).

The main comorbidities found among the patients were systemic arterial hypertension (37.7%), depression (21.9%), dyslipidemia (18.5%), osteoporosis (13.6%), diabetes (9.3%), obesity (7.0%), chronic obstructive pulmonary disease (3.6%) and gastric ulcer (3.3%).

Table 2 shows the comparison of the baseline variables between sexes. The women were older ( $p=0.042$ ), had a higher disease activity as measured by CDAI ( $p=0.039$ ), had poorer functionality ( $p=0.000$ ) and had a higher frequency of ADA ( $p=0.034$ ), INF (0.005) and corticosteroid ( $p=0.000$ ) use compared to men.

Table 2: Patients characteristics according to sex. Data reflecting baseline status

Variable	Female n= 229 Mean $\pm$ SD or %	Male n=73 Mean $\pm$ SD or %	P
Age, years	51,77 $\pm$ 12,80	47,69 $\pm$ 12,52	0,042
Disease duration, years	9,85 $\pm$ 8,46	9,83 $\pm$ 9,52	0,985
CDAI*	30,78 $\pm$ 16,70	24,90 $\pm$ 14,90	0,039
BASDAI**	5,22 $\pm$ 2,37	4,84 $\pm$ 2,24	0,432
HAQ-DI,	1,47 $\pm$ 0,65	1,07 $\pm$ 0,64	0,000
EQ-5D	0,59 $\pm$ 0,18	0,63 $\pm$ 0,19	0,088
Adalimumab use	169 (73,8)	45 (61,6)	0,034
Etanercept use	53 (23,1)	19 (26,0)	0,360
Infliximab use	7 (3,0)	5(7,0)	0,005
Metotrexate use	103 (45,0)	28 (38,4)	0,196
Corticosteroid use	173 (75,5)	31 (42,5)	0,000
NSAIDs use	82 (35,8)	19 (26,0)	0,079

\*For CDAI (Clinical Disease Activity Index) only 212 female and 40 male patients were assessed; \*\*For BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) only 44 female and 50 male patients were assessed; ); HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); EQ-5D (EuroQol-five dimensions); NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug).

Table 3 shows the final model of factors associated with a poorer functional response as measured by the HAQ-DI. The characteristics of being female, married and having an overall health status  $<0.6$  (as assessed by EQ-5D) are statistically associated with a poorer functional response. The variable of age, although this factor was not significantly associated with functionality, was kept in the final model because age was considered an important variable and had a borderline p-value.

Table 3: Baseline characteristics multivariate predictors of a poor functional status

Baseline variable	n	$\beta$ coefficient	p	95 % CI
Sex				
Female	73	Ref.	0,000	[-0,464 ; -0,181]
Male	229	-0,322		
Social status				
Married	172	Ref.	0,013	[-0,275 ; -0,033]
Others	125	-0,154		
EQ-5D				
$< 0,60$	129	Ref.	0,000	[-0,878 ; -0,635]
$\geq 0,60$	173	-0,756		

Age, years				
< 50	142	Ref.	0,065	[-0,009 ; 0,231]
≥ 50	160	0,106		

CI (confidence Interval); EQ-5D (EuroQol-five dimensions).

Table 4: Correlation (Pearson r values) between HAQ-DI score , EQ-5D and disease activity instruments according patient group

Patient group		BASDAI	CDAI	EQ-5D	p-value
RA		*	0,648	-0,742	P<0,01
PsA	HAQ-DI	0,591	0,597	-0,711	P<0,01
AS		0,63	**	-0,69	P<0,01

\*BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) was not applied to RA patients;

\*\*CDAI (Clinical Disease Activity Index) was no applied to AS patients; HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); EQ-5D (EuroQol-five dimensions).

Table 4 lists the Pearson correlation coefficients between HAQ-DI values and the measurements of disease activity and quality of life. A significant correlation between the HAQ-DI values and the disease activity and quality of life measurements ( $p < 0.01$ ) was observed for the three groups of patients evaluated.

## Discussion

The present study is part of an observational, longitudinal and prospective study developed by SUS in the city of Belo Horizonte, MG, Brazil. Patients with RA, AS and PsA treated at SUS were mostly women and Caucasian with a mean age of 50.3 years. The mean disease duration was 9.9 years. Most study participants used ADA as the anti-TNF agent. A large number of patients concomitantly used MTX, corticosteroids and NSAIDs. At the beginning of the study, the patients had high levels of disease activity, and the functionality outcomes characterised them as having moderate to severe functional difficulty and an intermediate quality of life.

Our data on the participants' profiles are in accordance with a study that implemented a database on the use of biological agents in Brazil (BioBaDaBRASIL) [27], which showed a predominance of female RA patients with mean disease duration of  $10 \pm 8.2$  years. A possible explanation for the prevalence of RA patients is the absence of an appropriate Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines publication in Brazil to aid the diagnosis and treatment of patients with AS and PsA.

The similar mean disease durations found in the present study and in the BioBaDaBRASIL study demonstrate that there is a trend within the Brazilian population regarding the average time that it takes to begin treatment with biological agents. Another Brazilian study [28] with RA patients conducted in 2012 obtained a mean age and prevalence of women similar to the present study; however, that study had a higher mean disease duration than the present study, probably because the patients in that study were recruited at an outpatient clinic, and thus it can be assumed that the patients had a more severe condition and longer disease duration.

The data from an observational study of RA patients conducted in Sweden in 2008 [29] also revealed similar baseline characteristics, with patients with a mean age of 56 years and 82% female participants; however, the mean duration of disease was also higher,  $14 \pm 10$  years. A longer mean disease duration can be the result of requiring patients to show greater disease activity as a condition for the initial drugs delivery, given that the clinical disease parameters further evolve over a longer period of time in the presence of symptoms. Two observational studies investigating the introduction of biological therapy in patients with a disease activity score  $>5.1$  as measured by the Disease Activity Score in 28 Joints instrument (DAS-28), one conducted in Lombardia [30] in 2010 and another one conducted in UK in 2008 [31], found mean disease duration values greater than that found in our study, which followed the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for RA from the Brazilian Ministry of Health, which considers a DAS-28 score  $>3.2$  as the initial parameter of disease activity.

The BASDAI and CDAI values revealed a high disease activity when an anti-TNF agent was first used, which is consistent with the indication to use biological medications. Patients presented mean values of HAQ-DI from moderate to high (0-1: mild difficulty; 1-2: moderate to severe difficulty; 2-3: intense to very severe difficulty) [22]. Similar functionality and disease activity according to the BASDAI were found in a descriptive study of individuals with spondyloarthritis in Egypt [32], which found BASDAI values  $>4$  and an HAQ-DI value in the range of 1-2. Therefore, at the beginning of treatment, these patients had moderate to high functional impairment and a high disease activity according to BASDAI.

The patients in our study had an intermediate quality of life as measured by EQ-5D, given that this score ranges from 0-1, being 1 the best possible quality of life. Two studies, one in South Korea in 2008 [33] and another one in the Netherlands in 2010 that were based on the DREAM patient register [34] and used the same instrument, had similar results when patients were evaluated at the beginning of treatment, 0.5 (SD 0.2) and 0.56 (SD 0.3) respectively.

When comparing groups of patients according to their rheumatic diseases, there were differences between sex, age and functional capacity that can be explained by the greater presence of women in the group of RA patients and the greater presence of men in the group of AS patients. Regarding gender and age, the data from a Norwegian register study conducted in 2008 [35] that evaluated the treatment compliance rate with anti-TNF agents in RA, PsA and AS patients showed that the group of RA patients was older than the PsA and AS patient groups. In addition, a higher percentage of women was found in the RA group, and a higher percentage of men was found in the AS group. That study revealed that men have a better functional status and are younger, which was also observed in the present study.

At the beginning of treatment, a poorer functionality was associated with females, married patients and with a poor quality of life. Similar findings were found in an observational cohort study performed in the UK in 2013, in which poorer functionality was found in women, patients with advanced age at diagnosis, with a long duration of symptoms and those who had a history of smoking or previous treatment [36].

Functionality assessment is necessary because it is a factor that impacts work absenteeism. In a study conducted in Germany [37], patients with a high number of absences from work in the previous year due to the disease had a worse prognosis.

There was a correlation between functionality and the indices of disease activity and quality of life. A positive correlation was observed between HAQ-DI and disease activity indices (BASDAI and CDAI), and a negative correlation between HAQ-DI and EQ-5D score was also observed. High BASDAI and CDAI values characterise high disease activity; consequently, these high values were associated with a poorer functional response.

The patients with a poorer functional response had a lower quality of life. An Italian observational study [38] evaluating the quality of life using the Short-form 36 Health Status (SF-36) questionnaire in RA and PsA patients, conducted in 2010, also found a significant positive correlation between functionality measured by HAQ-DI and disease activity measured by DAS in 44 joints.

## **Conclusion**

The present study evaluated the use profiles of anti-TNF agents in RA, PsA and AS patients treated by SUS. The results showed that patients with one of these three diseases had a high disease activity at the start of biological therapy. Patients with RA had a poorer functional status than patients with PsA and AS. Furthermore, being female, being married and having a quality of life value  $<0.6$  as measured by EQ-5D was associated with a poorer functionality at the beginning of treatment. In countries with a universal health care system, as in Brazil, it is crucial to understand the patients' characteristics and the results of incorporating this therapeutic modality (anti-TNF agents). This knowledge can assist in ensuring excellent service to the population and enable the optimisation of public resources use, improvements in pharmaceutical services and planning of future actions. Future analyses entailing a prospective follow-up will be performed, given that an observational and prospective study is in progress.

## References

- 1- National Institute for Health and Clinical Excellence-NICE (2009) Rheumatoid Arthritis: The Management of Rheumatoid Arthritis in Adults.
- 2- Brazilian Ministry of Health (2013) Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines; Ordinance N° 710, June 27, 2013 (*Ministério da Saúde (2013): Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Artrite Reumatoide; PORTARIA N° 710, de 27 de junho de 2013*).
- 3- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (2002) Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 46:328-346.
- 4- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2006) Issues in Emerging Health Technologies: Rituximab for Rheumatoid Arthritis.
- 5- Barros PDS, Azevedo VF, Bonfiglioli R, et al (2007) First Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Spondyloarthropathies: Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis. *Rev Bras Reumatol* 47(4): 233-242.
- 6- West HF (1949) The etiology of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 8:143-148.
- 7- Gomor B, Gyodi E, Bakof L (1977) Distribution of HLA-B27 and ankylosing spondylitis in the Hungarian population. *J Rheumatol* 4 (suppl 3): 33-35.
- 8- Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM & Melton LJ (1992) Ankylosing spondylitis in Rochester Minnesota 1935-1989. *Arthritis Rheum* 35:1476-1482.
- 9- Chorus AMJ, Boonen A, Miedema HS, Van der Linden S (2002) Employment Perspectives of Patients with Ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 61:693-699.
- 10- Moll JMH, Wright V (1973) Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3:55-78.
- 11- Gladman DD (1995) Psoriatic Arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology* 9(2): 319-329.
- 12- Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, et al (2000) infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in rheumatoid Arthritis with concomitant therapy study group. *N Engl J Med* 343(22):1594-1602.
- 13- St Clair EW, Vander Heijde DM, Smolen JS, et al (2004) Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 50(11):3432-43.
- 14- Brazil (2008) Ministry of Health Ordinance, The Federal Official Gazette N° 7. (*Brasil (2008): Portaria Ministério da Saúde. M.d.Saúde, DOU.7*).
- 15- Quebec, QGD (2010) Régie de l'assurance-maladie Du Québec: Liste des Médicaments.

- 16- Minas Gerais State Department of Health (2013) Hospital Information Management System – SIGH. (*Secretaria de Estado de Saúde do estado de Minas Gerais (2013): Sistema de Informação e Gestão Hospitalar – SIGH*).
- 17- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al (1988) The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31(3):315–24.
- 18- van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 27: 361-368.
- 19- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al (2006) Classification for Psoriatic Arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 54(8): 2665-2673.
- 20- Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A (1994) A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 21: 2286-2291.
- 21- Aletaha D, Smolen J (2005) The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *ClinExpRheumatol* 23 5 (suppl. 39): 100-108.
- 22- Bruce B, Fries JF (2003) The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 30 (1):167 – 178.
- 23- The EuroQol Group (1990) EuroQol a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16:199-208.
- 24- Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, et al (1990) Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 17 (6): 813-817.
- 25- Andrade MV, Noronha K, Reis CB, et al (2012) Value systems of the EQ-5D instrument for measuring health-related quality of life: an analysis for the state of Minas Gerais. Study Group on Health Economics and Crime, Centre for Development and Regional Planning – CEDEPLAR, Federal University of Minas Gerais-UFMG. (*Andrade MV, Noronha K, Reis CB, et al (2012): Sistemas de valores do instrumento EQ-5D de mensuração da qualidade de vida relacionada à saúde: uma análise para o estado de minas Gerais. Grupo de Estudos em Economia da Saúde e Criminalidade, Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional - CEDEPLAR, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG*).
- 26- Lubeck DP (2004) Patient-Reported Outcomes and Their Role in the Assessment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoeconomics* 22 (suppl. 1): 27-38.
- 27- Tifton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al (2011) Brazilian Register of Biologics: implementation and preliminary results of the BiobadaBrasil Process. *Rev Bras Reumatol* 51(2): 145-160. (*Tifton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, et al (2011): Registro Brasileiro de Biológicos: Processo de implementação e resultados preliminares da BiobadaBrasil. Rev Bras Reumatol* 51(2): 145-160).
- 28- Soares MRMP, Neto ETR, Luz KR, et al (2012) Switching strategy between anti-TNF-alpha agents does not improve functional capacity in patients with late-onset rheumatoid arthritis. *Rev*

- Bras Reumatol 52 (1): 3-15. (Soares MRMP, Neto ETR, Luz KR, et al (2012): *Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa duração. Rev Bras Reumatol 52 (1): 3-15.*
- 29- Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, et al (2008) Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: Results from the South Swedish Arthritis Rheumatoid Treatment Group Register. *Rheumatology* 47: 507-513.
  - 30- Fillipini M, Bazzani C, Favalli EG, et al (2010) Efficacy and Safety on Anti-Tumor Necrosis Factor in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *Clinic Rev AllergImmunol* 38: 90-96.
  - 31- Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al (2008) Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF. *Rheumatology* 47: 1000-1005).
  - 32- Tayel MY, Soliman E, El Baz WF, et al (2012) Registry of the clinical characteristics of spondyloarthritis in a cohort of Egyptian population. *Rheumatol Int* 32: 2837-2842.
  - 33- Choi CB, Kim TJ, Park HJ, et al (2008) Safety and Clinical Responses in Ankylosing Spondylitis after three Months of Etanercept Therapy. *J Korean Med Sci* 23: 852-856.
  - 34- Kievit W, Fransen J, Adang EMM, et al (2011) Long-term effectiveness and safety of TNF blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Register. *Rheumatology* 50: 196-203.
  - 35- Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al (2008) The Comparative One-Year Performance of Anti-Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis: Results From a Longitudinal, Observational, Multicenter, Study. *Arthritis Rheum* 59(2): 234-240.
  - 36- Tillett W, Jadon D, Shaddick G, et al (2013) Smoking and Delay to Diagnosis are Associated with Poorer Functional Outcome in Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 17: 1358-1361.
  - 37- Kruger K, Wollenhaupt J, Lorenz HM, et al (2012) Reduction in sickness absence in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: Data from a German noninterventional study. *Rheumatol Int* 32: 3977-3983.
  - 38- Picchianti-Diamanti A, Germano V, Ferlito C, et al (2010) Health-related quality of life and disability in patients with rheumatoid, early rheumatoid and psoriatic arthritis treated with etanercept. *Qual Life Res* 19: 821-826.