

Agradecimentos

O presente trabalho só foi possível graças ao contributo de várias pessoas a quem devo o meu agradecimento.

Ao Dr. Miguel Bernardes, orientador da presente dissertação, pelo seu incentivo e sugestões.

À minha colega Romana Vieira pela ajuda que deu a dar rumo ao trabalho, com as suas orientações práticas no delineamento metodológico e estatístico.

A todos os colegas do serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de São João, especialmente aos restantes internos complementares de especialidade, que contribuíram para a disponibilidade de grande parte dos dados estudados.

Aos doentes que responderam, pacientemente, aos questionários aplicados pois sem a sua colaboração não seria possível a realização do estudo.

À faculdade de Medicina da Universidade do Porto, mais concretamente aos professores do Mestrado em Evidência e Decisão em Saúde pela possibilidade que me deram em continuar a aprofundar os conhecimentos na área de investigação em medicina.

Resumo

Introdução

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS) e a capacidade funcional nos doentes com Artrite Reumatóide (AR) têm tido cada vez mais relevo tanto na investigação como na prática clínica. A sua avaliação engloba os resultados relatados pelos doentes (PROs – *patient-reported outcomes*) os quais são actualmente considerados essenciais na compreensão do impacto da doença e do tratamento no seu bem-estar e no desempenho das suas funções. A importância crescente destes resultados deve-se à natureza crónica e incapacitante da doença, a qual nem sempre é acedida através dos dados clínicos e laboratoriais clássicos.

Objectivos

O objectivo principal deste estudo foi analisar a QdVRS de uma amostra de doentes com AR sob fármacos biotecnológicos e compará-la com a população geral portuguesa. Também pretendemos estudar a relação do nível de actividade da doença com a QdVRS e capacidade funcional destes doentes, bem como determinar variáveis explicativas destes resultados.

Material e métodos

Foi realizado um estudo transversal em doentes adultos do Centro Hospitalar de São João com o diagnóstico de AR, definido pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 2010, sob tratamento biotecnológico. O período de avaliação decorreu entre 1 Outubro de 2013 e 15 de Julho 2014. Os nossos resultados principais foram o *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) e o *EuroQOL five dimension questionnaire* (EQ-5D) para a avaliação da qualidade de vida e o *Health assessment questionnaire disability index* (HAQ-DI) para a avaliação da capacidade funcional. Foram ainda avaliados vários parâmetros clínico-laboratoriais bem como medidas compostas de actividade de doença. Foi usada a estatística descritiva para a descrição das características sócio-demográficas, clínicas e PROs da amostra. Para a comparação de resultados entre doentes com níveis diferentes de actividade de doença foram aplicados testes não paramétricos. Para identificar variáveis explicativas da QdVRS bem como da capacidade funcional, realizou-se uma análise de regressão múltipla pelo método *stepwise*. A análise estatística foi realizada utilizando o programa SPSS, versão 21.0. O nível de significância estatística considerado foi $p < 0.05$.

Resultados

No total foram incluídos 154 doentes, com uma média de idade de 56 anos ($DP \pm 11$), sendo a maioria do sexo feminino ($n = 135$). Quando comparados com a população geral portuguesa, estes doentes apresentaram valores significativamente inferiores na medida sumária física do SF-36 (mediana = 32 vs 50, respectivamente; $p < 0.001$) bem como no EQ-5D (mediana = 0.620 vs 0.758 respectivamente; $p < 0.001$). Verificamos que os doentes com doença em remissão apresentam melhores PROs que o grupo com baixa actividade da doença e essa melhoria mantém-se progressiva quando comparada com grupos com maior actividade de doença. As variáveis mais relacionadas com SF-36 foram o HAQ-DI ($r^2 = 67\%$), a dor (EVA-D, $r^2 = 62\%$) e a valorização da actividade da doença (EVA-AGD, $r^2 = 58\%$). No caso do HAQ as variáveis mais relacionadas foram a EVA-D, EVA-AGD ($r^2 = 60\%$ e 61% , respectivamente) e a idade ($r^2 = 33\%$). Através da regressão linear múltipla identificamos o HAQ-DI, a EVA-D e o nível de escolaridade como determinantes significativos da medida sumária física do SF-36. Para o HAQ-DI, verificamos que a idade, o sexo feminino, presença de trabalho remunerado, EVA-Dor e EVA-AGD, explicam significativamente a variação da capacidade funcional.

Conclusão

Os doentes com AR sob agentes biotecnológicos apresentam níveis de QdVRS e capacidade funcional inferiores aos da população geral. Uma vez que as variáveis clínicas e laboratoriais clássicas apresentam fraca correlação com estes resultados, consideramos que o acesso aos PROs tem muita importância por complementarem a avaliação da doença.

Palavras-chave

artrite reumatóide, qualidade de vida relacionada com a saúde, SF-36, EQ-5D, HAQ-DI, *patient-reported outcomes*

Abstract

Introduction

Health related Quality of Life (HRQoL) and functional capacity in patients with rheumatoid arthritis (RA) have been increasingly more relevant in research and clinical practice.

Its assessment encompasses the patient-reported outcomes (PROs) which are currently considered to be essentials in order to understand the impact of the disease and its treatment, in their well-being and in carrying out their shores. The growing relevance of these outcomes is related to the chronic and disabling nature of the disease, which are not always assessed through the classical clinical and laboratory data.

Objectives

The main goal of this research was to analyse the HRQoL in a sample of patients with RA under biological therapy and compare it with the portuguese general population. We also intended to inquiry about disease activity and its influence in HRQoL and functional capacity, as well as to establish an explanation for the outcome.

Material and methods

A cross-sectional study was conducted in adult patients from Centro Hospitalar de São João (CHSJ) who had diagnosis of RA as defined by the criteria of the American College of Rheumatology of 2010 and who were under biological therapy. The trial period was from 1st October 2013 to 15th of July 2014. The primary outcomes were the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) and the EuroQOL five dimension questionnaire (EQ-5 d) to assess the quality of life, and the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) to evaluate the functional capacity. Several clinical and laboratory parameters, as well as composite measures of disease activity, were also evaluated. Descriptive statistics was used to report the sample's socio-demographic characteristics, clinical and PROs. In order to compare results between patients with different levels of disease activity, non-parametric tests were used. A stepwise multiple regression analysis was conducted to identify the potential determinants of HRQoL and of functional capacity. Statistical analysis was performed using the SPSS program, version 21.0. The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Results

A total of 154 patients were included, with a mean age of 56 years-old ($SD \pm 11$), the majority females ($n=135$). These patients showed significantly lower values when compared with the portuguese general population, considering the physical summary of SF-36 (median = 32 vs 50, respectively; $p < 0.001$) as well as in the EQ-5D (median = 0.620 vs 0.758 respectively; $p < 0.001$). We found that patients with lower disease activity and in remission states had progressive improvement in the PROs, when compared directly with the higher disease activity groups. Variables that strongly related to SF-36 were the HAQ-DI ($r^2 = 67\%$), pain (VAS-P, $r^2 = 62\%$) and the patient's subjective assessment of disease activity (VAS-ADA, $r^2 = 58\%$). Considering HAQ-DI, the strongest relation was found with VAS-P, VAS-ADA and age ($r^2 = 60\%$, $r^2 = 61\%$ and $r^2 = 33\%$, respectively). Multiple regression analysis identified HAQ-DI, VAS-P and educational status as significant determinants of the HRQoL. Age, female gender, employment, VAS-P and VAS-ADA were identified as determinants of functional capacity.

Conclusion

Patients with RA under biological therapy show lower levels of HRQoL and functional capacity than the general Portuguese population. Since the clinical and laboratory data are weakly correlated with these results, we believe that access to PROs is very important for complementing the assessment of the disease.

Key-words

rheumatoid arthritis, health related quality of life, SF-36, EQ-5D, HAQ-DI, *patient-reported outcomes*

Índice

1. Introdução	10
1.1 A Doença e as suas Consequências	14
1.2 Qualidade de Vida	17
1.3 Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde	18
1.4 Medidas de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde e de Capacidade Funcional	19
1.5 Actividade da Doença e Critérios para Início de Fármacos Biotecnológicos	21
2. Motivação	24
3. Objectivos.....	26
4. Amostra.....	28
5. Métodos	30
6. Análise Estatística.....	32
7. Resultados	34
7.1 Características dos doentes.....	34
7.2 Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde e Capacidade Funcional dos Doentes com Artrite Reumatóide.....	35
7.3 Comparação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde dos Doentes com Artrite Reumatóide com a População Geral Portuguesa.....	35
7.4 O estado de remissão da doença está associado a melhor capacidade funcional e qualidade de vida quando comparado com níveis de actividade da doença mais elevados.....	36
7.5 A qualidade de vida e a capacidade funcional apresentam fraca correlação com os dados clínicos e laboratoriais	37
7.6 Determinantes da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde	38
8. Discussão.....	40
9. Conclusão	44
10. Referências	46
11. Anexos	52

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 1 Comparação dos valores do SF-36 dos doentes com AR com a população geral portuguesa

Figura 2 Comparação dos valores do SF-36 dos doentes com AR em remissão com a população geral portuguesa

Figura 3 Comparação do *Health Assessment Questionnaire* e do *Euro-QoL 5D* entre níveis diferentes de actividade da doença

Figura 4 Comparação dos valores do SF-36 entre níveis diferentes de actividade da doença

Figura 5 Pontuações medianas da medida sumária física (MSF) e mental (MSM) do SF-36 de acordo com o nível de actividade da doença (AD)

Tabela 1 Características sócio-demográficas da amostra e por níveis de actividade de doença

Tabela 2 Características clínico-laboratoriais e resultados relatados pelos doentes da amostra e de acordo com o nível de actividade de doença

Tabela 3 Comparação da QdVRS dos doentes da amostra com a população geral portuguesa

Tabela 4 Comparação dos PROs entre o grupo “Remissão” e “Actividade da doença baixa”

Tabela 5 Correlação entre os dados clínico-laboratoriais e os PROs

Tabela 6 Quantidade de variação do SF-36, EQ-5D e HAQ-DI explicada pelo modelo de regressão linear múltipla, método *stepwise*

Índice de acrónimos

AR – Artrite Reumatóide

PROs – *patient-reported outcomes*

QdV – Qualidade de vida

QdVRS – Qualidade de vida relacionada com a saúde

SF-36 – *36-Item Short Form Health Survey*

MSF – medida sumária física

MSM – medida sumária mental

FF – função física

DF – desempenho funcional

SG – saúde global

VT – vitalidade

FS – função social

DE – desempenho emocional

SM – saúde mental

HAQ-DI – *Health assessment questionnaire disability index*

EQ-5D – *EuroQOL five dimension questionnaire*

DAS28 – *Disease Activity Score*

SDAI – *Simplified Disease Activity Index*

EVA-D – escala visual analógica-dor

EVA-AGD – escala visual analógica - avaliação global da actividade da doença

cDMARDs – *disease-modifying antirheumatic drugs* clássicos

bDMARDs – *disease-modifying antirheumatic drugs* biológicos

FR – factor reumatóide

ACCP – anti-peptídeo citrulinado

MEA – manifestações extra-articulares

VSG – velocidade de sedimentação globular

PCR – Proteína-C reactiva

1. Introdução

1.1 A Doença e as suas Consequências

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, crónica, que se manifesta primariamente por dor e tumefacção de várias articulações sinoviais. A causa exacta da AR é desconhecida mas pensa-se que possa contribuir para a sua etiologia inúmeros factores de natureza diversa, nomeadamente factores genéticos e factores ambientais (tabagismo, infecções e hormonas).

Estima-se que a prevalência mundial seja cerca de 1% e a incidência anual de 3 em 10 000 adultos, sendo as mulheres cerca de duas vezes mais afectadas que os homens. [1]

Além desta predilecção pelo sistema músculo-esquelético, a AR pode manifestar-se como uma doença auto-imune sistémica afectando o sistema respiratório, renal, hematológico, nervoso e cardiovascular. [1]

Esta doença inflamatória associa-se a dor, fadiga, incapacidade funcional e deterioração do estado emocional e, se não tratada precocemente, pode levar a dano estrutural e funcional irreversível. Por estas razões e dada a sua prevalência, a AR representa redução da qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS), redução da produtividade e maior probabilidade de absentismo laboral com significativas consequências para o doente e para a sociedade em geral. [2]

Em comparação com a população geral e mesmo com doenças consideradas mais graves, tem sido descrito que os doentes com AR têm pior qualidade de vida (em todos os domínios) e pior capacidade funcional. [3,4] Alguns autores referem que estes resultados melhoram significativamente com terapêutica biotecnológica contudo, mantêm níveis inferiores aos da população geral. [4, 5]

O encargo socioeconómico desta doença tem sido o foco de muitos estudos e revisões, principalmente nas décadas mais recentes. Alguns estudos têm salientado que os custos da AR variam de acordo com o estado funcional dos doentes e que os custos indirectos são responsáveis pela maioria dos encargos económicos. Com a deterioração do estado funcional, além do aumento de custos médicos e terapêuticos, aumentam os custos indirectos da doença, nomeadamente aqueles relacionados com o absentismo laboral, a necessidade de ajuda de terceiros nas actividades domésticas e a diminuição da qualidade de vida (QdV). [6-10] Um trabalho acerca do impacto económico da AR na sociedade mostrou que a média anual europeia do custo total da doença é de €45.3 biliões. [11]

Dois estudos relataram uma elevada taxa de desemprego nos doentes com AR. Corbacho e Dapuetto referiram uma taxa de desemprego na sua amostra de 66% [12]. Bjork e colegas constatarem nesta população de doentes uma redução de 70% nas capacidades manuais no início da doença e de 50% ao longo da sua evolução, quando comparados com indivíduos saudáveis [13].

Um estudo realizado em 11 países europeus revelou que 73% dos doentes com AR com trabalho remunerado refere alteração do desempenho profissional e que em 82% dos doentes com AR, os sintomas tiveram impacto significativo sobre a sua QdVRS. [14] Por todo este impacto da AR, quer para o indivíduo quer para a sociedade em geral ocorreram, nas últimas décadas, significativas alterações no que diz respeito à sua abordagem e tratamento. Um consenso internacional de especialistas recomendou uma abordagem *treat to target* no tratamento da AR, baseada em medidas mais claras e rigorosas da actividade de doença. [15]

Sabemos que a actividade da doença é o preditor mais forte de incapacidade e que os marcadores clínicos e laboratoriais (ex. contagem articular, velocidade de sedimentação globular – VSG) são importantes na sua avaliação e na resposta ao tratamento. Contudo, é também reconhecido que estes dados não se correlacionam necessariamente com a incapacidade do doente nem predizem de forma fiável o prognóstico a longo prazo. Os próprios doentes consideram que uma avaliação clínica, só por si, não avalia aspectos importantes como a fadiga e as perturbações do sono, as quais afectam significativamente a sua qualidade de vida.

Por este motivo, durante a última década e em particular desde a participação dos doentes em actividades da *Outcomes Measures in Rheumatology* (OMERACT), assistimos a um interesse crescente por uma avaliação não só baseada em parâmetros objectivos, mas também uma avaliação que inclua o bem-estar subjectivo do doente. [16]

Medir o estado de saúde através da percepção do doente é considerada a abordagem padrão na prática clínica, nos ensaios clínicos e em estudos observacionais. [17, 18] Alguns autores consideram que melhorar os resultados relatados pelos doentes pode ser tão importante como a melhoria dos parâmetros clínicos. [19, 20]

Vários estudos têm demonstrado que melhorar as pontuações dos questionários aplicados aos doentes não é apenas um objectivo importante do tratamento mas também um importante factor de prognóstico a longo prazo [21, 22].

Num trabalho sobre medidas quantitativas na avaliação da AR, a pontuação no questionário para avaliação funcional - *Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI)* – mostrou ser o preditor mais significativo de incapacidade para o trabalho e de mortalidade prematura, sendo um pouco superior à contagem articular e muito mais significativo que os dados laboratoriais ou radiográficos. Os autores descreveram que más pontuações neste questionário previam uma sobrevivência de 5 anos em menos de 50% dos doentes com AR. [21, 22] Além disso, um aspecto destacado por vários autores é o claro impacto sobre os custos directos e indirectos da doença. Os doentes com fraca capacidade funcional (50% ou menos da função completa, correspondente a um HAQ-DI > 1.7) apresentaram custos directos duas vezes superiores aos doentes com bom estado funcional (> 70% da função completa ou um HAQ-DI <1.2). Os custos para tratamento hospitalar, consultas médicas e tratamento não médico estavam directamente relacionados com o estado funcional. Desta forma, o objectivo *major* do tratamento deve ser não só

alcançar a remissão (um estado de nenhuma ou muito pouca actividade inflamatória) como também melhorar a QdVRS e capacidade funcional destes doentes. [23, 24, 25]

Por toda a importância que vem a ser dada à perspectiva do doente, têm sido desenvolvidos vários instrumentos que permitem concretizar essa avaliação subjectiva. Estas medidas não só medem a efectividade do tratamento como avaliam se essa efectividade é verdadeiramente significativa na perspectiva do doente.

Foi aproximadamente no ano 2000 que surgiu então o termo PROs – do inglês *patient-reported outcomes* – que substituíram o termo "qualidade de vida", como o termo genérico para resultados relatados pelos próprios doentes. Segundo a *American Food and Drug Administration* (FDA) a definição dos PROs é pragmática e refere-se à fonte de informação. Um PRO é qualquer relato de estado de saúde de um doente que vem directamente do doente, sem interpretação da sua resposta por um médico ou qualquer outra pessoa. [26] O grupo de consenso internacional OMERACT, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) e o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) reconhecem que os PROs são um método chave para entender a percepção dos indivíduos da doença e que a melhoria destes, na avaliação da AR, tem muita relevância clínica.

Estes instrumentos são especialmente úteis na avaliação de um determinado tratamento, uma vez que permitem medir as dimensões da QdVRS que não podem ser capturadas usando medidas fisiológicas estritamente objectivas. [27] Desta forma, os PROs têm actualmente várias aplicações nomeadamente como objectivos na prática clínica, em ensaios clínicos e na gestão em economia da saúde.

Na maioria das vezes são usadas medidas compostas de actividade da doença como principais medidas de efectividade. Estas medidas englobam vários itens, entre os quais um PRO – a avaliação global da actividade da doença. O Comité ACR-EULAR, que definiu o estado de remissão da doença, admitiu algumas limitações no trabalho por eles desenvolvido, nomeadamente o facto da experiência do doente não poder ser capturada adequadamente com apenas um elemento subjectivo. Consideram, por isso, que devem ser desenvolvidos trabalhos de forma a obtermos um índice que englobe a perspectiva do doente de forma mais abrangente. [28]

Assim, uma questão fundamental na investigação da perspectiva do doente com AR diz respeito à identificação de variáveis que, juntamente com a actividade da doença, desempenhem um papel de destaque em explicar a capacidade funcional, física e mental, do doente. Uma observação comum entre os reumatologistas é que existe uma variabilidade significativa na capacidade funcional entre doentes com AR com níveis semelhantes de actividade da doença e de dano articular, levando-os a questionar-se sobre quais os factores responsáveis por essa variabilidade. Na verdade, a investigação na área demonstrou que as variáveis relacionadas directamente com o processo da doença parecem correlacionar-se apenas modestamente com outras medidas psicossociais e de QdVRS. [29]

Uma revisão sistemática, que avaliou a referência aos PROs nos ensaios clínicos, mostrou que a função, a avaliação global da actividade da doença e a dor são frequentemente relatadas (respectivamente, 83%, 61% e 56% dos 109 estudos analisados)

ao contrário de resultados como a qualidade de vida, a qual foi medida em apenas 19.2% dos estudos. [30] Os resultados actualmente medidos em ensaios clínicos incluídos no “core set” (considerado o mínimo aceitável de parâmetros avaliados e reportados) do ACR e no *Disease Activity Score* (DAS), foram cuidadosamente construídos por profissionais com base tanto na evidência como na opinião de especialistas. Embora estes contenham PROs que possam ser importantes para o doente (dor, função, saúde global), não houve nenhuma tentativa sistemática em entender a sua perspectiva quanto aquilo que considera serem os resultados prioritários. [30]

Um estudo que teve como objectivo definir um conjunto de resultados subjectivos considerados pelos doentes como suficientemente importantes para serem integrados na avaliação do impacto da AR, mostrou oito domínios prioritários de resultados: a dor, as actividades da vida diária, deformidades articulares, mobilidade, alegria de viver, independência, fadiga e actividades valorizadas. Os autores consideraram que os resultados "sentindo-se bem" e "melhoria da qualidade de vida" devem ser medidos como medidas globais do impacto da AR sobre o doente, uma vez que estes foram classificados como sendo muito importantes por mais de 75% dos participantes. [31]

Todos estes aspectos descritos sublinham a importância de utilizar os resultados relatados pelo doente na avaliação da actividade da doença e na sua resposta ao tratamento. É dado cada vez mais ênfase ao facto destes instrumentos permitirem, também, avaliar a relação custo-efectividade dos tratamentos. [29]

1.2 Qualidade de Vida

“Qualidade de vida” (QdV) é uma expressão largamente usada no dia-a-dia das pessoas como também na investigação científica corrente. É um conceito amplo e complexo, com definições diferentes no campo filosófico, político, económico e na saúde. QdV relaciona-se com conceitos como felicidade, satisfação com a vida e bem-estar.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a QdV como uma avaliação subjectiva das características da vida de uma pessoa, uma variável composta referindo-se à satisfação global de um indivíduo com a vida, um construto multidimensional baseado primariamente na avaliação subjectiva de uma pessoa da sua saúde física, bem-estar funcional, emocional e social. Trata-se da "percepção do indivíduo da sua posição na vida num determinado contexto de sistemas de cultura e de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objectivos, expectativas, padrões e preocupações". [32, 33]

O termo QdV engloba o conceito de “qualidade de vida relacionada com a saúde” e outros domínios como o ambiente, família e trabalho.

1.3 Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

A QdVRS é um conceito relativamente novo. Durante muitos anos, os cuidados médicos direccionavam-se à doença e à sobrevivência. Actualmente, maior cuidado é dado à QdV dos doentes. [1]

A QdVRS é uma interpretação subjectiva do doente acerca do impacto da doença e seu tratamento sobre a sua dinâmica de vida. É um dos componentes da qualidade de vida, que pode ser afectada por muitos factores para além da saúde, nomeadamente por factores culturais e sócio-económicos. [34] Quando estimamos a influência de vários factores sobre a QdVRS, avaliamos a influência de variáveis sobre sentimentos subjectivos dos doentes e tentamos descrevê-la objectivamente através de números. A natureza subjectiva da QdVRS torna difícil a sua análise sendo que obtemos dados que apenas a caracterizam de forma aproximada.

Podemos distinguir duas dimensões importantes na QdVRS: a dimensão funcional que inclui actividades diárias, tais como o auto-cuidado (tomar banho, vestir, comer, etc.), o trabalho (actividade profissional, trabalho doméstico, etc.) e as relações sociais com a família ou amigos; e a dimensão subjectiva que é a sensação de "como eu sou", ou seja, se a pessoa é feliz ou triste, se está cansado ou com muita energia, se tem dor ou não.

A capacidade funcional é uma variável relativamente objectiva que pode ser medida e comparada com outros dados, enquanto os sentimentos são subjectivos, na medida em que respondem às percepções íntimas do indivíduo. [34-36]

Em contraste com as medidas de incapacidade, que avaliam como a saúde limita a capacidade do doente realizar tarefas específicas, a QdVRS é um construto mais abrangente que indica quão bem um doente está dada a totalidade da sua condição médica. Assim, os factores determinantes da incapacidade e da QdVRS são provavelmente diferentes, pois são construtos distintos tocando diferentes facetas da função global do indivíduo.

O interesse actual pela QdVRS nas doenças crónicas é reflectido no número crescente de estudos disponíveis na literatura médica. De facto, a QdVRS é um resultado valioso no contexto das doenças crónicas, porque além das dimensões físicas estes instrumentos também abrangem as dimensões social e emocional, o que facilita a compreensão do impacto das doenças crónicas e a melhoria dos cuidados de saúde. [26]

Avaliarmos QdVRS pode ser útil na construção de uma estratégia terapêutica que visa alcançar o melhor bem-estar físico, mental e social do doente. Em doentes com AR (uma doença de natureza progressiva que leva a uma limitação importante da capacidade funcional) a avaliação da QdVRS é um elemento fundamental no delineamento da estratégia terapêutica. [37] As orientações do *Recent National Institute of Clinical Excellence* (NICE) estipulam que doentes com AR devem ser avaliados periodicamente para o impacto da doença nas suas vidas, incluindo QdVRS, e que o acesso a uma equipa multidisciplinar é essencial para a avaliação e gestão da sua condição. [3]

1.4 Medidas de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde e de Capacidade Funcional

Muitos questionários, utilizados para avaliar a QdVRS, têm sido estudados em populações de doentes de diferentes países e diferentes situações clínicas. Estes instrumentos de avaliação de QdVRS podem ser questionários genéricos ou específicos de determinada doença. Um questionário genérico é aquele que pode ser usado em todas as idades, doenças e grupos de tratamento; um questionário específico é mais sensível a uma determinada doença ou condição e, portanto, mais propenso a reflectir as mudanças clinicamente importantes. [27]

O trabalho em QdVRS tem-se originado, essencialmente, a partir de duas abordagens diferentes: estado de saúde e a avaliação do valor da saúde / preferência / utilidade. Em geral, as medidas do estado de saúde descrevem o funcionamento da pessoa em um ou mais domínios (por exemplo, capacidade física ou bem-estar mental), enquanto medir “utilidade” relaciona-se com a preferência por um estado de saúde. [38]

36-Item Short Form (SF-36)

Actualmente, o indicador genérico do estado de saúde mais usado globalmente e bem validado na população portuguesa é o *36-Item Short Form* (SF-36). [39, 40] Trata-se de um questionário relativamente breve, abrangente, com alto padrão de integridade e bons parâmetros de reprodutibilidade e validade. Este instrumento é constituído por 36 itens englobando oito domínios – funcionamento físico (FF), desempenho físico (DF), dor, estado de saúde geral (ESG), vitalidade (VT), função social (FS), desempenho emocional (DE) e saúde mental (SM) – a cada um dos quais é atribuída uma pontuação de 0 (pior) a 100 (melhor). Estes oito domínios podem ser agrupados em duas medidas sumárias do estado de saúde: física (MSF) e mental (MSM). A dimensão física compreende o funcionamento físico, desempenho físico, dor e estado geral de saúde e a medida sumária mental engloba a vitalidade, função social, desempenho emocional e saúde mental. [41- 44]

Como instrumento genérico de medição de QdV, o SF-36 é mais adequado para captar a saúde holística do doente, que se reflecte na definição da OMS como sendo não só a presença de doença, mas também o bem-estar físico, emocional e social do doente. Além disso, o uso do SF-36 permite comparar os aspectos físicos e mentais. [27]

O SF-36 foi descrito como sendo fiável, válido e capaz de medir os aspectos considerados relevantes pelos indivíduos com AR, podendo fornecer informação complementar da percepção de saúde. [27, 45]

Não foram encontradas diferenças significativas na validade interna e externa entre este instrumento e as medidas específicas de doença [46] e é considerado que este instrumento merece ser incluído no *core set* de resultados em ensaios clínicos na AR. [27]

Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI)

O instrumento específico de doença mais usado na AR e também validado para a população portuguesa é o índice de incapacidade *Health Assessment Questionnaire (HAQ) Disability Index (DI)*. Este instrumento foi desenvolvido em 1978 para o uso em doentes com AR e osteoartrose mas hoje é aplicado em várias áreas. O HAQ-DI original mantém-se o *gold standard* para medir o estado funcional na AR e é frequentemente mal usado como instrumento substituto na avaliação de QdV. O HAQ-DI é um questionário com 20 perguntas que avaliam oito categorias de funcionamento representativas de um amplo conjunto de actividades funcionais - vestir-se, levantar, comer, andar, higiene, alcançar, agarrar e actividades habituais. Este instrumento inclui, assim, questões sobre movimentos finos dos membros superiores, actividades locomotoras dos membros inferiores e sobre actividades que envolvem tanto as extremidades superiores como inferiores. As questões referem-se à semana anterior. A pontuação do HAQ-DI varia entre 0 (sem incapacidade) a 3 (incapacidade grave). [47]

EuroQol (EQ-5D)

As inovações na medicina e os custos relacionados com as novas intervenções implicam avaliações económicas onde são comparados os custos com os benefícios esperados na saúde. Para estas avaliações económicas, tem sido recomendado expressar os benefícios obtidos em anos de vida ajustados à qualidade (*quality-adjusted life-year - QALYs*). [48]

A vantagem da utilização deste indicador de saúde é permitir capturar, simultaneamente, ganhos com a redução da morbilidade (ganhos em qualidade) e ganhos com a redução da mortalidade (ganhos em quantidade), integrando-os numa única medida. Os *QALY* são acedidos através da multiplicação do tempo gasto num estado de saúde pela preferência por um estado de saúde ("utilidade"). [38]

As medidas de preferência / utilidade são medidas genéricas de QdVRS e resumem-na num único número, possibilitando uma avaliação económica - análise de custo-utilidade.

A ideia destes instrumentos é que a utilidade (preferência) do estado de saúde é medida numa escala que vai da morte (0.0) ao estado de saúde perfeito (1.0) e reflecte as preferências das pessoas por diferentes estados de saúde. Alguns destes instrumentos, apresentam estados de saúde piores do que a morte, apresentando pontuações de utilidade abaixo de 0.0. [49, 50]

O *EuroQol* (EQ-5D) foi desenvolvido por um grupo de investigadores Europeu - grupo *EuroQol* - e tende a ser a medida mais usada na análise de custo-utilidade e na avaliação de tecnologias em saúde. É aplicável a uma variedade de doenças e tratamentos e fornece um perfil descritivo simples e um valor de índice único para o estado de saúde. [51, 52]

Encontra-se validado em vários países nomeadamente em Portugal, estando os seus valores padronizados para a nossa população. [53]

Este instrumento compreende 5 domínios - mobilidade; auto-cuidado; actividades habituais; dor / desconforto e ansiedade / depressão – divididos em três níveis (sem problemas, alguns problemas, problemas extremos) e juntos definem 243 estados de saúde,

aos quais foi adicionado o estado "inconsciente" e "morto" para um total de 245 estados de saúde. A pontuação possível varia entre -0.594 (pior do que morto) e 1 (saúde perfeita). [52]

Tanto o SF-36 como o EQ-5D são considerados medidas válidas de QdVRS, satisfazendo a veracidade, discriminação e viabilidade pretendidas. [54]

Alguns autores compararam as propriedades de medida destes instrumentos e concluíram que todos foram capazes de discriminar entre a actividade baixa, moderada e grave da AR. [55]

1.5 Actividade da Doença e Critérios para Início de Fármacos Biotecnológicos

Sabe-se que na AR existe uma clara relação entre actividade da doença, função e dano estrutural. Assim, de forma a capturarmos uma imagem completa da doença, devemos avaliar estes três aspectos. Esta avaliação pode ser realizada de várias formas. Uma delas é acedendo a medidas objectivas (contagem articular, marcadores inflamatórios e alterações radiológicas) e a medidas subjectivas referidas pelo médico mas também pelo doente (EVA-D, EVA-AGD, HAQ-DI, EQ5D).

Contudo, pelo facto da AR ser uma doença heterogénea nenhuma medida isolada consegue descrever de forma adequada o processo da doença para cada doente. Além disso, a avaliação de todas as medidas individualmente está associada a problemas metodológicos e estatísticos, principalmente quando aplicadas como resultados em ensaios clínicos. Foi isto que levou ao desenvolvimento de índices compostos que combinam informação, ou seja, medidas objectivas e também medidas subjectivas. Estes índices permitem obter maior consistência na avaliação da actividade da doença, permitem que os doentes entendam melhor o significado de "actividade da doença" e aumentam o poder em ensaios clínicos. O ACR, a EULAR e a OMS recomendam, assim, o acesso à actividade da doença através destes índices.

Estes instrumentos contrastam com os questionários aplicados aos doentes, os quais não englobam medidas objectivas e dependem da memória do doente para a actividade da doença no passado. Da mesma forma, a QdV e a função embora sejam principalmente determinadas por todo o processo da doença, são confundidas com dano articular irreversível o qual pode divergir significativamente entre os doentes.

Actualmente os índices compostos existentes são: o *Disease Activity Score* (DAS), o DAS usando 28 articulações (DAS28), o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) e o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Todos estes índices usam uma contagem de 28 articulações, excepto o DAS que usa uma contagem de 26 e 44 para avaliar articulações dolorosas e tumefactas, respectivamente. Os marcadores inflamatórios são integrados no DAS (VSG), DAS28 (VSG) e SDAI (Proteína-C reactiva – PCR) mas não no CDAI. [1] Todos os instrumentos

incluem um resultado relatado pelo doente. Enquanto no SDAI e CDAI é definido por “avaliação da actividade da doença”, no DAS e

DAS28 é definido como “saúde global”. Conceptualmente, “saúde global” inclui vários aspectos de resultados em saúde relacionados ou não com actividade da doença. Frequentemente a “avaliação da actividade da doença” é usada como substituto da “saúde global” no DAS e no DAS28. O SDAI e o CDAI incluem, também, a avaliação da actividade da doença feita pelo médico. [1]

O desenvolvimento do SDAI e CDAI foi mais recente e surgiu pela necessidade de dispormos de medidas mais simples, que não implicassem aplicação de fórmulas como a do DAS. [1]

Tipicamente são considerados quatro níveis de actividade da doença: remissão (REM), actividade da doença baixa (ADB), actividade de doença moderada (ADM) e actividade de doença elevada (ADE). No caso do DAS28 considera-se REM se a pontuação for <2.6 , ADB se $2.6 \leq \text{DAS28} \leq 3.2$, ADM se $3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$ e ADE se > 5.1 . Para o SDAI os *cut-off* são: REM ≤ 3.3 , ADB $3.3 < \text{SDAI} \leq 11$, ADM $11 < \text{SDAI} \leq 26$ e ADE se SDAI > 26 . [1, 56]

O SDAI é considerado o mais sensível e específico na previsão de decisões clínicas e é uma das duas medidas usadas na definição de remissão pelo grupo ACR/EULAR. Os critérios de remissão para o DAS28 mostraram-se menos rigorosos (provavelmente por ser uma medida ponderada) uma vez que alguns doentes considerados em remissão pelo DAS28 apresentavam doença com actividade residual significativa. [57]

Medir actividade de doença permite definir critérios para iniciar, substituir (actividade de doença moderada e elevada) ou suspender tratamento (remissão ou baixa actividade) bem como permite avaliarmos a sua eficácia. A terapêutica biotecnológica deve ser considerada quando há falência terapêutica, ou seja, quando um doente tratado com fármacos anti-reumáticos modificadores de evolução de doença clássicos (cDMARDs), em monoterapia ou tratamento combinado, durante o período de 6 meses mantiver um DAS > 3.2 ou $2.6 < \text{DAS} < 3.2$ e agravamento do HAQ-DI > 0.22 aos 6 meses ou agravamento dos índices radiológicos (Larsen > 6 / Sharp > 5) em 12 meses. [58]

2. Motivação

Devido à natureza crónica da doença e às limitações no desempenho funcional e social que esta acarreta, a avaliação dos novos fármacos baseia-se cada vez mais na sua capacidade de melhorar a QdVRS e a capacidade funcional dos doentes. As medidas mais tradicionais de eficácia foram prorrogadas a resultados mais centrados na perspectiva dos doentes e, teoricamente, alcançar a remissão clínica estaria associado com a obtenção de PROs comparáveis aos da população geral.

A OMERACT reconhece que os PROs são medidas importantes para determinar a melhoria clínica e considera que podem ser mais sensíveis às mudanças do que as medidas mais objectivas e tradicionais de actividade da doença.

Têm sido desenvolvidos poucos trabalhos que avaliem de que forma as mudanças nas características clínicas de doentes considerados graves, como aqueles sob terapêuticas biotecnológicas, se relacionam com as alterações nos vários PROs. Além disso, embora o tratamento da AR tenha como objectivo ideal alcançar a remissão e como objectivo alternativo a baixa actividade da doença (principalmente na doença de longa evolução) [6], poucos são os dados existentes acerca de quão semelhantes são os benefícios destes dois estados na perspectiva do doente.

Outro aspecto também pouco abordado prende-se com a identificação de variáveis que parecem relacionar-se com a QdVRS e capacidade funcional dos doentes com AR.

3. Objectivos

O objectivo principal deste estudo foi analisar a QdVRS de uma amostra de doentes com AR sob fármacos biotecnológicos e compará-la com a população geral portuguesa. Também pretendemos estudar a relação do nível de actividade da doença com a QdVRS e capacidade funcional destes doentes, bem como determinar variáveis explicativas destes resultados.

4. Amostra

Foram avaliados os doentes do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de São João com o diagnóstico de Artrite Reumatóide sob tratamento biotecnológico.

Como critérios de inclusão definimos a idade superior a 18 anos, o diagnóstico de AR definido pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia de 2010 e a realização de terapêutica biotecnológica no momento do estudo. Nenhum outro critério de inclusão ou exclusão foi definido, de forma a estudarmos um largo espectro de doentes e a reflectirmos a prática clínica real.

5. Métodos

Foi realizado um estudo observacional, transversal. O período de avaliação foi entre 1 Outubro de 2013 e 15 de Julho de 2014.

No nosso hospital, os doentes com AR sob agentes biotecnológicos são avaliados, por rotina, a cada 6 meses e as variáveis clínicas e laboratoriais são documentadas numa base de dados nacional (reuma.pt).

As variáveis regularmente documentadas incluem PCR e VSG, o número de articulações (artic.) tumefactas e dolorosas utilizando uma contagem de 28 articulações e alguns PROs nomeadamente o nível de dor (EVA-D), a actividade global da doença (EVA-AGD), o estado funcional (HAQ-DI) e a qualidade de vida (EQ-5D). Posteriormente, índices compostos, tais como DAS28 e o SDAI, são calculados com base em algumas destas variáveis. Para a realização deste estudo, foi aplicado outro questionário, o SF-36.

A colheita de dados foi concretizada aquando das consultas realizadas no Hospital de Dia de Reumatologia. A versão portuguesa dos questionários estava disponível informaticamente, através da base de dados nacional, sendo o médico quem os aplicava de forma “face-to-face”.

Para a caracterização da doença também registamos a idade no momento do diagnóstico, a duração da doença, a presença de anticorpos (FR e ACCP positivos, FR ou ACCP positivo, FR e ACCP negativos), a presença de manifestações extra-articulares (sim/não) e o número de fármacos modificadores de evolução da doença (DMARDs) usados previamente e no momento da avaliação e o tempo sob estes fármacos. A actividade da doença foi também analisada e acedida através do DAS28 e do SDAI.

As variáveis demográficas colhidas foram idade, sexo, nível de escolaridade (elementar - 4º ano ou menos, média - 5º - 9º ano, ensino secundário e ensino universitário), estado civil e situação laboral (trabalho corrente, reformado por invalidez devido à AR, desempregado ou reformado).

Com o objectivo de relacionarmos a actividade da doença com a QdVRS e capacidade funcional, a amostra foi categorizada com base no SDAI. Os pontos de corte utilizados foram: doença em remissão (REM) se ≤ 3.3 , actividade de doença baixa (ADB) $3.3 < \text{SDAI} \leq 11$, actividade de doença moderada (ADM) se $11 < \text{SDAI} \leq 26$ e actividade de doença elevada (ADE) se $\text{SDAI} > 26$.

Para acedermos aos nossos principais resultados, usamos três questionários validados na nossa população: o SF-36 e o EQ-5D para avaliação da qualidade de vida e o HAQ-DI para avaliação da capacidade funcional.

Na nossa análise principal demos prioridade ao SDAI para avaliação da actividade da doença por ser mais rigoroso (não é uma medida ponderada) e constituir o índice através do qual o Comité ACR-EULAR se baseou para definir remissão. [60] O DAS28 foi usado com o objectivo de avaliarmos a resposta terapêutica, uma vez que este foi o único calculado na primeira avaliação dos doentes.

6. Análise Estatística

Na descrição das características sócio-demográficas e clínicas bem como na descrição dos PROs (SF36, EQ5D, EVA, HAQ), foram usadas médias e desvio padrão para as variáveis contínuas com distribuição simétrica e medianas e âmbito (mínimo e máximo) para as variáveis contínuas com distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções.

Para avaliar a diferença do nível de QdVRS entre a nossa amostra e a população geral portuguesa, foram feitas comparações das medidas de tendência central através do teste de Mann-Whitney.

Para a comparação dos dados entre as quatro categorias de doentes (definidos pelo SDAI) foi aplicado o teste de Kruskal Wallis (comparação de medianas) e o teste exacto de Fisher (para as variáveis categóricas).

Foi estudada a relação entre os vários dados clínicos e os PROs através de correlações de Spearman. Para identificar variáveis explicativas da QdVRS e da capacidade funcional e considerando que estes são conceitos complexos para os quais múltiplas variáveis contribuem, realizamos uma análise de regressão linear múltipla método de selecção *stepwise*. Foram incluídas as variáveis que apresentaram significado estatístico na análise univariada e, também, aquelas consideradas clinicamente relevantes.

De forma a diminuirmos o número de comparações estatísticas, os domínios do SF-36 foram analisados separadamente mas também através das duas medidas sumárias (física e mental). Para o cálculo destas medidas recorremos aos valores dos coeficientes publicados.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS (SPSS, Inc, Chicago, IL, EUA), versão 21.0. O nível de significância estatística considerado foi $p < 0.05$.

7. Resultados

7.1 Características dos doentes

No total foram incluídos no nosso estudo 154 doentes, com uma média de idade de 56 anos ($DP \pm 11$), sendo a maioria do sexo feminino ($n=135$). A mediana do número de avaliações foi 11 (âmbito, 2-25); todos os doentes incluídos tiveram, pelo menos, uma avaliação no período em que se realizou este estudo (1 de Outubro 2013 – 15 de Julho 2014).

As características sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais e PROs da nossa amostra no global e por níveis de actividade de doença, estão documentadas na tabela 1 e 2.

Verificamos que 43.5% dos doentes ($n=67$) apresenta um nível de escolaridade baixo ($\leq 4^{\circ}$ ano) e que 46.1% ($n=71$) está reformado por invalidez (devido à AR).

Na nossa amostra, a maioria dos doentes ($n = 118$) tinha doença há mais de 10 anos enquanto 23.4% ($n = 36$) tinha há 10 anos ou menos.

Em relação ao nível de actividade da doença (definida pelo DAS28) antes do início do fármaco biotecnológico actual, verificamos que 3.2% ($n = 5$) dos doentes estavam em REM, 2.6% ($n = 4$) estavam em ADB, 29.2% ($n = 45$) estavam em ADM e 64.9% ($n = 100$) estavam em ADE. Actualmente observamos o oposto, ou seja, apenas uma minoria dos doentes ($n = 12$) estava em ADE. O mesmo se verificou com a análise através do SDAI embora o número de doentes em remissão seja menor: 8.4% ($n = 13$) estava em remissão (vs 32 doentes pelo DAS28), 53.2% ($n = 82$) dos doentes estava no nível ADB, 33.8% ($n = 52$) estava no nível de actividade de doença moderada e 4.5% ($n = 7$) estava no nível de actividade de doença elevada.

A maioria dos doentes ($n=107$) estava no primeiro agente biotecnológico. A mediana de tempo sob o fármaco foi 6 anos (âmbito, 0-10). Oito doentes (5.2%) faziam o fármaco actual há dez anos e vinte e sete (17.5%) há menos de dois. Destes últimos, 24 doentes estavam a fazer o seu primeiro agente biotecnológico.

O fármaco a ser realizado por maior número de doentes foi o etanercept ($n=43$, 27.9%), seguindo-se o rituximab ($n=40$, 26%). No entanto, estavam a ser realizados oito biotecnológicos diferentes.

7.2 Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde e Capacidade Funcional dos Doentes com Artrite Reumatóide

Quando analisados todos os domínios do SF-36 observamos que o domínio com pontuação mais baixa foi o “Desempenho Físico” (mediana da pontuação de 25) seguido do domínio “Estado de Saúde Geral” e “Função Física” (mediana 40 para ambos). Relativamente aos domínios relacionados com a saúde mental observamos melhores valores, sendo o domínio “Função Social” o que apresenta pontuação mais fraca (mediana 40; âmbito 3-53). O “Desempenho Emocional” apresentou uma mediana de 100 (âmbito, 0-100) (tabela 2).

Nas medidas sumárias física (MSF) e mental (MSM) verificou-se, da mesma forma, maior prejuízo na saúde física (mediana 32 e 52, respectivamente).

Com a aplicação do EQ-5D também observamos uma pontuação baixa (mediana 0.620, âmbito -0.349-1.000) (tabela 2). Na nossa amostra, 5% dos doentes ($n = 6$) apresentaram pontuação no EQ-5D inferior a zero, ou seja, consideravam a sua saúde pior que o estado de morte.

A mediana do HAQ-DI foi de 1.250 (âmbito 0.000-2.875).

Quando comparados os resultados (QdVRS e capacidade funcional) entre sexos, verificou-se uma diferença significativa apenas no HAQ-DI onde as mulheres apresentaram níveis de capacidade funcional inferiores aos dos homens (mulheres: mediana 1.375, âmbito 0-2.875; homens: mediana 0.875, âmbito 0.000-2.125; $p = 0.024$). Não se verificaram diferenças significativas nos PROs quando avaliados de acordo com o tempo de evolução da doença (≤ 10 ou > 10 anos), presença ou não de anticorpos (FR e/ou ACCP positivo ou FR e ACCP negativos), presença ou não de manifestações extra-articulares ou diferenças relacionadas com o agente biotecnológico em curso.

7.3 Comparação da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde dos Doentes com Artrite Reumatóide com a População Geral Portuguesa

A QdVRS dos doentes estudados é inferior à da população geral portuguesa. A nossa amostra apresentou pontuações significativamente menores em todos os domínios do SF-36, excepto no “Desempenho Emocional” (figura 1 e tabela 3). Quando avaliamos apenas as medidas sumárias, verifica-se uma diferença significativa na MSF (mediana 32 vs 50, $p < 0.001$) mas não na MSM (mediana 50 vs 52, $p = 0.503$) (tabela 3).

Quando acedemos à QdVRS através do EQ-5D observamos que a pontuação mediana nos nossos doentes também foi inferior à da população geral portuguesa, sendo esta diferença estatisticamente significativa (0.620 vs 0.758, $p < 0.001$) (tabela 3).

Comparando a QdVRS da população geral portuguesa com o nosso grupo de doentes em remissão (REM), verificamos que as pontuações nos vários domínios do SF-36 são semelhantes. Em relação às medidas sumárias verificou-se, da mesma forma, sobreposição dos valores (MSF 54, mín. 18, máx. 62; MSM 51, mín. 33, máx. 64, $p = 0.345$) (figura 2). Em relação aos valores do EQ-5D também se verificou valores idênticos entre o grupo REM e a população geral portuguesa (0.848 e 0.758, respectivamente).

7.4 O estado de remissão da doença está associado a melhor capacidade funcional e qualidade de vida quando comparado com níveis de actividade da doença mais elevados

Como referido anteriormente, a maioria dos doentes ($n = 82$) apresentava um nível de actividade de doença baixo e uma minoria ($n = 7$) tinha actividade de doença elevada. Ao realizar a análise dos PROs por grupos de actividade de doença verificamos diferenças estatisticamente significativas em todos os instrumentos aplicados (tabela 2).

Em relação à capacidade funcional observou-se diferenças estatisticamente significativas entre a REM, ADB, ADM e ADE, mostrando que o HAQ-DI aumenta com o aumento da actividade da doença (medianas: REM 0.500, ADB 1.125, ADM 1.625, ADE 2.000; $p < 0.001$) (figura 3).

Quando acedemos à capacidade funcional usando os domínios de saúde física do SF-36 (FF, DF, Dor e SG) também encontramos diferenças estatisticamente significativas, mostrando que as pontuações nos domínios diminuem com o aumento da actividade da doença (REM: FF 75, DF 100, Dor 84, SG 45; ADB: FF 40, DF 50, Dor 52, SG 40; ADM: FF 30, DF 25, dor 41, SG 35; ADE: FF 30, DF 0, Dor 12, SG 35; $p < 0.001$ para todas as análises).

Para os domínios do SF-36 relacionados com a saúde mental apenas houve diminuição progressiva na pontuação à medida que aumentava o nível de actividade da doença, no domínio “saúde mental” ($p = 0.001$) (figura 4).

O mesmo se verificou com as medidas sumárias do SF-36, ou seja, uma redução progressiva das pontuações da medida sumária física com o agravamento da doença ($p < 0.001$) e valores de medida sumária mental praticamente sobreponíveis (figura 5).

Ao avaliarmos a QdVRS através do EQ-5D obtivemos resultados similares, ou seja, diminuição da pontuação com o aumento da actividade da doença (medianas: REM 0.848, ADB 0.673, ADM 0.516, ADE 0.516; $p < 0.001$) (figura 3).

No sentido de avaliarmos o benefício do estado de remissão quando comparado com estado de actividade de doença baixa em relação aos resultados relatados pelos doentes, comparamos directamente REM e ADB (tabela 4). Nesta análise verificamos uma diferença estatisticamente significativa em todos os PROs (HAQ-DI, SF-36, EQ-5D e EVA) excepto no domínio “Vitalidade”, “Função social” e medida mental sumária do SF-36.

7.5 A qualidade de vida e a capacidade funcional apresentam fraca correlação com os dados clínicos e laboratoriais

Foi avaliada a relação entre os vários parâmetros clínicos e laboratoriais com os PROs através da correlação de Spearman (tabela 5).

As variáveis clínico-laboratoriais analisadas foram: a idade actual e no início da doença, duração da doença, nível de escolaridade, PCR, VSG, contagem de articulações dolorosas e tumefactas, variação do DAS28, EVA-D e EVA-AGD. Analisamos, também, a relação entre a medida sumária física do SF-36 e o HAQ-DI inicial e actual.

Para a medida física sumária concluímos que as variáveis com relação mais forte foram aquelas que correspondem a outros PROs, nomeadamente o HAQ-DI actual e inicial ($\rho = -0.674$ e -0.476 , respectivamente), a EVA-D ($\rho = -0.618$) e a EVA-AGD ($\rho = -0.580$), com $p < 0.001$ para as quatro análises. A relação com a contagem articular dolorosa e tumefacta, embora significativa, foi bastante inferior ($\rho = -0.352$ e $\rho = -0.202$, respectivamente). Em relação aos dados laboratoriais clássicos não se verificou correlação (VSG $\rho = 0.016$, $\rho = 0.841$; PCR $\rho = 0.074$, $p = 0.365$).

Para a medida sumária mental não foi observada correlação com nenhuma variável estudada.

Na análise da relação das mesmas variáveis clínico-laboratoriais com o HAQ-DI, verificamos de novo, correlação fraca com as variáveis VSG, PCR, articulações dolorosas e articulações tumefactas. As correlações mais fortes foram observadas com a medida sumária física do SF-36 ($\rho = 0.674$), EVA-ADG ($\rho = 0.609$), EVA-D ($\rho = 0.601$) e HAQ-DI inicial ($\rho = 0.595$), com valores de $p < 0.001$ para as quatro análises.

Verificamos que as variáveis com correlação mais forte com o EQ-5D foram, de novo, outros PROs (EVA-AGD $\rho = -0.573$ e EVA-D $\rho = -0.560$, $p < 0.001$ para as duas análises) e não os dados clínicos e analíticos clássicos.

O nível de escolaridade relacionou-se significativamente com a MSF, HAQ-DI e EQ-5D.

Não se verificou uma associação significativa entre o SF-36, EQ-5D e HAQ-DI com a variação do DAS28-4V.

7.6 Determinantes da Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde

As potenciais variáveis explicativas consideradas para as medidas sumárias do SF-36, EQ-5D e HAQ-DI foram: idade, género, escolaridade, situação laboral, duração da doença, EVA-AGD, EVA-D, contagem articular dolorosa e tumefacta, VSG, PCR, variação do DAS28-4V e, no caso do SF-36 e do EQ-5D, também foi incluído o questionário HAQ-DI. Os coeficientes da regressão estão documentados na tabela 6. Os resíduos das equações foram normalmente distribuídos com excepção da equação da medida sumária mental.

Quando a variável dependente foi a MSF do SF-36, verificamos que a análise de regressão linear reteve o HAQ, a EVA-D e o nível de escolaridade como variáveis explicativas. A quantidade de variação explicada pelo modelo foi significativa ($r^2 = 55\%$, $p < 0.001$) sendo o HAQ-DI o que apresenta maior efeito sobre a MSF ($\beta -9.119$, $p < 0.001$).

Para a MSM do SF-36 o modelo não reteve nenhuma variável como sendo significativamente explicativa. Portanto, não encontramos determinantes sócio-demográficos ou clínico-laboratoriais que expliquem a QdVRS mental.

Para o EQ-5D o modelo reteve o HAQ e a EVA-AGD, explicando 46% da variação da qualidade de vida medida através deste instrumento. Assim como observado para a medida sumária física, o HAQ-DI foi a variável com maior efeito sob o EQ-5D ($\beta = -0.208$, $P < 0.001$).

Quando estudados os possíveis determinantes da capacidade funcional acedida pelo HAQ-DI, verificamos que a idade, o sexo feminino, presença de trabalho remunerado, a EVA-Dor e EVA-AGD, explicam 50% da variação da capacidade funcional. Apresentar actividade laboral foi a variável com maior efeito na capacidade funcional ($\beta = -0.313$).

Os dados clínicos e laboratoriais clássicos (contagem articular e marcadores inflamatórios e variação do DAS28-4V), não apresentaram efeito explicativo na QdVRS e na capacidade funcional destes doentes.

8. Discussão

Foi estudada uma amostra de doentes com AR grave sob agentes biotecnológicos com o intuito de avaliar o impacto da doença sobre a qualidade de vida e capacidade funcional e compará-las com a população geral portuguesa.

Este trabalho mostrou que os indicadores clínicos de dor, valorização da actividade de doença, capacidade funcional e qualidade de vida são úteis para quantificar a carga da AR no funcionamento e bem-estar dos doentes. Em comparação com a população geral portuguesa observamos níveis de qualidade de vida (tanto no SF-36 como no EQ-5D) mais baixos na nossa amostra e, embora as diferenças sejam particularmente notáveis nos domínios físicos do SF-36 - função física, desempenho físico, dor e estado de saúde global - os doentes com AR também apresentam níveis de função social e saúde mental significativamente inferiores aos da população geral portuguesa.

Antes do início do fármaco a maioria dos doentes encontrava-se no nível “actividade de doença elevada” enquanto no momento deste estudo apenas sete apresentavam essa gravidade. O facto de termos categorizado a amostra por nível de actividade de doença permitiu-nos estudar a sua relação com a QdVRS e capacidade funcional dos doentes. Este estudo corrobora a relação significativa entre a menor actividade da doença, obtida com os fármacos biotecnológicos, e melhores resultados relatados pelos doentes. Apesar deste achado não ser surpreendente consideramos relevante o benefício verificado nos PROs com a remissão da doença que mostrou pontuações no SF-36 e no EQ-5D semelhantes aos da população geral. Comparando directamente o grupo “REM” com o grupo “ADB” verificamos uma diferença significativa em todos os PROs, excepto na medida sumária mental do SF-36. Analisando separadamente os domínios que constituem esta medida, verificamos que a vitalidade e a função social foram os únicos que não apresentaram diferenças significativas. Uma vez que alcançar um destes dois níveis de actividade de doença é um dos objectivos do tratamento, verificarmos estas diferenças significativas nas diferentes medidas subjectivas realizadas pelo doente, fortalece a necessidade de uma intervenção precoce e agressiva.

Através da correlação de Spearman observamos uma correlação mais forte entre o SF-36 e as medidas de incapacidade e dor (HAQ-DI e EVA-AGD) do que com medidas relacionadas directamente com o processo da doença (VSG, PCR, contagem articular). O dano articular não é acedido através das medidas clínicas e laboratoriais clássicas e muitos doentes com doença inactiva apresentam sequelas importantes que se reflectem em significativa limitação funcional e fraca qualidade de vida.

Na nossa amostra, a idade mais elevada foi associada à redução da MSF e aumento do HAQ-DI, o que não é surpreendente, dado que a função física diminui com a idade. Contudo, contrariamente a outros resultados [3], a duração da doença não apresentou relação linear significativa com os resultados relatados pelos doentes.

O nosso estudo vai de encontro a resultados prévios que demonstraram que o SF-36 é adequado aos doentes com AR. [46] O SF-36 mostrou ser uma medida genérica válida do estado de saúde dos nossos doentes ao relacionar-se significativamente com medidas específicas de doença como o HAQ-DI. O nosso estudo mostra, também, que a maioria dos domínios do SF-36 representa dimensões de saúde relevantes para os nossos doentes.

Quando feita a análise dos PROs por género, verificou-se uma diferença significativa apenas no HAQ-DI; as mulheres apresentaram níveis inferiores aos dos homens o que corrobora resultados anteriores. [3] Welsing e colegas mostraram, numa coorte de doentes com AR precoce seguida durante 9 anos, que o sexo feminino é factor preditivo para o aumento de incapacidade. [61]

Ahlmén e colegas referiram que esta maior pontuação no HAQ-DI nas mulheres deve-se à maior percepção da dor, menor força muscular e, também, ao facto dos homens terem tendência a sobrestimarem a sua capacidade funcional. [62]

A maioria dos doentes deste estudo apresentou baixo nível educacional e verificamos que isso se associava de forma significativa com pior QdVRS e pior capacidade funcional. O nível baixo de escolaridade tem sido associado com a incapacidade para o trabalho e menor QdV na maioria dos estudos. Puolakka K e colegas consideraram que esta associação pode relacionar-se com o menor acesso a cuidados de saúde e com a menor capacidade de auto-gestão da doença, considerada de grande importância nesta patologia. [63] Apresentar menos habilitações reflecte-se muitas vezes em trabalhos fisicamente exigentes, com menor possibilidade de reabilitação profissional. Tem sido descrito, não só na AR como noutras doenças, que um nível de escolaridade mais elevado determina mecanismos de *coping* mais eficazes e isso também explica a associação com maior QdVRS.

Na nossa amostra embora verificássemos uma idade mediana de 56 anos, ou seja, uma mediana de idade compatível com uma população activa, observamos elevada percentagem de reforma por invalidez. Isto vai de encontro a estudos prévios que mostraram elevada perda de produtividade e absentismo laboral nestes doentes, com consequências sócio-económicas consideráveis. Uma revisão sistemática concluiu que estratégias terapêuticas que levem à manutenção das funções físicas e capacidade laboral são rentáveis mesmo quando implicam fármacos mais dispendiosos como os agentes biotecnológicos. [64] Mesmo levando a um aumento significativo dos custos médicos estes fármacos podem melhorar substancialmente a actividade da doença e reduzir a progressão da destruição articular, principalmente em doentes com factores de mau prognóstico. Por este motivo, quando se fala em custos relacionados com o tratamento não se deve negligenciar os custos indirectos da doença.

Neste estudo observamos que o HAQ-DI é a variável com maior efeito sobre o SF-36 e EQ-5D, reforçando que a capacidade funcional relaciona-se significativamente com a QdVRS destes doentes. No que diz respeito ao HAQ-DI verificou-se que apresentar actividade laboral bem como ser do sexo masculino relacionam-se com melhores pontuações.

Este estudo apresenta algumas limitações nomeadamente tratar-se de uma amostra não representativa da população portuguesa. Trata-se de uma amostra por conveniência, de um único centro de Portugal e o tamanho amostral é potencialmente pequeno. O facto de tratar-se de um desenho transversal impede que façamos interpretações de direcionalidade entre as variáveis, ou seja, não sabemos se aqueles doentes do grupo em remissão e actividade de doença baixa que apresentaram melhores níveis de SF-36, EQ-5D e HAQ-DI também não os teriam quando apresentavam níveis mais elevados de actividade de doença. Outra limitação deste trabalho é não ter sido acedido ao dano estrutural dos doentes. Isto ganha relevo quando comparamos a nossa amostra com a população geral e percebemos que, embora todos os domínios que integram a medida sumária física sejam significativamente inferiores, a diferença é mais acentuada para os domínios “função física” e “desempenho físico” do que para o domínio “dor”. Muitos doentes com doença inactiva mas com sequelas importantes apresentam limitação funcional mas não referem queixas algicas.

Como pontos fortes refiro a avaliação da qualidade de vida de doentes considerados graves e da prática clínica real bem como a aproximação às recomendações mais actuais da abordagem desta doença – a valorização da perspectiva do doente. A avaliação da qualidade de vida através das suas duas abordagens, ou seja, não só “estado de saúde” (SF-36) como também “preferência por um estado saúde” (EQ-5D) poderá permitir análises de custo-efectividade futuras. Por fim, a análise das medidas sumárias do SF-36 bem como dos seus domínios separadamente dá-nos uma imagem mais clara das dimensões afectadas pela doença.

Os resultados obtidos servem para compreendermos melhor o impacto da doença e para estabelecermos algumas bases para implementar estudos prospectivos e em amostras mais numerosas, destinados a avaliar a eficácia de intervenções terapêuticas não só partindo da perspectiva das variáveis biomédicas, mas também incluindo resultados avaliados pelos próprios doentes. O foco em doentes graves com necessidade de terapêutica dispendiosa também pode ser útil para estudos de análise custo-utilidade dos fármacos biotecnológicos.

9. Conclusão

Este estudo demonstra que a AR tem impacto considerável na capacidade funcional e na qualidade de vida dos doentes. Os nossos resultados corroboram que a diminuição da actividade da doença, como resposta aos fármacos biotecnológicos, associa-se a melhor qualidade de vida e capacidade funcional avaliadas através do SF-36, EQ-5D e HAQ-DI. O estado de remissão quando comparado directamente com o estado de baixa actividade de doença associa-se a alterações significativas dos resultados relatados pelos doentes. O HAQ-DI, a dor e o nível de escolaridade foram as variáveis explicativas encontradas para a medida sumária física do SF-36; não encontramos variáveis com efeito na medida sumária mental. A idade, o sexo feminino, a presença de trabalho remunerado, a dor e a avaliação global da doença feita pelo doente foram as variáveis explicativas encontradas para a capacidade funcional. Os dados clínicos e laboratoriais clássicos não apresentaram efeito explicativo na QdVRS e na capacidade funcional destes doentes e, por este motivo, consideramos que medir os resultados relatados pelos doentes tem muita importância pois complementam a avaliação clínica da doença.

10. Referências

- 1 - Bijlsma J, da Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope A, Lioté F. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases. BMJ Group 2012; 9 (206-231)
- 2 - Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001, 358(9285):903-11.
- 3 - Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL, Steer S. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; pii: S0049-0172(14) 00071-7
- 4 - Ábalos Medina GM, Villaverde GR, Cano DS, Villaverde RR, Rodrigo JR, Álvarez ER, Gutiérrez CV. Calidad de vida relacionada com la salud tras terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en pacientes com artritis reumatoide. Un estudio piloto. *Reumatol Clin.* 2011; 7:167-71.
- 5 - Staples MP, March L, Lassere M, Reid C and Buchbinder R. Health-related quality of life and continuation rate on first-line anti-tumour necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients from the Australian Rheumatology Association Database. *Rheumatology* 2011; 50:166–175
- 6 - Radner H, Smolen JS and Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:R56
- 7 - American Autoimmune Related Disease Association. The cost burden of autoimmune disease: the latest front in the War on Healthcare Spending. National Institute of Health “Progress in Autoimmune Disease Research” Report, 2011.
- 8 - Leardini G, Salaffi F, Montanelli R, Gerzeli S, Canesi B. A multicenter cost-of-illness study on rheumatoid arthritis in Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:505-15.
- 9 - Lee TJ, Park BH, Kyung H, Song R, Shin KC, Lee EB, Song YW. Cost of illness and quality of life of patients with arthritis rheumatoid in South Korea. *Value in Health* 2012; 15:S43-S49
- 10 - Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine* November 2004; 71: 518–524
- 11- Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G: The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ* 2008, 8 (Suppl 2): S49-S60.
- 12 - Corbacho MI, Daputo JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(1):31-43

- 13 - Bjork M, Thyberg I, Haglund L, Skogh T. Hand function in women and men with early rheumatoid arthritis. A prospective study over three years (The Swedish TIRA project). *Scand J Rheumatol* 2006; 35:15-9.
- 14 - da Silva JAP, Phillips S, Buttgerit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2011; 125:6–11.
- 15 - Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Reino JJG, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631–637.
- 16 - Boers M, Kirwan JR, Wells G, Beaton D, Gossec L, d'Agostino MA, Conaghan PG, Bingham III CO, Brooks P, Landewé R, March L, Simon LS, Singh JA, Strand V, Tugwell P. Developing Core Outcome Measurement Sets for Clinical Trials: OMERACT Filter 2.0. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013.
- 17 - Carr A, Hewlett S, Hughes R, Mitchell H, Ryan S, Carr M, Kirwan J. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol* 2003, 30:880–883.
- 18 - Kvien TK, Heiberg T: Patient perspective in outcome assessments—perceptions or something more? *J Rheumatol* 2003, 30:873–876.
- 19 - Bendtsen P, Akerlind I, Hornquist JO. Pharmacological intervention in older patients with rheumatoid arthritis. Quality of life aspects. *Drugs Aging.* 1995 Nov; 7(5):338-46
- 20 - Young Ok Jung and Hyun Ah Kim. Recent Paradigm Shifts in the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Korean J Intern Med* 2012;27:378-387
- 21- Pincus T, Sokka T. Quantitative measures to assess patients with rheumatic diseases: 2006 update. *Rheum Dis Clin North Am* 32(Suppl 1):29–36
- 22 - Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum.* 1984 Aug;27(8):864-72.
- 23 - Gülfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LT, Petersson IF, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb; 69(2):352-7
- 24 - Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 May; 63(5):711-20

- 25 - Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1175–1183
- 26 - http://hiv.cochrane.org/sites/hiv.cochrane.org/files/uploads/Ch17_PRO.pdf
Chapter 17: Patient-reported outcomes. Acedido a 12 Agosto 2014.
- 27 - Tugwell P¹, Idzerda L, Wells GA. Generic quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2007 Dec; 13 Suppl 9:S224-36.
- 28 - Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Vol. 63, No. 3, March 2011, pp 573–586
- 29 - Nicassio PM, Kay MA, Custodio MK, Irwin MR and Weisman MH. An Evaluation of a Biopsychosocial Framework for Health-Related Quality of Life and Disability in Rheumatoid Arthritis. *J Psychosom Res*. 2011 August; 71(2): 79–85
- 30 - Kalyoncu U, Dougados M, Daurès JP, Gossec L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:183–90.
- 31 - Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, and Hewlett S. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the Rheumatoid Arthritis Patient Priorities for Pharmacological Interventions (RAPP-PI) outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May ; 62(5): 647–656
- 32 - The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *SocSci Med*. 1995; 41:1403-1409
- 33 - The WHOQOL Group. What quality of life? The WHOQOL Group. *World Health Organization Quality of Life Assessment*. *World Health Forum*. 1996;17:354-356
- 34 - Vetter TR. A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine. *Anesth Analg*. 2007 Mar;104(3):703-18.
- 35 - <http://www.hopkinsarthritis.org/patient-corner/disease-management/quality-of-life-and-arthritis/#definitions>. Acedido a 12 de Agosto de 2014.
- 36 - Ware JE Jr, Phillips J, Yody BB, Adamczyk J. Health status and outcome assessment tools. *Int Electronic J Health Education*. 2000; 3:138-148

- 37 - Kanecki K, Tyszko P, Wisłowska M, Łyczkowska-Piotrowska J. Preliminary report on a study of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Feb; 33(2):429-34.
- 38- Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986; 5:1–30
- 39- Severo M, Santos AC, Lopes C, Barros H. Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de saúde física e mental da versão portuguesa do MOS SF-36. *Acta Med Port* 2006; 19: 281-288
- 40 - Ferreira PL, Ferreira LN e Pereira LN. Medidas sumário física e mental de estado de saúde para a população portuguesa. *Rev Port Saúde Pública*. 2012; 30(2): 163-171
- 41- Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH: Adult measures of general health and health-related quality of life: medical outcomes study short form 36-item (SF-36) and short form 12-item (SF-12) health surveys, nottingham health profile (NHP), sickness impact profile (SIP), medical outcomes study short form 6D (SF-6D), health utilities index mark 3 (HUI3), quality of well-being scale (QWB), and assessment of quality of life (AQOL). *Arthritis Care Res* 2011, 63:S383–S412.
- 42 - Garratt AM, Ruta DA, Abdalla MI, Buckingham JK, Russell IT. The SF36 health survey questionnaire: an outcome measure suitable for routine use within the NHS? *BMJ* 1993; 306:1440–4.
- 43 - Klooster P, Vonkeman H, Taal E, Siemons L, Hendriks L, Jong A, Dutmer E, van Riel P and van de Laar M. Performance of the Dutch SF-36 version 2 as a measure of health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:77
- 44 - Ware JE, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual & interpretation guide. Lincoln, RI: Quality Metric, 2005:10.1–38.
- 45 - Ruta DA, Hurst NP, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in British patients with rheumatoid arthritis: reliability, validity and responsiveness of the short form 36-item health survey (SF-36). *Br J Rheumatol*. 1998 Apr;37(4):425-36.
- 46 - Veehof MM, ten Klooster PM, Taal E, van Riel PL. van de Laar MA. Comparison of internal and external responsiveness of the generic Medical Outcome Study Short Form-36 (SF-36) with disease-specific measures in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):610-7.
- 47- Bruce B and Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:20
- 48 - Harrison MJ, Davies LM, Bansback NJ, Ingram M, Anis AH, Symmons DP. The validity and responsiveness of generic utility measures in rheumatoid arthritis: a review. *J Rheumatol* 2008; 35:592– 602.

- 49 - Tsevat J. What do utilities measure? *Med Care*. 2000 Sep; 38(9 Suppl):II160-4.
- 50 - Lenert L, Kaplan RM. Validity and interpretation of preference based measures of health-related quality of life. *Med Care*. 2000 Sep; 38(9 Suppl):II138-50.
- 51 - Obradovic M, Lal A and Liedgens H. Validity and responsiveness of EuroQol-5 dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 dimension (SF-6D) questionnaire in chronic pain. *Health and Quality of Life Outcomes* 2013, 11:110
- 52 - Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996 Jul; 37(1):53-72.
- 53 - Ferreira LN, Ferreira PL, Pereira LN, Oppe M. EQ-5D Portuguese population norms. *Qual Life Res*. 2014 Mar; 23(2): 425-30
- 54 - Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, Hørslev-Petersen K, Hetland ML. Health-Related Quality of Life: Validity, Reliability, and Responsiveness of SF-36, EQ-15D, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Aug; 35(8):1528-37
- 55 - Bansback NJ, Anis AH and Marra CA. Patient Reported Outcomes for Rheumatoid Arthritis: Where Are We and Where Are We Going? *J Rheumatol* 2008; 35(8): 1482-1483
- 56 - D. Aletaha, J. Smolen. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin and Exp Rheumat* 2005; S100-108
- 57 - Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and Active Disease in Rheumatoid Arthritis Defining Criteria for Disease Activity States. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep; 52(9): 2625-36.
- 58 - João Eurico Fonseca, Miguel Bernardes, Helena Canhão et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis – october2011update. *Acta reumatol port*. 2011; 36:385-388
- 59 – Strand V, Singh JÁ. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. *Drugs* 2010; 70 (2): 121-45
- 60 - David T. Felson, Josef S. Smolen, George Wells, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Vol. 63, No. 3, March 2011, pp 573–586
- 61 - Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LA, van Riel PL. The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:2009–17.
- 62 - Ahlmen M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafstrom I, for the BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early

rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:230–3.

63 - Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P, Hakala M, Korpela M, Ilva K, Yli-Kerttula U, Piirainen H, Leirisalo-Repo M; FIN-RACo Trial Troup. Predictors of productivity loss in early rheumatoid arthritis: a 5year follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan; 64(1):130-3.

64 - Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R, Smolen JS, Aletaha D: Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:995–1003.

11. Anexos

11.1 Figuras e Tabelas

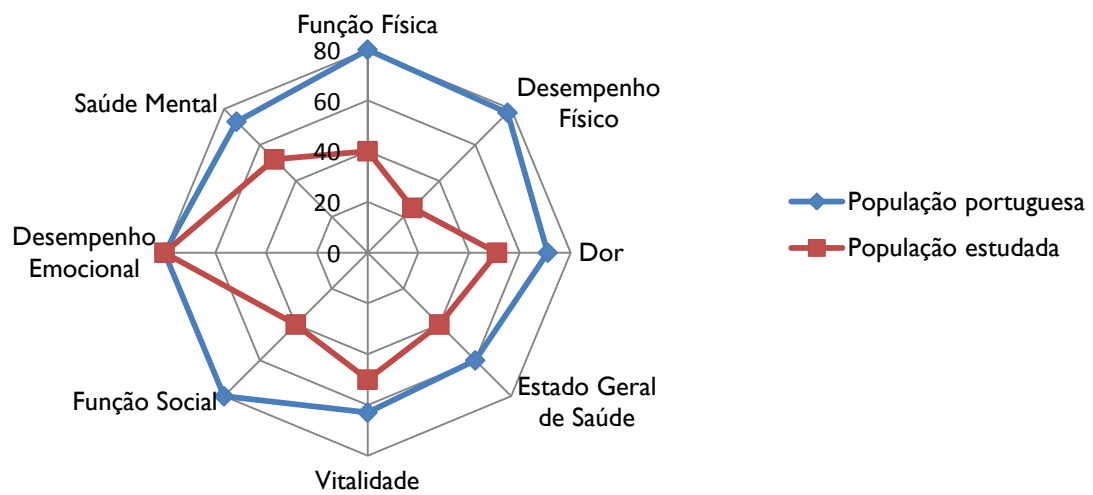


Figura 1: Comparação dos valores do SF-36 dos doentes com AR com a população geral portuguesa

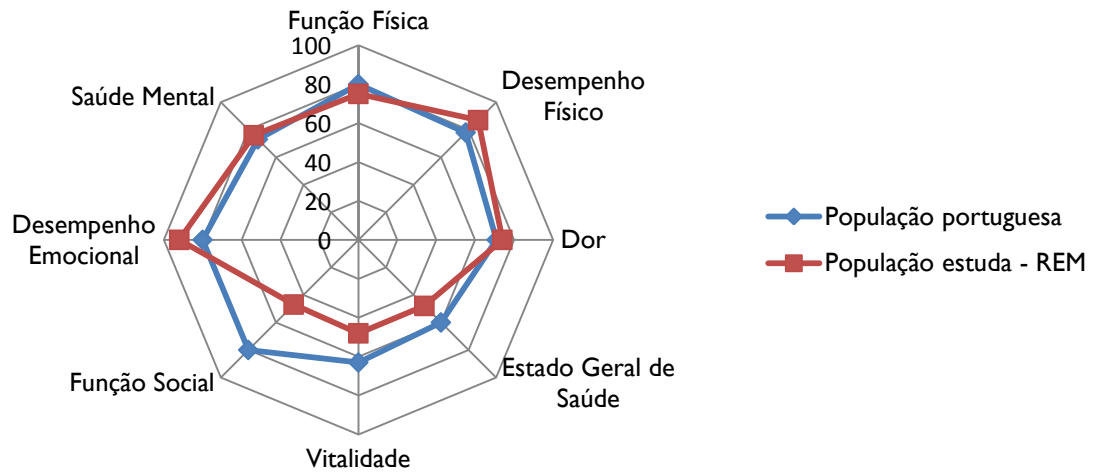


Figura 2: Comparação dos valores do SF-36 dos doentes com AR em remissão com a população geral portuguesa

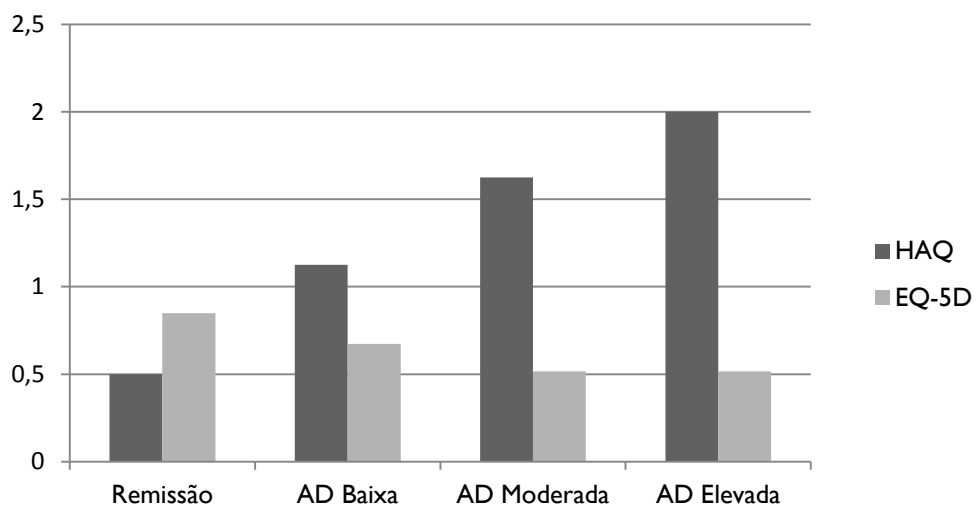


Figura 3: Comparação do *Health Assessment Questionnaire* e do *Euro-QoL 5D* entre níveis diferentes de actividade da doença

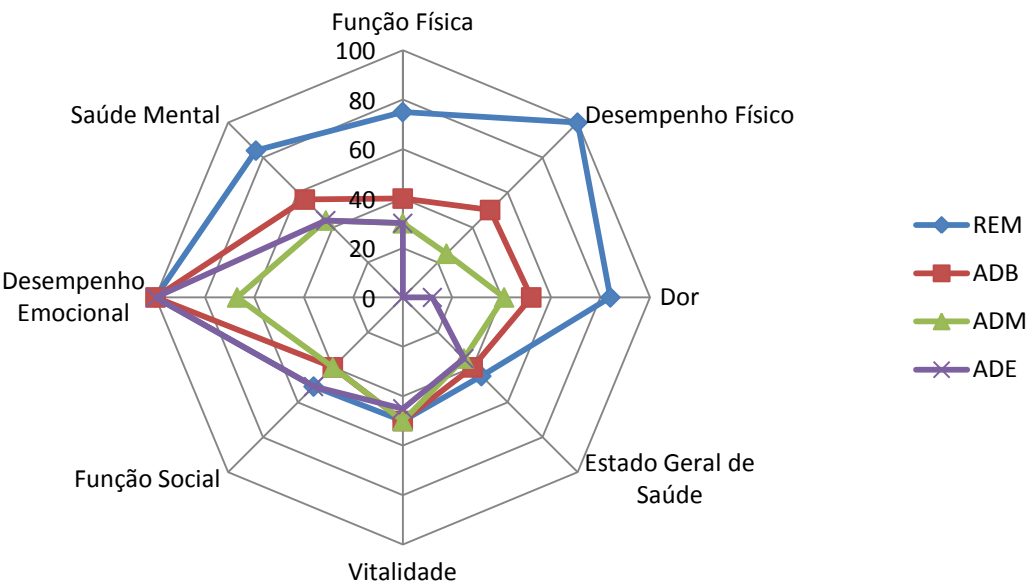


Figura 4: Comparação dos valores do SF-36 entre níveis diferentes de actividade da doença

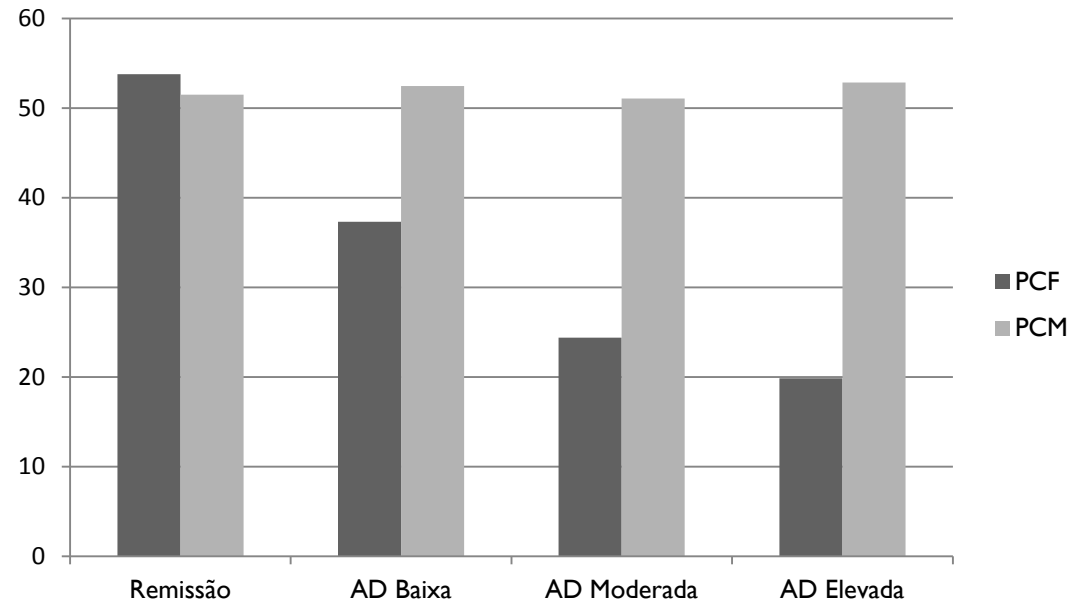


Figura 5: Pontuações medianas da medida sumária física (MSF) e mental (MSM) do SF-36 de acordo com o nível de actividade da doença (AD)

Tabela 1 Características sócio-demográficas da amostra e por níveis de actividade de doença

	Amostra (n = 154)	REM (n=13)	ADB (n=82)	ADM (n=52)	ADE (n=7)	Valor de p
Idade actual (anos)	55.69 ± 10.72	49 (38-69)	55 (27-79)	56 (39-80)	55 (52-68)	0.401
Idade ao diagnóstico (anos)		35 (17-52)	36 (14-70)	37 (19-67)	44 (33-60)	0.159
Sexo feminino (%)	87.7	84.6	86.6	88.5	100	0.751
Tabagismo (%) (n=129)						0.606
Fumadores activos	7.1	9.1	10.4	4.5	14.3	
Não fumador	67.5	72.7	77.6	86.4	85.7	
Ex-fumador		18.2	11.9	9.1		
Estado civil (%) (n=132)						0.065
Casado	62.3	81.8	62.9	84.1	85.7	
Solteiro	7.8	-	17.1	-	-	
Divorciado	7.1	18.2	8.6	6.8	-	
Viúvo	8.4	-	11.4	9.1	14.3	
Escolaridade (%) (n=139)						0.015
Elementar (≤ 4º ano)	43.5	20	45.3	58.3	50	
Média	24.7	20	28	27.1	33.3	
Secundário	12.3	20	14.7	10.4	16.7	
Universitário	9.7	40	12	4.2	-	
Actividade laboral (%) (n=145)						0.105
Corrente	31.8	66.7	36.4	20.4	42.9	
Reformados por invalidez	46.1	16.7	48.1	61.2	28.6	
Reformados	11	16.7	9.1	12.2	28.6	
Desempregados	5.2	-	6.5	6.1	-	

Valores apresentados como médias (±DP), medianas (âmbito) e proporções. Valor de p entre os diferentes grupos de actividade de doença através do teste Kruskal Wallis e teste exacto de Fisher

Tabela 2 Características clínico-laboratoriais e resultados relatados pelos doentes da amostra e de acordo com o nível de actividade de doença

	Amostra (n = 154)	REM (n = 13)	ADB (n = 82)	ADM (n = 52)	ADE (n = 7)	Valor de p
Duração da doença (anos)	16 (2-50)	15 (8-40)	16.5 (2-40)	17 (2-50)	11 (4-26)	0.446
Presença MEA (%)	42.9	38.5	45.1	36.5	71.4	0.329
Anticorpos (%)						0.329
FR + / ACCP +	74.7	61.5	73.2	76.9	100	
FR - / ACCP -	13	23.1	14.6	9.6	-	
FR - / ACCP +	7.8	7.7	8.5	7.7	-	
FR + / ACCP -	4.5	7.7	3.7	5.8	-	
cDMARDs prévios	1 (0-6)	0 (0-3)	1 (0-6)	1 (0-4)	1 (0-5)	0.289
bDMARDs prévios	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-2)	0.747
cDMARDs actuais	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-1)	0.511
AD	1 (0-17)	0 (0-2)	1 (0-5)	3 (0-9)	15 (6-17)	<0.001
AT	1 (0-19)	0 (0-1)	0 (0-6)	2 (0-9)	8 (5-19)	<0.001
PCR	0.281 (0.01-5.14)	0.11 (0.02-0.96)	0.275 (0.010-3.190)	0.400 (0.200-5.140)	0.370 (0.030-2.820)	0.112
VSG	17 (1-91)	10 (1-54)	17 (1-91)	19 (2-64)	21 (6-56)	0.287
EVA-D	50 (0-100)	6 (0-30)	32.5 (0-95)	60 (0-100)	70 (50-100)	<0.001
EVA-AGD	50 (0-100)	0 (0-20)	40 (0-80)	60 (20-100)	70 (50-100)	<0.001
HAQ-DI	1.250 (0-2.875)	0.500 (0.000-1.125)	1.125 (0.00-2.750)	1.625 (0.375-2.875)	2.000 (1.125-2.750)	<0.001
EQ-5D	0.620 (-0.349-1.000)	0.848 (0.708-1.000)	0.673 (-0.349-1.000)	0.516 (-0.349-0.812)	0.516 (0.053-0.760)	<0.001
SF-36: Saúde Física						
FF	40 (0-100)	75 (45-95)	40 (0-100)	30 (5-70)	30 (5-60)	<0.001
DF	25 (0-100)	100 (0-100)	50 (0-100)	25 (0-100)	0 (0-75)	<0.001
Dor	51 (0-100)	84 (10-100)	52 (0-100)	41 (0-100)	12 (10-62)	<0.001
SG	40 (0-72)	45 (35-72)	40 (10-72)	35 (15-65)	35 (0-50)	0.009
SF-36: Saúde Mental						
VT	50 (20-70)	50 (40-55)	50 (20-70)	50 (30-60)	45 (45-55)	0.815
FS	40 (3-53)	51 (28-52)	40 (13-53)	40 (3-53)	51 (15-53)	0.153
DE	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (0-100)	67 (0-100)	100 (0-100)	0.054
SM	52 (0-100)	84 (28-100)	56 (0-100)	44 (4-100)	44 (32-72)	0.001
Medida Sumária						<0.001
Física	32 (14-66)	54 (18-62)	37 (15-66)	24 (14-53)	20 (14-45)	0.839
Medida Sumária						
Mental	52 (23-69)	51 (33-64)	52 (23-66)	51 (36-69)	53 (43-65)	

Valores apresentados como medianas (âmbito) e proporções. Valor de p entre os diferentes grupos de actividade de doença através do teste Kruskal Wallis e teste exacto de Fisher.

Tabela 3 Comparação da QdVRS dos doentes da amostra com a população geral portuguesa

	População portuguesa	Amostra do estudo (n = 154)	Valor de p
SF-36: Saúde Física			
FF	80.16 ($\pm$ 24.67)	40 (0-100)	<0.001
DF	78.44 ($\pm$ 25.63)	25 (0-100)	<0.001
Dor	71.44 ($\pm$ 24.27)	51 (0-100)	<0.001
SG	59.55 ($\pm$ 15.36)	40 (0-72)	<0.001
SF-36: Saúde Mental			
VT	63.01 ($\pm$ 23.06)	50 (20-70)	<0.001
FS	79.96 ($\pm$ 23.38)	40 (3-53)	<0.001
DE	79.83 ($\pm$ 24.71)	100 (0-100)	0.079
SM	72.97 ($\pm$ 23.27)	52 (0-100)	<0.001
Medida Sumária Física	50 ($\pm$ 10)	32 (14-66)	<0.001
Medida Sumária Mental	50 ($\pm$ 10)	52 (23-69)	0.503
EQ-5D	0.758 (0.50-1.00)	0.620 (-0.349-1.000)	<0.001

Valores apresentados como médias (DP) e medianas (âmbito). Valor de p entre os diferentes grupos através do teste de Mann-Whitney

Tabela 4 Comparação dos PROs entre o grupo “Remissão” e “Actividade da doença baixa”

	REM (n = 13)	ADB (n = 82)	Valor de p
SF-36: Saúde Física			
FF	75 (45-95)	40 (0-100)	<0.001
DF	100 (0-100)	50 (0-100)	0.002
Dor	84 (10-100)	52 (0-100)	0.011
SG	45 (35-72)	40 (10-72)	0.020
SF-36: Saúde Mental			
VT	50 (40-55)	50 (20-70)	0.655
FS	51 (28-52)	40 (13-53)	0.118
DE	100 (0-100)	100 (0-100)	0.023
SM	84 (28-100)	56 (0-100)	0.004
Medida Sumária Física			
Medida Sumária Mental	54 (18-62)	37 (15-66)	<0.001
	51 (33-64)	52 (23-66)	0.820
EQ-5D	0.848 (0.708-1.000)	0.673 (-0.349-1.000)	<0.001
HAQ-DI	0.500 (0-1.125)	1.125 (0-2.750)	<0.001
EVA-D	6 (0-30)	33 (0-95)	<0.001
EVA-AGS	0 (0-20)	40 (0-80)	<0.001

Valores apresentados como medianas (âmbito). Valor de p entre os diferentes grupos de actividade de doença através do teste Mann-Whitney U

Tabela 5 Correlação entre os dados clínico-laboratoriais e os PROs

Variáveis	MSF (r)	valor p	MFM (r)	valor p	EQ-5D (r)	valor p	HAQ-DI (r)	valor p
Idade actual	-0.155	0.055	-0.053	0.514	-0.199	0.013	0.327	<0.001
Idade no início	-0.164	0.042	-0.055	0.50	-0.235	0.003	0.329	<0.001
Escolaridade	0.326	<0.001	-0.068	0.426	0.308	<0.001	-0.286	0.001
Duração da doença	-0.039	0.900	0.022	0.791	0.031	0.703	0.045	0.583
Artic. Dolorosas	-0.352	<0.001	0.014	0.864	-0.290	<0.001	0.282	<0.001
Artic. Tumefactas	-0.202	0.012	0.090	0.268	-0.044	0.592	0.100	0.220
PCR	0.074	0.365	0.122	0.132	0.083	0.306	-0.063	0.442
VSG	0.016	0.841	0.077	0.344	0.091	0.262	0.016	0.849
ΔDAS28	-0.105	0.196	0.059	0.464	-0.084	0.302	0.131	0.105
HAQ-DI inicial	-0.476	<0.001	0.080	0.335	-	-	0.595	<0.001
HAQ-DI actual	-0.674	<0.001	0.012	0.887	-	-	-	-
EVA-AGD	-0.580	<0.001	0.056	0.489	-0.573	<0.001	0.609	<0.001
EVA-D	-0.618	<0.001	0.075	0.356	-0.560	<0.001	0.601	<0.001

Coefficientes de correlação (r) entre as variáveis através da correlação de Spearman

Tabela 6 Quantidade de variação do SF-36, EQ-5D e HAQ-DI explicada pelo modelo de regressão linear múltipla, método *stepwise*

	R² (%)	Valor de p do R²	Coefficiente β	IC 95%
MSF	54.6	<0.001		
Escolaridade			3.887*	0.424 – 7.350
HAQ-DI			-9.119***	-11.788 – -6.451
EVA-Dor			-0.165***	-0.233 – -0.097
MSM †	-			
EQ-5D	46.4	<0.001		
HAQ-DI			-0.208***	-0.271 – -0.145
EVA-AGD			-0.003**	-0.005 – -0.001
HAQ-DI	50.1	<0.001		
Idade			0.011**	0.003 – 0.018
Gênero			0.247*	0.014 – 0.480
Situação laboral			-0.313***	-0.484 – -0.141
EVA-AGD			0.010***	0.004 – 0.016
EVA-Dor			0.006*	0.001 – 0.011

† não foram encontradas variáveis explicativas

***P <0.001; **p <0.01; *p <0.05