

FILIPPE MARTINS DE MELLO

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS ESCORES DE
ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

FILIPPE MARTINS DE MELLO

**ANÁLISE DA CORRELAÇÃO DOS ESCORES DE
ATIVIDADE DE DOENÇA NA ARTRITE REUMATÓIDE**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira

Orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Co-orientador: Prof. Dr. Li Shih Min

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2008

A Deus, companhia de todas as horas, sem O qual não acordaria a cada nova manhã. Por Sua graça, alcanço este objetivo.

A meus pais, Luciano e Tânia, exemplos perfeitos de pessoas honradas e dedicadas ao que fazem, dedico este trabalho, em retribuição a todo o carinho, amor e ensinamentos. Se algo sou, é devido a vocês.

À minha irmã querida, Mariana, amiga de tão fortes opiniões, também dedico este trabalho, pelos exemplos e auxílios.

À minha amada, Bruna, pelo ombro amigo, paciência e tantas horas de saudade, meu porto seguro incansável. Este trabalho também é uma vitória tua.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ivânio Alves Pereira, não apenas pela orientação do mais alto nível científico, mas pela amizade e exemplo de profissional apaixonado pela Medicina e Ciência, verdadeira inspiração daquilo que quero me tornar. Este trabalho é apenas um dos incontáveis frutos valiosos que essa convivência me propiciou.

Ao Dr. Li Shih Min, grande amigo e professor, pela valiosa co-orientação e por tantos ensinamentos para toda a vida.

À Dra. Adriana Fontes Zimmermann, pelo apoio e oportunidades no Serviço de Reumatologia do HU-UFSC e também pela disponibilidade para participar da banca examinadora do presente trabalho.

À Prof^a Leila Posenato Garcia, pela valiosa assessoria estatística e disponibilidade na realização das análises desse trabalho.

Aos pacientes do Ambulatório de Artrite Reumatóide do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, por aceitarem participar do presente estudo e por serem objetivo final do desejo de me tornar médico.

Aos meus grandes amigos, que sabem quem são, tanto os antigos quanto os que ganhei na faculdade, companheiros de tantas histórias e momentos especiais e que tornam minha vida uma alegria, agradeço pelo apoio e inspiração na confecção deste trabalho

RESUMO

Objetivos: Verificar a correlação entre parâmetros clínicos, laboratoriais e índices compostos de atividade de doença em pacientes com Artrite Reumatóide (AR).

Método: Submeteu-se uma amostra de 71 pacientes com diagnóstico de AR pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia a um protocolo de avaliação da atividade da AR incluindo dados clínicos, laboratoriais, Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações (DAS-28), Índice Simplificado de Atividade de Doença (SDAI) e Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ). A correlação foi testada através de Coeficientes de Correlação. Diagramas de dispersão foram elaborados. Considerou-se estatisticamente significativo um $p < 0,05$.

Resultados/Discussão: O DAS-28 correlacionou-se significativamente ($p < 0,05$) com a proteína C-reativa (PCR) ($r = 0,382$), velocidade de hemossedimentação (VHS) ($r = 0,543$) e SDAI ($r = 0,686$). O SDAI também mostrou coeficientes de correlação significantes estatisticamente com a PCR ($r = 0,764$) e a VHS ($r = 0,586$). O HAQ mostrou-se correlacionado com o DAS-28 ($r = 0,505$), SDAI ($r = 0,426$), contagens articulares (edema: $r = 0,445$; dor: $r = 0,513$), avaliação de dor ($r = 0,577$) e avaliação global pelo paciente ($r = 0,586$) e pelo médico ($r = 0,616$), todos com $p < 0,05$; contudo não houve correlação entre o HAQ e os reagentes de fase aguda, refletindo possivelmente a presença de dano articular irreversível. A opinião global do médico correlacionou-se significativamente com o SDAI ($r = 0,668$), DAS-28 ($r = 0,625$) e avaliação global pelo paciente ($r = 0,579$).

Conclusões: Escores compostos de atividade da AR correlacionam-se significativamente entre si. A capacidade funcional não parece se correlacionar com provas inflamatórias sistêmicas, porém se correlaciona com alta significância estatística com as contagens de articulações acometidas e a avaliação de dor. A opinião do médico avalia eficientemente o estado de atividade da doença.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to verify the correlation between clinical and laboratory data and composite scores of disease activity in Rheumatoid Arthritis (RA).

Method: An activity assessment protocol was applied in 71 patients with established RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria. The protocol contained clinical and laboratory data, the Simplified Disease Activity Index (SDAI), the Disease Activity Index in 28 Joints (DAS-28) and the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Correlation was tested using Pearson's and Spearman's correlation. Scatter plots were obtained. A p-value < 0,05 was considered statistically significant.

Results/Discussion: The DAS-28 significantly ($p < 0,05$) correlated to C-reactive protein (CRP) ($r = 0,382$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0,543$) and SDAI ($r = 0,686$). The SDAI also showed statistically significant correlations to CRP ($r = 0,764$) and ESR ($r = 0,586$). The HAQ correlated significantly to DAS-28 ($r = 0,505$), SDAI ($r = 0,426$), joint counts (swollen: $r = 0,445$; tenderness: $r = 0,513$), pain assessment ($r = 0,577$), patient global assessment ($r = 0,586$) and physician global assessment of disease activity ($r = 0,616$), however there was no correlation between HAQ and acute phase reactants, possibly reflecting the presence of irreversible joint damage. The physician global assessment also correlated significantly to the DAS-28 ($r = 0,625$), SDAI ($r = 0,668$), and patient global assessment ($r = 0,579$).

Conclusion: Composite measures of activity assessment in RA are significantly correlated to each other. Functional disability does not seem to correlate to acute phase reactants, but correlates with a high level of statistic significance to joint counts and pain assessment. The physician's global opinion efficiently assesses RA's current activity status.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AR	Artrite Reumatóide
cols.	Colaboradores
DMARD	<i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i>
DAS-28	<i>Disease Activity Score in 28 Joints</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator Reumatóide
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HU	Hospital Universitário
IFP	Interfalangeanas Proximais (articulações)
IL	Interleucinas
MCF	Metacarpofalangeanas (articulações)
MDHAQ	<i>Multidimensional Health Assessment Questionnaire</i>
MHAQ	<i>Modified Health Assessment Questionnaire</i>
OA	Osteoartrite
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-Reativa
SBR	Sociedade Brasileira de Reumatologia
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SJC	<i>Swollen Joints Count</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TJC	<i>Tender Joints Count</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES.....	17
TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES.....	18
TABELA 3 – CLASSE FUNCIONAL DOS PACIENTES E PRESENÇA DE SINTOMAS EXTRA-ARTICULARES.....	19
TABELA 4 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E VALORES DE PROBABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS INDEPENDENTES E O ESCORE HAQ.....	20
TABELA 5 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E VALORES DE PROBABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS INDEPENDENTES E O ESCORE DAS-28.....	22
TABELA 6 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E VALORES DE PROBABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS INDEPENDENTES E O SDAI.....	22
TABELA 7 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E VALORES DE PROBABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS INDEPENDENTES E A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO.....	24
TABELA 8 – COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO E VALORES DE PROBABILIDADE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS INDEPENDENTES E A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE.....	25

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO ENTRE O HAQ E AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	20
FIGURA 2 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO ENTRE O DAS-28 E AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	21
FIGURA 3 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO ENTRE O SDAI E AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	23
FIGURA 4 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO ENTRE A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GLOBAL DA DOENÇA PELO MÉDICO E AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	24
FIGURA 5 - DIAGRAMAS DE DISPERSÃO DEMONSTRANDO A CORRELAÇÃO ENTRE A AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE GLOBAL DA DOENÇA PELO PACIENTE E AS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	25
FIGURA 6 – RESUMO DOS COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO (R) ENTRE MARCADORES SELECIONADOS DE ATIVIDADE DE ARTRITE REUMATÓIDE.....	26

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – CRITÉRIOS REVISADOS DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE REUMATISMO PARA CLASSIFICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE ARTRITE REUMATÓIDE (ARNETT, 1988).....	43
ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	44
ANEXO III – PROTOCOLO DE PESQUISA: CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM ARTRITE REUMATÓIDE.....	45
ANEXO IV – HAQ – <i>HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE</i> (QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DE SAÚDE).....	48
ANEXO V – DAS-28 – <i>DISEASE ACTIVITY SCORE IN 28 JOINTS</i> (ESCORE DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM 28 ARTICULAÇÕES).....	50
ANEXO VI – SDAI – <i>SIMPLIFIED DISEASE ACTIVITY INDEX</i> (ÍNDICE DE ATIVIDADE DE DOENÇA SIMPLIFICADO).....	52
ANEXO VII – CLASSE FUNCIONAL DA AR (HOCHBERG, 1992).....	53

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	x
SUMÁRIO.....	xi
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos Clínicos da Artrite Reumatóide.....	1
1.2 A Atividade da Doença.....	2
1.3 Avaliação da Atividade da Doença.....	3
1.3.1 Provas de Fase Aguda.....	4
1.3.1.1 Proteína C-Reativa (PCR).....	4
1.3.1.2 Velocidade de Hemossedimentação (VHS).....	5
1.3.1.3 Fibrinogênio.....	5
1.3.2 Avaliação das Articulações Acometidas.....	5
1.3.3 Dor.....	6
1.3.4 Atividade Global de Doença.....	6
1.3.5 Capacidade Funcional e Qualidade de Vida.....	7
1.3.6 Índices Compostos de Mensuração de Atividade de Doença.....	8
1.3.6.1 Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações (DAS-28).....	10
1.3.6.2 Índice Simplificado de Atividade de Doença (SDAI).....	10
2 OBJETIVOS.....	13
3 MÉTODOS.....	14
3.1 Delineamento da pesquisa.....	14

3.2	Local.....	14
3.3	Amostra.....	14
3.4	Procedimentos.....	14
3.4.1	Elaboração do protocolo.....	14
3.4.2	Aplicação do protocolo.....	15
3.5	Tratamento dos Dados e Análise estatística.....	15
3.6	Aspectos Éticos.....	16
4	RESULTADOS.....	17
5	DISCUSSÃO.....	27
6	CONCLUSÕES.....	35
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
	NORMAS ADOTADAS.....	42
	ANEXOS.....	43

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Aspectos Clínicos da Artrite Reumatóide

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por acometimento poliarticular simétrico progressivo e, em alguns casos, sintomas extra-articulares. É a causa mais comum de poliartrite crônica, e o envolvimento da membrana sinovial, com posterior erosão óssea e destruição articular, frequentemente leva a um quadro grave que determina perda da função e limitações nas tarefas diárias dos pacientes, sobretudo em casos de deformidades articulares. Além disso, a presença de sintomas constitucionais (febre, adinamia, emagrecimento, anemia) e o acometimento de outros órgãos atestam tratar-se de doença sistêmica¹.

A AR não controlada determina uma diminuição importante não apenas da qualidade de vida como também da expectativa de vida². Além disso, os custos diretos com internações e medicamentos, e indiretos com a perda da capacidade laborativa e produtividade dos pacientes são elevadíssimos³. A prevalência da doença é estimada em 0,5 - 1% da população adulta⁴ e acomete cerca de 1,3 milhão de americanos adultos segundo estimativas recentes⁵. Estima-se que a incidência da doença seja de 0,02 a 0,05 casos novos por 100 habitantes/ano⁶. Segundo estudo brasileiro de 2008⁷, os gastos com a AR chegam a US\$ 424,14 por paciente/ano.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) em sua “Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide”⁸ o diagnóstico dessa condição para fins de estudos clínicos deve ser feito baseado nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) modificados em 1987⁹. Dos sete critérios abaixo, pelo menos quatro devem estar presentes para o diagnóstico de AR: 1- rigidez matinal maior que uma hora; 2- artrite de três ou mais grupos articulares; 3- artrite de mãos; 4- artrite simétrica; 5- nódulos reumatóides; 6- Fator Reumatóide (FR) positivo, e 7- alterações radiográficas típicas.

O paradigma do tratamento da AR tem mudado muito na última década. Os pacientes atualmente são tratados mais precocemente e de forma mais agressiva que no passado¹⁰, na tentativa de se evitar as conseqüências tardias da sinovite como a perda de função e incapacidade que dela decorrem. Além disso, uma série de novas opções terapêuticas foram desenvolvidas, propiciando um melhor controle da AR, quando apropriadamente instituídas¹¹,

¹². Essa evolução tem tornado mais complexo o manejo dos pacientes com essa doença, e as sutis nuances que definem a necessidade de intervenção em determinado paciente têm sido alvo de intensa pesquisa^{13, 14}. Muitos esforços têm sido empreendidos na busca por definições de AR precoce, em que o dano articular não está estabelecido, para que o tratamento seja iniciado ainda na ausência de doença destrutiva¹⁵⁻¹⁷. Nesse panorama, uma característica em particular da AR emerge como entidade a ser avaliada pelos clínicos que lidam com essa enfermidade: o conceito de atividade da doença^{10, 18}.

1.2 – A Atividade da Doença

O conceito de atividade de doença é um enfoque prático na tentativa de compreensão da AR e de uma série de outras doenças reumáticas na rotina clínica. Caracteriza um processo subjacente e implica um status momentâneo de progressão da doença e manifestações clínicas que esse processo gera. Particularmente na AR, é aceito que a atividade é a repercussão clínica de um processo patológico que é a inflamação, a qual acomete alguns órgãos, sobretudo as articulações, em um determinado momento do curso da doença¹⁹. Atividade pode ser entendida como uma desregulação temporária na evolução da doença e, portanto, trata-se de manifestações reversíveis caso instituídas as medidas necessárias¹⁴.

A atividade da doença reflete-se, no contexto clínico, nas queixas do paciente, na limitação funcional, nos achados de exame físico e nas alterações laboratoriais e é esse conjunto de parâmetros que o médico avalia habitualmente para tomar decisões terapêuticas, solicitar exames, orientar o paciente e emitir um parecer sobre o *status* da doença no momento.

Segundo Guillemin¹⁹, as razões de se avaliar a atividade da AR são:

- * contribuir no diagnóstico da doença, através do acompanhamento do curso da doença;
- * caracterizar o estado atual da doença e avaliar as queixas e sofrimento do paciente;
- * monitorar o paciente para identificar exacerbações e necessidade de mudanças no tratamento;
- * prever os resultados a longo prazo, pois períodos de atividade intensa e prolongada são associados a piora nos resultados na evolução da doença;
- * avaliar mudança no estado da doença como efeito de um tratamento instituído;
- * tomar decisões quanto ao tratamento.

A atividade de doença deve ser diferenciada do conceito de dano, este sim uma alteração irreversível e, como tal, de pouco interesse na avaliação de resposta a uma

terapêutica ou no julgamento clínico da necessidade de alterações no tratamento de determinado paciente. Contudo, é importante lembrar que o dano nada mais é que o resultado de doença que se manteve persistentemente ativa^{19, 20}, e, portanto, é de suma importância que se reconheçam até mesmo os estados de atividade mínima para que se evite ao máximo o dano articular e suas conseqüências^{15, 21}.

Também é importante diferenciar o conceito de atividade do conceito de severidade da doença, pois a última compreende um espectro muito mais amplo de características da doença e envolve não só variáveis associadas à atividade, mas também a responsividade ao tratamento, agressividade, capacidade de causar dano e prognóstico¹⁹.

Em oposição ao conceito de atividade, existe o estado de remissão da doença, ou seja, a ausência de atividade. Com o surgimento das novas classes terapêuticas, parece ser o objetivo a ser alcançado no manejo de todos os pacientes, e tanto o ACR²² quanto a Liga Européia Contra o Reumatismo (EULAR)²³ têm definido critérios de resposta e remissão, principalmente para uso em estudos clínicos. Alguns estudos definem também um quadro de atividade mínima de doença, ou seja, um estado que estaria entre a doença em atividade e a remissão propriamente dita^{17, 18, 24}.

Aletaha e Smolen em 2007²⁰ propuseram um modelo em que a atividade da doença, dano articular e incapacidade funcional na AR formam um tripé e, como tal, se interrelacionam manifestando-se isoladamente ou em diversas combinações possíveis em um determinado paciente. Além disso, os autores sugerem que a atividade seria o cerne desse tripé, pois é causadora direta de incapacidade, através da inflamação articular, além do que influenciaria indiretamente na produção de incapacidade através do dano articular, resultado de períodos de atividade exacerbada.

1.3 – Avaliação da Atividade da Doença

A avaliação da atividade da AR na prática clínica envolve uma série de parâmetros que são levados em conta pelo médico em sua análise quanto ao estado do paciente no momento. Esses parâmetros incluem dados de anamnese, de exame físico e exames complementares. O clínico experiente avalia essas variáveis e gera mentalmente uma impressão clínica qualitativa que vai delinear sua conduta frente àquele paciente. No entanto, evidências têm mostrado que a transformação de impressões clínicas qualitativas em dados quantitativos melhora significativamente o diagnóstico, prognóstico e tratamento da AR^{10, 14, 19, 21, 25}.

Como a AR é uma doença que se apresenta de maneiras diferentes entre um paciente e outro, nenhum parâmetro isolado, seja ele objetivo ou subjetivo, é capaz de medir com fidedignidade suficiente a atividade da doença em um determinado momento²¹. Pensando nisso, o ACR, a EULAR e a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveram e recomendaram *core sets* de variáveis a serem avaliadas, ou seja, “conjuntos-eixo” de variáveis clínico-laboratoriais que deveriam ser medidas numa tentativa de se uniformizar a avaliação da atividade da AR²⁶⁻²⁸. Esses conjuntos incluem uma medida da resposta de fase aguda, contagens de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global da atividade de doença pelo paciente e pelo médico, avaliação da incapacidade funcional, avaliação da dor e avaliação do dano articular¹⁰.

Segundo Guillemin, a atividade da doença pode ser mensurada através de medidas isoladas ou de índices compostos de atividade de doença¹⁹. Medidas isoladas podem ser clínicas (contagens articulares) ou laboratoriais (provas de fase aguda). A avaliação conjunta desses fatores e da impressão geral do médico e do paciente sobre o *status* da doença gera uma opinião sobre a atividade de doença no momento da consulta. Na tentativa de se formalizar essa opinião foram desenvolvidos índices compostos que englobam muitas dessas variáveis e fornecem, através de cálculos matemáticos, um valor quantitativo da atividade da doença²⁹.

1.3.1 – Provas de Fase Aguda

São proteínas sintetizadas pelo fígado em resposta a um insulto inflamatório. Suas concentrações no plasma aumentam, em geral, dentro de algumas horas após o início do insulto, estimuladas por inúmeras citocinas, principalmente a IL-6, com TNF- α e IL-1 entre outras apresentando um papel secundário³⁰. Muitas dessas proteínas têm sido pesquisadas como possíveis marcadores clínicos de inflamação, contudo, pela facilidade de dosagem e fidedignidade, a proteína C-reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS) permanecem sendo os métodos de escolha não apenas no contexto de uma doença reumatológica, mas de qualquer doença de caráter inflamatório.

1.3.1.1 – Proteína C-Reativa (PCR)

A PCR é encontrada como um traço no plasma de todos os humanos. Suas funções não são completamente conhecidas, porém apresenta uma importante capacidade de reconhecimento e ativação de defesas. Em resposta a um estímulo inflamatório seus níveis sobem rapidamente e, na ausência do estímulo, voltam a cair com uma meia-vida de cerca de

18 horas³⁰. É considerada uma das medidas mais acuradas da resposta de fase aguda e responde sensivelmente às mudanças no dano tissular^{31, 32}. Ao contrário da VHS, que mede uma consequência da resposta de fase aguda, a medida da PCR é uma medida direta de uma das proteínas envolvidas no processo²¹. Além disso, a dosagem da PCR é tecnicamente fácil e de custo baixo. Todos esses fatores contribuem para que a PCR seja um dos marcadores inflamatórios de eleição na prática clínica.

A AR é considerada classicamente uma causa de aumentos moderados na PCR, sendo que os maiores níveis podem sugerir infecções bacterianas associadas. Níveis elevados de PCR em pacientes com AR estão relacionados a destruição articular, progressão radiológica e denotam momentos de atividade³³.

1.3.1.2 – Velocidade de Hemossedimentação (VHS)

Trata-se de um teste em que o sangue anticoagulado é colocado num tubo vertical e a velocidade de deposição dos eritrócitos é medida. A presença de proteínas de fase aguda, particularmente o fibrinogênio, no plasma altera a relação de cargas iônicas dos eritrócitos e faz com que eles se agreguem e se precipitem mais rapidamente³⁰.

Até 40% dos pacientes podem ter uma VHS normal na primeira consulta, e os valores tendem a se manter estáveis no acompanhamento a longo termo da doença^{34, 35}. Além disso, inúmeros fatores alheios à inflamação podem alterar os valores da VHS, entre eles a idade avançada e a presença de anemia. Independente desse fato, a VHS correlaciona-se positivamente com a atividade da AR e está inclusa nos grupos de variáveis propostos pelo ACR, EULAR e OMS²⁶⁻²⁸.

1.3.1.3 - Fibrinogênio

Não é habitualmente utilizado na prática clínica como marcador inflamatório, pois participa também da cascata da coagulação e, sendo assim, seus níveis são alterados por diversas condições. Contudo, em situações de insulto inflamatório, a síntese hepática de fibrinogênio aumenta de forma importante, fazendo parte da resposta de fase aguda³⁰.

No manejo clínico do paciente com AR ou com outras doenças inflamatórias, a dosagem de fibrinogênio não é solicitada, no entanto, alguns estudos mostram que o fibrinogênio possa ser inclusive superior à VHS na avaliação da atividade da AR³⁶.

1.3.2 – Avaliação das Articulações Acometidas

O sinal clínico mais importante da AR é a inflamação articular, que resulta em dor, edema, restrição de movimentos e, eventualmente, deformidade¹⁰. Vários modelos de avaliação articular em AR têm sido sugeridos para avaliação de um ou mais desses sinais. O estudo original de Ritchie sugeria a avaliação de dor em 52 articulações³⁷. Posteriormente, foi sugerido um sistema que avaliava 36 articulações para a presença de sensibilidade, edema e restrição de movimentos³⁸ e, atualmente, o modelo mais utilizado em estudos clínicos avalia 28 articulações (dez metacarpofalangeanas - MCF-, dez interfalangeanas proximais - IFP - das mãos, dois punhos, dois cotovelos, dois ombros e dois joelhos) para a presença de dor (TJC – contagem de articulações dolorosas) e edema (SJC – contagem de articulações edemaciadas)¹⁴. Isso não implica em que as articulações não incluídas nas contagens não devam ser avaliadas á procura de alterações, porém para fins de avaliação de atividade, estudos sugerem que a contagem em 28 articulações seja um instrumento confiável e válido na avaliação de juntas criticamente envolvidas³⁹.

Dentre os sinais produzidos pela inflamação articular, a dor e o edema parecem ser os que melhor se correlacionam com a atividade da doença, pois são variáveis reversíveis. Apesar disso, fornecem dados diferentes, sendo que a sensibilidade é mais sensível a mudanças e se correlaciona melhor com dor, enquanto o edema é melhor preditor de dano articular⁴⁰.

A desvantagem das contagens articulares é a grande variação inter-observador e esse fato é possivelmente um viés em estudos clínicos¹⁴.

1.3.3 – Dor

A dor é uma das o principais queixas do paciente que tem AR. A avaliação dessa manifestação é muitas vezes difícil e extremamente variável pelos aspectos subjetivos envolvidos no processo de mensuração. Uma série de questionários e métodos têm sido desenvolvidos com o propósito de normatizar a avaliação da dor. Um dos instrumentos mais utilizados é a Escala Análoga Visual (VAS), que tem se mostrado sensível e responsiva a mudanças no quadro clínico, além de sua aplicação ser mais simples que os questionários^{10,41}. O ACR recomenda que se use uma VAS horizontal (uma reta) de 10cm com “ausência de dor” escrito em um dos lados e “pior dor possível” no outro, sem categorias intermediárias, sendo que o valor final equivale à distância medida entre a “ausência de dor” e o ponto marcado pelo paciente²².

1.3.4 – Atividade Global de Doença

A avaliação da atividade global de doença pelo paciente usualmente é medida em uma VAS, aplicando-se a seguinte ordem: “Considerando todas as maneiras em que sua artrite afeta sua vida, marque um X na escala para como você se sente”, sendo que “0” significa que a doença não afeta em nenhuma maneira e “10” que ela afeta da pior maneira possível¹⁰. Apesar de esta ser uma variável subjetiva apenas referida pelo paciente, Pincus e colaboradores (cols.) demonstraram que um índice composto apenas por variáveis referidas pelo paciente pode ser tão poderoso quanto índices compostos mais complexos e que incluem variáveis laboratoriais e aferidas pelo médico^{42, 43}.

A avaliação da atividade global da doença pelo médico é aferida de maneira semelhante à avaliação pelo paciente, porém geralmente inclui variáveis mais objetivas interpretadas pelo médico²¹. Há a tendência de que os pacientes interpretem sua doença como mais ativa do que os médicos, porém ambas as medidas são comprovadamente sensíveis a mudanças e tendem a se correlacionar com as outras variáveis⁴⁴. Questiona-se a correlação entre a opinião do médico e a opinião do paciente e discute-se qual delas representa com mais fidedignidade a real atividade da doença. Esse dado seria importante, principalmente para a prática clínica, em que o médico avalia cotidianamente a atividade da doença em diversos pacientes, e, assim, alguns vieses podem estar presentes. Alguns estudos têm comparado a decisão do médico em iniciar um novo Agente Anti-reumático Modificador da Doença (DMARD) e mostram resultados conflitantes: muitas vezes o julgamento do médico não corresponde aos parâmetros mais objetivos de atividade de doença⁴⁵.

1.3.5 – Capacidade Funcional e Qualidade de Vida

A qualidade de vida relacionada à saúde do paciente é um conceito amplo definido como o impacto da saúde na capacidade de um indivíduo realizar suas funções e sentir-se bem nos domínios físico, mental e social de sua vida⁴⁶. Portanto, avaliar a capacidade funcional de um paciente com AR significa verificar em que maneiras a doença afeta o cotidiano desse paciente.

Na tentativa de tornar essa avaliação mais objetiva, alguns questionários foram desenvolvidos. Na década de 80, surgiu o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ – Anexo IV)⁴⁷, que se tornou até hoje o instrumento mais utilizado para mensurar-se o estado funcional dos pacientes em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos. O HAQ originalmente era composto por cinco desfechos: incapacidade, custos para o paciente, desconforto, efeitos adversos dos medicamentos e morte. Esse questionário mais longo, contudo, é pouco utilizado⁴⁶, e tem sido dada preferência ao índice de capacidade do HAQ, ou seja, um de seus

componentes. Trata-se de um questionário com 20 perguntas sobre a vida cotidiana do paciente, que avaliam oito áreas de atividades funcionais habituais (Anexo IV). Os pacientes respondem à pergunta: “Com que dificuldade você é capaz de *realizar determinada tarefa*?”. Quatro respostas são possíveis a cada pergunta: com nenhuma dificuldade (escore 0), com alguma dificuldade (escore 1), com muita dificuldade (escore 2) e incapaz de realizar (escore 3). Calcula-se a média aritmética do maior escore de cada uma das oito áreas avaliadas e o resultado final é o escore do HAQ⁴⁸. O HAQ tem sido extensamente validado para uso tanto em pacientes com AR quanto OA e foi traduzido para diversos idiomas – inclusive o português –, traduções estas que também têm sido validadas⁴⁸. Além disso, o HAQ tem se mostrado um excelente preditor de incapacidade laborativa, de artroplastia e de mortalidade⁴⁹, o que aumenta seu valor não só em estudos, mas também na prática clínica.

Algumas modificações do HAQ foram propostas para torná-lo mais simplesmente aplicável ou para englobar alguns outros parâmetros. Esses novos escores também têm sido validados, e exemplos incluem: o HAQ – II (que contém apenas dez perguntas), o MHAQ ou HAQ Modificado (que engloba apenas uma pergunta de cada uma das oito áreas avaliadas pelo HAQ) e o MDHAQ ou HAQ Multidimensional (que engloba mais itens como: atividade física, dor, fadiga, depressão e ansiedade)⁴⁶.

Outras possibilidades na avaliação do *status* funcional são as medidas físicas da capacidade do paciente. Algumas sugestões, que inclusive mostram-se reprodutíveis em estudos, são: força do *grip* (apertar um manguito de esfigmomanômetro), tempo de caminhada, velocidade de abotoar e desabotoar botões¹⁴.

Um dos objetivos na terapêutica da AR tem sido restaurar a capacidade funcional dos pacientes, contudo estudos têm demonstrado que, apesar da atividade de doença (reversível) ser o principal determinante da incapacidade dos pacientes, a avaliação da capacidade individual sofre influência da presença de dano articular (irreversível)^{21, 50, 51}. Além disso, a progressão do dano articular altera a resposta da capacidade funcional à terapêutica, sendo que pacientes com doença de longa data tendem a apresentar menor melhora das atividades de vida diária pela presença irreversível de dano articular⁵².

1.3.6 – Índices Compostos de Mensuração de Atividade de Doença

Uma das grandes dificuldades no acompanhamento e avaliação da atividade da AR é englobar todos os aspectos diferentes pelos quais a atividade da doença pode produzir alterações. Como já comentado, nenhuma variável isolada é capaz de capturar todas as nuances, muitas vezes sutis, da doença em atividade. Além disso, a doença varia

substancialmente de um paciente para outro, o que implica em pobreza na comparação de uma medida isolada de atividade entre os doentes²¹. Contudo, se as diversas variáveis forem reunidas em um único índice, teoricamente haverá um ganho na sensibilidade da aferição e no poder do teste, principalmente em ensaios clínicos^{10,19}.

Pensando nisso, alguns escores de atividade de doença foram desenvolvidos, os quais englobam várias das variáveis sugeridas nos *core sets* e fornecem um valor numa escala contínua, que representa uma avaliação confiável da atividade da doença²⁰. Esses escores são conhecidos como Índices Compostos de Mensuração de Atividade de Doença.

Segundo Aletaha e Smolen²¹, o agrupamento das variáveis em Índices Compostos permite algumas vantagens:

- * maior consistência e confiabilidade na avaliação da doença por diferentes médicos;
- * melhor entendimento do conceito de atividade de doença pelo paciente, pois fornecem um número único que o paciente pode guardar;
- * aumenta o poder estatístico da avaliação da atividade da AR e reduz os tamanhos amostrais necessários em estudos clínicos.

Particularmente, a segunda vantagem relatada parece trazer benefícios substanciais aos cuidados com o paciente com AR, pois o fato de conhecer seu “índice de atividade” a cada consulta torna o paciente mais consciente da necessidade do controle de sua doença. Pode-se inclusive traçar analogias entre esse fato e o manejo, por exemplo, do diabetes. Os pacientes diabéticos tendem a conhecer seus valores de Hemoglobina Glicada (HbA1c) a cada dosagem, e estudos mostram que o fato de guardar o valor melhora o controle e prognóstico da doença por mudanças de atitude do paciente frente a seu problema⁵³.

Grande número de Índices Compostos de avaliação da atividade da AR foram desenvolvidos. Avaliá-los quanto à utilidade, no entanto, não é simples. Não há um *gold standard* para compará-los e, portanto, é impossível calcular ou mesmo estimar a sensibilidade e especificidade de cada um desses sistemas¹⁹. Ainda assim, diversos estudos têm comprovado a validade dessas ferramentas e os mesmos são os parâmetros de eleição na avaliação de resposta a tratamentos em ensaios clínicos.

No começo da década de 90, surgiu o Escore de Atividade de Doença (DAS)⁵⁴. Foi um passo importante, pois anteriormente a avaliação da atividade da doença era feita somente através dos *core sets* e de critérios de resposta ao tratamento. Tratava-se de um índice composto por contagem de articulações dolorosas (TJC) e edemaciadas (SJC) baseada na avaliação de 52 articulações, avaliação global da doença pelo paciente e VHS. A partir de então um número muito grande de escores com pressupostos semelhantes foi criado. Para os

fins do presente estudo serão descritos com mais detalhes o DAS-28 e o SDAI, consistentemente as ferramentas mais utilizadas para fins de mensuração de atividade de doença nos ensaios clínicos em AR.

A grande discussão hoje em dia quanto a esses Índices Compostos são basicamente duas: que variáveis eles devem incluir e qual a utilidade desses escores na prática clínica^{14, 19, 21, 55}? Quanto ao primeiro questionamento, estudos têm procurado relacionar os escores com seus componentes na tentativa de selecionar quais os mais sensíveis na aferição do processo atividade-remissão da doença⁵⁶. Nesse aspecto, sobretudo a presença dos reagentes de fase aguda nos cálculos dos índices tem sido muito questionada⁵⁷. Quanto à segunda discussão, a maioria dos estudos que utilizam os escores são ensaios clínicos e, portanto, os escores servem como parâmetros de comparação (médias) entre os grupos do estudo. Foi demonstrado também em ensaios clínicos que os índices compostos servem como ferramentas na monitorização da terapêutica inclusive com os novos agentes anti-TNF⁵⁸. Pouco se sabe, no entanto, sobre a utilidade dos escores no âmbito individual de cada paciente.

1.3.6.1 – Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações (DAS-28):

Trata-se de uma modificação do DAS, surgida em 1995⁵⁹ e que leva em consideração a contagem de articulações edemaciadas e dolorosas, avaliando-se apenas 28 articulações (ver figura e transcrição do escore no Anexo V) ao invés das 52 articulações avaliadas no DAS. Além disso, as outras variáveis avaliadas são: a VHS e a avaliação da saúde global pelo paciente. Todas essas variáveis são incluídas no seguinte cálculo:

$$\text{DAS-28} = 0,56x\sqrt{\text{TJC}} + 0,28x\sqrt{\text{SJC}} + 0,70 \times \text{VHS} + 0,014 \times \text{avaliação global do paciente}$$

O cálculo fornece uma medida contínua, sendo que quanto mais alto o valor, maior é a atividade da doença no momento da avaliação. Pontos de corte foram definidos²¹ para o DAS-28: $\leq 2,4$ – remissão; $> 2,4$ e $\leq 3,6$ – baixa atividade; $> 3,6$ e $\leq 5,5$ – moderada atividade; e $> 5,5$ – alta atividade.

Um dos maiores problemas do DAS-28 é a dificuldade do cálculo, exigindo do profissional uma calculadora específica para obter o valor final¹⁰, no entanto, em tempos de informática essa não tem sido uma dificuldade expressiva.

1.3.6.2 – Índice Simplificado de Atividade de Doença (SDAI):

O SDAI (Anexo VI) é o mais utilizado dentre uma nova onda de índices compostos que têm surgido. Surgiu em 2003⁵⁶, sendo aplicada em extensas bases de dados compiladas para a avaliação do agente anti-reumático modificador de doença (DMARD) Leflunomida⁶⁰.

Apesar de ter os mesmos objetivos que o DAS e DAS-28, o desenvolvimento do SDAI buscou tornar mais simples o cálculo do índice, visto que trata-se apenas da soma direta das variáveis²⁰. O SDAI também utiliza as contagens articulares (SJC e TJC) em 28 articulações, porém substitui a VHS pela PCR (segundo os autores do SDAI, tão sensível quanto a VHS, porém mais adequada em um índice que é uma soma e não um cálculo ponderado) e a avaliação da saúde global pela avaliação global da doença pelo paciente medida em uma VAS de 10cm (a razão, segundo os autores, seria excluir fatores imbuídos no conceito de saúde, mas que não fazem parte do processo de atividade da doença)²¹. Além disso, o SDAI inclui a Avaliação da Atividade Global da Doença pelo Médico.

O cálculo final é:

$$\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PCR (mg/dL)} + \text{avaliação global pelo paciente(VAS)} + \text{avaliação global pelo médico (VAS)}$$

O modo de calcular do SDAI, além de não requerer calculadora, é mais intuitivamente compreendido e, assim, alcança um dos objetivos da avaliação da atividade da doença por índices compostos, ou seja, tornar o conceito de atividade mais palpável para os pacientes reumatóides²¹. Também foram definidos pontos de corte para o SDAI²¹: $\leq 3,3$ – remissão; $> 3,3$ e ≤ 11 – baixa atividade; > 11 e ≤ 26 – moderada atividade; e > 26 – alta atividade.

Tanto o SDAI quanto o DAS-28 tem sido extensamente validados e utilizados, tanto como avaliadores da real atividade da doença, sobretudo em ensaios clínicos, quanto como preditores de dano articular e pior prognóstico. Chama atenção, contudo, o fato de que ambos são pouco utilizados na rotina clínica por reumatologistas que não visam a pesquisa clínica^{20, 61}.

Frente ao exposto, o presente estudo avalia a correlação entre os parâmetros de atividade de doença (tanto as variáveis isoladas quanto os índices compostos) e sua relação com a capacidade funcional dos pacientes em uma amostra de 71 pacientes com AR atendidos num ambulatório de Reumatologia de um hospital universitário brasileiro. Buscou-se aplicar os questionários num cenário o mais próximo possível da realidade clínica e com isso avaliar a utilidade dos questionamentos dentro da prática clínica e fora de ensaios clínicos (cenário em que os escores já são considerados os métodos de escolha para avaliação da atividade da AR). Além disso, o estudo visa a correlacionar os escores entre si e também com seus componentes, com o intuito de avaliar quais os componentes que melhor se correlacionam com o processo de atividade de doença, e, inclusive, avaliar a concordância da opinião do médico com os outros parâmetros avaliados. Busca-se também analisar quais os componentes

do processo de atividade da AR estão mais relacionados à perda de capacidade funcional dos pacientes com essa enfermidade.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Verificar a existência de correlação entre parâmetros clínicos, laboratoriais e índices compostos de atividade de doença em AR e sua relação com a capacidade funcional dos pacientes.

2.2 Específicos

- Calcular coeficientes de correlação entre o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e os índices compostos de atividade de doença (DAS 28 e SDAI), os parâmetros laboratoriais e os parâmetros clínicos de atividade de doença.

- Calcular coeficientes de correlação entre os índices compostos de atividade de doença (DAS 28 e SDAI) e os parâmetros laboratoriais (PCR, fibrinogênio, VHS) dosados nos pacientes.

- Testar a correlação entre a Avaliação Global da Doença pelo Médico e os escores de atividade e capacidade funcional.

- Testar a correlação entre a Avaliação Global da Doença pelo Paciente e outros parâmetros de atividade da AR.

3. MÉTODOS

3.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de estudo observacional transversal de caráter analítico, realizado como uma sub-análise de um projeto maior intitulado: “Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-imunidade humoral”⁶².

3.2 Local

O estudo foi realizado no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC).

3.3 Amostra

O grupo de estudo constou de 71 pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR revisados em 1987⁹ (anexo I). A amostra foi constituída excluindo-se os pacientes que preenchiam critérios de exclusão, dentre cerca de 235 atendimentos sequenciais no referido ambulatório. Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 70 anos, dos quais foi colhida assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido (anexo II), conforme normas correntes de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Os critérios de exclusão utilizados no presente estudo respeitam os critérios empregados com os fins do estudo “Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-imunidade humoral”, do qual este é uma sub-análise. Foram arrolados os seguintes critérios de exclusão: tabagismo nos últimos 5 anos, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, insuficiência renal, hepatopatia crônica, síndrome nefrótica e hipotireoidismo.

3.4 Procedimentos

3.4.1 Elaboração do protocolo

O protocolo aplicado aos pacientes consistia em:

1 – Questionário elaborado pelos pesquisadores, o qual continha dados pessoais, epidemiológicos, clínicos e demográficos dos pacientes (Anexo III).

2 – Dados laboratoriais (VHS, PCR, fibrinogênio e fator reumatóide) provenientes de exames realizados após 12 horas de jejum na noite da véspera da consulta.

3 – Questionário de saúde funcional (HAQ – Anexo IV), já validado para aplicação em pacientes com AR, inclusive em nosso meio. O HAQ consiste em vinte perguntas que avaliam oito áreas (componentes) das atividades diárias do paciente. O paciente gradua sua dificuldade em realizá-las numa escala de zero (nenhuma dificuldade) a três (incapacidade de realizar a atividade). O escore total do HAQ é a média aritmética dos maiores resultados de cada componente, variando de zero (função excelente) a três (função muito ruim).

4 – Escores de atividade de doença em pacientes com AR (DAS-28 e SDAI – Anexos V e VI). O DAS-28 é um escore composto resultado de um cálculo matemático que leva em consideração o número de articulações dolorosas (TJC), o número de articulações edemaciadas (SJC), a VHS e a avaliação global do estado da doença no momento pelo paciente, medida de 0 a 10 em uma escala análoga visual de 10 cm de comprimento (VAS). O SDAI é obtido através da soma direta dos seguintes parâmetros: número de articulações dolorosas (TJC), número de articulações edemaciadas (SJC), PCR, avaliação global da atividade da doença pelo paciente em VAS e avaliação global da atividade da doença pelo médico em VAS.

3.4.2 Aplicação do protocolo

Os pacientes selecionados eram examinados pelo médico coordenador do Ambulatório de AR do HU/UFSC, sendo realizada contagem das articulações dolorosas e edemaciadas e avaliação global da atividade da doença pelo médico em VAS de zero a dez.

Após isso, os pacientes respondiam ao questionário de dados pessoais e sócio-demográficos, aplicados sob supervisão do médico coordenador do Ambulatório. Eram submetidos às questões do HAQ, forneciam a avaliação da atividade da doença pelo paciente em VAS de zero a dez e eram então encaminhados ao laboratório de Análises Clínicas do HU/UFSC para coleta de exame de VHS (realizado através de método de Westergreen), PCR (por nefelometria – Behring 100), fibrinogênio (método de Clauss – Dade Behring) e FR (nefelometria – Behring 100). Os resultados dos exames eram posteriormente coletados através do Sistema de Informática do HU/UFSC.

3.5 Tratamento dos Dados e Análise Estatística

Os dados foram plotados em uma planilha do *software* SPSS *for Windows* versão 12.0 e posteriormente transferidos ao *software* Stata versão 9.0, em que foram realizadas as análises estatísticas.

As variáveis categóricas foram descritas através de suas frequências absolutas e relativas (porcentagens). As variáveis numéricas foram descritas através de medidas de tendência central e dispersão. Foram confeccionados histogramas e aplicado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a aderência dos dados numéricos à distribuição normal. Para calcular a correlação entre as variáveis dependentes e independentes numéricas foi utilizada a correlação de Pearson quando pelo menos uma das variáveis apresentava distribuição normal, caso contrário foi utilizada a correlação de Spearman. Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações com $p \leq 0,05$ (nível de significância de 5%).

3.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa do qual a presente sub-análise faz parte foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob número 250/2003, apresentado em 24 de novembro de 2003.

4. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 71 pacientes com diagnóstico de AR, todos eles preenchendo os critérios do ACR. A idade dos pacientes variou de 26 a 72 anos com uma média de 48 e desvio-padrão de 12,2. Os dados sócio-demográficos dos pacientes estão explicitados na Tabela 1, que mostra uma predominância do sexo feminino (90,1%) na amostra estudada. Além disso, os pacientes eram procedentes, em sua maioria (61,4%), da cidade em que se realizou o estudo.

Tabela 1 – Características sócio-demográficas dos pacientes. Número de observações e frequências nas categorias de variáveis selecionadas entre pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. (n = 71).

	n	%
Sexo		
Masculino	7	9,9
Feminino	64	90,1
Escolaridade		
Até ensino fundamental	28	40,6
Até ensino médio	32	46,4
Ensino superior	9	13,0
Procedência		
Florianópolis	43	61,4
São José	8	11,4
Outros municípios	20	28,2

Quanto aos aspectos clínicos, nenhum dos pacientes encontrava-se em remissão de acordo com os critérios de Pinals *et al*⁶³. Como se pode perceber na tabela 2, o tempo médio de doença do grupo estudado era de $9,0 \pm 6,2$ anos, os níveis de PCR eram em média de $18,2 \pm 23,74$ mg/dL e os valores de VHS, $32,5 \pm 22,59$ mm/1^ahora. Dos 71 indivíduos estudados, 59 tinham o FR positivo (83%) com títulos em média de $291,99 \pm 551,39$. Quanto aos escores, o HAQ entre os pacientes foi em média de $1,29 \pm 0,70$; o DAS-28, $4,58 \pm 1,05$; e o

SDAI, $46,83 \pm 28,93$. As médias das avaliações globais da doença pelo médico e pelo paciente foram: $6,69 \pm 1,76$ e $5,88 \pm 2,19$, respectivamente.

Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes. Medidas de tendência central e dispersão de variáveis selecionadas entre pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. (n = 71).

	Média (desvio-padrão)	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana
Tempo de doença (em anos)	9,00 (6,20)	1	30	8,00
Aval. Dor (paciente)*	5,94 (2,13)	1	10	6,50
Aval. Global (paciente)*	5,88 (2,19)	1	10	6,00
Aval. Global (médico)*	6,69 (1,76)	1	9	7,00
TJC	7,72 (4,98)	0	20	8,00
SJC	8,58 (4,75)	2	20	8,00
PCR (mg/dL)	18,18 (23,74)	1,00	114,00	9,15
VHS (mm/1ª hora)	32,55 (22,59)	1,60	131,00	25,00
Fibrinogênio	355,20 (120,28)	178,00	591,00	345,55
FR [†]	291,99 (551,39)	0,00	3290,00	127,50
HAQ	1,29 (0,70)	0,00	2,63	1,38
DAS-28	4,58 (1,05)	2,00	6,83	4,67
SDAI	46,83 (28,92)	7,00	143,00	38,48

TJC – Tender Joints Count; SJC – Swollen Joints Count; PCR – Proteína C-Reativa; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; FR – Fator Reumatóide; HAQ – Health Assessment Questionnaire; DAS-28 – Disease Activity Score in 28 Joints; SDAI – Simplified Disease Activity Index

*Avaliação – medida em escala análoga visual de 0 (ótimo) a 10 (pior possível)

† Positivo em 59 pacientes (medidas de tendência central são relativas aos pacientes soropositivos)

A tabela 3 descreve a distribuição da classe funcional em que os pacientes encontravam-se, com um claro predomínio da classe II (52,1. Avaliando-se a presença de sintomas extra-articulares, em 85,9% dos pacientes eles estavam ausentes e, apenas 10 dos pacientes apresentavam acometimento extra-articular, sendo nove casos de nódulos reumatóides (12,7%) e um caso de infiltrado pulmonar intersticial (1,4%).

Tabela 3 – Classe funcional dos pacientes e presença de sintomas extra-articulares. Número de observações e frequência observadas.

	n	%
Classe funcional da AR*		
I	12	16,9
II	37	52,1
III	21	29,6
IV	1	1,4
Manifestações extra-articulares		
Nódulo	9	12,7
Pulmão	1	1,4
Ausente	61	85,9

*Classificação criada por Hochberg, 1992⁶⁴

Quanto à análise de correlação entre os diferentes aspectos da atividade da AR, objetivo deste estudo, as variáveis foram primeiramente testadas para verificar se obedeciam à distribuição normal, e apenas a distribuição dos resultados obtidos no DAS-28, na avaliação global pelo paciente e na avaliação da dor pelo paciente foram consideradas como seguindo a curva normal. A partir dessa informação, foi escolhido o teste mais apropriado para testar-se a correlação entre as variáveis.

4.1 – Correlação do HAQ com os outros parâmetros:

A correlação do HAQ com outros parâmetros no presente estudo foi testada através do cálculo de coeficiente de correlação (Spearman ou Pearson) entre as variáveis, assumindo-se o HAQ como desfecho (variável dependente) e as outras variáveis como exposições (variáveis independentes). A tabela 4 mostra os valores dos coeficientes de correlação (r) entre o HAQ e as variáveis independentes e apresenta também os valores de probabilidade de associação entre as variáveis (p). Os reagentes de fase aguda (PCR, VHS e Fibrinogênio) não apresentaram correlações estatisticamente significativas com o HAQ. Já as avaliações globais da atividade pelo médico ($r=0,616$) e pelo paciente ($r=0,586$), a avaliação de dor ($r=0,577$) e as contagens articulares (TJC: $r=0,513$; SJC: $r=0,445$) mostraram uma significativa correlação com o HAQ ($p < 0,001$). De maneira semelhante, os escores compostos também se correlacionaram significativamente com o HAQ (DAS-28: $r=0,505$, $p < 0,001$; SDAI: $r=0,426$, $p < 0,001$).

Tabela 4 - Coeficientes de correlação e valores de probabilidade da associação entre variáveis independentes e o escore HAQ. Pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. (n = 71).

	Coeficiente de correlação (r)	p
PCR	0,164	0,172*
VHS	0,209	0,079*
Fibrinogênio	0,013	0,918*
TJC	0,513	< 0,001*
SJC	0,445	< 0,001*
Aval. Dor (Paciente) [‡]	0,577	< 0,001 [†]
Aval. Global (Paciente) [‡]	0,586	< 0,001 [†]
Aval. Global (Médico) [‡]	0,616	< 0,001*
DAS28	0,505	< 0,001 [†]
SDAI	0,426	< 0,001*

HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; PCR – Proteína C-Reativa; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; TJC – *Tender Joints Count*; SJC – *Swollen Joints Count*; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*

* Correlação de Spearman

† Correlação de Pearson

‡ Avaliação – medida em escala análoga visual de 0 (ótimo) a 10 (pior possível)

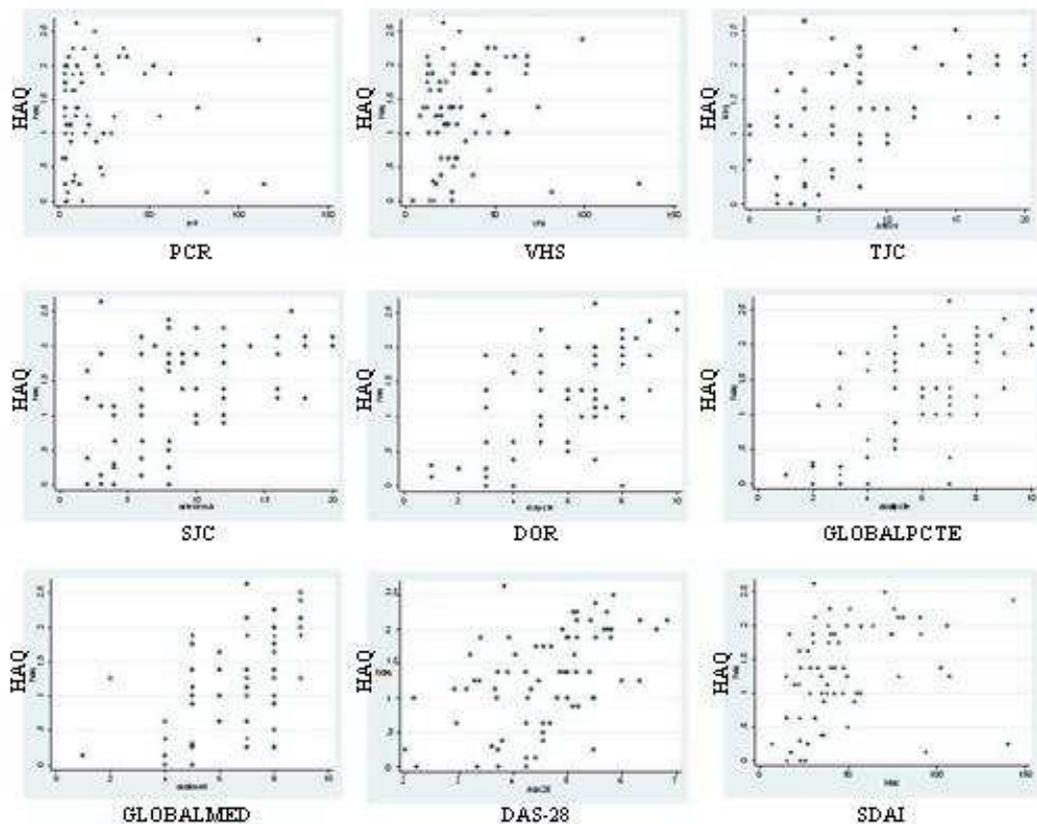


Figura 1 – Diagramas de dispersão entre o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e as variáveis independentes. PCR – Proteína C-Reativa ; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; TJC – *Tender Joints Count*; SJC – *Swollen Joints Count*; DOR – Avaliação de dor pelo paciente; GLOBALPCTE – Avaliação Global pelo Paciente; GLOBALMED – Avaliação Global pelo Médico; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*

A Figura 1 apresenta os diagramas de dispersão entre os valores das variáveis independentes e a variável dependente HAQ e demonstra as diferenças entre os padrões de correlações observados entre o escore de capacidade funcional e as outras variáveis estudadas.

O HAQ também mostrou correlação, ainda que não tão expressiva, com o tempo de doença diagnosticada, com $r=0,252$ e $p=0,034$.

4.2 – Correlação do DAS-28 com variáveis de Avaliação da Atividade da AR

A existência de correlação entre o DAS-28 e variáveis dependentes foi testada através do coeficiente de correlação de Pearson, pois os valores do DAS-28 na amostra estudada apresentaram distribuição normal.

Conforme demonstram os diagramas de dispersão apresentados na Figura 2, houve correlação positiva entre o DAS-28 e as variáveis a que se tentou relacioná-lo.

Houve correlação significativa do DAS-28 com as contagens articulares TJC ($r=0,845$; $p < 0,001$) e SJC ($r=0,821$; $p < 0,001$).

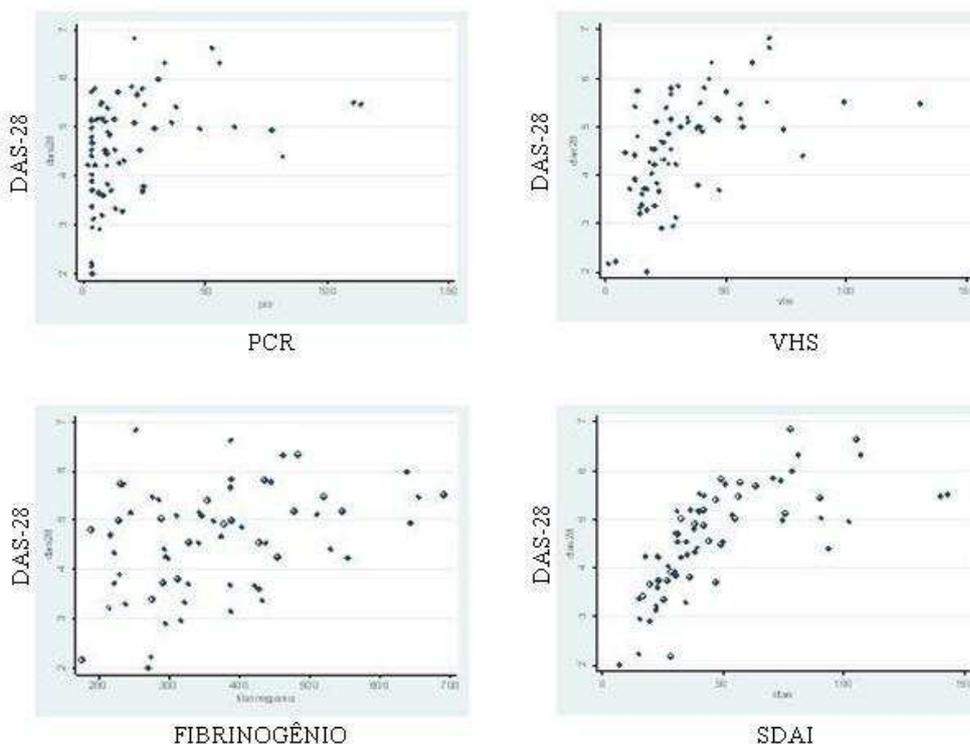


Figura 2 - Diagramas de dispersão demonstrando a correlação entre o DAS-28 e as variáveis independentes. DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; PCR – Proteína C-Reativa ; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*

A Tabela 5 lista os valores de correlação (r) entre o DAS-28 e as variáveis PCR, VHS, Fibrinogênio e SDAI. Houve significância estatística em todas as correlações, sendo que os maiores valores r foram encontrados para a VHS ($r=0,543$; $p < 0,001$) e o SDAI ($r=0,686$; $p < 0,001$). Contudo, o diagrama de dispersão (Figura 2) entre o DAS-28 e a PCR demonstra que o valor r encontrado para essa correlação, na verdade, foi superestimado pela presença de alguns pontos na porção superior direita do gráfico. Esses pontos apresentam correlação, mas a tendência geral da dispersão não é compatível com uma correlação linear. O mesmo pode ser afirmado para o gráfico entre o DAS-28 e o Fibrinogênio.

Tabela 5 - Coeficientes de correlação e valores de probabilidade da associação entre variáveis independentes e o escore DAS-28. Pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. ($n = 71$).

	Coeficiente de correlação de Pearson	p
VHS	0,543	< 0,001
PCR	0,382	0,001
Fibrinogênio	0,348	0,005
SDAI	0,686	< 0,001

DAS – 28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; PCR – Proteína C-Reativa; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*

4.3 – Correlação do SDAI com variáveis de Avaliação da Atividade da AR

A Tabela 6 mostra que as variáveis correlacionaram-se positivamente com o SDAI e que essa correlação foi estatisticamente significativa para as variáveis estudadas. As maiores forças de correlação foram encontradas entre o SDAI e a PCR, um de seus componentes ($r=0,764$; $p < 0,001$), e o DAS-28 ($r=0,686$; $p > 0,001$).

Tabela 6 - Coeficientes de correlação e valores de probabilidade da associação entre variáveis independentes e o SDAI. Pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. ($n = 71$).

	Coeficiente de correlação (r)	p
PCR	0,764	< 0,001 [*]
VHS	0,586	< 0,001 [*]
Fibrinogênio	0,385	0,002 [*]
DAS-28	0,686	< 0,001 [†]

SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; PCR – Proteína C-Reativa; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; DAS – 28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*

* Correlação de Spearman

† Correlação de Pearson

Houve também correlação significativa entre o SDAI e as contagens articulares: TJC ($r=0,672$; $p < 0,001$) e SJC ($r=0,691$; $p < 0,001$).

A Figura 3 apresenta os diagramas de dispersão das correlações traçadas entre o SDAI e as variáveis dependentes. Identifica-se uma tendência à linearidade nas correlações entre o SDAI e a PCR, a VHS e o DAS-28. No diagrama com o Fibrinogênio, contudo, parece haver uma influência do fator descrito acima superestimando o valor e a significância estatística da correlação.

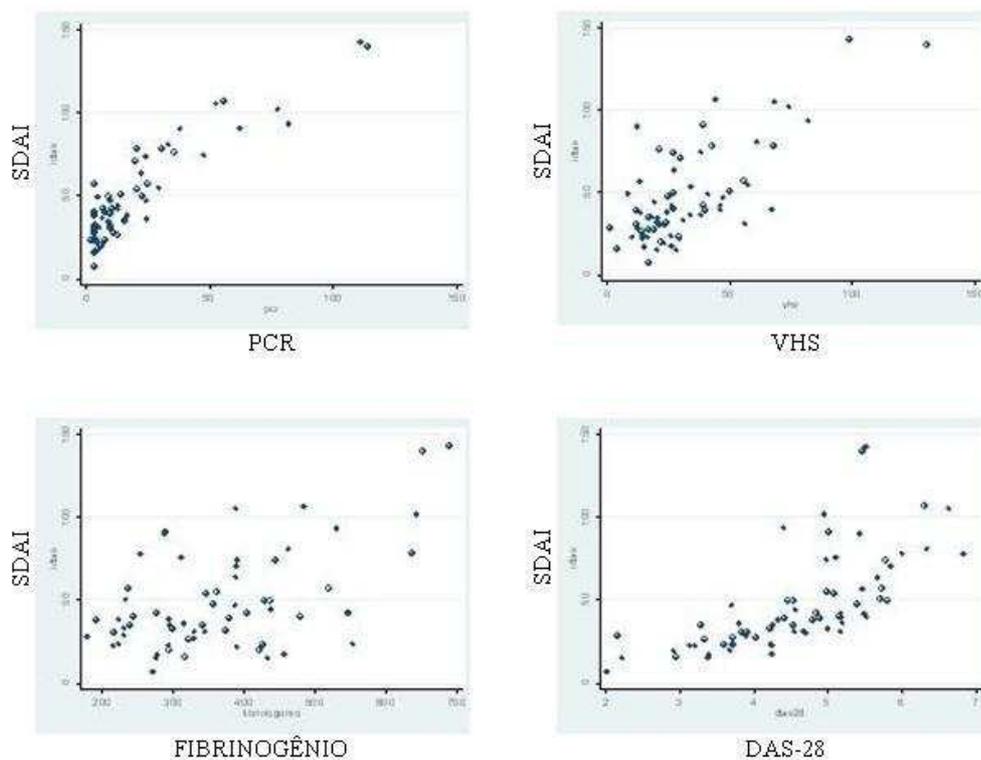


Figura 3 - Diagramas de dispersão demonstrando a correlação entre o SDAI e as variáveis independentes. SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; PCR – Proteína C-Reativa; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*

4.4 – Correlação entre a Avaliação do Médico e os Escores de Atividade de Doença

A comparação entre a Avaliação pelo Médico e os escores compostos através de cálculos de coeficiente de correlação mostrou que houve correlação entre a opinião do médico no momento da consulta e os valores finais do SDAI, DAS-28, HAQ e da Avaliação Global da Doença pelo Paciente. Além disso, a opinião do médico assistente correlacionou-se significativamente com a avaliação da doença pelo próprio paciente ($r=0,579$; $p < 0,001$).

A Tabela 7 mostra os valores r para as correlações. Nota-se que todas as correlações demonstraram significância estatística.

Tabela 7 - Coeficientes de correlação e valores de probabilidade da associação entre variáveis independentes e a Avaliação da Atividade Global da Doença pelo Médico. Pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. (n = 71).

	Coeficiente de correlação (r)	p
DAS-28	0,625	< 0,001 [*]
SDAI	0,668	< 0,001 [†]
HAQ	0,616	< 0,001 [†]
Aval. Global (Paciente) [‡]	0,579	< 0,001 [*]

DAS – 28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; AVALPCTE – Avaliação Global da Doença pelo Paciente

* Correlação de Pearson

† Correlação de Spearman

‡ Avaliação – medida em escala análoga visual de 0 (ótimo) a 10 (pior possível)

Conforme apresentado na Figura 4, há uma tendência à correlação linear entre a Avaliação do Médico e as variáveis independentes estudadas.

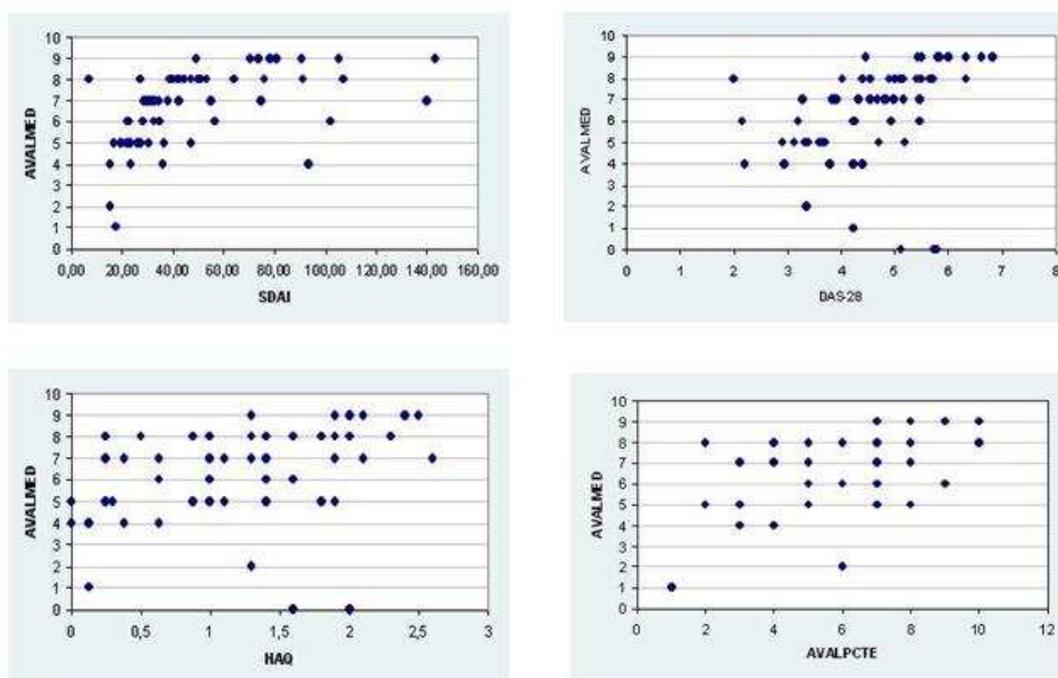


Figura 4 - Diagramas de dispersão demonstrando a correlação entre a Avaliação da Atividade Global da Doença pelo Médico e as variáveis independentes. AVALMED – Avaliação Global da Doença pelo Médico; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; AVALPCTE – Avaliação Global da Doença pelo Paciente

4.5 – Correlação entre a Avaliação do Paciente e os Escores de Atividade de Doença

Conforme demonstra a Tabela 8, a Avaliação Global pelo Paciente correlacionou-se significativamente tanto quanto os escores DAS-28 e SDAI, quanto com a capacidade funcional (HAQ) e a Avaliação Global do Profissional. Todas as associações apresentaram um valor $p < 0,001$.

Tabela 8 - Coeficientes de correlação e valores de probabilidade da associação entre variáveis independentes e a Avaliação da Atividade Global da Doença pelo Paciente. Pacientes diagnosticados com artrite reumatóide (AR) atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina, período: jan-dez/2005. (n = 71).

	Coeficiente de correlação de Pearson	p
DAS-28	0,493	< 0,001
SDAI	0,410	< 0,001
HAQ	0,586	< 0,001
Aval. Global (Médico)*	0,579	< 0,001

DAS – 28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; AVALMED – Avaliação Global da Doença pelo Médico

* Avaliação – medida em escala análoga visual de 0 (ótimo) a 10 (pior possível)

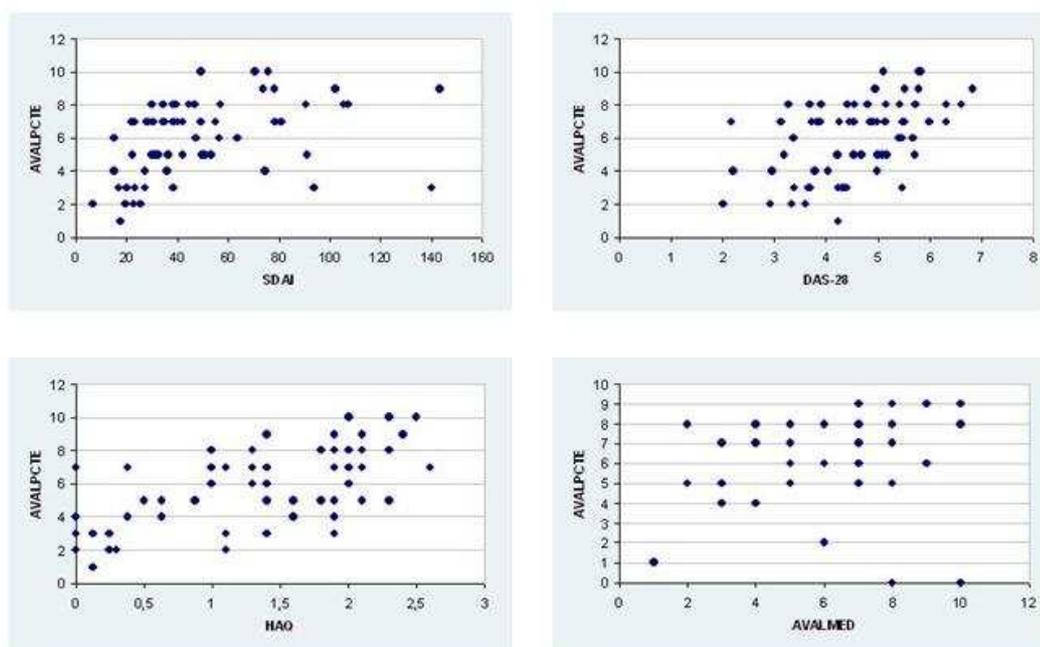


Figura 5 - Diagramas de dispersão demonstrando a correlação entre a Avaliação da Atividade Global da Doença pelo Paciente e as variáveis independentes. AVALPCTE – Avaliação Global da Doença pelo Paciente; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; AVALMED – Avaliação Global da Doença pelo Médico.

Na Figura 5, apresentam-se os diagramas de dispersão entre a Avaliação do Paciente e as variáveis independentes SDAI, DAS-28, HAQ e Avaliação do Médico. Há uma forte tendência à linearidade, facilmente observada pelo padrão de distribuição dos pontos nos diagramas.

A Figura 6 resume os coeficientes de correlação entre marcadores selecionados de atividade de doença e destaca as correlações que mostraram significância estatística. Percebe-se que, na amostra estudada, o HAQ, o DAS-28, e o SDAI correlacionaram-se bem entre si, porém, quando a correlação com os reagentes de fase aguda foi testada, apenas os Índices Compostos (DAS-28 e SDAI) apresentaram correlação estatisticamente significativa. O HAQ (capacidade funcional) não se mostrou associado a níveis elevados de atividade inflamatória sistêmica. Percebe-se que a opinião do médico correlacionou-se positivamente com todas as variáveis descritas. Na última linha, é possível observar que houve correlação entre a opinião do paciente e as outras variáveis estudadas, à exceção das provas inflamatórias.

HAQ						
0,505	DAS-28					
0,426	0,686	SDAI				
0,164	0,382	0,764	PCR			
0,209	0,543	0,586	0,550	VHS		
0,616	0,625	0,668	0,357	0,258	MED	
0,586	0,493	0,410	0,136	0,114	0,579	PCT

Figura 6 – Resumo dos coeficientes de correlação (r) entre marcadores selecionados de atividade de artrite reumatóide. Destacados em cinza estão os valores que apresentaram significância estatística. HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints*; SDAI – *Simplified Disease Activity Index*; PCR – Proteína C-Reativa; VHS – Velocidade de Hemossedimentação; MED – Avaliação Global pelo Médico; PCT – Avaliação Global pelo Paciente

5. DISCUSSÃO

O estudo encontrou valores de correlação estatisticamente significativos entre a maioria das variáveis analisadas. Conforme publicações prévias^{10, 14, 19, 21}, a avaliação conjunta de vários aspectos pelos quais a atividade da doença pode interferir na vida de um paciente parece ser preferível à mensuração de um parâmetro isolado – como os dados laboratoriais – pois a AR se apresenta de maneiras distintas entre um paciente e outro. Assim, parâmetros isolados podem não refletir a real atividade da doença no momento, fazendo-se necessário uma visão mais abrangente do quadro do paciente. Os índices compostos seriam alternativas válidas e adequadas, pois refletem a complexa realidade da atividade da AR, incorporando múltiplos parâmetros em uma só avaliação⁶⁵.

Conforme Neogi e Felson⁶⁵, os índices compostos são mais sensíveis a mudanças e medem com mais acurácia a real atividade da doença do que as variáveis isoladas. Nosso estudo proporcionou uma pequena evidência desse fato, pois a correlação entre os dois índices compostos por nós avaliados (DAS-28 e SDAI) mostrou-se expressiva, além de demonstrarmos forte correlação de ambos os índices com virtualmente todos os aspectos da atividade da doença avaliados.

Pincus e cols.⁶⁶ alertam para o perigo de se utilizar, sobretudo em ensaios clínicos, medidas isoladas da atividade da AR, dada a falta de sensibilidade dessas medidas, principalmente aquelas que focam aspectos isolados da doença, como inflamação (reagentes de fase aguda) e acometimento articular (TJC e SJC)

Testando-se a correlação entre as variáveis foi possível analisar quais delas têm maior consistência na mensuração da atividade da AR e quais têm a maior utilidade clínica. O presente estudo diferiu da grande maioria dos estudos previamente publicados sobre o assunto^{39, 56, 57, 60} pelo fato de que o protocolo por nós aplicado não fazia parte de nenhum ensaio clínico, permitindo uma abordagem mais próxima à realidade clínica.

A amostra analisada consistia apenas de pacientes com doença ativa, ou seja, que não preenchiam critérios de remissão⁶³. Além disso, as médias dos parâmetros de atividade, tanto clínicos quanto laboratoriais, apontam para uma população não completamente controlada quanto à AR. A média do DAS-28 foi de $4,58 \pm 1,05$ e do SDAI, $46,83 \pm 28,92$ configurando uma população com doença em alta atividade. A maioria dos estudos que analisaram a avaliação da atividade da AR também utilizou amostras com doença ativa e com médias dos

parâmetros equiparáveis às por nós encontradas^{56, 57, 59}. A amostra apresentava um tempo médio de doença de $9,0 \pm 6,0$ anos, o que chama a atenção para uma população possivelmente com dano articular irreversível, sendo um possível fator de confusão de nosso estudo. Apesar disso, estudos semelhantes^{56, 57, 67, 68} analisaram amostras com duração de doença semelhante, o que possibilita que façamos comparações fidedignas.

Os dois índices compostos estudados (SDAI e DAS-28) apresentaram-se altamente correlacionados entre os pacientes da presente amostra, apesar da diferença entre os cálculos que originam os valores. Os altos valores de correlação que encontramos entre os índices repetem os achados de estudos previamente publicados confirmando a validade dos mesmos encontrada por outros autores^{39, 56, 67, 69}.

Ambos os escores são dotados das propriedades que se esperam de um índice⁷⁰, como mostram os estudos que os desenvolveram^{56, 59}: validade (o índice mede realmente a atividade e não outros processos, como o dano) e confiabilidade (o índice identifica os pacientes realmente em atividade e os diferencia dos pacientes em remissão). Em nosso estudo, essas propriedades puderam ser evidenciadas principalmente pela correlação entre os índices a Avaliação Global do Médico (em VAS de 0 a 10). Altos valores r foram encontrados tanto para o DAS-28 quanto para o SDAI, demonstrando que os índices são medidas objetivas confiáveis da atividade da doença e que são de grande valia no acompanhamento dos pacientes. A correlação encontrada entre os escores e a Avaliação Global do Médico sugere que, conforme sugerido por Vander Cruyssen e cols.⁷¹, os escores podem ser úteis na decisão de se iniciar uma nova droga ou de se aumentar doses de medicamentos previamente instituídos.

Dado às circunstâncias do presente estudo, o DAS-28 e o SDAI parecem ter utilidade também na prática clínica de rotina, adicionando dados mais integrais sobre os diferentes aspectos da doença do que as medidas isoladas, como contagens de articulações acometidas ou marcadores laboratoriais, além de fornecer ao paciente dados palpáveis sobre o estado momentâneo de sua doença. Alguns fatores limitantes ao uso dessas ferramentas, como o tempo gasto para preenchê-los, não foram avaliados por nós; contudo, Yazici e cols. em 2008⁷² afirmaram ser possível efetuar o DAS-28 em 90 segundos por um profissional treinado, tempo perfeitamente aceitável dentro de uma consulta de rotina.

O DAS-28, por ser derivado do DAS, foi primeiramente testado em um estudo⁵⁹ que o correlacionava com o DAS, o qual era o índice composto mais utilizado na época. O escore mostrou boa correlação com o DAS e passou a ser a ferramenta de escolha em diversos estudos clínicos por utilizar uma contagem articular mais simples que o escore mais antigo.

Além disso, desde então o DAS-28 tem se mostrado um parâmetro sensível a mudanças e ao tratamento e correlacionado com outras medidas de avaliação da AR, inclusive a capacidade funcional dos pacientes^{55, 58, 71, 73, 74}. Nosso estudo encontrou resultados semelhantes: o DAS-28 correlacionou-se significativamente com o HAQ, demonstrando que a atividade da doença é um importante determinante de incapacidade funcional nos pacientes. Também encontramos correlação significativa com a Avaliação Global pelo Médico, reforçando a validade do DAS-28. Importante lembrar que esse parâmetro não faz parte do DAS-28, mesmo assim a opinião do profissional parece ser um bom parâmetro para a avaliação da atividade da doença.

No estudo original de validação do SDAI⁵⁶, o novo escore foi comparado ao DAS-28 e mostrou ser dotado das características de um teste confiável. Valores significativos de correlação foram encontrados entre o SDAI e o DAS-28, o SDAI e o HAQ e o SDAI e alterações radiológicas. Além disso, houve correlação entre a alteração em cada escore após o tratamento. O SDAI também foi eficaz em diferenciar graus de atividade, como determinado por correlações com a avaliação dos pacientes por reumatologistas. Apesar de nosso estudo ter metodologia transversal, encontramos resultados semelhantes aos resultados dos valores iniciais das coortes que avaliaram o escore. O SDAI em nossa amostra correlacionou-se fortemente com o DAS-28, o HAQ e a Avaliação Global do Médico. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos^{67, 69}, consolidando a validade do SDAI e permitindo que ele seja usado como uma opção ao DAS-28 por ser mais fácil de calcular (não necessita de calculadora) e por ser mais facilmente compreendido pelos pacientes.

Em nosso estudo, ambos os escores correlacionaram-se com alto nível de significância com as provas inflamatórias, indicando o papel da inflamação no desequilíbrio do controle da doença. Alguns autores⁵⁷ atribuem a correlação ao simples fato das provas inflamatórias fazerem parte dos cálculos dos escores compostos (a PCR é uma das variáveis do SDAI, e a VHS entra no cálculo do DAS-28). Contudo, no presente estudo, foi encontrada correlação mesmo entre a PCR e o DAS-28, e entre a VHS e o SDAI, demonstrando que níveis elevados de provas inflamatórias sistêmicas correlacionam-se positivamente com doença em atividade, confirmando achados prévios da literatura^{31-34, 36, 67, 75, 76}. O fato permite afirmar que a inflamação é realmente um dos aspectos importantes da atividade da AR.

Apesar disso, Aletaha e cols. em 2005⁵⁷ propuseram um novo índice composto de avaliação de atividade da AR, chamado Índice Clínico de Atividade de Doença (CDAI), afirmando que os reagentes de fase aguda adicionam poucas informações aos escores compostos. A fórmula do CDAI é a mesma do SDAI excluindo-se a PCR e, não obstante a boa correlação do novo índice com os outros escores, a afirmação não parece corresponder à

realidade clínica, dado o valor estabelecido das provas inflamatórias na monitoração da resposta ao tratamento e na predição de dano articular^{76, 77}.

Yildirim e cols⁶⁸ concluíram, em um estudo de correlação entre o DAS-28 e reagentes de fase aguda, que a PCR é o melhor marcador na avaliação da inflamação em pacientes com AR. Nosso estudo não reproduz essa conclusão, pois a PCR apresentou o maior valor de correlação com o SDAI, mas a VHS foi superior quando correlacionada com o DAS-28. Esse fato se deve possivelmente à presença de cada um desses marcadores nos respectivos índices compostos.

O fibrinogênio mostrou os resultados mais pobres dentre os reagentes de fase aguda quando comparado com os escores de atividade de doença SDAI e DAS-28. Além disso, os gráficos de dispersão com o Fibrinogênio no eixo x demonstram que os valores r podem ter sido superestimados, pela presença de pontos isolados no canto superior direito do gráfico, levantando a suspeita de tratar-se de associação espúria. O fato repete os achados do estudo de Yildirim e cols.⁶⁸, mas contraria a conclusão de Arvidson³⁶, que encontrou correlação mais forte entre o fibrinogênio e a capacidade funcional dos pacientes do que entre a VHS e a mesma.

Os escores também mostraram forte correlação com as contagens de articulações edemaciadas (SJC) e dolorosas (TJC), fato esperado, pois se tratam de componentes dos índices. Em conflito com os achados de Leeb e cols.⁶⁷, em nosso estudo, essa correlação foi mais forte para o DAS-28. Analisando-se as fórmulas dos dois escores, seria esperado que as contagens articulares tivessem maior peso no SDAI, pois trata-se de índice não ponderado, logo as variáveis com maior valor possível (TJC e SJC – valor máximo: 28) deveriam ter o maior peso. Na amostra analisada, Leeb e cols.⁶⁷ encontraram um peso maior para as contagens articulares no DAS-28, por tratar-se de cálculo com apenas quatro variáveis, ao contrário do SDAI que leva em conta cinco variáveis. Esse fato parece justificar nosso achado de que as contagens articulares correlacionaram-se mais fortemente com o DAS-28.

Foi possível também correlacionar o DAS-28 e o SDAI com a Avaliação Global pelo Paciente com alto nível de significância estatística. Aparentemente, os escores parecem avaliar bem esse aspecto da doença, apesar de sua subjetividade e alteração de acordo com fatores psico-emocionais do paciente e tempo de duração da doença. A correlação entre esses parâmetros indica que os escores seriam eficientes em avaliar o grau com que a doença afeta um determinado paciente no momento da consulta. Kievit e cols.⁷⁸, no entanto, demonstraram que a Avaliação Global do Paciente pode variar, mesmo com a atividade da doença mantida, dependendo do curso da doença. Esse fato confirma a necessidade de se avaliar não só a

atividade da doença objetivamente, mas também a percepção subjetiva da saúde e atividade de doença pelo paciente de maneira complementar na prática clínica. É conhecido que a atividade mantida da AR é o principal determinante de progressão radiológica e pior prognóstico, contudo, não se pode esquecer de que o bem-estar do paciente deve ser um dos maiores objetivos do tratamento.

O DAS-28 e o SDAI, no nosso estudo, correlacionaram-se, ainda, significativamente com a capacidade funcional dos pacientes no momento da coleta de dados. Utilizamos o HAQ, por ser o instrumento mais validado na avaliação do aspecto funcional de pacientes com AR. Os coeficientes de correlação e os níveis de significância estatística encontrados são semelhantes a dados publicados na literatura^{21,57}, inclusive nos estudos originais do DAS-28⁵⁹ e SDAI⁵⁶. Em resumo, os escores compostos mostraram correlação significativa com diversos aspectos da atividade da AR, contudo, através da comparação dos gráficos pode-se identificar que a maior força de correlação existiu entre o DAS-28 e o SDAI, pois é nesse gráfico em que os pontos encontram-se mais próximos à distribuição linear no eixo de 45°.

Quanto ao HAQ, o valor médio em nossa amostra foi de $1,29 \pm 0,70$, demarcando uma população com considerável limitação funcional.

Testamos a correlação entre o HAQ e diversas variáveis independentes de medida de atividade da AR. Além do SDAI e do DAS-28, já discutidos, encontramos forte correlação entre o HAQ e as contagens articulares, a avaliação de dor pelo paciente e a avaliação global pelo médico e pelo paciente. Todas as associações mostraram grande significância estatística. Diante desses achados, pode-se afirmar que a atividade da doença é um importante determinante da capacidade funcional dos pacientes portadores de AR, como concluíram Aletaha e cols.⁵⁰.

As contagens de articulações acometidas correlacionaram-se fortemente com a capacidade funcional dos pacientes, demonstrando que a atividade articular da AR, seja sob forma de dor ou edema, implica em incapacidade para os pacientes. A revisão de Thompson e Kirwan⁴⁰ assinala que a sensibilidade e o edema articular fornecem dados diferentes na avaliação do paciente. Enquanto a primeira correlaciona-se com a avaliação de dor e é mais sensível a mudanças, o edema articular está mais relacionado com inflamação detectada na dosagem de reagentes de fase aguda. Em nosso estudo, demonstramos haver forte correlação tanto entre o TJC quanto o SJC com o HAQ, em concordância com o estudo de Maillefert e cols.⁷⁹. Pincus e cols. em 1994⁸⁰ mostraram ainda que tanto as contagens articulares quanto os questionários de capacidade funcional (como o HAQ) são fatores prognósticos precoces de mortalidade nos pacientes com AR, reforçando a importâncias das medidas.

Um fator de confusão não elucidado completamente em nosso estudo é a presença de dano radiológico irreversível e deformidades articulares. Esses parâmetros não foram objeto do presente trabalho, mas evidências bibliográficas mostram que eles influem de maneira significativa na capacidade funcional mesmo de pacientes com baixa atividade de doença. Aletaha e cols.⁵⁰ analisaram subgrupos de pacientes em remissão (médias de SDAI semelhantes entre os subgrupos) divididos por tempo de duração da AR e níveis de dano radiológico e demonstraram que, mesmo na ausência de atividade significativa, os pacientes com doença de longa duração ou com maior presença de dano radiologicamente detectado apresentam médias de HAQ mais elevadas, caracterizando incapacidade funcional irreversível independentemente da atividade.

Em nosso estudo, o HAQ mostrou correlação significativa estatisticamente com o tempo de doença diagnosticada, corroborando os dados do estudo supracitado⁵⁰ e de Aletaha e Ward em 2006⁵². Aletaha e cols em 2008⁸¹ demonstraram também que pacientes com maior tempo de duração da AR apresentam menor melhora da capacidade funcional, mesmo quando alcançada a remissão da doença.

Outro fato que chama atenção para a participação de alterações irreversíveis na incapacidade funcional dos pacientes é a falta de correlação entre o HAQ e os reagentes de fase aguda. Em nosso estudo, nenhuma das provas inflamatórias dosadas apresentou coeficientes de correlação significantes com o HAQ, e os diagramas de dispersão mostram padrões completamente aleatórios de distribuição. Vários autores demonstraram correlação entre as variações do HAQ e a variação dos reagentes de fase aguda em ensaios clínicos^{60, 82}, além disso, uma revisão de Emmerly e cols⁸³ assinala que os reagentes de fase aguda são poderosos preditores de incapacidade funcional. O achado de nosso trabalho parece estar associado à importância do dano articular irreversível, mesmo na ausência de inflamação, na determinação da perda de função dos pacientes.

O HAQ correlacionou-se significativamente também com a avaliação de dor pelos pacientes, mostrando que a dor, apesar de ser um aspecto subjetivo, é um importante determinante de perda de qualidade de vida e capacidade funcional nesses indivíduos. O alto grau de correlação entre a avaliação de dor e o HAQ, na ausência de correlação com provas inflamatórias elevadas, chama atenção para a possibilidade da dor poder ser causada por lesões articulares destrutivas e irreversíveis, mesmo na ausência de sinovite ativa. Bellamy e cols.⁴¹ obtiveram resultados semelhantes e assinalaram que o controle da dor deve ser um dos principais objetivos no manejo do paciente com AR. Verstappen e cols.⁸⁴ também

encontraram importante associação entre a avaliação de dor em VAS e o escore HAQ e concluíram que o HAQ é um bom instrumento de avaliação da atividade da AR

Houve também correlação entre o HAQ e as Avaliações Globais pelo Médico e pelo Paciente, mostrando que as avaliações subjetivas são eficazes em determinar a incapacidade do paciente. Além disso, a forte correlação encontrada entre o HAQ e a Avaliação pelo Paciente aponta para a influência que a perda de qualidade de vida exerce na forma com que o portador de AR encara o estado de sua doença. Tugwell e cols.⁸⁵ demonstraram em um estudo randomizado controlado duplo-cego que o HAQ e a Avaliação Global pelo Paciente foram as medidas mais eficazes para avaliar uma resposta ao tratamento (o DAS-28 e o SDAI não foram avaliados no trabalho citado), sugerindo que uma melhora da qualidade de vida reflete em uma concomitante melhora da opinião do paciente sobre seu problema.

Algumas críticas têm sido feitas ao HAQ, sobretudo quanto à sua extensão e quanto à presença de pacientes com incapacidade funcional mas com HAQ baixo⁴⁹. Pincus e cols. em 2007⁸⁶ sugeriram um HAQ multidimensional (MDHAQ) como uma opção mais rápida ao HAQ tradicional. Yazici e cols.⁷², contudo, afirmaram ser possível preencher o HAQ em cerca de 40 segundos, ou seja, não é demasiadamente dispendioso quando efetuado por um clínico experimentado. Apesar das críticas e novas ferramentas, nenhum autor discorda do fato de que a avaliação da capacidade funcional dos pacientes com AR é imprescindível na monitoração desses indivíduos.

Além de se correlacionar com o HAQ, DAS-28 e SDAI, as Avaliações Globais pelo Médico e pelo Paciente mostraram forte correlação entre si, demonstrando que o clínico experiente é capaz de avaliar com fidedignidade as queixas do paciente e emitir um parecer confiável sobre a real situação do paciente. Pincus e cols em 2008⁶⁶ analisaram a sensibilidade e eficácia de várias medidas de atividade de AR na detecção de mudanças com o tratamento em quatro ensaios clínicos e concluíram que as Avaliações Globais (tanto pelo médico quanto pelo paciente) foram as variáveis mais sensíveis, novamente reforçando a tendência de se utilizar métodos que avaliam mais de um aspecto da doença para a correta estimativa da atividade.

O nosso estudo avaliou a correlação entre os parâmetros de atividade através do cálculo de coeficientes de correlação. Alguns estudos na literatura, citados por nós^{55-57, 59, 67}, utilizaram análises através de regressão linear dos parâmetros de atividade. Essa abordagem permite estimativas dos graus de predição entre as variáveis e é uma sugestão para ser analisada em futuros trabalhos com circunstâncias semelhantes à nossa.

Outra limitação em nosso estudo, no que se refere à metodologia, é o fato de que todas as avaliações pelo médico (TJC, SJC, Avaliação Global pelo Médico) foram realizadas pelo mesmo profissional, limitando as comparações inter-observador das variáveis analisadas. Além disso, os estudos de validação dos escores avaliados analisavam, além da correlação entre os valores basais das variáveis, também a correlação entre as mudanças dos valores após tratamento. Em nosso estudo, por tratar-se de metodologia transversal, avaliou-se apenas as correlações basais entre os parâmetros limitando a validade dos resultados para a monitoração de resposta a terapias.

6. CONCLUSÕES

Diante dos resultados encontrados, conclui-se que:

1. Os escores compostos de atividade de doença SDAI e DAS-28 correlacionam-se significativamente entre si na prática clínica. O presente trabalho reforça a validade dos escores e sugere a utilidade deles também em situações não focadas na pesquisa clínica
2. Os índices compostos apresentam boa correlação com variáveis clínicas e laboratoriais isoladas e, assim, refletem uma avaliação mais ampla da doença, à medida em que englobam vários dos aspectos pelos quais a atividade da doença produz alterações em determinado paciente.
3. O HAQ correlacionou-se com o SDAI e o DAS-28 na amostra estudada, demonstrando o papel da atividade da doença como determinante significativo de incapacidade funcional nos pacientes.
4. A capacidade funcional dos pacientes com AR está relacionada com a avaliação de dor pelos pacientes e com as contagens de articulações acometidas; não houve, contudo, correlação com os marcadores inflamatórios.
5. A Avaliação Global da Atividade da Doença pelo Médico correlacionou-se positivamente com os escores SDAI, DAS-28 e HAQ, e também com a Avaliação Global pelo Paciente. O fato demonstra que, apesar ser um parâmetro subjetivo e de difícil comparação entre profissionais, a avaliação por um médico experiente mede com eficácia a atividade da AR
6. A Avaliação Global da Atividade da Doença pelo Paciente mostrou-se correlacionada com os escores objetivos de atividade da AR, sugerindo que os índices são eficazes em avaliar o quanto a AR influi na vida de um paciente em determinado momento.
7. A avaliação de aspectos isolados da atividade da AR parece ser insuficiente para uma correta monitoração dos pacientes portadores dessa doença. Os escores compostos de doença correlacionam-se com todos os âmbitos pelos quais a atividade da AR afeta um paciente e, assim, sua correta mensuração agrega dados de suma importância no manejo da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harris Jr ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders 2005:1043-100.
2. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):871-83.
3. Verstappen SM, Boonen A, Verkleij H, Bijlsma JW, Buskens E, Jacobs JW. Productivity costs among patients with rheumatoid arthritis: the influence of methods and sources to value loss of productivity. *Ann Rheum Dis*. 2005 Dec;64(12):1754-60.
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):778-99.
5. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):15-25.
6. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005 Mar;4(3):130-6.
7. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jan-Feb;26(1):24-31.
8. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide / Update on the brazilian consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007 Maio-Jun;47(3):9.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24.
10. van Riel PL, Fransen J. Established rheumatoid arthritis: clinical assessments. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):807-25.
11. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 Jun 17;350(25):2591-602.
12. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2167-79.
13. Pincus T, Maclean R, Yazici Y, Harrington JT. Quantitative measurement of patient status in the regular care of patients with rheumatic diseases over 25 years as a continuous quality improvement activity, rather than traditional research. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6 Suppl 47):69-81.
14. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Oct;17(5):753-81.
15. Soubrier M, Dougados M. How to assess early rheumatoid arthritis in daily clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Feb;19(1):73-89.

16. Smolen JS, Aletaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Feb;19(1):163-77.
17. Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Sharp JT, et al. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Rheum*. 2007 Apr 15;57(3):440-7.
18. 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.
19. Guillemin F. How to assess musculoskeletal conditions. Assessment of disease activity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Jun;17(3):415-26.
20. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug;21(4):663-75.
21. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S100-8.
22. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun;38(6):727-35.
23. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34-40.
24. Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Strand CV, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):2016-24.
25. Landewe RB, van der Heijde DM. Principles of assessment from a clinical perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Jun;17(3):365-79.
26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 1993 Jun;36(6):729-40.
27. Smolen JS. The work of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Br J Rheumatol*. 1992 Apr;31(4):219-20.
28. Boers M, Tugwell P, Felson DT, van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol Suppl*. 1994 Sep;41:86-9.
29. Sokka T. Quantitative assessment of rheumatoid arthritis in standard clinical care: turning clinical care into clinical science. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug;21(4):653-61.

30. Ballou SP, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation. In: Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2005:720-7.
31. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1095-7.
32. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1994 Oct;24(2):91-104.
33. Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD. Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jul;43(7):1473-7.
34. Wolfe F, Michaud K. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 1994 Jul;21(7):1227-37.
35. Wolfe F, Pincus T. The level of inflammation in rheumatoid arthritis is determined early and remains stable over the longterm course of the illness. *J Rheumatol*. 2001 Aug;28(8):1817-24.
36. Arvidson NG, Larsson A, Larsen A. Disease activity in rheumatoid arthritis: fibrinogen is superior to the erythrocyte sedimentation rate. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(4):315-9.
37. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med*. 1968 Jul;37(147):393-406.
38. Egger MJ, Huth DA, Ward JR, Reading JC, Williams HJ. Reduced joint count indices in the evaluation of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1985 Jun;28(6):613-9.
39. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):38-43.
40. Thompson PW, Kirwan JR. Joints count: a review of old and new articular indices of joint inflammation. *Br J Rheumatol*. 1995 Nov;34(11):1003-7.
41. Bellamy N, Campbell J, Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in rheumatoid arthritis patients. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(2):121-7.
42. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S109-13.
43. Pincus T, Strand V, Koch G, Amara I, Crawford B, Wolfe F, et al. An index of the three core data set patient questionnaire measures distinguishes efficacy of active treatment from that of placebo as effectively as the American College of Rheumatology 20% response criteria (ACR20) or the Disease Activity Score (DAS) in a rheumatoid arthritis clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):625-30.
44. Verhoeven AC, Boers M, van Der Linden S. Responsiveness of the core set, response criteria, and utilities in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Dec;59(12):966-74.

45. Soubrier M, Zerkak D, Gossec L, Ayrat X, Roux C, Dougados M. Which variables best predict change in rheumatoid arthritis therapy in daily clinical practice? *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1243-6.
46. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Oct;21(5):827-40.
47. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):137-45.
48. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S14-8.
49. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. Development and validation of the health assessment questionnaire II: a revised version of the health assessment questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;50(10):3296-305.
50. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2784-92.
51. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Pincus T. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3113-8.
52. Aletaha D, Ward MM. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):227-33.
53. Rachmani R, Slavacheski I, Berla M, Frommer-Shapira R, Ravid M. Treatment of high-risk patients with diabetes: motivation and teaching intervention: a randomized, prospective 8-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Mar;16 Suppl 1:S22-6.
54. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis*. 1990 Nov;49(11):916-20.
55. Ranganath VK, Yoon J, Khanna D, Park GS, Furst DE, Elashoff DA, et al. Comparison of composite measures of disease activity in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1633-40.
56. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Feb;42(2):244-57.
57. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(4):R796-806.
58. van Riel PL, Fransen J. DAS28: a useful instrument to monitor infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):189-90.
59. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8.
60. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid

- arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet*. 1999 Jan 23;353(9149):259-66.
61. Pincus T, Yazici Y, Sokka T. Quantitative measures of rheumatic diseases for clinical research versus standard clinical care: differences, advantages and limitations. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 Aug;21(4):601-28.
 62. Pereira IA. Aterosclerose na Artrite Reumatóide e sua Associação com Auto-Imunidade Humoral. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
 63. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981 Oct;24(10):1308-15.
 64. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992 May;35(5):498-502.
 65. Neogi T, Felson DT. Composite versus individual measures of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):185-7.
 66. Pincus T, Amara I, Segurado OG, Bergman M, Koch GG. Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):201-5.
 67. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Bogdan M, Maktari A, Nothnagl T, et al. Disease activity measurement of rheumatoid arthritis: Comparison of the simplified disease activity index (SDAI) and the disease activity score including 28 joints (DAS28) in daily routine. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):56-60.
 68. Yildirim K, Karatay S, Melikoglu MA, Gureser G, Ugur M, Senel K. Associations between acute phase reactant levels and disease activity score (DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci*. 2004 Autumn;34(4):423-6.
 69. Aletaha D, Stamm T, Smolen J. Validation of the Simplified Disease Activity Index (SDAI) in an observational cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 ((Suppl. 1)):1.
 70. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol*. 1998 Feb;25(2):198-9.
 71. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1063-71.
 72. Yazici Y, Bergman M, Pincus T. Time to Score Quantitative Rheumatoid Arthritis Measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) Scores. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):603-9.
 73. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1252-5.
 74. Taylor WJ, Harrison AA, Highton J, Chapman P, Stamp L, Dockerty J, et al. Disease Activity Score 28-ESR bears a similar relationship to treatment decisions across

- different rheumatologists, but misclassification is too frequent to replace physician judgement. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):514-8.
75. Mallya RK, de Beer FC, Berry H, Hamilton ED, Mace BE, Pepys MB. Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *J Rheumatol*. 1982 Mar-Apr;9(2):224-8.
 76. van Paassen P, Damoiseaux J, Tervaert JW. Laboratory assessment in musculoskeletal disorders. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Jun;17(3):475-94.
 77. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
 78. Kievit W, Welsing PM, Adang EM, Eijbsbouts AM, Krabbe PF, van Riel PL. Comment on the use of self-reporting instruments to assess patients with rheumatoid arthritis: the longitudinal association between the DAS28 and the VAS general health. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct 15;55(5):745-50.
 79. Maillefert JF, Combe B, Goupille P, Cantagrel A, Dougados M. The 5-yr HAQ-disability is related to the first year's changes in the narrowing, rather than erosion score in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Jan;43(1):79-84.
 80. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 1;120(1):26-34.
 81. Aletaha D, Strand V, Smolen JS, Ward MM. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):238-43.
 82. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):995-1002.
 83. Emery P, Gabay C, Kraan M, Gomez-Reino J. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007 Jul;27(9):793-806.
 84. Verstappen SM, Jacobs JW, Huisman AM, van Rijthoven AW, Sokka T, Bijlsma JW. Functional Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Psychological HAQ Are Associated with and Predicted by Different Factors in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2007 Sep;34(9):1837-40.
 85. Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum*. 2000 Mar;43(3):506-14.
 86. Pincus T. A multidimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for all patients with rheumatic diseases to complete at all visits in standard clinical care. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(2):150-60.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXO I

Critérios Revisados da Associação Americana de Reumatismo para Classificação do Diagnóstico de Artrite Reumatóide (Arnett, 1988)

CRITÉRIO	DEFINIÇÃO
1 – Rigidez matinal	- Rigidez matinal articular ou periarticular, com duração maior ou igual a uma hora antes da melhora máxima
2 – Artrite de 3 ou mais áreas articulares	- Pelo menos 3 áreas articulares de 14 áreas possíveis (inter-falangiana proximal, metacarpo-falangiana, punho, cotovelo, joelho, tornozelo, metatarso-falangiana), direita ou esquerda, com edema de partes moles e/ou derrame articular observado por um médico.
3 – Artrite das articulações das mãos	- Pelo menos uma área articular com edema (como definido acima) em um punho, articulação metacarpofalangiana ou articulação interfalangiana proximal.
4 – Artrite simétrica	- Envolvimento simultâneo das mesmas áreas articulares (como definido em 2) em ambos os lados do corpo (envolvimento bilateral das interfalangianas proximais, metacarpo-falangianas ou metatarsofalangianas sem simetria absoluta é aceitável).
5 – Nódulos reumatóides	- Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superficiais extensoras, ou em regiões justarticulares observados por um médico.
6 – Fator reumatóide sérico	- Demonstração de quantidades anormais de fator reumatóide sérico por qualquer método, pelo qual o resultado tenha sido positivo em menos do que 5% dos controles normais.
7 – Alterações radiográficas	- Alterações radiográficas típicas de artrite reumatóide nas radiografias de mãos e punhos postero-anterior, as quais devem incluir erosões, osteopenia peri-articular ou justaarticular.

* Pelo menos 4 destes critérios devem estar presentes para fins de classificação.

* Critérios 1 ao 4 devem estar presentes por pelo menos 6 semanas.

* Pacientes não devem ser designados como tendo artrite reumatóide clássica, definida ou provável.

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Transcrito do Projeto Original)

ATEROSCLEROSE NA ARTRITE REUMATÓIDE E SUA ASSOCIAÇÃO COM AUTO- IMUNIDADE HUMORAL

Eu, _____
confirmando que o pesquisador me informou sobre o conteúdo deste estudo. Pude compreender que:

O estudo baseia-se na pesquisa de alterações laboratoriais que podem estar presentes nos pacientes portadores de artrite reumatóide e na população normal, e que estão relacionadas a uma maior incidência de doença cardiovascular.

Os objetivos deste estudo são:

1 - Estudar quantas pessoas do grupo a serem analisados têm estas alterações laboratoriais e quantas apresentam aterosclerose nas artérias carótidas.

2 - Analisar se as alterações laboratoriais encontradas estão associadas a severidade da doença reumatóide e a presença de aterosclerose. Os resultados ajudarão os médicos a terem um entendimento maior da possível associação destas alterações laboratoriais com a incidência futura de doença cardiovascular e poderão permitir que os pacientes sejam melhor tratados de forma preventiva a fim de não só melhorar a doença reumatóide, mas evitando complicações cardiovasculares futuras.

Minha participação é voluntária e não é de forma alguma uma condição para que eu continue a receber o atendimento médico de rotina no ambulatório de reumatologia neste hospital. Por ser voluntária e sem interesse financeiro, eu não terei direito a nenhuma remuneração.

Se eu aceitar participar deste estudo, eu responderei a um questionário elaborado pelo pesquisador, serei examinado pelos médicos do ambulatório de artrite reumatóide do Hospital Universitário e me submeterei a realização de ultrassom de carótidas, além de uma coleta simples de sangue para análise laboratorial.

Não sofrerei riscos neste estudo, pois não tomarei nenhum remédio, nem farei nenhum exame diferente daqueles que meu médico habitualmente realiza. Todas as informações registradas neste estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente na pesquisa. Minha identidade será mantida em sigilo.

Se eu tiver mais dúvidas, posso telefonar para os pesquisadores Dr. Ivânio Alves Pereira pelo telefone (48) 3222-3263 ou Filipe Martins de Mello pelo telefone (48) 9933-8577, para maiores esclarecimentos, caso eu ache necessário.

Após ter lido e/ou recebido esclarecimento verbal (através da leitura total deste termo de consentimento livre), estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa

Participante: _____

Testemunha: _____

Data: _____

ANEXO III

Protocolo de Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE ATIVIDADE DE DOENÇA EM ARTRITE REUMATÓIDE

(Itens do protocolo original “Aterosclerose na artrite reumatóide e sua associação com auto-imunidade humoral” pertinentes ao presente estudo)

- Data do preenchimento:
- Responsável pelo preenchimento:
- Número do protocolo:

- Nome do paciente:
- Iniciais:
- Procedência:
- Local de nascimento:
- Registro do prontuário HU :
- Endereço:
- Telefone:
- Idade:
- Sexo: () M () F
- Cor: () B () N () P
- Altura:
- Peso:
- IMC:
- Ano do diagnóstico:
- Tempo de doença:
- Critérios diagnósticos para AR preenchidos (Anexo I): () S () N

Atividade da doença:

- Avaliação global pelo médico:
VAS de 0 a 10cm (0-assintomático, 10- muito severo)

Assintomático

Muito Severo

- Avaliação global pelo paciente:
VAS de 0 a 10cm (0-assintomático, 10- muito severo)

Assintomático _____ Muito Severo

- Contagem de articulações sensíveis (0 a 28): _____
- Contagem de articulações com edema (0 a 28): _____
- Avaliação da dor pelo paciente:
VAS de 0 a 10cm (0-sem dor, 10-pior dor possível)

Sem dor _____ Pior dor possível

- DAS 28 (anexo V): _____
- IDAS (anexo VI): _____
- HAQ (anexo IV): _____
- Classe funcional (anexo VII): () I () II () III () IV

Presença de manifestação extra-articular:

- Nódulos Reumatóides: () S () N
- Síndrome de Sjögren secundária: () S () N
- Pleurite: () S () N
- Pericardite: () S () N
- Envolvimento pulmonar: () S () N
- Vasculite: () S () N
- Envolvimento ocular: () S () N
- Envolvimento renal: () S () N
- Amiloidose: () S () N

Laboratório:

- VHS: _____
- PCR: _____
- FR: _____
- Fibrinogênio: _____

Critérios de exclusão:

- Doenças
 - DM: () S () N
 - Hipotireoidismo: () S () N
 - Insuficiência renal: () S () N
 - Hepatopatia crônica: () S () N
 - HAS: () S () N

- Drogas:
 - Estatinas: () S () N
 - Fibratos: () S () N

ANEXO IV

HAQ – *Health Assessment Questionnaire* (Questionário de Avaliação de Saúde)

Você é capaz de:	Nível de Dificuldade			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
1 - Vestir-se, inclusive amarrar os cadarços dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
2 - Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
3 - Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
4 - Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5 - Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6 - Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7 - Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8 - Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9 - Subir 5 degraus?	0	1	2	3
10 - Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
11 - Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 - Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 - Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
14 - Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 - Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
16 - Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 - Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 - Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
19 - Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 - Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escores dos componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: Maior escore =

Componente 2, perguntas 3 e 4: Maior escore =

Componente 3, perguntas 5, 6 e 7: Maior escore =

Componente 4, perguntas 8 e 9: Maior escore =

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: Maior escore =
Componente 6, perguntas 13 e 14: Maior escore =
Componente 7, perguntas 15 e 16: Maior escore =
Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: Maior escore =

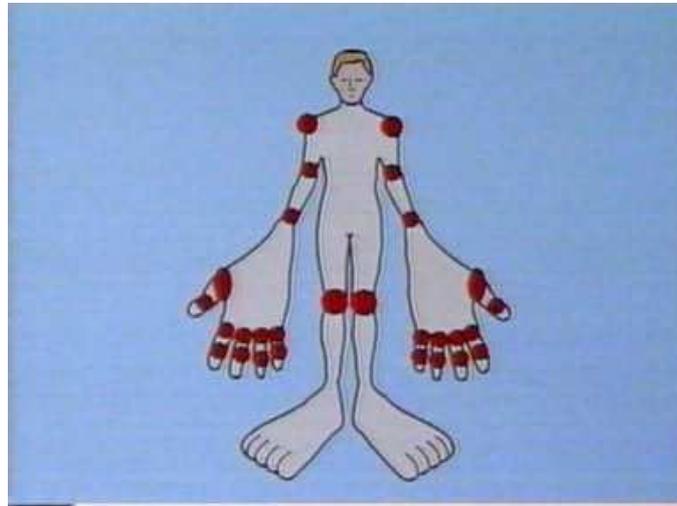
:

Escore do HAQ = _____

(Média aritmética dos
escores dos componentes)

ANEXO V

DAS-28 – *Disease Activity Score in 28 Joints* (Escore de Atividade de Doença em 28 Articulações)



	ESQUERDO		DIREITO	
	EDEMA	DOR	EDEMA	DOR
Ombro				
Cotovelo				
Punho				
MCF 1				
2				
3				
4				
5				
IFP 1				
2				
3				
4				
5				
Joelho				
Subtotal				
Total	Edema		Dor	

Parâmetro Clínico	Valor
Contagem de articulações com edema	
Contagem de articulações dolorosas	
VHS (mm/1ª hora)	
*,**Saúde geral do paciente (VAS, mm)	

*0 _____ 100mm

**Pergunta ao paciente: Como você se sente em relação a sua artrite ? (0= muito bem, 100mm- muito mal

Cálculo do DAS 28= (0,56 x $\sqrt{\text{dor 28}}$ + 0,28 x $\sqrt{\text{edema 28}}$ + 0,70 x VHS + 0,014 x avaliação global do paciente)

VALORES DO DAS 28- (0 a 9,3)

> 5,5 – alta atividade

> 3,6 e \leq 5,5 – moderada atividade

> 2,4 e \leq 3,6 – baixa atividade

\leq 2,4 – remissão

ANEXO VI**SDAI – *Simplified Disease Activity Index* (Índice Simplificado de Atividade de Doença)**

SDAI = TJC + SJC + PCR (mg/dL) + avaliação global pelo paciente (VAS) + avaliação global pelo médico (VAS)

Variáveis	Valor
TJC em 28 articulações	
SJC em 28 articulações	
PCR (mg/dL)	
Avaliação global pelo paciente (VAS)	
Avaliação global pelo médico (VAS)	
Total	

ANEXO VII

Classe Funcional da AR (Hochberg, 1992):

- ***Classe I** (capacidade completa para realizar atividades comuns da vida diária (higiene, lazer, trabalho, escola)
- ***Classe II** (limitação para atividades de lazer e esporte)
- ***Classe III** (limitação para atividades usuais , exceto higiene própria e alimentação)
- ***Classe IV** (limitação para todas as atividades usuais, inclusive higiene própria e alimentação)

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____