



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Leticia Rocha Pereira

**Análise da capacidade funcional de uma coorte brasileira de pacientes com
artrite reumatoide**

Rio de Janeiro

2019

Leticia Rocha Pereira

Análise da capacidade funcional de uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatoide

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CB/C

P436 Pereira, Leticia Rocha

Análise da capacidade funcional de uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatóide / Leticia Rocha Pereira – 2019.

113 f.

Orientador: Evandro da Silva Freire Coutinho

Coorientador: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Artrite reumatoide – Epidemiologia – Teses. 2. Limitação da mobilidade – Teses. 3. Qualidade de vida – Teses. 4. Pessoas com deficiência – Teses. 5. Reumatologia – Teses. 6. Estudos de coortes – Teses. I. Coutinho, Evandro da Silva Freire. II. Pinheiro, Geraldo da Rocha Castelar. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 616.72-002.77:616-036.22

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Leticia Rocha Pereira

**Análise da capacidade funcional de uma coorte brasileira de pacientes com artrite
reumatoide**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia

Aprovada em 22 de fevereiro de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho
Instituto de Medicina Social - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Evandro Mendes Klumb
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof. Dr. Carlos Augusto Ferreira de Andrade
Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Para meu anjo, Jujú.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de começar agradecendo ao Instituto de Medicina Social (IMS) - sem o 'sim' de vocês nada disso seria possível. Muito obrigada pelo voto de confiança e por demonstrar que a multidisciplinaridade deste curso é uma realidade e não um discurso. Onde mais uma jornalista estudaria Epidemiologia se não na Uerj, minha casa por ofício e por escolha? Obrigada, ainda, por terem me aceito novamente para uma nova etapa que se inicia assim que esta terminar. Faço votos que esta parceria seja longa.

Ao meu orientador, Evandro Coutinho, por aceitar embarcar conosco nesta jornada com todo seu conhecimento enciclopédico, sua gentileza e sua paciência. Muito, muito obrigada por me aceitar. O seu sim, assim como o do IMS, mudou minha vida. Eu não poderia ter iniciado esta trajetória sob melhor orientação - é um privilégio tê-lo como referência profissional. E muito obrigada por renovar a parceria para a etapa vindoura.

Ao meu coorientador Geraldo Castelar, obrigada primeiramente pela parceria, mas também por abrir muitas portas, disponibilizar o banco e oferecer a oportunidade de trabalhar com o universo que é a artrite reumatoide. Obrigada por mudar o meu caminho.

Ao coorientador (*lato-sensu*, mas com todo o respeito) Marcelo Cunha que, com muita generosidade e gentileza, compartilhou seus conhecimentos com análise de dados longitudinais, cedeu tanto de seu tempo (e tantos cafés) ao longo desta trajetória.

Ao Evandro Klumb, líder de um grupo que comemora e vibra com os sucessos, mas também sofre e chora as derrotas que a humanidade nos impõe. Não poderia ter professor melhor de humanidades - e falo com conhecimento de causa. Obrigada pelas lições de todo dia. Minha alegria é poder te dar orgulho.

À equipe Reumato-Uerj, obrigada por tudo, mas especialmente pelo baixo!

Aos pacientes e pesquisadores que participaram deste estudo.

À Herika Silva e ao Ivan Figueira por toda ajuda durante este processo e tantos outros que aconteceram concomitantemente ao mestrado. Comecei um novo ciclo com a ajuda de vocês.

Aos colegas de turma e professores do IMS, obrigada pela companhia e pela tutela ao longo da jornada. Vanessa Ferreira, Mayara Auler, Luciane Stochero, Érika Santos - obrigada por tudo.

Pelo comprometimento e parceria com a turma em um momento muito difícil para a Instituição, faço um agradecimento especial ao Washington Junger.

À Rosely Sichieri deixo meu muito obrigada pela tutela e parceria na jornada pelo mundo dos modelos mistos.

João Cavalcante e Mayara Bastos - vocês eu levo para a vida toda. Obrigada pela parceria, pelo amor, pela atenção, pelo apoio. Sempre. E em tudo, para muito além das inferências e análises que fizemos no Instituto. Sozinha eu não sei se andaria bem. Mas com vocês, e por vocês, tenho certeza que ando muito melhor.

À Juliana Agra - você também tem culpa no cartório! Sem você nada disso teria acontecido. Foi a pessoa certa na hora certa.

À Mariana Alonso - muito obrigada por todo o apoio e pelo carinho de sempre, tchu!

Ao Rodrigo Amorim, minha rocha por tanto tempo. Obrigada por ouvir, opinar, apoiar e resistir aos meus (maus?) humores. acredite - sem você eu não estaria aqui hoje. Obrigada por fazer parte da minha vida.

À Beatriz. Obrigada pela parceria, pela atenção, pela paciência, pela generosidade, pelo carinho. É um privilégio vê-la brilhar. Muito obrigada por tudo. Sempre.

Por fim, aquele agradecimento mais que especial à minha mãe, Jurema. Com todo amor do mundo. É sempre para você, viu?

Tell me, what is it you plan to do with your one wild and precious life?

Mary Oliver

RESUMO

PEREIRA, Leticia Rocha. **Análise da capacidade funcional de uma coorte brasileira de pacientes com artrite reumatoide**. 2019. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica com prevalência mundial estimada entre 0,5 e 1%, caracterizada por dor, edema e rigidez matinal nas articulações. A doença não controlada leva à destruição articular progressiva, causando perda da qualidade de vida e da capacidade funcional. A manutenção da capacidade envolve estar apto a realizar atividades básicas do cotidiano, envolvendo higiene pessoal, carregar objetos, vestir-se, alimentar-se e locomover-se. Limitações ou impossibilidade de realizar estas atividades implica em alguma incapacidade funcional - geralmente mensurada, na artrite reumatoide, por um dos componentes do Questionário de Avaliação de Saúde. Esta dissertação teve como objetivo geral analisar a variação da capacidade funcional medida pelo Questionário de Avaliação de Saúde – Índice de Incapacidade em pacientes com artrite reumatoide acompanhados ambulatorialmente por um ano e propor um modelo preditivo, em função de fatores sociodemográficos e clínicos. Os objetivos específicos foram: (i) avaliar quais variáveis, previamente reportadas na literatura, têm impacto sobre a capacidade funcional dos pacientes com artrite reumatoide de uma coorte nacional; (ii) construir um modelo preditivo próprio à realidade brasileira utilizando variáveis de fácil obtenção; e (iii) avaliar se há modificação de efeito pela interação entre atividade de doença e o tempo no estudo. Avaliamos 1111 pacientes com artrite reumatoide atendidos em 11 centros de referência para tratamento de doenças reumáticas vinculados ao Sistema Único de Saúde, com coleta de dados prospectiva. Utilizamos modelos lineares de efeitos mistos para avaliar a variação da capacidade funcional, mensurada pelo Questionário de Avaliação de Saúde – Índice de Incapacidade, nos dados coletados em três momentos ao longo de um ano. Esta análise revelou que, na população avaliada, sexo, status socioeconômico, dor articular, uso prévio de medicamentos imunobiológicos, atividade e tempo de doença estavam associados à variação da capacidade funcional, com capacidade explicativa de 37% de nosso modelo. Ao definir as variáveis a analisar a partir de um referencial teórico estruturado com a revisão de literatura, identificamos que nossos achados apresentaram pontos comuns com estudos realizados na Europa e América do Norte. Alguns destes achados foram: pior capacidade funcional em pacientes com mais dor e doença em atividade, em pacientes do sexo feminino e naqueles que tenham feito uso prévio de medicamento imunobiológico. Também foram relevantes as curvas em formato de J relacionadas com mais tempo de doença e pior status socioeconômico. Levantamos algumas hipóteses para os escores de incapacidade encontrados nesta população, como a adaptação dos pacientes às limitações com o avanço do tempo de doença e a percepção de que estas limitações seriam parte do envelhecimento normal. Apesar de construído a partir de uma população com mais de uma década de doença, nosso modelo incluiu variáveis comumente associadas ao componente reversível da incapacidade funcional, como dor e atividade de doença. Neste cenário, o melhor controle da doença traria benefícios aos pacientes, com recuperação de ao menos parte da capacidade funcional.

Palavras-chave: Capacidade Funcional. Artrite Reumatoide. Coorte. Brasil. Reumatologia.

ABSTRACT

PEREIRA, Leticia Rocha. **Functional capacity analysis in a Brazilian cohort of rheumatoid arthritis patients.** 2019. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Rheumatoid arthritis is an inflammatory chronic disease with estimated global prevalence of 0.5 – 1%, characterized by morning stiffness, joint pain and swelling. If not controlled, the disease leads to progressive joint destruction, decreasing quality of life and functional capacity. To maintain this capacity involves being able to perform basic daily life activities, such as those related with personal hygiene, to carry objects, to get dressed, to eat and to deambulate. Limitations or to be unable to perform these activities implies in at least some functional disability – usually measured, in rheumatoid arthritis patients, by one of the Health Assessment Questionnaire components. This dissertation's general aim was to analyze functional capacity variation, measured by the Health Assessment Questionnaire – Disability Index, in a Brazilian cohort of rheumatoid arthritis patients followed at outpatients clinics for a year and to create a predictive model as result of several demographic and clinical features. The specific aims were: (i) to evaluate which of the variables that were previously reported in the literature have impact on the functional capacity of RA patients in a Brazilian cohort; (ii) to build a predictive model adjusted to the Brazilian reality with variables of feasible acquisition; and (iii) to evaluate if there is effect modification due to the interaction between disease activity and length of time in the study. We evaluated 1111 rheumatoid arthritis patients followed at 11 reference treatment centers for rheumatic diseases, all pertaining to the Unified Health System – SUS, with prospective data collection. We applied linear mixed effects models to evaluate the variation in functional capacity, measured by Health Assessment Questionnaire – Disability Index, within the data collected at three time points along one year. This analysis revealed that, in the evaluated population, sex, socioeconomic status, joint pain, previous use of immunobiological drugs, disease duration and activity were associated with functional capacity variation, in a model with a 37% explanatory capacity. After defining which database variables to use from a theoretical model structured with the literature review, we identified that our findings presented common aspects with studies from Europe and North America. A few of the findings were: decrease of functional capacity with pain and disease activity, in female patients and also in those with previously reported immunobiological use. Also relevant were the J-shaped curves related with longer disease duration and worse socioeconomic status. Some hypotheses for the functional capacity scores found were patient adaptability to physical limitations accrued with disease duration and perception that those limitations would be part of a normal ageing process. Though built with data from a population with more than a decade of disease duration, our model included variables commonly associated with the reversible component of functional disability, such as pain and disease activity. In this scenario, tighter control of disease activity would benefit patients and bring the possibility of regaining, at least partially, their functional capacity.

Keywords: Functional Capacity. Rheumatoid Arthritis. Cohort. Brazil. Rheumatology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Fotografias de pacientes apresentando deformidades articulares avançadas decorrentes da artrite reumatoide	16
Quadro 1 -	Termos utilizados e resultados da busca no banco de dados MEDLINE.....	18
Quadro 2 -	Resumo de achados avaliados na revisão de literatura e seus respectivos autores	26
Quadro 3 -	Variáveis do modelo teórico e suas características	37
Figura 2 -	Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) ao longo das visitas do estudo (sinalizadas por 1, 2 e 3)	43
Figura 3 -	Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pela idade não categorizada dos pacientes com linha de tendência gerada pelo método de suavização <i>lowess</i>	44
Figura 4 -	Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pelo tempo de doença com linha de tendência gerada pelo método de suavização <i>lowess</i>	44
Figura 5 -	Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pelo índice clínico de atividade de doença (CDAI) com linha de tendência gerada pelo método de suavização <i>lowess</i>	45
Equação 1 -	Cálculo do coeficiente de correlação intraclasse	45
Equação 2 -	Cálculo do coeficiente de determinação (R^2) ajustado para o modelo com termo de interação atividade de doença e tempo de doença	48
Equação 3 -	Cálculo do coeficiente de determinação (R^2) ajustado para o modelo obtido com o processo <i>stepwise</i>	48
Equação 4 -	Cálculo do coeficiente de determinação (R^2) ajustado para o modelo com centros de saúde agrupados por regiões	50
Figura 6 -	Gráfico de dispersão dos resíduos brutos vs. valores preditos com reta tracejada na média zero e linha de tendência sobreposta	51
Figura 7 -	Histograma dos resíduos brutos com curva de distribuição normal sobreposta	52
Figura 8 -	Gráfico com quantis dos resíduos da amostra e de uma distribuição	

	normal teórica, com reta de 45° sobreposta	52
Figura 9 -	Gráfico da distância de Cook, identificando as observações mais influentes	53
Figura 10 -	Gráfico de médias marginais da capacidade funcional por unidade de saúde	58
Figura 11 -	Gráfico de médias marginais da capacidade funcional por regiões do Brasil	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas apenas na linha de base	41
Tabela 2 –	Descrição das variáveis clínicas e sociodemográficas coletadas nas três visitas	42
Tabela 3 –	Variáveis utilizadas nas regressões univariadas e p-valores dos modelos ...	46
Tabela 4 –	Variáveis selecionadas para inclusão no modelo com ordem de entrada e medida de ajuste durante o processo <i>stepwise</i>	46
Tabela 5 –	Regressão linear de efeitos mistos utilizando o modelo obtido pelo processo <i>stepwise</i>	47
Tabela 6 –	Regressão linear de efeitos mistos com interação entre atividade e tempo de doença	49
Tabela 7 –	Regressão linear de efeitos mistos incluindo unidades de saúde agrupadas por região	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i>
Anti-CCP	Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado Cíclico
AR	Artrite Reumatoide
ARA	<i>American Rheumatism Association</i>
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
DAS28	<i>Disease Activity Score – 28 joints</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>
ICAD	Índice Clínico de Atividade de Doença
ICCh	Índice de Comorbidades de Charlson
IMC	Índice de Massa Corporal
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FR	Fator Reumatoide
Lowess	<i>Locally Weighted Regression</i>
MAR	<i>Missing at random</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
NAD	Número de Articulações Dolorosas
NAE	Número de Articulações Edemaciadas
PCR	Proteína C-Reativa
REAL	Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF-12	<i>Short Form – 12</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UnB	Universidade de Brasília
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO – A ARTRITE REUMATOIDE	15
1	A CAPACIDADE FUNCIONAL	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1	Estudo longitudinal de Wolfe	19
22	Estudo longitudinal de Welsing	20
2.3	Estudos de Aletaha	21
2.4	Estudos de Norton	22
2.5	Estudos no Brasil	23
3	JUSTIFICATIVA	28
4	OBJETIVOS	29
4.1	Objetivo geral	29
4.2	Objetivos específicos	29
5	MÉTODOS	30
5.1	Tipo e local do estudo	30
5.2	População do estudo	30
5.3	Fonte de dados	31
5.4	O Questionário de Avaliação de Saúde – HAQ	31
5.5	Variáveis analisadas	33
5.5.1	<u>Variáveis originais e suas categorizações</u>	35
5.6	Modelos lineares de efeitos mistos	37
5.7	Análise dos dados	38
5.8	Considerações éticas	40
6	RESULTADOS	41
7	DISCUSSÃO	54
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
	REFERÊNCIAS	65
	APÊNDICE A – Lista de centros participantes e respectivas equipes/coordenadores	73
	APÊNDICE B – Fluxograma do estudo	74
	APÊNDICE C – Características dos pacientes que compareceram apenas à	

primeira consulta	75
APÊNDICE D – Características dos pacientes que compareceram à primeira e à segunda consulta	77
APÊNDICE E – Características dos pacientes que compareceram às três consultas	79
APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI)	81
APÊNDICE G – Script e saídas das análises univariadas	87
ANEXO A – Termo de consentimento livre e esclarecido	108
ANEXO B – Variáveis coletadas durante o estudo Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil	110
ANEXO C – Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI)	111
ANEXO D – Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) com uso de auxílios	112

INTRODUÇÃO: A ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, de caráter crônico, que se apresenta, de forma típica, com envolvimento simétrico das articulações periféricas caracterizado por dor, edema e rigidez matinal, além de fadiga.¹ De etiologia ainda desconhecida, a AR tem prevalência mundial estimada entre 0,5 e 1%, variando entre os países também devido à metodologia empregada para obtenção das estimativas e ao período de realização dos estudos.²⁻²⁰ Há, ainda, extremos de prevalência, como os indígenas das tribos Pima e Chippewa nos Estados Unidos (maior que 5%) e tribos rurais na África do Sul e Nigéria (0%).²¹⁻²⁴ Dados sobre a prevalência em países da América Latina, apesar de mais escassos, também variam bastante, de 0,6% na Argentina até 1,24% em Cuba e 1,6% no México.²⁵⁻²⁸ No Brasil, a prevalência estimada é de 0,5%.²⁹ Apesar de afetar diversas faixas etárias, há um pico de incidência da AR entre os 40-50 anos, com uma proporção de três mulheres para cada homem com a doença.^{1,30,31}

A persistência da atividade de doença ocasiona danos às cartilagens e erosões ósseas, podendo levar à destruição articular (Figura 1).^{1,32,33} O dano articular, além de agravar a dor, pode levar a deformidades, comprometendo, desta forma, a capacidade funcional do paciente com AR.^{34,35} Uma piora na qualidade de vida pode estar envolvida na maior prevalência de transtornos como depressão e ansiedade nesses pacientes.³⁶⁻⁴¹ A AR também está associada ao aumento do risco de mortalidade prematura nos pacientes, particularmente devido a doenças cardiovasculares causadas pela atividade inflamatória sistêmica persistente que a doença provoca.⁴²⁻⁴⁸

O impacto agregado destas consequências da AR, além do sofrimento pessoal, onera significativamente o paciente e a sociedade, já que afasta indivíduos ainda em idade produtiva do mercado de trabalho. Este afastamento, frequente ao longo do curso da doença, teve os seguintes preditores identificados: ser mais velho, desempenhar funções que envolvam trabalho braçal, baixa escolaridade e capacidade funcional reduzida.⁴⁹⁻⁵² Por sua vez, o comprometimento da capacidade funcional destaca-se como preditor de desfechos como mortalidade, perda de capacidade laboral, renda familiar e utilização de recursos de saúde.^{50,53,54}

Figura 1 – Fotografias de pacientes apresentando deformidades articulares avançadas decorrentes da artrite reumatoide



Legenda: A e B – mãos e pés de pacientes com artrite reumatoide apresentando deformidades articulares avançadas.

Fonte: Fotos obtidas no ambulatório de artrite reumatoide do Hospital Universitário Pedro Ernesto, cedidas pelo Prof. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro.

1 A CAPACIDADE FUNCIONAL

Devido à natureza da AR e às particularidades do acometimento físico causado pela progressão da doença, a capacidade funcional é uma propriedade cuja mensuração tem interesse especial dentre as medidas de saúde avaliadas nestes pacientes.⁵⁵

A redução da capacidade funcional corresponde à dificuldade ou impossibilidade de realizar atividades dentro dos parâmetros considerados normais para os indivíduos.^{56,57} Estas atividades são ações básicas essenciais ao cotidiano do paciente de acordo com sua faixa etária, envolvendo, por exemplo, higiene pessoal, locomoção, carregar objetos, vestir-se e alimentar-se.⁵⁵⁻⁵⁸ Junto de outras atividades do domínio mental – que permitam ao indivíduo comunicar-se de forma inteligível com outras pessoas, bem como permanecer alerta e orientado no tempo e espaço –, as ações do domínio físico permitem que o paciente interaja com a sociedade e com o meio em que vive.^{56,59} A incapacidade, assim, advém da dificuldade ou impossibilidade de realizar estas atividades devido a algum problema de saúde, impondo limitações funcionais em um contexto social.^{56,57}

Conceito familiar à reumatologia há quase 70 anos,⁶⁰ a capacidade funcional na AR é comumente mensurada por um dos componentes do Questionário de Avaliação de Saúde - HAQ (do inglês *Health Assessment Questionnaire*),⁶¹ cujas características apresentaremos na seção de métodos deste trabalho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão que será apresentada a seguir está baseada em um levantamento da literatura que teve como fonte o MEDLINE (acessado pelo PubMed) e a base Lilacs, voltada para os estudos latino-americanos. Os termos utilizados estão no quadro 1. No caso da base Lilacs, utilizamos as palavras-chave “artrite reumatoide”, “qualidade de vida” e “haq”. O instrumento de avaliação da capacidade funcional aqui mencionado, o HAQ – *Disability Index* (HAQ-DI), será posteriormente apresentado na seção de métodos deste trabalho.

Quadro 1 – Termos utilizados e resultados da busca no banco de dados MEDLINE

Termos MESH utilizados (em inglês)		
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	predictive
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	predictive model
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	Brazil
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	mixed effects
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	systematic review
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire disability index	meta analysis
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	systematic review
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	meta analysis
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	mixed effects
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	predictive model
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	Brazil
rheumatoid arthritis	health assessment questionnaire	predictive factors

Fonte: A autora, 2018.

Como mencionado anteriormente, a AR acomete mais mulheres do que homens, mas também foi identificada uma associação positiva entre ser do sexo feminino e ter pior capacidade funcional.^{32,62–68} Também foi associado a pior desempenho no HAQ-DI ter pouca escolaridade,^{54,63} bem como pertencer a estratos socioeconômicos mais baixos.^{62,63,69}

O avanço da idade, com o efeito do envelhecimento natural, também impacta o HAQ-DI, com a perda gradativa de capacidade funcional.^{32,54,62–68,70,71} Atrelada à passagem do tempo está também a evolução da doença, que onera progressivamente os pacientes devido ao acúmulo de danos às articulações e estruturas periarticulares ao longo dos anos.^{32–34,46,54,62,64,67,72–74} A atividade de doença aparece associada à incapacidade funcional, principalmente no início dos sintomas da AR, quando há intensa atividade inflamatória,^{34,54,62,63,65,70,71,73} mas mesmo com a doença sob controle ou estabilizada, a capacidade funcional pode continuar a declinar.^{74,68}

A incapacidade funcional no início da doença está mais associada à atividade inflamatória e à dor, enquanto na AR estabelecida o dano estrutural acumulado com a progressão da doença pode ter maior impacto.^{66,68,70,75,76} Assim, encontramos relatado em diversos estudos tanto o impacto da dor sobre o HAQ-DI,^{32,66,68,72,74,75,77} quanto o do dano estrutural.^{65,66,68,70,72,75,76} Observa-se uma trajetória não linear e inconstante ao longo da evolução da doença de cada indivíduo, bem como uma heterogeneidade dos escores do HAQ-DI entre os pacientes. Foi identificada, também uma curva média de resposta em formato de J, mostrando uma redução da incapacidade com o início do tratamento e um aumento gradativo ao longo da vida.^{46,48,62,63,74,75,78} Outro aspecto a ser considerado é a existência de comorbidades no paciente com AR, o que representa um desafio não somente para o manejo da doença reumatológica, mas também destas outras enfermidades.^{40,48,54,71,73,77}

Dentre os estudos analisados, os de maior tempo de seguimento (superior a dez anos), merecem destaque. Com estes trabalhos foi possível avaliar o impacto da doença de forma prospectiva, bem como acompanhar a efetividade de diferentes abordagens terapêuticas.^{46,50,54,67,71} No entanto, ainda foram minoria os estudos que utilizaram métodos de análise para dados repetidos, como modelos de efeitos mistos ou de curvas de crescimento, para avaliar o HAQ-DI ao longo do tempo – mesmo em estudos longitudinais, com coleta de dados prospectiva.^{40,46,48,62–65,67,71,74}

Durante esta revisão de literatura, alguns estudos se destacaram, como os de Aletaha^{33,34,72}, Norton^{48,62,63}, Wolfe⁷⁴ e Welsing⁶⁵, que serão melhor apresentados abaixo.

2.1 Estudo longitudinal de Wolfe

No começo dos anos 2000, Wolfe⁷⁴ investigou a variabilidade da capacidade funcional em pacientes com AR utilizando 32.525 observações de 1.843 pacientes atendidos no Estado do Kansas, nos Estados Unidos da América. Uma parcela do banco de dados com 2.189 consultas de 50 pacientes acompanhados, em média, por 17 anos, foi analisada separadamente para modelar o efeito da duração de doença sobre o HAQ-DI. O autor encontrou três características marcantes nas análises: incapacidade funcional alta já no início da doença; aumento gradativo, apesar de lento, com o tempo; e que todos os modelos de grupos apresentaram capacidade explanatória de apenas 5% da variabilidade do HAQ-DI. Wolfe sinaliza que, com a utilização de modelos não-lineares, foi possível aumentar a capacidade

explicativa para 37%, alcançando, com a inclusão de outras variáveis (dor, depressão, marcador inflamatório e duração de doença), 51%. O autor caracterizou alguns perfis de evolução da capacidade funcional entre os pacientes: não-linear; caótico, sem padrões identificáveis para mudanças no escore; e não modificável pelo tempo. Cada paciente teria, segundo Wolfe, um padrão individual, aparentemente definido desde o início da doença, de evolução da capacidade funcional. A variabilidade intra-individual nesta evolução seria, então, parcialmente responsável pelo ajuste do modelo de grupos (5%). Wolfe sugere haver três classes de pacientes entre os indivíduos avaliados: uma com incapacidade basal já estabelecida que piora ao longo do tempo; outra com HAQ-DI persistentemente baixo; e ainda uma com escores que flutuam ao longo do tempo, como se cada mudança nos sintomas promovesse uma reavaliação da capacidade funcional pelo paciente. Ao longo do tempo, mesmo com o aumento da incapacidade, pode ocorrer uma mudança no critério de avaliação dos pacientes. Isto pode levá-los a reavaliar sua capacidade funcional como sendo melhor do que realmente é, talvez por estarem mais adaptados à sua nova condição. Isto pode ter impactado os achados do estudo, já que não foi encontrada associação significativa entre HAQ-DI e tempo de doença, como se esperava. No entanto, Wolfe encontrou taxa de aumento do HAQ-DI de 0,02 unidades por ano, com os pacientes apresentando escores médios 1,2 e 1,1 ao final dos dois primeiros anos da doença, o que sugere que a incapacidade funcional estaria presente desde o início da AR.

2.2 Estudo longitudinal de Welsing

Trabalhando apenas com dados de pacientes com AR inicial, Welsing e col.⁶⁵ investigaram a associação entre capacidade funcional, atividade de doença e dano articular em pacientes acompanhados por até nove anos no Centro Médico da Universidade de Nijmegen, na Holanda. Assim como no estudo de Wolfe, os autores encontraram piora do escore médio do HAQ-DI em incrementos de 0,02 unidades ao ano, após uma melhora inicial que, sugerem eles, pode ser atribuída à adaptação do paciente à sua condição ou ao efeito do tratamento. Após uma redução inicial da inflamação, a atividade de doença se manteve estável ao longo do acompanhamento, apesar de o dano articular ter aumentando progressivamente, ainda que de forma mais lenta nos pacientes com AR estabelecida. Com as análises, os autores identificaram que maior atividade de doença e idade – variáveis associadas de forma

significativa a um HAQ-DI pior – foram substituídas ao longo do acompanhamento por atividade de doença, dano articular e interação entre estas variáveis, indicando que o efeito da atividade sobre o HAQ-DI decresceu nos pacientes com mais dano articular. Com isso, Welsing e col. argumentam que a capacidade funcional foi determinada pela atividade de doença na fase inicial da doença e pelo dano articular em momentos posteriores, com o dano estrutural moderando o efeito da atividade. Assim, o efeito da atividade de doença e do dano estrutural sobre a capacidade funcional mudariam ao longo do tempo, sendo na AR inicial maior a associação entre HAQ-DI e atividade de doença, função desempenhada na AR estabelecida pela relação entre HAQ-DI e dano articular. Os autores argumentam, então, que em uma população com AR inicial e sem danos articulares estabelecidos, o HAQ-DI mediria atividade de doença, enquanto em uma população com maior dano estrutural, mediria destruição articular.

2.3 Estudos de Aletaha

Aletaha e col.³⁴ analisaram os componentes da limitação funcional em pacientes oriundos de ensaios clínicos que atingiram remissão da AR para avaliar o que o HAQ-DI, de fato, media neste momento. A hipótese testada foi a de que no momento da remissão o escore representaria o componente irreversível da incapacidade, sendo a diferença entre o escore final e o inicial uma medida da “reversibilidade” da incapacidade. Esses autores identificaram que o HAQ-DI residual foi significativamente mais baixo em pacientes com tempo de doença inferior a dois anos, aumentando progressivamente com o tempo de doença – o que indicaria o aumento do componente irreversível do escore, especialmente em pacientes com dano radiográfico progressivo. Este acúmulo de sequelas impacta, também, o limite inferior do HAQ-DI, que difere entre pacientes de acordo com o grau de dano irreversível e impacta a sensibilidade à mudança, bem como a diferença mínima significativa. Isto tem consequências em ensaios clínicos, já que reduz a capacidade de discriminar efeitos do tratamento em pacientes com longo tempo de doença. A medida transversal do HAQ-DI, no entanto, não permite distinguir qual componente o escore está, de fato, medindo.

Uma década mais tarde, Aletaha e col.³³ voltaram a trabalhar com uma população de pacientes que atingiram a remissão em ensaios clínicos de AR, mas desta vez para avaliar qual a contribuição das erosões ósseas e do dano às cartilagens para a incapacidade funcional

irreversível. Apesar de o HAQ-DI residual no momento da remissão estar associado às erosões e ao dano às cartilagens que os pacientes apresentavam na linha de base, os autores não identificaram impacto significativo das erosões para incapacidade irreversível, ainda que os pacientes com mais incapacidade apresentassem mais erosões e maior comprometimento das cartilagens. Os escores residuais do HAQ-DI foram significativamente maiores nos pacientes com mais dano cartilaginoso do que erosões; entretanto, nos pacientes com mais erosões e pouca redução de espaços articulares, as associações não foram significativas – em análises controladas para idade, sexo e tempo de doença. Os autores indicaram que os danos às cartilagens podem estar mais associados ao dano irreversível do que erosões, abrindo um novo caminho a ser avaliado em pesquisas futuras.

Ainda sobre a reversibilidade, Aletaha e col.⁷² analisaram o quanto a duração da AR impacta na capacidade de melhora funcional de pacientes com AR. Com a hipótese de que quanto maior o tempo de doença, maior a contribuição do componente cumulativo irreversível para a incapacidade, os autores argumentaram que, intuitivamente, a sensibilidade às mudanças no HAQ-DI decresceria. As análises corroboraram esta hipótese, identificando também incremento anual do HAQ-DI entre 0,02 e 0,03 para cada ano adicional de doença, com a atividade de doença tendo menor impacto sobre a capacidade funcional quanto maior o tempo de doença.

2.4 Estudos de Norton

Relevante para o tema estudado e também fazendo uso de métodos para análise de dados longitudinais, encontramos alguns estudos realizados por Norton e col.^{62 63 48}. No primeiro aqui apresentado,⁶² os autores avaliaram a progressão do HAQ-DI em pacientes do Reino Unido com AR em duas etapas: primeiro com uma revisão sistemática de literatura, investigando quais os métodos mais utilizados para avaliar mudanças na capacidade funcional ao longo do tempo; e posteriormente analisando a progressão do HAQ-DI em pacientes de duas grandes coortes do Reino Unido. Utilizando modelos de classes latentes, os autores avaliaram a capacidade preditora de quatro classes de trajetórias, identificando idade, sexo, tempo de doença e status socioeconômico como preditores significativos de pior evolução.

Em outro estudo, Norton⁶³ analisou dados de pacientes do Reino Unido com AR inicial para identificar trajetórias de progressão do HAQ-DI ao longo de 10 anos de

acompanhamento, além de características associadas. Utilizando modelos mistos de crescimento, quatro classes de progressão de incapacidade foram definidas, com uma curva em formato de J representando a trajetória média da coorte. Pacientes com evolução mais favorável apresentavam, na linha de base, melhor status socioeconômico, vínculo empregatício, início de tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos em até 12 semanas do diagnóstico, uso de número menor de MMCD no primeiro ano de tratamento e menos uso de MMCD biológicos. Já os pacientes com pior progressão tinham maior probabilidade de serem mulheres com menos escolaridade, mais dor, articulações dolorosas e edemaciadas, atividade de doença mais alta, além de uso de mais MMCD no primeiro ano de tratamento. Ademais, idade, sexo, baixa escolaridade e presença de comorbidades foram identificados como preditores independentes de mortalidade, com o HAQ-DI persistentemente mais alto associado ao risco aumentado de mortalidade. Os autores concluíram que o efeito da AR sobre capacidade funcional é definido nos primeiros anos de doença e afetado pela presença de comorbidades. Com isso, identificar grupos de pior prognóstico, especialmente usando medidas de fácil obtenção, pode ajudar a direcionar o tratamento.

Ainda sobre comorbidades e manifestações extra-articulares da AR, Norton e col.⁴⁸ estudaram a prevalência na linha de base e incidência cumulativa de comorbidades em pacientes com AR no Reino Unido, além de suas associações com características clínicas e seu impacto os desfechos. Na linha de base, a prevalência de comorbidades e manifestações extra-articulares foi de 31,6% e 8,6%, respectivamente, com incidência cumulativa após 15 anos de acompanhamento de 81% e 53%. Comparados à população em geral, a prevalência de hipertensão e cardiopatia isquêmica estava elevada nos pacientes com AR; nas mulheres, houve prevalência maior de acidentes vasculares encefálicos, e nos homens de doença pulmonar obstrutiva crônica. As comorbidades foram associadas significativamente ao risco aumentado de mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares, além de queda mais acentuada da capacidade funcional ao longo de uma década. Devido a isso, os autores destacam a importância da detecção precoce e manejo adequado das comorbidades para reduzir seu impacto nos pacientes com AR.

2.5 Estudos no Brasil

No Brasil, os estudos que avaliaram o HAQ-DI na AR são predominantemente transversais,^{73,79,80} destacando-se alguns com acompanhamento de até três anos, ainda que

com número reduzido de pacientes (inferior a 100).^{87,91} Destacaremos, abaixo, os aspectos principais de alguns destes trabalhos, relevantes para nossas análises.

Um estudo de Roma e col.⁷⁹ trouxe uma perspectiva interessante ao analisar e comparar a qualidade de vida de adultos e idosos com AR. Apesar de não terem identificado diferenças significativas entre os grupos para qualidade de vida, capacidade funcional, depressão e atividade de doença, os adultos apresentaram escores piores para dor, estado geral de saúde, vitalidade e aspectos físicos, enquanto os idosos apresentaram resultados piores para saúde mental, e nos domínios social e emocional. A ausência de diferença significativa entre a capacidade funcional dos grupos, supõem os autores, pode advir de uma percepção, pelo grupo de idosos, de que as limitações seriam decorrentes do processo natural de envelhecimento. Isso foi corroborado, segundo eles, pelo desempenho dos idosos ter sido pior no teste de caminhada e pela distância percorrida ter diminuído com o aumento da idade.

Com foco na AR inicial, definida aqui pelo diagnóstico em até 12 meses após início dos sintomas, da Mota e col.^{78,82} realizaram dois estudos acompanhando estes pacientes por três anos. No primeiro trabalho, os autores observaram melhora dos escores médios de HAQ-DI nos primeiros anos de doença – de 1,89 na linha de base para 0,77 no terceiro ano – em concordância com o comportamento já descrito de melhora da capacidade funcional com o início do tratamento. No segundo trabalho, os autores avaliaram se questionários de capacidade funcional e qualidade de vida foram capazes de prever evolução clínica e radiográfica dos pacientes, mas não foram identificadas associações significativas. Apesar de 42% dos pacientes apresentarem doença erosiva já na linha de base – número que chegou a 70% ao final do acompanhamento – houve redução de 92,5% para 37,5% no percentual de pacientes em alta atividade de doença, da linha de base ao final do acompanhamento. O HAQ-DI elevado na linha de base, ponderam os autores, poderia ser decorrente da inflamação aguda no momento inicial da AR, reversível com o tratamento.

Apesar de transversal, o estudo realizado por Abreu e col.⁸⁰ utilizando dados de pacientes com AR atendidos no ambulatório de reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), descreveu o perfil dos indivíduos avaliados ao longo de 25 anos. As principais mudanças identificadas neste período foram o aumento do uso de MMCD como escolha terapêutica e também o aumento da escolaridade, mudando um cenário no qual predominavam analfabetismo e ensino fundamental incompleto para comportar um incremento de pacientes com ensino médio e superior completo a partir dos anos 2000. Os autores sugerem que este novo perfil de pacientes pode refletir a perda de poder aquisitivo de parte da população, que podia arcar com os custos da saúde privada em outros momentos,

associado ao reconhecimento da qualidade do atendimento em um centro especializado no tratamento de doenças reumáticas. O HAQ-DI permaneceu relativamente estável ao longo do tempo, contrastando com a redução na atividade inflamatória sinalizada por marcadores laboratoriais e com a mudança na abordagem terapêutica. Devido ao escore médio encontrado (1,143) e ao aumento do tempo até o diagnóstico, os autores alertam que o intervalo até o início do tratamento permite que a AR progrida, o que pode levar a danos estruturais irreversíveis, resultando no HAQ-DI elevado. A redução da atividade inflamatória, no entanto, pode sugerir melhor controle da atividade da doença com o novo arsenal terapêutico.

Não localizamos relatos de estudos em pacientes brasileiros com AR que tivessem feito uso de métodos específicos para análise de dados repetidos ou estudos longitudinais multicêntricos com coortes de representatividade nacional.

O Quadro 2 apresenta uma síntese dos principais achados dos estudos revisados.

Quadro 2 – Resumo de achados avaliados na revisão de literatura quanto à associação com o HAQ-DI (continua)

Autor, ano, país	Sexo	Idade	Escolaridade	SES	Situação laboral	Tabagismo	IMC	J	Modelos mistos	Tempo até diagnóstico	Tempo de doença	Atividade de doença
Abreu, 2006, Brasil ⁸⁰	A	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	NA
Aletaha, 2006 ^{72*}	NA	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	NA
Aletaha, 2006 ^{34*}	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	SIG
Aletaha, 2011 ^{33*}	NA	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	A
Combe, 2003, França ⁷⁶	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A
da Mota, 2010, Brasil ⁸³	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	A	NA	A	A	A
da Mota, 2012, Brasil ⁸²	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A
Eberhardt, 2007, Suécia ⁵⁰	A	SIG	SIG	NA	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A
Gwinnutt, 2017, RU ⁴⁶	A	A	NA	NA	NA	A	NA	SIG	SIG	NA	SIG	A
Häkkinen, 2005, Finlândia ⁶⁶	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Krishnan, 2011, EUA ⁶⁷	SIG	SIG	NA	NA	NA	SIG	SIG	NA	SIG	NA	SIG	NA
Malm, 2015, Suécia ³²	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	A
Marques, 2016, Brasil ⁷³	A	A	NA	NA	NA	A	NA	NA	NA	NA	SIG	SIG
Michaud, 2011, EUA ⁵⁴	A	SIG	SIG	NA	NA	A	A	NA	NA	NA	SIG	SIG
Nikiphorou, 2017, RU ⁷¹	A	SIG	NA	A	NA	A	A	NA	SIG	NA	A	SIG
Norton, 2013, RU ⁶³	SIG	SIG	SIG	SIG	A	A	A	SIG	SIG	A	A	SIG
Norton, 2014, RU ⁶²	SIG	SIG	A	SIG	A	NA	NA	SIG	SIG	NA	SIG	SIG
Norton, 2013, RU ⁴⁸	A	A	NA	A	NA	A	A	SIG	SIG	A	NA	A
Plant, 2005, País de Gales ⁶⁸	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	A
Radner, 2011, Áustria ⁷⁷	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	A
Roma, 2014, Brasil ⁷⁹	A	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	A
Schneeberger, 2010, Argentina ⁷⁰	A	SIG	A	NA	A	NA	NA	NA	NA	NA	A	SIG
Scott, 2005 ^{75*}	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	NA	NA	NA	A
Sheehan, 2004, EUA ⁶⁴	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	NA	SIG	NA
Van Den Hoek, 2013, Holanda ⁴⁰	A	A	A	A	A	NA	NA	NA	SIG	NA	A	NA
Welsing, 2001, Holanda ⁶⁵	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	NA	NA	SIG
Wolfe, 2000, EUA ⁷⁴	A	A	NA	NA	A	NA	NA	SIG	SIG	NA	SIG	NA

Legenda: A: variável avaliada; **SIG**: variável estatisticamente significativa; NA: variável não avaliada; SES: Status socioeconômico; IMC: Índice de massa corporal; J: curva média do HAQ ao longo do tempo; *: estudo realizado com dados coletados em diversos países; RU: Reino Unido; EUA: Estados Unidos da América.

Fonte: A autora, 2018.

Quadro 2 – Resumo de achados avaliados na revisão de literatura quanto à associação com o HAQ-DI (continuação)

Autor, ano, país	Dor	NAD NAE	Erosão	FR/Anti- CCP	VHS/ PCR	Uso de corticoides	MMCDs	MMCDb	Comorbidades	Saúde geral	Ansiedade/ Depressão
Abreu, 2006, Brasil ⁸⁰	NA	NA	NA	NA	A	A	A	NA	NA	NA	NA
Aletaha, 2006 ^{72*}	A	A	NA	A	NA	NA	A	A	NA	NA	NA
Aletaha, 2006 ^{34*}	NA	A	SIG	A	A	NA	A	A	NA	A	NA
Aletaha, 2011 ^{33*}	NA	A	A	NA	A	NA	NA	NA	NA	A	NA
Combe, 2003, França ⁷⁶	A	A	SIG	A	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA
da Mota, 2010, Brasil ⁸³	NA	A	A	A	NA	A	A	NA	NA	NA	NA
da Mota, 2012, Brasil ⁸²	NA	NA	A	NA	NA	A	A	A	NA	NA	NA
Eberhardt, 2007, Suécia ⁵⁰	A	A	A	A	A	A	A	NA	NA	A	A
Gwinnutt, 2017, RU ⁴⁶	NA	A	NA	A	NA	A	SIG	A	A	NA	NA
Häkkinen, 2005, Finlândia ⁶⁶	SIG	SIG	SIG	A	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Krishnan, 2011, EUA ⁶⁷	A	NA	NA	NA	NA	NA	A	A	NA	A	NA
Malm, 2015, Suécia ³²	SIG	A	A	NA	A	NA	NA	NA	NA	A	NA
Marques, 2016, Brasil ⁷³	NA	NA	NA	A	A	NA	NA	NA	SIG	NA	NA
Michaud, 2011, EUA ⁵⁴	A	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	SIG	SIG	A	NA
Nikiphorou, 2017, RU ⁷¹	NA	A	A	A	A	A	A	NA	SIG	A	NA
Norton, 2013, RU ⁶³	A	A	A	A	A	A	A	A	A	NA	NA
Norton, 2014, RU ⁶²	NA	A	NA	A	A	NA	A	A	NA	NA	NA
Norton, 2013, RU ⁴⁸	NA	NA	A	SIG	A	A	NA	NA	A	NA	NA
Plant, 2005, País de Gales ⁶⁸	SIG	A	SIG	A	A	A	NA	NA	NA	NA	NA
Radner, 2011, Áustria ⁷⁷	SIG	A	NA	NA	A	NA	NA	NA	SIG	A	NA
Roma, 2014, Brasil ⁷⁹	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	NA	A
Schneeberger, 2010, Argentina ⁷⁰	A	A	SIG	A	A	NA	NA	NA	A	A	NA
Scott, 2005 ^{75*}	SIG	NA	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A
Sheehan, 2004, EUA ⁶⁴	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Van Den Hoek, 2013, Holanda ⁴⁰	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	SIG	NA	SIG
Welsing, 2001, Holanda ⁶⁵	NA	NA	SIG	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Wolfe, 2000, EUA ⁷⁴	SIG	NA	NA	NA	SIG	NA	NA	NA	NA	NA	SIG

Legenda: A: variável avaliada; **SIG**: variável estatisticamente significativa; NA: variável não avaliada; SES: Status socioeconômico; NAD: número de articulações dolorosas; NAE: número de articulações edemaciadas; FR: fator reumatoide; Anti-CCP: anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C-reativa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; MMCDb: medicamento modificador do curso da doença biológico; *: estudo realizado com dados coletados em diversos países; RU: Reino Unido; EUA: Estados Unidos da América.

Fonte: A autora, 2018.

3 JUSTIFICATIVA

A revisão de literatura indicou uma lacuna do conhecimento no que concerne a análise de variação do HAQ-DI ao longo do tempo em pacientes com AR no Brasil. Enquanto na Europa e América do Norte há grandes coortes acompanhadas por até 20 anos, nas quais é possível avaliar e caracterizar a evolução da capacidade funcional nos pacientes, no Brasil predominam estudos transversais com amostras pequenas. Além disso, os dados geralmente são coletados em pacientes de apenas uma unidade de saúde – sem grandes estudos multicêntricos ou uma coorte nacional representativa dos pacientes de diferentes regiões do Brasil. Identificamos poucos estudos longitudinais brasileiros e mesmo estes não utilizaram métodos para análise de dados repetidos, que dão conta da correlação entre medidas obtidas no mesmo paciente a fim de obter estimativas adequadas e mais precisas.

Assim, há espaço para realização de um estudo multicêntrico com dados coletados de forma prospectiva em uma coorte brasileira de pacientes com AR. Há de se considerar que a nossa realidade, no entanto, difere bastante da encontrada nos países europeus e até mesmo em outras partes do continente americano, especialmente se o foco estiver na rede pública de saúde. Além da diversidade regional no que concerne o acesso ao serviço público especializado, existe ainda a heterogeneidade da nossa população, o que pode trazer resultados divergentes dos encontrados em estudos estrangeiros. Há de se considerar, ainda, que dados coletados no cotidiano dos ambulatórios podem refletir melhor as práticas correntes do manejo da AR, diferente da estrutura imposta, por exemplo, em ensaios clínicos.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar a variação da capacidade funcional medida pelo HAQ-DI em pacientes com AR acompanhados ambulatorialmente por um ano e propor um modelo preditivo, em função de fatores sociodemográficos e clínicos.

4.2 Objetivos específicos

- Avaliar quais variáveis, previamente reportadas na literatura, têm impacto sobre a capacidade funcional dos pacientes com AR de uma coorte nacional;
- Construir um modelo preditivo próprio à realidade brasileira utilizando variáveis de fácil obtenção;
- Avaliar se há modificação de efeito pela interação entre atividade de doença e o tempo de doença.

5 MÉTODOS

5.1 Tipo e local do estudo

Esta é uma análise de uma coorte concorrente utilizando dados do projeto multicêntrico ‘Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil’ (REAL).⁸⁴ Apesar de no Brasil haver centros de referência para tratamento de doenças reumáticas – sendo muitos deles hospitais terciários e/ou universitários – ainda não havia um grupo de pacientes com AR acompanhado de forma prospectiva. Para preencher esta lacuna e obter dados representativos da população brasileira com AR, o estudo REAL acompanhou uma coorte de pacientes atendidos em centros de referência para tratamento de doenças reumáticas vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Desta forma foi possível avaliar as características dos pacientes dentro da realidade nacional, ainda que sem intervir sobre o manejo da AR – o REAL foi um estudo observacional. Mais informações sobre o estudo podem ser obtidas no artigo inicial publicado em 2018.⁸⁴

Os dados foram coletados de forma prospectiva, em três momentos: visita inicial (inclusão no estudo), intermediária (entre cinco e sete meses contados a partir da visita inicial) e final (entre onze e treze meses, também a partir da visita inicial). A coleta de dados da primeira fase ocorreu entre agosto de 2015 e abril de 2016; da segunda fase entre janeiro e novembro de 2016; e a última fase entre julho de 2016 e maio de 2017. Participaram do estudo 11 hospitais terciários de quatro regiões do Brasil. A lista dos centros participantes, e respectivas equipes, além da coordenação geral do estudo, encontra-se no Apêndice A.

5.2 População do Estudo

Dos 1115 pacientes elegíveis recrutados pelo REAL, foram considerados para esta análise os 1111 que apresentaram HAQ-DI preenchido na visita inicial. Estes pacientes, de ambos os sexos, tinham 18 anos ou mais no momento da visita inicial, preencheram os critérios de classificação para AR da Associação Americana de Reumatismo (do inglês *American Rheumatism Association* – ARA) de 1987 ou o critério de classificação conjunto

Colégio Americano de Reumatologia (ACR)/Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) de 2010 e possuíam um prontuário com dados de atendimento prévio no serviço.^{85,86} Os pacientes foram recrutados de forma consecutiva entre aqueles agendados para atendimento nos ambulatórios dos centros de saúde participantes. Foi solicitado que cada centro recrutasse um número de pacientes em uso de medicamentos imunobiológicos proporcional ao existente em seus serviços. Todos compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

5.3 Fonte de Dados

Cada uma das visitas para coleta de dados foi registrada no prontuário eletrônico ‘Me Consulte’ pelo médico reumatologista que realizou o atendimento. O prontuário foi renomeado ‘Meddit’ após o término do estudo e permanece disponível no endereço eletrônico <https://www.meddit.net>. A estrutura do prontuário, com as perguntas e os instrumentos utilizados neste estudo, foi elaborada especificamente pelos coordenadores do REAL junto ao Meddit, a fim de adequá-lo às necessidades de coleta de dados do projeto. O protocolo do estudo orientou que a mesma equipe, e se possível o mesmo profissional, atendesse os pacientes em cada consulta para reduzir a variabilidade entre avaliadores. Foram coletados dados referentes às características sociodemográficas, clínicas, terapêuticas e de qualidade de vida dos pacientes, de acordo com uma lista estabelecida pelo protocolo do REAL (Anexo B).

5.4 O questionário de avaliação de saúde – HAQ

O HAQ é um instrumento desenvolvido pelo Centro de Artrite da Universidade de Stanford – Califórnia e publicado inicialmente em 1980, o qual avalia cinco dimensões relacionadas à saúde do indivíduo. Visando utilizar desfechos que impactassem o cotidiano dos pacientes, e não apenas com relevância clínica (como um marcador laboratorial), o HAQ foi elaborado considerando os seguintes itens como objetivos dos pacientes: 1) permanecer vivos; 2) sem dor; 3) preservando a capacidade funcional; 4) terem o mínimo possível de reações adversas ao tratamento medicamentoso; e 5) que o custo do tratamento não seja proibitivo. O questionário resultante pode ser aplicado por um entrevistador ou preenchido diretamente pelo paciente e, devido à natureza crônica da AR e ao dano cumulativo que a

doença pode ocasionar, foi elaborado para uso de forma longitudinal e a longo prazo, para captar o impacto da evolução da doença.^{61,87-89}

Nomeado em suas versões pré-publicação de questionário de avaliação da artrite (do inglês *Arthritis Assessment Questionnaire*), o HAQ foi desenvolvido pela reumatologia, mas a percepção de que seus cinco domínios não se restringiam a uma doença provocou não apenas a mudança de nome, bem como ampliou o campo de utilização do questionário completo, fazendo uso de seu potencial genérico. Assim, o HAQ é utilizado em pacientes com osteoartrite, lúpus eritematoso sistêmico e artrite psoriásica, mas também naqueles com doenças não reumáticas (HIV/AIDS) e na população saudável.^{61,87-89}

Uma versão mais curta do questionário, que contém apenas os componentes da dimensão de capacidade funcional, é amplamente utilizada de forma independente do questionário completo – este é o HAQ-DI (Anexo C). Composto por 20 questões divididas em oito categorias, o questionário avalia a dificuldade dos pacientes para realizar atividades básicas do cotidiano, envolvendo higiene, alimentação e locomoção, dentre outras. Cada questão tem quatro possibilidades de resposta: realiza a atividade sem dificuldades (nota 0), com pouca dificuldade (nota 1), com muita dificuldade (nota 2) ou é incapaz de fazê-la (nota 3). A nota mais alta obtida na categoria será mantida para o cálculo do escore final, que é uma média aritmética simples destes valores. Outra característica peculiar do HAQ-DI é a possibilidade de ter o escore calculado ainda que haja respostas faltantes. Basta que o paciente tenha respondido por completo ao menos seis categorias do questionário para viabilizar o cálculo, que também é feito utilizando a nota mais alta obtida dentro de cada categoria para obtenção da média aritmética. O valor resultante em ambos os cenários pode variar de zero a três, sendo pior a capacidade funcional quanto mais alto o valor.^{61,87-89}

Existe ainda uma versão do HAQ-DI que considera o uso de dispositivos ou auxílio de outra pessoa para que o paciente consiga realizar suas tarefas diárias (Anexo D). Às perguntas já existentes no questionário são acrescentados outros 21 itens, listando utensílios e dispositivos. Caso o paciente necessite de algum auxílio para realizar as atividades de alguma categoria, o valor de resposta daquela categoria (se entre zero e um) será transformado em dois. O objetivo é que o incremento reflita a perda de capacidade funcional do paciente.^{87,89} Utilizando esta versão do HAQ-DI, um estudo realizado no início da década de 90 comparou pacientes com AR inicial e AR já estabelecida.⁹⁰ Os autores concluíram que as respostas ao uso de auxílio externo refletiam melhor uma dimensão estrutural da incapacidade funcional, tendo encontrado forte associação entre o uso de auxílio e o tempo de doença, dissociada da atividade de doença. Ao integrar as perguntas sobre uso de auxílio ao restante do questionário,

no entanto, os autores encontraram associação do HAQ-DI com atividade de doença. Em estudo mais recente realizado com mais de cinco mil pacientes de 52 países, Sokka e col. não encontraram diferenças que atingissem o mínimo detectável entre as diferentes versões do HAQ-DI.⁹¹

Amplamente utilizado pela Reumatologia,^{92,93} o HAQ-DI é indicado pelo ACR, desde a década de 1990, para avaliar função física em pacientes com AR, sendo recomendado ainda hoje como parte das ferramentas para mensuração de atividade de doença nesta população.^{94,95} Disponível em mais de 60 idiomas, o HAQ-DI foi traduzido e validado para português do Brasil.^{96,97}

5.5 Variáveis analisadas

As variáveis utilizadas para compor o modelo de trabalho desta análise foram selecionadas, dentre as coletadas pelo estudo REAL, a partir da revisão de literatura. Foram identificados os seguintes fatores associados à incapacidade funcional em pacientes com AR: sexo, idade, escolaridade, status socioeconômico, tempo de doença, dor, doença erosiva, comorbidades e atividade de doença. Ser do sexo feminino^{32,62-68}, com baixa escolaridade^{54,63} e pior status socioeconômico^{62,63} foi associado a maior incapacidade funcional em estudos anteriores. Da mesma forma, ter mais idade^{32,54,62-68,70,71} e tempo de doença mais longo^{32-34,46,54,62,64,67,72-74}, número maior de comorbidades^{40,48,54,71,73,77}, doença erosiva^{65,66,68,70,72,75,76}, escores mais elevados de dor^{32,66,68,72,74,75,77} e doença em atividade^{34,54,62,63,65,70,71,73} também foram associados a um escore mais elevado do HAQ-DI. Incluímos nesta análise, ainda, uso de MMCD biológicos^{34,46,54,62,63,67,82} como indicador de doença de difícil controle, já que para fazer uso desta classe de medicamentos no sistema público de saúde brasileiro o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Artrite Reumatoide⁹⁸ recomenda que o paciente tenha apresentado falha a pelo menos dois MMCD sintéticos antes que seja prescrito MMCD biológico – a não ser que o paciente tenha contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos disponíveis. Consideramos adequado utilizar também o Índice de Massa Corporal (IMC), já que algumas atividades presentes no HAQ-DI podem ser limitadas ou até mesmo impedidas pela obesidade. O centro de saúde no qual o paciente é acompanhado também foi avaliado enquanto variável explicativa, já que o pertencimento a uma determinada unidade,

por exemplo, que atenda pacientes com menos tempo de doença, poderia trazer resultados diferenciados para o escore.

Dados sobre as comorbidades dos pacientes no estudo REAL foram coletados a partir do índice de comorbidades de Charlson (ICCh)⁹⁹. Este índice, publicado inicialmente em 1986, foi desenvolvido com o propósito de estimar o impacto sobre o risco de morte de acordo com as comorbidades de cada indivíduo. Para tanto, o índice gera um escore ponderado de acordo com a morbidade reportada para o paciente: infarto do miocárdio, demência e diabetes sem complicações crônicas, por exemplo, têm peso um; doença renal crônica, linfoma e leucemia, peso dois; doença hepática moderada ou grave, peso três; e AIDS tem peso seis.

Para avaliar status socioeconômico, o REAL utilizou o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB)¹⁰⁰, um instrumento que, a partir de perguntas sobre utensílios e bens existentes no domicílio, acesso a água, asfaltamento das vias e escolaridade da chefe de família, aloca o respondedor em uma classe de A a E, cada uma com uma estimativa de renda média domiciliar.

A atividade de doença pode ser avaliada pelos Índices Compostos de Atividade de Doença (ICAD). Uma revisão sistemática realizada em 2012 por um grupo de trabalho do ACR identificou a existência de 63 índices⁹⁵, mas recomendou apenas seis para uso clínico, quatro dos quais coletados no estudo REAL: duas versões do *Disease Activity Score*, uma utilizando velocidade de hemossedimentação-VHS e outra a proteína C-Reativa-PCR (DAS28-VHS e DAS28-PCR), *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) e *Clinical Disease Activity Index* (CDAI). Os três primeiros índices requerem o uso de marcadores laboratoriais para seu cálculo, além de contagem de articulações dolorosas e edemaciadas pelo médico, avaliações da atividade de doença pelo médico e pelo paciente. O CDAI, no entanto, requer apenas contagem articular e avaliações realizadas pelo médico e pelo paciente durante a consulta. Todos estes índices geram escores contínuos que são classificados em quatro categorias de atividade de doença: remissão, baixa, moderada ou alta atividade.⁹⁵ A simplicidade do cálculo, utilizando medidas de fácil obtenção e que não incluem exames laboratoriais, tornam o CDAI um índice acessível e prático para uso em consultas de rotina.^{95,101} Frente a estas características e ao alto percentual de resposta observado no banco de dados do REAL, o CDAI foi a medida de atividade de doença escolhida para nossa análise.

Por ser um fator de mau prognóstico não apenas para a AR, mas também aumentar o risco de desenvolver outras comorbidades (e.g. doenças pulmonares, cardiovasculares e neoplasias), a variável tabagismo foi avaliada. Analisamos também o uso de corticosteroide,

que pode ser um indicador da gravidade da AR por ser utilizado como potencializador do tratamento em combinação com os MMCD, mas também cujo uso contínuo pode implicar na ocorrência de hipertensão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, catarata e osteoporose, dentre outras comorbidades. Outro indicador de potencial mau prognóstico é o tempo transcorrido até o paciente receber o diagnóstico de AR, já que quanto maior este intervalo, maior a chance de o paciente acumular danos irreversíveis decorrentes da evolução natural da doença.

5.5.1 Variáveis originais e suas categorizações

O tempo de doença foi coletado originalmente em meses, mas, após análise do histograma e dos quintis, optamos por categorizar a variável em quatro níveis (<7 anos; entre ≥ 7 e <13 anos; entre ≥ 13 anos e <20 anos; e ≥ 20 anos). O mesmo foi feito com dor articular, variável coletada a partir de uma escala visual analógica contínua com valores entre zero e cem, que optamos por categorizar em quatro níveis (<20; entre ≥ 20 e <40; entre ≥ 40 e <60; e ≥ 60). O tempo transcorrido até o diagnóstico de AR foi outra variável coletada de forma contínua (meses) e categorizada em: <1 ano; entre ≥ 1 ano e <5 anos; e ≥ 5 anos. A definição dos intervalos de tempo foi feita para incluir pacientes com diagnóstico dentro do que, hoje, considera-se artrite inicial (<1 ano); contemplar aqueles que, em uma definição anterior, eram considerados como artrite inicial (entre ≥ 1 ano e <5 anos); e pacientes com AR estabelecida (≥ 5 anos).

Informações sobre tabagismo foram coletadas em uma variável categórica, sendo as alternativas de resposta ex-tabagista, tabagista e nunca utilizado. O IMC apresenta classificações já estabelecidas correspondentes a faixas de valores numéricos que foram utilizadas durante a coleta dos dados.¹⁰² Como havia apenas 116 observações na faixa de baixo peso, optamos por agrupar esta classe com a de peso normal (n=727). Optamos também por agrupar todos os pacientes em: baixo peso/normal; sobrepeso e obesidade.

O ICCh gera um valor discreto como resultado, sendo quanto maior o valor pior o prognóstico para sobrevivência do paciente. Como apenas 79 observações apresentavam escore acima de dois, optamos por unir as categorias com valor maior ou igual a dois em apenas uma classe, resultando em três categorias para análise (escores zero, um e maior ou igual a dois).

A idade mínima para participar do estudo foi de 18 anos, tendo o paciente mais jovem da amostra 22 anos. Ao avaliar os dados, optamos por categorizar idade em três níveis (<40

anos; entre ≥ 40 e < 60 anos; ≥ 60 anos). Procuramos alocar nestes grandes grupos pacientes em faixas etárias em que a doença é menos prevalente (< 40 anos), em que há maior incidência (entre ≥ 40 e < 60 anos) e em que há idosos (≥ 60 anos).

O CCEB apresenta resultados categorizados em seis faixas de poder aquisitivo (A, B1, B2, C1, C2 e D-E). Ao tabular os resultados obtidos em nossa amostra, identificamos que havia um número bastante reduzido de observações nas classes A e B1 ($n=36$, $n=98$). Assim, optamos por uni-los aos da classe B2 para fins de análise. Escolaridade foi coletada originalmente em oito categorias, compreendendo desde o analfabetismo até a pós-graduação, inclusive com opção de períodos escolares incompletos (e.g. ensino fundamental incompleto). Ao tabular os dados de nossa amostra optamos por agrupar algumas categorias, unindo pacientes com analfabetismo ($n=108$) e ensino fundamental incompleto ($n=1287$); com ensino fundamental completo ($n=462$) e ensino médio incompleto ($n=222$); com ensino médio completo ($n=795$); e com ensino superior completo ($n=294$), incompleto ($n=90$) e pós-graduação ($n=72$). Ficamos, assim, com quatro categorias.

Uso prévio de MMCD biológico estava presente no banco como variável discreta, listando o número de medicamentos já utilizados pelo paciente. Optamos por agrupar em uma categoria observações com valor maior ou igual a um (já fizeram uso prévio de biológico) e manter outra para aqueles que não reportaram uso prévio. Uso atual de MMCD biológico e uso atual de corticosteroide estão classificados de forma binária – se o paciente faz uso ou não. O CDAI apresenta como resultado um valor numérico que corresponde a categorias de remissão, baixa, moderada ou alta atividade de doença. Estas categorias foram mantidas para análise. A variável doença erosiva (comprovada em radiografias) foi coletada originalmente de forma binária – presente ou ausente – e mantida assim para análise.

Avaliamos os centros de saúde enquanto variável nominal ($n=11$), mas também optamos por testar os centros agrupados por regiões (Sudeste, Sul, Norte e Centro-Oeste). Devido ao número de centros não foi possível incluir esta variável como um terceiro nível em nosso modelo – algo que foi considerado inicialmente por permitir que o centro agisse como variável contextual, contemplando características não mensuradas particulares a cada unidade de saúde. Assim, optamos testá-los enquanto unidades e também em regiões, aumentando a força para identificar algum efeito significativo caso ele exista – o que poderia ser impossibilitado pelo número de centros e observações disponíveis.

O desfecho avaliado é o escore do questionário HAQ-DI, uma medida contínua que pode variar entre zero e três. As variáveis independentes utilizadas e seus tipos estão listados no Quadro 3.

Quadro 3 - Variáveis do modelo teórico e suas características

Variáveis clínicas	Mensuração – tipo de variável
Tempo de doença	Quatro categorias – ordinal
Dor articular	Quatro categorias – ordinal
Índice de massa corporal – IMC	Três categorias – ordinal
Índice de comorbidades de Charlson – ICCh	Três categorias – ordinal
Uso prévio de MMCD biológicos	Binária
Uso atual de MMCD biológicos	Binária
Índice Clínico de Atividade de Doença – CDAI	Quatro categorias – ordinal
Doença erosiva	Binária
Tabagismo	Três categorias – ordinal
Uso de corticosteroides	Binária
Tempo até diagnóstico	Três categorias – ordinal
Variáveis sociodemográficas	
Sexo	Binária
Idade	Três categorias – ordinal
Critério de Classificação Econômica Brasil	Quatro categorias – ordinal
Escolaridade	Quatro categorias – ordinal

Legenda: MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença.

Fonte: A autora, 2018.

5.6 Modelos lineares de efeitos mistos

Para analisar medidas repetidas no mesmo indivíduo ao longo do tempo é necessário utilizar métodos adequados para lidar com as características destes dados, i.e., não independência entre as observações. Os modelos lineares de efeitos mistos são uma das alternativas: além de contemplarem uma parte fixa, que modela a resposta média como combinação de características compartilhadas pela população do estudo, abrangem também um componente aleatório, associado à variação individual ao longo do tempo e que considera a heterogeneidade da população.^{103,104}

Com este método é possível estimar efeitos de variáveis mutáveis ao longo do tempo, mas também daquelas que não se alteram. As mutáveis têm duas fontes de variabilidade – intra-individual e entre indivíduos – ambas contempladas na modelagem com modelos de efeitos mistos. Esta característica do método permite estimar, com maior precisão, desfechos com grande variabilidade ao longo do tempo, já que estabiliza (ou ao menos reduz) o ruído oriundo da variação intra-individual.^{103,104}

Como mencionado acima, medidas repetidas não são independentes, já que dados obtidos em um mesmo indivíduo são correlacionados positivamente. Cada pessoa representa,

então, um *cluster* dentro do qual as medidas são mais semelhantes entre elas do que quando comparadas com as de outro *cluster*.^{103,104} Este é um diferencial importante da análise com modelos mistos e uma característica (dos dados) que impede a utilização adequada de outros métodos, como a análise de variância (ANOVA).¹⁰⁵

Outra faceta oportuna deste método concerne a capacidade de lidar com dados desbalanceados, o que ocorre por nem todos os indivíduos terem sido avaliados em cada ocasião estabelecida para mensuração. Com o método utilizado, toda informação coletada dos indivíduos é aproveitada na análise, que emprega as informações dos pacientes que compareceram às consultas para estimar a trajetória dos faltosos.^{103,104} Os dados faltantes, no entanto, ainda precisam ser avaliados quanto ao mecanismo que os gerou, a fim de identificar se, além da perda de precisão das estimativas, pode ter havido a introdução de vieses no estudo.

5.7 Análise dos dados

A análise descritiva dos dados coletados nos três momentos do estudo REAL foi realizada utilizando porcentagens e o total de observações em cada categoria analisada. Apresentamos variáveis coletadas apenas na visita inicial e também as obtidas prospectivamente, nas três consultas.

Para avaliar graficamente a variação do HAQ-DI ao longo do estudo, utilizamos gráficos de dispersão tendo a capacidade funcional no eixo Y e diferentes medidas de tempo no eixo X, como as consultas do estudo, tempo de AR e idade. Avaliamos também a variação do HAQ-DI de acordo com a atividade de doença. Para auxiliar a visualização de tendências utilizamos o método *lowess* (*locally weighted regression*, no inglês), que sobrepôs uma linha de tendência aos gráficos. O *lowess* é um método em que são feitas repetidas regressões lineares em pequenas seções, combinando os resultados para apresentação gráfica em uma única linha.¹⁰⁶ Por trabalhar com pequenas seções, a linha traçada é capaz de mostrar de forma adequada a variação da curva ao longo do tempo, mas apesar de útil para descrever graficamente padrões, o *lowess* não é apropriado para testes de hipótese.

Ainda de forma descritiva, avaliamos a média de quadrados mínimos (média marginal) obtida em cada um dos grupos das variáveis categóricas. Estas medidas, ajustadas dentro de cada grupo para os efeitos no modelo, são consideradas mais adequadas em desenhos com

dados faltantes por serem mais próximas da realidade do que a média aritmética – em situações balanceadas, no entanto, ambos os métodos apresentam os mesmos resultados. Também avaliamos os contrastes entre estas médias, ajustando para múltiplas comparações.

Muitas das variáveis utilizadas nesta análise foram coletadas prospectivamente, compondo medidas repetidas nos mesmos indivíduos. Devido a esta característica, uma vez transformado o banco para o formato longitudinal, analisamos inicialmente o coeficiente de correlação intraclasse. Com isso procuramos identificar o quanto a variabilidade no desfecho se deve às diferenças entre os indivíduos.

Optamos por utilizar modelos de efeitos mistos em nossas análises para lidar com as medidas correlacionadas e também com os dados faltantes. Assim, seria possível caracterizar mudanças na variável resposta ao longo do tempo e avaliar como esta é impactada pelas variáveis independentes, levando em consideração a variabilidade intra-individual. Após avaliar a composição da coorte na segunda e terceira consultas, e também discutir junto aos centros de saúde qual o cenário de cada unidade, entendemos que assumir o mecanismo de perda aleatória (*missing at random* - MAR) seria adequado. Neste caso, a probabilidade de ausência dos dados é dependente das respostas previamente observadas, mas condicionalmente não relacionada com os valores que teriam sido obtidos caso estes pacientes tivessem comparecido às consultas.¹⁰⁵ Optamos por incluir efeitos aleatórios em nosso modelo para melhor distinguir as fontes de variabilidade sobre o desfecho, com os efeitos aleatórios individuais dando conta das medidas correlacionadas.^{103,104}

O processo de modelagem dos dados teve cinco fases, começando pelo ajuste de modelos univariados para cada uma das exposições, quando consideramos significativos aqueles com p-valor $\leq 0,10$. Em seguida escolhemos o modelo inicial de trabalho dentre aqueles significativos da primeira fase, utilizando o *Akaike Information Criterion* (AIC) para identificar o de melhor ajuste. Realizamos, então, um procedimento *stepwise* controlado pelo investigador para incluir novas variáveis e melhorar o ajuste do modelo. Com as variáveis selecionadas, fizemos uma regressão multivariada com o modelo de melhor ajuste, agora considerando significância de 5%. Também testamos a interação entre atividade de doença*tempo de doença. Avaliamos a capacidade explicativa do modelo final com o coeficiente de determinação ajustado (R^2 ajustado),¹⁰⁴ uma estatística que indica o quanto as variáveis explicativas do modelo são capazes de prever a variação no desfecho.

Por fim, realizamos alguns procedimentos de análise de resíduos. Com um gráfico de dispersão procuramos identificar se os resíduos apresentavam algum padrão ou se eram aleatórios. Para tanto, traçamos uma reta na média zero, com uma linha de tendência

sobreposta. Utilizando um histograma com uma curva de distribuição normal sobreposta também procuramos identificar desvios de normalidade, bem como assimetrias na distribuição dos resíduos. Com o gráfico quantil-quantil procuramos identificar se havia desvios sistemáticos entre os quantis dos resíduos da amostra e os obtidos em uma distribuição normal teórica, com o suporte de uma reta de 45° sobreposta. Avaliamos, também, a distância de Cook para identificar se há observações influentes impactando as estimativas obtidas.

Todas as análises foram feitas com o software R (versão 3.5.1, “Feather Spray”) utilizando os pacotes ‘lme4’, ‘lmerTest’, ‘effects’, ‘ggplot2’, ‘lsmeans’ e ‘car’.

5.8 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto sob o número CAAE 45781015.8.1001.5259, em 10/06/2015.

6 RESULTADOS

Com o banco unificado contendo dados de todos os momentos do estudo, avaliamos as características da amostra com uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas e clínicas (Tabelas 1 e 2). Para a construção destas tabelas utilizamos as variáveis já categorizadas, respeitando a sinalização do Quadro 3. Ao longo do estudo 23,31% dos pacientes compareceram apenas à uma das consultas programadas; 27,01% a duas das consultas; e 49,68% às três consultas previstas (Apêndice B). As características destes pacientes estão descritas nos Apêndices C, D e E.

Tabela 1 - Descrição das variáveis sociodemográficas e clínicas coletadas na linha de base

Sexo feminino, %	89,38	Uso prévio de MMCDb, n	1111
Idade, n	1111	Uso prévio de MMCDb, sim, %	27,27
<40 anos, %	9,18	Tempo de doença, n	1110
Entre ≥40 e <60 anos, %	52,75	<7 anos, %	24,50
≥60 anos, %	38,07	Entre ≥7 e <13 anos, %	25,14
Status socioeconômico (CCEB), n	1097	Entre ≥13 e <20 anos, %	24,95
A-B1-B2, %	23,24	≥20 anos, %	25,41
C1, %	27,44	Comorbidades (ICCh), n	1111
C2, %	31,36	0, %	67,69
D-E, %	17,96	1, %	20,43
Escolaridade, n	1110	Maior ou igual a 2, %	11,88
Ensino fundamental incompleto, %	41,86	Doença erosiva, n	1091
Ensino fundamental completo e médio incompleto, %	20,52	Doença erosiva, sim, %	54,81
Ensino médio completo, %	23,85	Tempo até diagnóstico, n	1074
Ensino superior e pós-graduação, %	13,68	<1 ano, %	37,71
Tabagismo, n	1111	Entre ≥1 e <5 anos, %	45,25
Nunca fumou, %	60,58	≥5 anos, %	17,04
Ex-tabagista, %	28,62		
Tabagista, %	10,80		

Legenda: CCEB – Critérios de Classificação Econômica Brasil; MMCDb – Medicamento modificador do curso da doença biológico; ICCh – Índice de comorbidades de Charlson.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 2 - Descrição das variáveis clínicas e sociodemográficas coletadas nas três visitas

Índice de massa corporal, n	1042	639	672
Baixo peso ou normal, %	36,26	35,52	35,57
Sobrepeso, %	35,32	35,05	37,35
Obesidade, %	28,42	29,43	27,08
CDAI, n	1111	700	697
Remissão, %	20,20	27,86	24,25
Baixa atividade, %	33,18	34,14	39,17
Moderada atividade, %	27,41	25,71	24,82
Elevada atividade, %	19,21	12,29	11,76
MMCD biológico, sim, %	35,64	38,35	41,18
Uso de CE, n	1111	472	445
Uso de CE, sim, %	47,43	36,44	51,69
Dor articular, n	1111	702	699
<20, %	27,18	32,76	28,47
Entre ≥ 20 e <40, %	18,45	18,52	18,88
Entre ≥ 40 e <60, %	22,42	18,38	22,03
≥ 60 , %	31,95	30,34	30,62

Legenda: CDAI – Índice Clínico de Atividade de Doença; MMCD – Medicamento modificador do curso da doença; CE – corticosteroide.

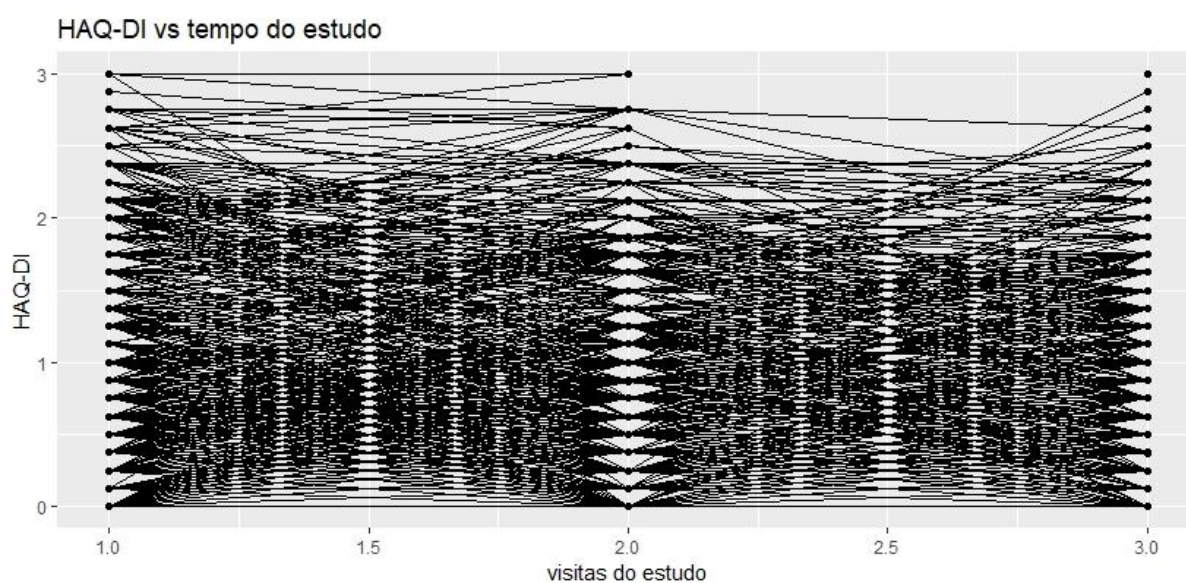
Fonte: A autora, 2018.

Avaliamos por meio de gráficos de dispersão: os dados brutos do HAQ-DI ao longo dos três momentos de coletas de dados do estudo (Figura 2); o HAQ-DI *versus* a idade contínua dos pacientes, com uma linha de tendência obtida com o método *lowess* (Figura 3); o HAQ-DI *versus* tempo de doença dos pacientes em anos, também com linha de suavização *lowess* sobreposta à imagem (Figura 4); e o HAQ-DI *versus* a atividade de doença, novamente com o suavizador sobreposto (Figura 5).

Na Figura 2 podemos observar, em linhas gerais, que a maior parte dos pacientes acompanhados apresenta escores concentrados abaixo do máximo de incapacidade funcional desde a linha de base. Já na Figura 3, ao observar os dados distribuídos pela idade dos pacientes, podemos identificar que há uma concentração de indivíduos neste estudo entre 40 e 70 anos, com menor número de observações e de pacientes nos extremos. Com o suavizador sobreposto podemos perceber também, com maior clareza, o aumento da incapacidade funcional com o incremento da idade – ainda que em nosso estudo o acompanhamento de apenas um ano não nos permita analisar com mais detalhes o impacto prospectivo desta variável. A Figura 4, por sua vez, nos permite observar que há uma concentração de observações em indivíduos com até 20 anos de doença, e uma redução progressiva de dados

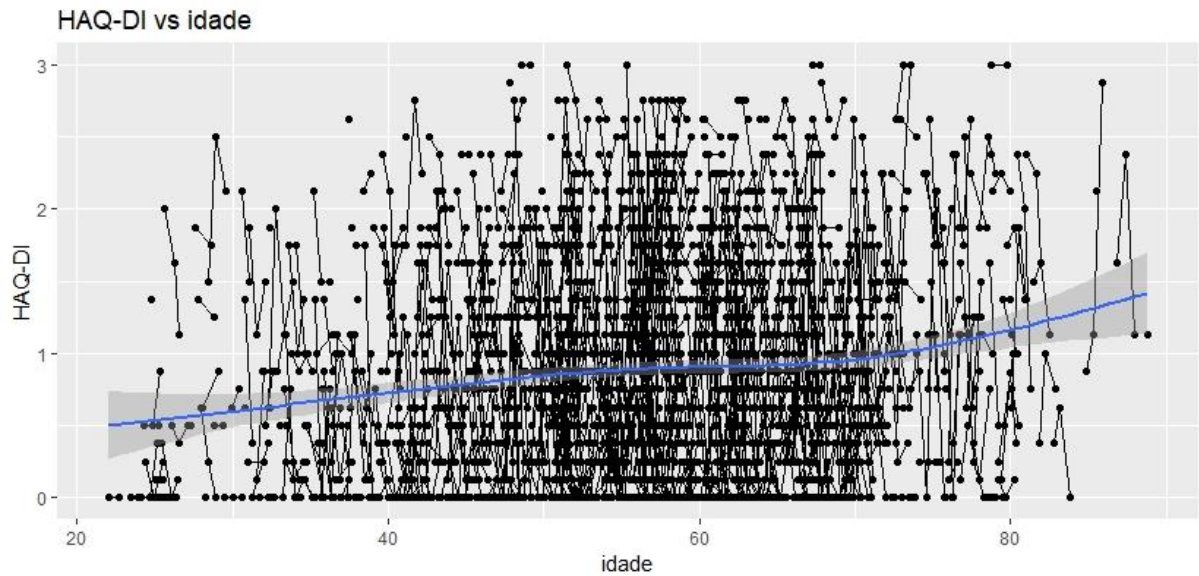
disponíveis com o incremento das unidades de tempo. O suavizador sobreposto, mais uma vez, evidencia o aumento da incapacidade funcional ao longo do tempo. Com a Figura 5 observamos a variação da capacidade funcional com o escore da atividade de doença, com a linha de tendência sobreposta mostrando uma curva ascendente de incapacidade com o aumento do CDAI.

Figura 2 – Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) ao longo das visitas do estudo (sinalizadas por 1, 2 e 3 na figura)



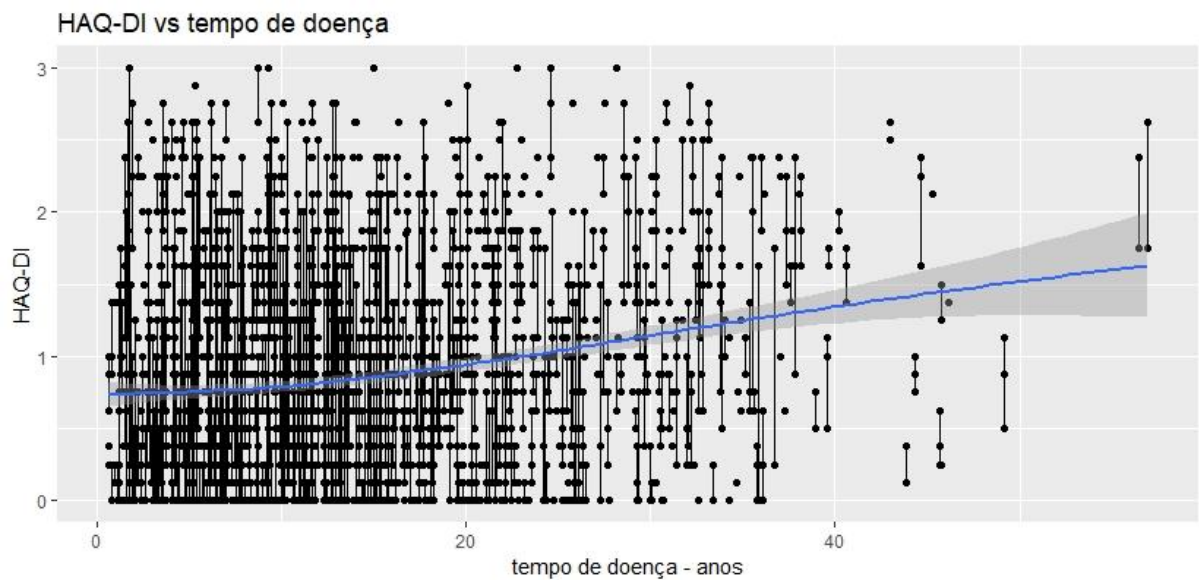
Fonte: A autora, 2018.

Figura 3 – Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pela idade não categorizada dos pacientes com linha de tendência gerada pelo método de suavização *lowess*



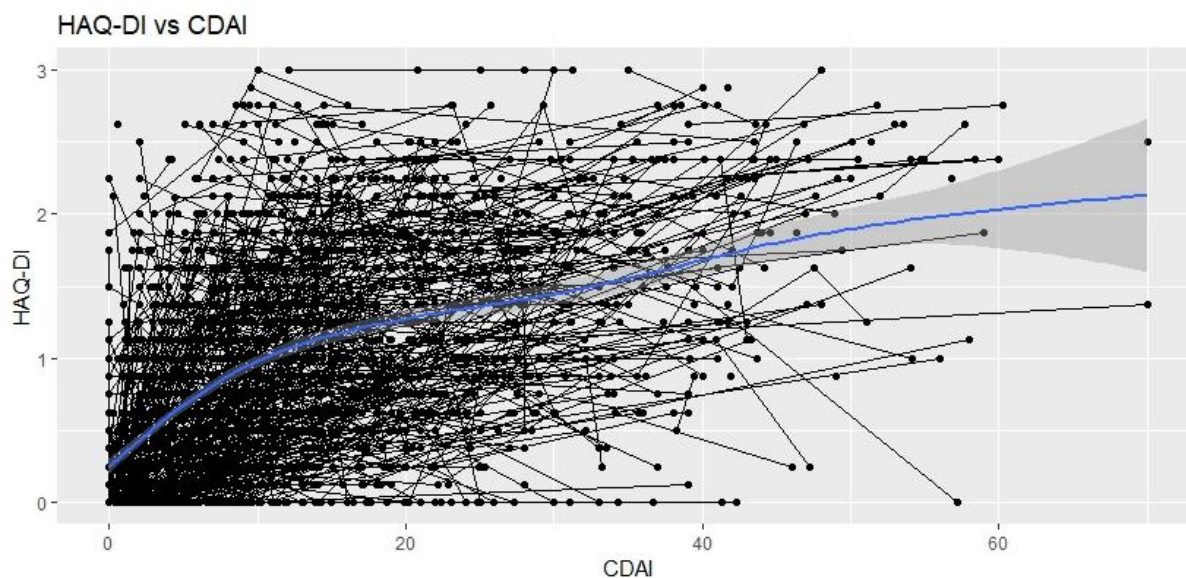
Fonte: A autora, 2018.

Figura 4 – Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pelo tempo de doença com linha de tendência gerada pelo método de suavização *lowess*



Fonte: A autora, 2018.

Figura 5 – Gráfico de dispersão da capacidade funcional (HAQ-DI) pelo índice clínico de atividade de doença (CDAI) com linha de tendência gerada pelo método de suavização *lowess*



Fonte: A autora, 2018.

Ainda de forma descritiva avaliamos, utilizando gráficos, a média de quadrados mínimos para o HAQ-DI em cada um dos grupos das variáveis categóricas, conforme apresentado no Apêndice F. Esta é uma representação gráfica dos contrastes calculados entre estas médias, ajustando para múltiplas comparações.

O resultado do cálculo do coeficiente de correlação intraclassa realizado com o modelo nulo (Equação 1) indicou que 69,4%, da variabilidade pode ser atribuída às diferenças entre os pacientes, em concordância com o que esperávamos diante da literatura estudada. Incorporamos esta característica à análise agrupando as medidas repetidas obtidas em cada paciente em um *cluster* – o próprio paciente.

$$\text{Variância do efeito aleatório} \div (\text{variância do efeito aleatório} + \text{variância residual}) = \quad (1)$$

$$0.3938 \div (0.3938 + 0.1736) = 0.6940$$

Após aplicar o procedimento de seleção de variáveis descrito na seção de métodos (resultados das análises univariadas na Tabela 3 e no Apêndice G), obtivemos o seguinte modelo de trabalho: HAQ-DI ~ CDAI + dor articular + tempo de doença + uso prévio de MMCD biológico + status socioeconômico + sexo. Na Tabela 4 apresentamos a ordem de

entrada de cada uma delas no modelo, com o respectivo AIC. Fizemos, então, uma regressão com este modelo, cujo resultado, com coeficientes, erros-padrão, p-valores e intervalos de confiança está na Tabela 5.

Tabela 3 – Variáveis utilizadas nas regressões univariadas e p-valores dos modelos

Variável	P-valor	Variável	P-valor
Índice de comorbidades de Charlson	<0.05	Uso atual de corticoesteroides	>1
Uso atual de MMCD biológicos	<0.1	Tempo até diagnóstico	<0.001
Índice de massa corporal	>0.2	Tabagismo	>1
Uso prévio de MMCD biológicos	<0.001	Índice Clínico de Atividade de Doença	<0.001
Idade	<0.01	Dor articular	<0.001
Tempo de doença	<0.001	Centro de saúde - região	<0.001
Status socioeconômico	<0.001	Sexo	<0.01
Escolaridade	<0.001		
Doença erosiva	<0.001		

Legenda: MMCD – Medicamentos modificadores do curso da doença.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 4 – Variáveis selecionadas para inclusão no modelo com ordem de entrada e medida de ajuste durante o processo *stepwise*

Variável inserida no modelo	AIC do modelo testado
1-Índice Clínico de Atividade de Doença	3846
2-Dor articular	3675
3-Tempo de doença	3655
4-Uso prévio de medicamentos biológicos	3642
5-Status socioeconômico (CCEB)	3634
6-Sexo	3632

Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; CCEB: Critério de Classificação Econômica Brasil.

Fonte: A autora, 2018.

Tabela 5 – Regressão linear de efeitos mistos utilizando o modelo obtido pelo processo *stepwise*

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor	Intervalo de confiança
Intercepto	0,874	0,063	<0,001	0,752; 0,997
CDAI – alta atividade	REFERÊNCIA			
CDAI – atividade moderada	-0,219	0,034	<0,001	-0,287; -0,152
CDAI – baixa atividade	-0,382	0,037	<0,001	-0,455; -0,310
CDAI – remissão	-0,560	0,046	<0,001	-0,651; -0,470
Dor articular <20	REFERÊNCIA			
Dor articular entre ≥ 20 e <40	0,125	0,032	<0,001	0,061; 0,188
Dor articular entre ≥ 40 e <60	0,274	0,037	<0,001	0,201; 0,348
Dor articular ≥ 60	0,509	0,039	<0,001	0,433; 0,586
Tempo de sintomas <7 anos	REFERÊNCIA			
Tempo de sintomas entre ≥ 7 e <13 anos	-0,082	0,048	<0,1	-0,176; 0,012
Tempo de sintomas entre ≥ 13 e <20 anos	0,002	0,049	<1	-0,094; 0,097
Tempo de sintomas ≥ 20 anos	0,169	0,049	<0,001	0,074; 0,263
Uso prévio de MMCD biológico – não	REFERÊNCIA			
Uso prévio de MMCD biológico – sim	0,193	0,039	<0,001	0,117; 0,269
CCEB classe A-B1-B2	REFERÊNCIA			
CCEB classe C1	-0,051	0,046	<1	-0,141; 0,040
CCEB classe C2	0,123	0,046	<0,01	0,034; 0,213
CCEB classe D-E	0,174	0,053	<0,01	0,070; 0,277
Sexo feminino	REFERÊNCIA			
Sexo masculino	-0,152	0,054	<0,01	-0,258; -0,047

Legenda: CDAI: Índice Clínico de Atividade de doença; MMCD: Medicamento modificador de curso da doença; CCEB: Critério de Classificação Econômica Brasil.

Fonte: A autora, 2018.

Apresentamos, abaixo, os achados para cada uma das variáveis do modelo:

- a) atividade de doença: tendo como referência alta atividade de doença, cada mudança de categoria em direção à remissão da AR apresentou coeficiente negativo e incremental, indicando redução da incapacidade;
- b) dor articular: coeficiente positivo com piora da capacidade funcional a cada mudança de categoria, i.e., piora da dor;
- c) tempo de doença: a categoria com 7 a 13 anos de AR apresentou efeito negativo sobre a incapacidade, indicando que estes pacientes teriam escores mais baixos de HAQ-DI. No entanto, as demais categorias apresentaram efeito

positivo e incremental sobre a incapacidade, indicando que pacientes com mais tempo de AR apresentariam pior capacidade;

d) uso prévio de MMCD biológico: coeficiente positivo indicando maior incapacidade nestes pacientes;

e) status socioeconômico: comparada às classes A e B (melhor status), a classe C1 teve melhor capacidade funcional, enquanto os pacientes da classe C2 e abaixo apresentaram efeito positivo incremental, i.e., pior capacidade naqueles com status mais baixo;

f) sexo masculino: com as mulheres na categoria de referência, ser homem foi indicativo de melhor capacidade funcional.

Testamos também a modificação de efeito pela interação entre atividade e tempo de doença, mantendo esta última variável contínua. Este modelo (resultados na Tabela 6), quando confrontado ao modelo de trabalho acima analisado, não apresentou melhor ajuste (AIC 3632 vs. 3673). Ademais, os termos de interação, apesar de estatisticamente significativos, apresentaram magnitude de efeito de apenas 0,0008. Calculamos, ainda, o R^2 ajustado para ambos os modelos para verificar se houve aumento da capacidade explicativa do modelo com o termo de interação (Equação 2) quando comparado ao obtido com o processo *stepwise* (Equação 3). O resultado desta estatística (R^2 ajustado) nos indica o quanto as variáveis presentes no modelo explicam a variação da capacidade funcional em nossa coorte.

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo nulo}) = 0,3938 + 0,1736 = 0,5674 \quad (2)$$

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo final}) = 0,2095 + 0,1485 = 0,358$$

$$R^2 = (0,5674 - 0,358) \div 0,5674 = 0,3691$$

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo nulo}) = 0,3938 + 0,1736 = 0,5674 \quad (3)$$

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo final}) = 0,2089 + 0,1493 = 0,3582$$

$$R^2 = (0,5674 - 0,3582) \div 0,5674 = 0,3687$$

Considerando que a diferença mínima clinicamente significativa relatada na literatura para os escores do HAQ-DI varia entre 0,15 e 0,50,^{107,108} que não houve melhora do ajuste do modelo quando avaliamos o AIC e que o aumento da capacidade explicativa foi mínimo (apenas 0,0004), optamos por seguir utilizando o modelo obtido pelo processo *stepwise* em nossas análises.

Tabela 6 – Regressão linear de efeitos mistos com interação entre atividade e tempo de doença

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor	Intervalo de confiança
Intercepto	0,907	0,073	<0,001	0,765; 1,049
CDAI - atividade elevada	REFERÊNCIA			
CDAI - atividade moderada	-0,375	0,062	<0,001	-0,496; -0,255
CDAI - baixa atividade	-0,543	0,064	<0,001	-0,669; -0,418
CDAI - remissão	-0,722	0,076	<0,001	-0,871; -0,574
Tempo de doença	0,000	0,000	<1	-0,000; 0,001
Dor articular <20	REFERÊNCIA			
Dor articular entre ≥20 e <40	0,122	0,032	<0,001	0,059; 0,185
Dor articular entre ≥40 e <60	0,269	0,037	<0,001	0,196; 0,343
Dor articular ≥60	0,502	0,039	<0,001	0,427; 0,579
Uso prévio de MMCD biológico – não	REFERÊNCIA			
Uso prévio de MMCD biológico – sim	0,172	0,038	<0,001	0,097; 0,247
CCEB classe A-B1-B2	REFERÊNCIA			
CCEB classe C1	-0,056	0,046		-0,148; 0,033
CCEB classe C2	0,119	0,046	<0,01	0,029; 0,209
CCEB classe D-E	0,172	0,053	<0,01	0,068; 0,275
Sexo feminino	REFERÊNCIA			
Sexo masculino	-0,149	0,054	<0,01	-0,254; -0,044
CDAI – ativ. elevada * tempo de doença	REFERÊNCIA			
CDAI – ativ. moderada * tempo de doença	0,0008	0,0002	<0,01	0,000; 0,001
CDAI – baixa ativ. * tempo de doença	0,0008	0,0002	<0,01	0,000; 0,001
CDAI – remissão * tempo de doença	0,0008	0,0003	<0,05	0,000; 0,002

Fonte: A autora, 2019.

Testamos também um modelo incluindo a variável ‘região’ que contém os centros de saúde agrupados em quatro categorias (resultados na Tabela 7). Mais uma vez, este modelo não apresentou melhor ajuste do que o obtido via processo *stepwise* (AIC 3632 vs. 3634). Avaliamos novamente o R² ajustado (Equação 4) que mostrou discreto aumento (0,0056) da capacidade explicativa frente ao modelo *stepwise*.

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo nulo}) = 0,3938 + 0,1736 = 0,5674 \quad (4)$$

$$(\text{Variância} + \text{resíduo do modelo final}) = 0,2059 + 0,1491 = 0,355$$

$$R^2 = (0,5674 - 0,355) \div 0,5674 = 0,3743$$

Tabela 7 – Regressão linear de efeitos mistos incluindo unidades de saúde agrupadas por região

Variável	Coefficiente	Erro-padrão	p-valor	Intervalo de confiança
Intercepto	1,004	0,071	<0,001	0,865; 1,143
CDAI - atividade elevada	REFERÊNCIA			
CDAI - atividade moderada	-0,229	0,035	<0,001	-0,298; -0,161
CDAI - baixa atividade	-0,392	0,037	<0,001	-0,467; -0,319
CDAI - remissão	-0,566	0,047	<0,001	-0,660; -0,475
Dor articular <20	REFERÊNCIA			
Dor articular entre ≥ 20 e <40	0,124	0,032	<0,001	0,061; 0,188
Dor articular entre ≥ 40 e <60	0,269	0,037	<0,001	0,196; 0,343
Dor articular ≥ 60	0,504	0,039	<0,001	0,428; 0,581
Tempo de sintomas <7 anos	REFERÊNCIA			
Tempo de sintomas entre ≥ 7 e <13 anos	-0,087	0,048	<0,1	-0,181; 0,006
Tempo de sintomas entre ≥ 13 e <20 anos	-0,014	0,049	>1	-0,109; 0,082
Tempo de sintomas ≥ 20 anos	0,160	0,049	<0,01	0,065; 0,255
Uso prévio de MMCD biológico – não	REFERÊNCIA			
Uso prévio de MMCD biológico – sim	0,185	0,039	<0,001	0,109; 0,261
CCEB classe A-B1-B2	REFERÊNCIA			
CCEB classe C1	-0,055	0,046	>1	-0,145; 0,034
CCEB classe C2	0,113	0,046	<0,05	0,023; 0,202
CCEB classe D-E	0,177	0,053	<0,001	0,073; 0,280
Sexo feminino	REFERÊNCIA			
Sexo masculino	-0,160	0,054	<0,01	-0,265; -0,056
Região Sul	REFERÊNCIA			
Região Sudeste	-0,121	0,041	<0,01	-0,200; -0,041
Região Centro-Oeste	-0,161	0,063	<0,05	-0,282; -0,039
Região Norte	-0,231	0,066	<0,001	-0,360; -0,102

Fonte: A autora, 2018.

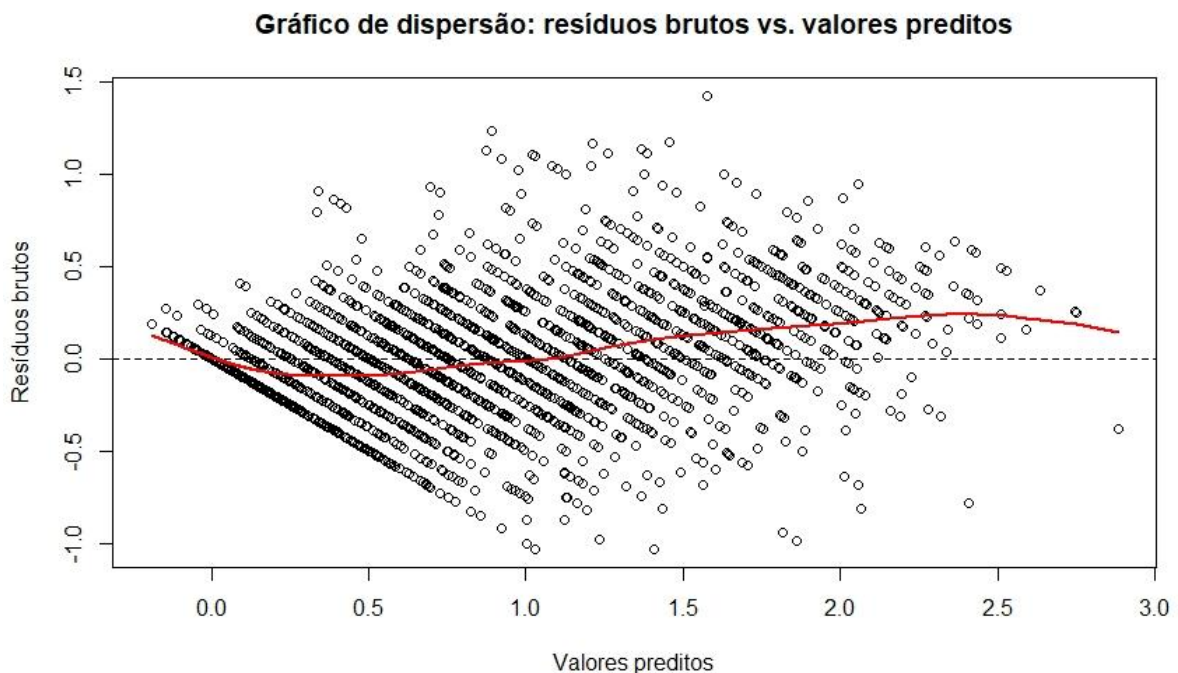
Como não houve melhora importante da capacidade explicativa ou do ajuste do modelo, ainda que a variável região tenha categorias estatisticamente significativas não consideramos que as estatísticas encontradas justifiquem a sua utilização. Por ora, vamos considerar esta uma análise exploratória, indicativa de que a avaliação dos centros de saúde de forma mais detalhada seria interessante. No entanto, como nosso cenário apresenta limitações

e a inclusão da variável não traz benefícios que a justifiquem, optamos por seguir trabalhando com o modelo obtido a partir do processo *stepwise*.

Realizamos, então, alguns procedimentos para análise de resíduos. Utilizando resíduos brutos e os valores preditos pelo modelo, fizemos um gráfico de dispersão (Figura 6). Em seguida fizemos um histograma também com os resíduos brutos, sobrepondo uma curva normal ao gráfico (Figura 7). Fizemos um gráfico quantil-quantil contrapondo os valores da amostra e os teóricos (Figura 8), e também um gráfico com a distância de Cook, sinalizando as observações mais influentes sobre as estimativas obtidas (Figura 9).

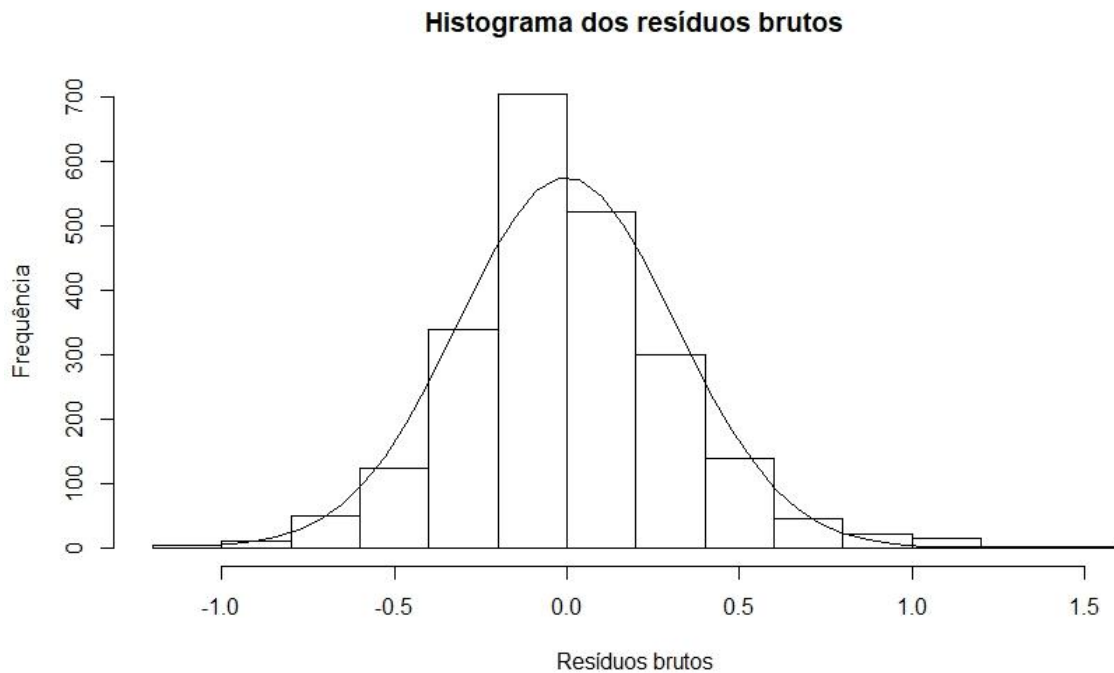
Avaliamos o ajuste de nosso modelo (Figura 6) como satisfatório, ainda que não seja perfeito. Os resíduos apresentam distribuição normal (Figura 7), ainda que existam desvios nos extremos dos quantis (Figura 8). Analisamos também os valores extremos (*outliers*) sinalizados no gráfico da distância de Cook (Figura 9), mas não encontramos nos dados razões para desconsiderá-las em nossas análises ou tratá-las de modo diferente do que foi feito até agora, sendo mantido o nosso modelo de trabalho.

Figura 6: Gráfico de dispersão dos resíduos brutos vs. valores preditos com reta tracejada na média zero e linha de tendência sobreposta



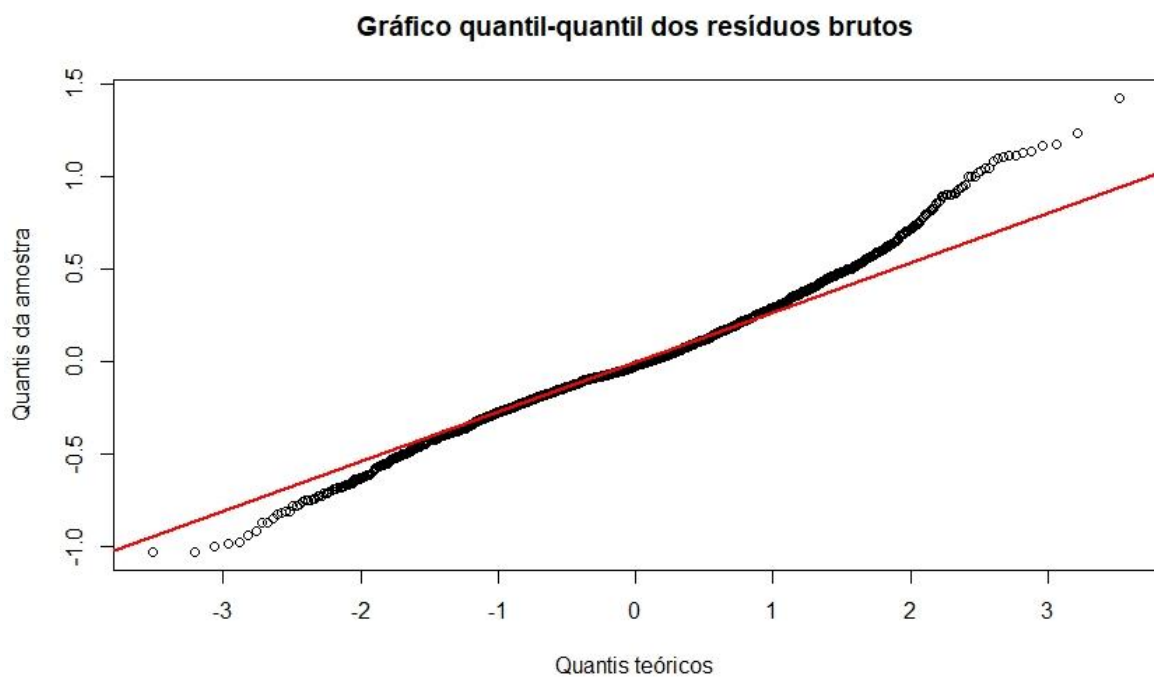
Fonte: A autora, 2018.

Figura 7: Histograma dos resíduos brutos com curva de distribuição normal sobreposta



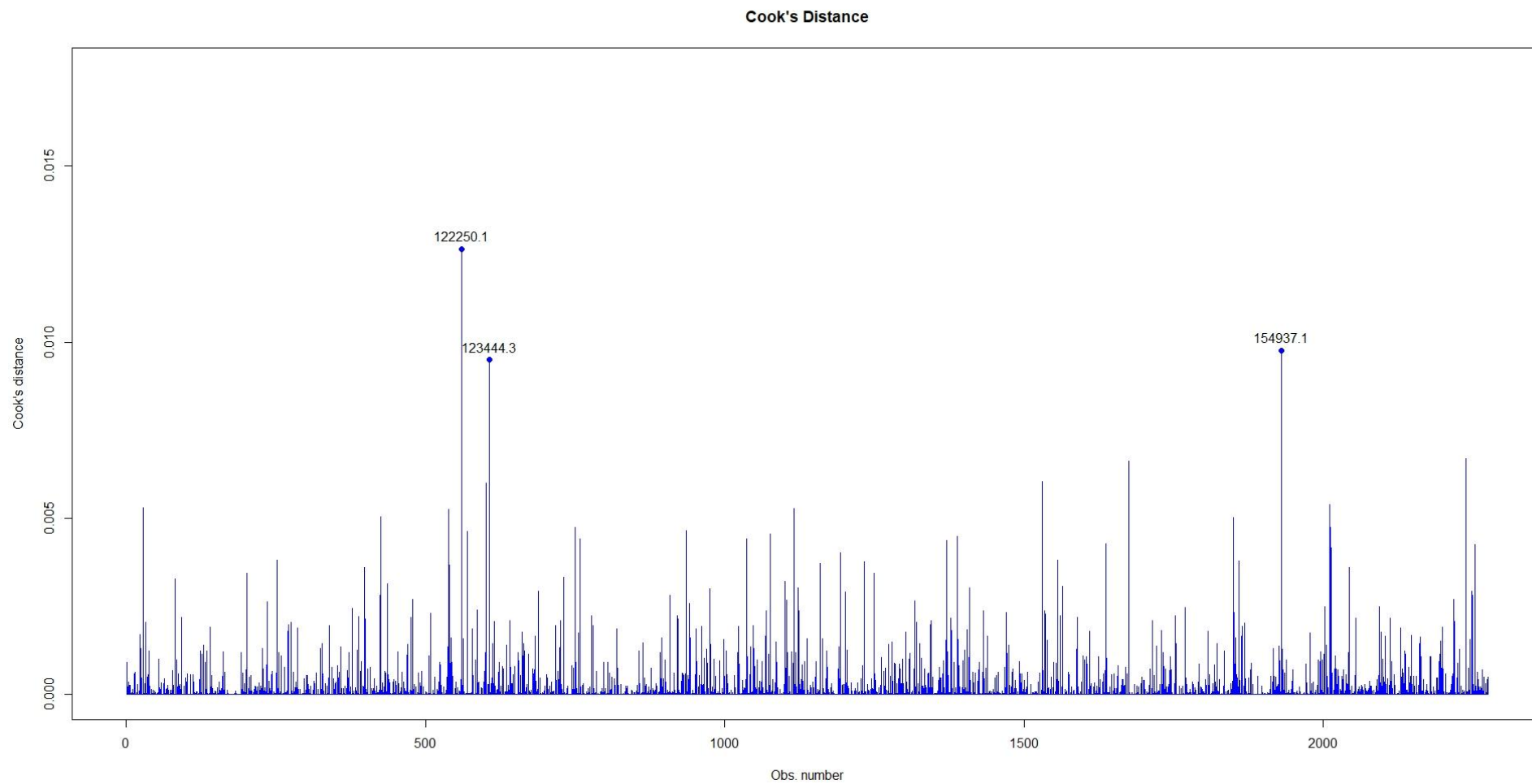
Fonte: A autora, 2018.

Figura 8: Gráfico com quantis dos resíduos da amostra e de uma distribuição normal teórica, com reta de 45° sobreposta



Fonte: A autora, 2018.

Figura 9: Gráfico da distância de Cook, identificando as observações mais influentes



Fonte: A autora, 2018.

7 DISCUSSÃO

A pergunta que originou este estudo surgiu de uma inquietação provocada pela análise descritiva dos dados coletados ainda na visita inicial do REAL. Como uma população com mediana de 13 anos de doença, a maioria com doença erosiva e AR em atividade, pode apresentar mediana de 0,750 no escore do HAQ-DI?

Nosso estranhamento foi fundamentado na observação do perfil desta coorte, que apresentou o seguinte cenário: quase 40% dos pacientes com mais de 60 anos (média de 57 anos); mais da metade sem completar o ensino médio; 77% nos três estratos socioeconômicos inferiores; mais da metade com doença erosiva e ao menos 13 anos de AR; mais de 35% em uso de MMCD biológicos; mais de 60% com sobrepeso e obesidade; em torno de 40% com atividade de doença moderada ou alta; e em torno de 50% com escores de dor maiores que 40. De acordo com o relatado pela literatura com base em estudos conduzidos nos EUA e na Europa, este conjunto de características seria condizente com pior capacidade funcional nos pacientes com AR. Então o que estaria acontecendo com nossa coorte brasileira, quais variáveis estariam impactando o escore encontrado para o HAQ-DI?

Deste raciocínio surgiu a proposta de criar um modelo preditivo do HAQ-DI, adequado à nossa realidade, para os pacientes com AR. Tendo em vista a realidade e diversidade do nosso sistema público de saúde, seria oportuno que o modelo proposto utilizasse variáveis simples, de fácil obtenção durante a rotina de uma consulta reumatológica. Ademais, ainda que não fosse nosso objetivo confirmar resultados de outros estudos, mas apresentar resultados (inéditos) obtidos em uma coorte brasileira, nossa estrutura teórica foi construída com variáveis presentes em outras análises, respeitando as características da doença. Com isso, foi possível observar se o impacto destas variáveis no Brasil foi o mesmo identificado em estudos internacionais.

De acordo com a literatura, pacientes na fase inicial da AR costumam apresentar HAQ-DI elevado devido ao processo inflamatório em curso e à dor causada pela doença, resultando em limitações funcionais.^{66,75} Com o tratamento adequado e a resposta clínica esperada (remissão da doença), a incapacidade deveria regredir por completo – exceto pelos pacientes que tiverem acumulado danos estruturais. De acordo com Wolfe⁷⁴, Aletaha⁷² e Welsing⁶⁵, a capacidade funcional medida pelo HAQ-DI apresenta uma dualidade, com o escore refletindo tanto processo (representado pela atividade de doença) quanto desfecho (dano estrutural). O primeiro componente, reversível, seria aquele passível de modificação e

controle com manejo adequado da AR. O segundo, no entanto, permaneceria como incapacidade residual mesmo após o paciente estar em remissão, já que é um dano irreversível^{34,65} representado pelas erosões ósseas e redução dos espaços articulares.³³ Assim, quanto maior o intervalo entre o início dos sintomas e o tratamento com MMCDs, e também quanto mais difícil for controlar a doença, maior o período em que o paciente pode acumular dano irreversível. Com a AR sob controle e o HAQ-DI basal de cada paciente restabelecido, a evolução da doença ao longo do tempo, associada ao processo natural de envelhecimento, seria responsável pelas limitações funcionais. Como descrito anteriormente em coortes com acompanhamento de longa duração,⁷⁴ este processo é particular a cada paciente, com variações que seguem um padrão individual, ainda que seja possível identificar uma curva média com aumento gradativo da incapacidade. O padrão de cada paciente, por sua vez, sofre influência de vários fatores sociodemográficos (sexo, idade, escolaridade) e clínicos (atividade de doença, dor, erosões, estado psicológico), identificados nos estudos já citados.

Na coorte analisada o modelo com melhor ajuste apresentou resultados (Tabela 5) em concordância com achados de outros estudos. Nas variáveis dor articular e atividade de doença identificamos piora da capacidade funcional a cada mudança de nível dentro das categorias. Assim, um incremento na dor ou na atividade correspondeu à maior incapacidade. Em duas outras variáveis, no entanto, identificamos uma mudança na direção do efeito, criando uma curva em formato de J. Em tempo de doença, passar da categoria de referência ‘7 anos’ para a ‘7-13 anos’ melhora a incapacidade. A partir deste ponto, cada mudança de categoria piora a incapacidade. Esta variação está de acordo com a curva média reportada na literatura, com maior incapacidade no início da doença, redução com o início da resposta ao tratamento e aumento progressivo ao longo do tempo – este último impactado, ainda, pelo aumento da idade.^{46,48,62,63,74,75,78} Uma curva semelhante pôde ser identificada na variável status socioeconômico, apesar do raciocínio explicativo distinto. As classes A-B (referência) geralmente concentram indivíduos com melhor poder aquisitivo, mais escolaridade e, conseqüentemente, menos trabalhadores braçais. Estas características, apesar de associadas a escores mais baixos do HAQ-DI na literatura, também implicam em uma percepção de incapacidade distinta da encontrada em outros estratos socioeconômicos.¹⁰⁹ Esta peculiaridade, nos mostram os achados, definiu um patamar alto de HAQ-DI como referência. A primeira modificação, assim, acontece quando há a passagem desta categoria para a da classe para C1, transição que indica melhora na incapacidade funcional. Seguindo o raciocínio do ponto de partida elevado, a mudança para a classe C1 não apresentaria uma melhora da capacidade, e sim ajustaria o valor basal alto decorrente de características não

necessariamente clínicas das classes A-B.¹⁰⁹ A partir deste ponto, então, veríamos piora da capacidade funcional a cada mudança de categoria em direção às classes mais desfavorecidas – achado em concordância com o reportado na literatura.^{62,63,69} Por fim, identificamos maior incapacidade nas pacientes do sexo feminino e também em pacientes que fizeram uso prévio de MMCD biológico nesta coorte.

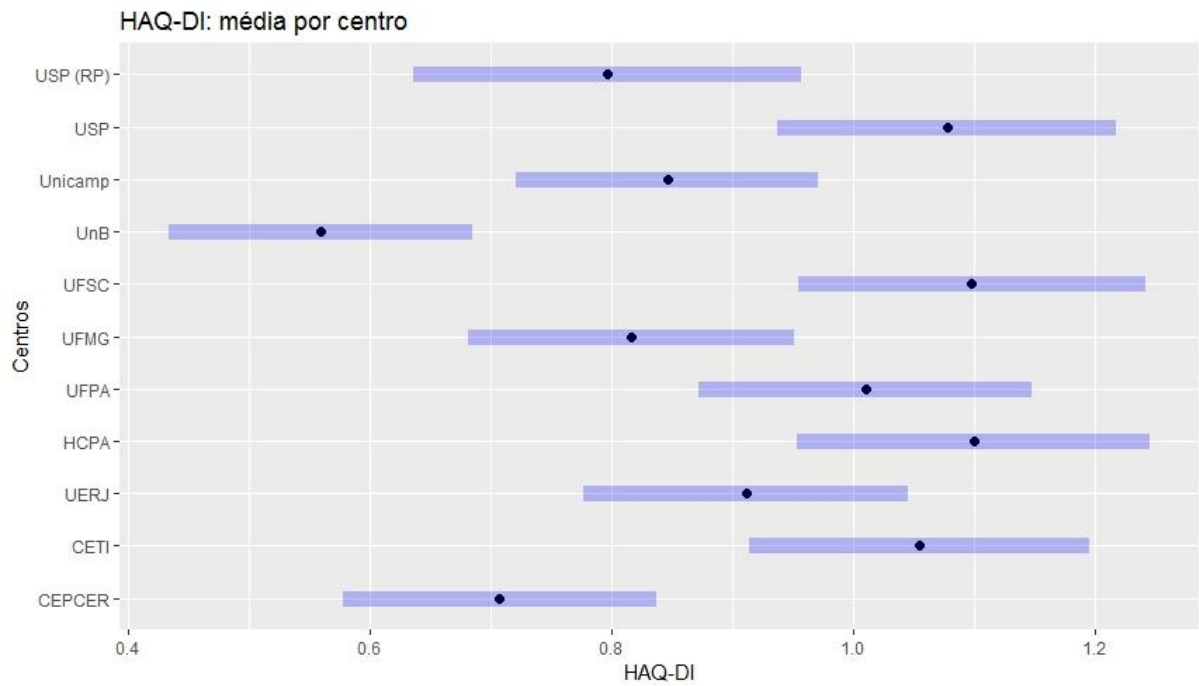
Apesar de o IMC e uso atual de MMCD biológico não terem permanecido no modelo final, a ausência de erosão causou maior surpresa, já que ao menos teoricamente CDAI e dano radiográfico seriam variáveis com forte capacidade preditiva e impacto sobre a incapacidade funcional na AR estabelecida. Este achado nos remete à (já mencionada) dualidade do HAQ-DI enquanto medida de processo e desfecho – ou de componente reversível e irreversível. Afinal, qual destes está sendo aferido nesta análise? Devido ao tempo de doença nesta coorte ser alto, esperar-se-ia que doença erosiva, forte preditor em AR estabelecida, permanecesse no modelo final de forma significativa. No entanto, dor e atividade de doença, ambos componentes reversíveis da incapacidade, permaneceram e com significância estatística em todas as categorias.

Diante do resultado das análises e dos relatos encontrados na revisão de literatura levantamos algumas hipóteses. Uma delas, presente no trabalho de Roma e col.⁷⁹, diz respeito à heterogeneidade do processo de envelhecimento, algo dependente do contexto sociocultural e da adaptabilidade (econômica, física e psicológica) individual. Os autores argumentam que há confusão entre o conceito de envelhecimento normal e o patológico, o que faria com que sintomas e queixas relacionados à AR fossem avaliados como parte natural do envelhecimento. A questão da adaptabilidade dos pacientes também foi discutida por Wolfe⁷⁴ que argumentou que uma das características do HAQ-DI é ser influenciado pelo ajuste do indivíduo às limitações funcionais. Com o passar do tempo, o paciente faria uma reavaliação de sua incapacidade, o que poderia explicar os escores de HAQ-DI encontrados em nossa coorte. Isto nos remete ao modelo proposto por Aletaha^{34,72,110}, em que o HAQ-DI mediria componentes reversíveis e irreversíveis da incapacidade em momentos distintos da AR. Avaliando os dados de nossa coorte e com base na lógica de que, quanto maior o tempo de doença, mais incapacidade irreversível o paciente acumula, seria razoável esperar que doença erosiva estivesse no modelo final – em vez de dor e atividade de doença, variáveis mais associadas ao componente reversível. Como o CDAI foi a primeira variável em nosso modelo de trabalho, uma possibilidade é a de que a incapacidade relacionada à atividade de doença e, conseqüentemente à dor, tenha maior impacto na população analisada. Neste cenário, melhor controle da doença traria benefícios aos pacientes, com a possibilidade de recuperar ao menos

parte da capacidade funcional. Outra possibilidade – não excluindo a anterior – é a de que o dano estrutural acumulado seja percebido como parte do envelhecimento natural e, sendo irreversível, não restaria ao paciente alternativa que não fosse a adaptação à sua nova capacidade basal.

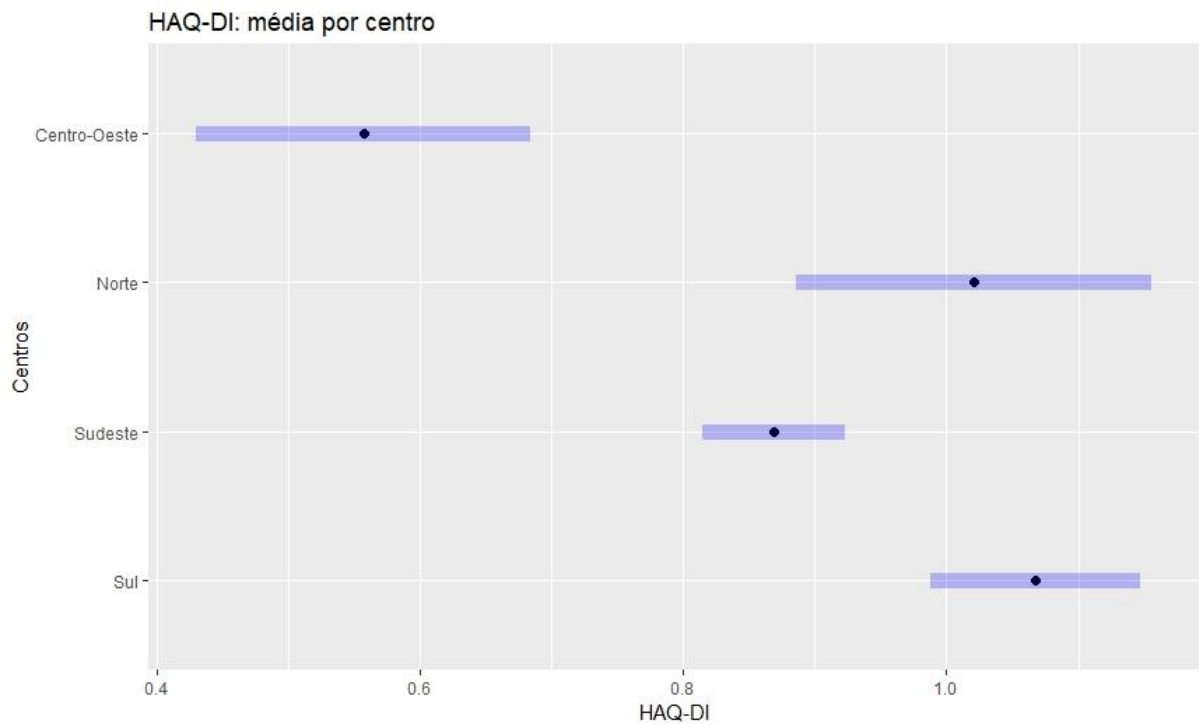
Ainda para contextualizar nossos achados é relevante mencionar algumas características desta coorte. Uma delas é a heterogeneidade no tempo de doença dos pacientes atendidos em diferentes centros de saúde. Temos, em um dos extremos, a Universidade de Brasília (UnB), com uma coorte de pacientes com mediana em torno de oito anos de doença. No outro extremo temos a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) com pacientes com pouco mais de 17 anos de doença. No entanto, ao avaliar o HAQ-DI, encontramos mediana de 0,375 na UnB e 0,625 na UFMG, exemplificando, com apenas dois centros, a heterogeneidade do desfecho estudado nesta coorte. Esta foi apenas uma característica perceptível dentre as diferenças que podem haver entre as populações de cada um dos centros – e uma das razões que nos fez considerar a inclusão de um terceiro nível em nossa análise, enquanto variável contextual. O número de unidades de saúde, no entanto, impediu esta abordagem, sendo esta variável avaliada da forma como foi coletada (n=11) e, posteriormente, agrupada em regiões (n=4). O número de unidades de saúde participantes em cada região é bastante discrepante, com Sul e Sudeste concentrando nove dos centros e, conseqüentemente, a maior parte dos pacientes e observações. Ao verificar os gráficos com as médias marginais de todos os centros e as médias separadas por região estas diferenças tornam-se evidentes à inspeção visual. Na Figura 10 observamos que a variabilidade da capacidade funcional em cada uma das unidades de saúde foi semelhante, ainda que com escores do HAQ-DI e número de observações distintos. Isto nos mostra a heterogeneidade entre os pacientes destes centros de saúde, mas pode nos indicar que as diferenças seriam explicadas por características de cada uma destas amostras – sendo o tempo de doença, por exemplo, apenas uma delas. Já ao observar a Figura 11 encontramos variabilidade bastante diferente entre as regiões. Isto pode ser devido a termos agrupado centros com características distintas, ainda que dentro de uma mesma região; e também ao número de observações disponíveis, o que fez com que o Sudeste tenha apresentado a menor variabilidade dentre as regiões.

Figura 10 – Gráfico de médias marginais da capacidade funcional por unidade de saúde



Fonte: A autora, 2018.

Figura 11 – Gráfico de médias marginais da capacidade funcional por regiões do Brasil



Fonte: A autora, 2019.

Também se destacou o percentual elevado (35%) de pacientes em uso de MMCDb, algo incomum no sistema público brasileiro devido ao custo elevado dos medicamentos. Durante o recrutamento a proporção de pacientes em uso de MMCDb acompanhada nos ambulatórios foi respeitada, mas devido aos centros de saúde incluídos nesta análise serem locais de referência para tratamento de doenças reumáticas, a coorte tem esta particularidade.

Algumas variáveis associadas à variação da capacidade funcional na literatura – tabagismo, uso de corticosteroides e intervalo de tempo até o diagnóstico de AR – foram avaliadas como potenciais exposições nas análises univariadas. Apenas o tempo até diagnóstico foi significativo nesta etapa da análise, mas ainda assim não fez parte do modelo com melhor ajuste obtido com o processo *stepwise*. Apesar disso é válido considerarmos algumas características destas exposições:

a) tabagismo: variável relacionada ao mau prognóstico da AR, associada à doença mais agressiva e de difícil controle. Apesar de não agir diretamente sobre a incapacidade funcional, impacta este desfecho via gravidade de doença, e a saúde do paciente de forma geral, pelo aumento de risco de doenças cardiovasculares, pulmonares e neoplasias, dentre outras comorbidades. Como nossa análise compreende apenas um ano de acompanhamento de pacientes com doença já estabelecida, ainda que a variável tabagismo não esteja no modelo entendemos que a erosão é uma variável capaz de fornecer informação sobre o dano estrutural acumulado pelos pacientes, enquanto o componente de maior variação seria aferido pelo CDAI (atividade de doença) e pela dor, tendo ainda o uso de MMCDb como indicador de doença de difícil controle;

b) uso de corticoesteroide: outro indicador de atividade de doença ou doença de difícil controle, já que o corticoide age como potencializador de tratamento associado ao uso dos MMCD. Apesar de também ausente do modelo final, a presença de outras variáveis capazes de explicar dano estrutural e atividade de doença no momento das consultas provê ao menos alguma informação a respeito da gravidade de doença que seria obtida com a inclusão desta variável;

c) intervalo até diagnóstico: também ausente do modelo final, o tempo transcorrido até o diagnóstico e tratamento da AR é um indicador de possível dano estrutural sofrido pelo paciente, já que quanto maior este período mais

tempo a doença esteve em atividade e sem tratamento. No entanto, este componente estrutural da incapacidade, como expomos acima, poderia ser aferido em nossa coorte pela identificação de erosões comprovadas radiograficamente. Esta aferição, apesar de limitada por não termos avaliado a redução do espaço articular nos pacientes do REAL, apresenta mais robustez do que o tempo até diagnóstico – mais vulnerável a inconsistências por depender de registros adequados à época da confirmação da AR.

É oportuno, também, abordar o porquê de não termos utilizado algumas variáveis associadas à alteração do HAQ-DI ao longo do tempo. Optamos por construir um modelo preditivo composto por variáveis de obtenção simples e que fazem parte da maior parte das consultas de rotina dos ambulatórios de reumatologia. Diferentes fontes encontradas na revisão de literatura identificaram um grande número de exposições relacionadas à evolução da incapacidade funcional, o que trouxe o desafio de definir quais delas testar em nosso modelo. Feita esta definição, algumas variáveis significativas em outros estudos não foram contempladas em nossa análise. São elas:

a) fator reumatoide: outro marcador de mau prognóstico, não utilizado pelos mesmos motivos acima listados;

b) anti-CCP: exame solicitado para apenas metade da população do estudo. Não foi utilizado porque poderia introduzir algum viés, já que pacientes com resultado positivo têm, potencialmente, doença mais agressiva e o exame seria solicitado a pacientes que apresentassem evolução condizente com mau prognóstico;

c) uso de MMCDs: 90% dos pacientes incluídos nesta análise faziam uso de ao menos um MMCD sintético, além de já apresentarem doença estabelecida. Nos questionamos sobre a inclusão desta variável na análise, já que o uso de MMCD biológico seria um diferencial na evolução da AR para os pacientes, uma vez que no sistema público de saúde brasileiro é necessária falha a dois medicamentos sintéticos para que o fornecimento de um MMCD biológico seja autorizado de acordo com o PCDT;

d) depressão: não foi utilizado um instrumento validado para avaliar este transtorno mental nos pacientes da coorte, havia apenas uma pergunta com quatro opções de resposta. Como a participação do paciente no estudo se deu após doença estabelecida, não seria possível aferir com precisão se o paciente já apresentava depressão antes dos sintomas da AR ou se o transtorno mental seria consequência de viver com a AR e seu impacto sobre a saúde física do indivíduo. Ademais, após avaliação descritiva dos dados disponíveis, verificamos que a variável apresentava resultados inconsistentes com os do componente mental de questionários de qualidade de vida aplicados, o que motivou sua não inclusão no modelo aqui utilizado. Estes questionários não foram utilizados, por sua vez, devido a serem parte de trabalhos sendo desenvolvidos por outros centros de saúde;

e) situação no mercado de trabalho: novamente por termos pacientes com mediana superior a dez anos de doença, i.e., AR já estabelecida, avaliar se a situação laboral influenciou a incapacidade funcional ou se a capacidade funcional impactou na situação laboral do paciente torna-se complicado, uma vez que aferir causalidade desta forma não é adequado. Isto ocasionou a não utilização da variável;

f) VHS/PCR: ambos os marcadores laboratoriais de atividade inflamatória apresentaram percentual significativo de dados faltantes em todas os momentos de coleta de dados, uma vez que o protocolo do estudo REAL não estabelecia a realização de exames como parte da consulta. Assim, caso o paciente não tivesse, no momento da consulta, estas provas inflamatórias realizadas, os dados não seriam registrados. Foram respeitadas a dinâmica de cada unidade de saúde e também o cenário local – que, em alguns casos, significou indisponibilidade destes exames nos laboratórios locais. Como ambos os marcadores fazem parte de ICADs e tínhamos disponível um que prescinde de resultados laboratoriais (CDAI) e tem uso indicado pelo ACR, optamos por obter informações sobre a atividade de doença com este ICAD;

g) saúde geral: é um dos componentes do ICAD utilizado (CDAI) para avaliar atividade de doença;

h) fibromialgia: reportada em 9,7% da amostra (n=108), esta variável foi coletada na consulta de linha de base, mas de forma binária (presente ou ausente) e sem definição dos critérios diagnósticos utilizados. Esta é uma doença reumática com quadro clínico diverso que, mesmo com critérios classificatórios existentes,¹¹¹ tem diagnóstico dependente de julgamento clínico, adicionando um componente subjetivo por parte do profissional de saúde.¹¹² Portanto, da forma como foi coletada, consideramos esta variável frágil para incluir como exposição em nossa análise. Apesar disso, por esta ser uma das doenças reumáticas mais prevalentes (estimativas brasileiras chegam a 35%),²⁹ atingindo em especial em mulheres entre a terceira e a quarta décadas de vida, a fibromialgia pode ter sido contemplada em nossa análise, sendo parcialmente representada pela variável dor.

Por fim, revisitamos nossa inquietação inicial: como uma população como a nossa pode apresentar mediana de 0,750 no escore do HAQ-DI, um valor inesperadamente baixo? Este questionamento, como já mencionado, surgiu de uma observação dos dados coletados no estudo REAL, o qual, no entanto, não foi realizado para avaliar especificamente características referentes à capacidade funcional dos pacientes com AR. Nossas análises foram realizadas sem o objetivo de buscar confirmação dos achados de outros países, mas para entender melhor a variação da capacidade funcional em nossa coorte, atendida em diferentes regiões do Brasil e construir um modelo preditivo nacional. Estes objetivos foram alcançados, utilizando variáveis de simples obtenção em consultas de rotina, e nossos achados, dentro da realidade brasileira, foram concordantes com a literatura revisada. Foi interessante identificar, ainda, que variáveis mais associadas ao componente reversível da incapacidade permaneceram em nosso modelo. Isto levanta a possibilidade de recuperação, ainda que parcial, da capacidade funcional destes pacientes, com melhor controle da AR. Quanto à inquietação a respeito dos escores, nossas hipóteses sobre a adaptabilidade do paciente e sobre a compreensão das limitações como parte do envelhecimento normal encontram esteio em trabalhos já publicados.^{74,79} No entanto, sendo hipóteses, faz-se necessário testá-las adequadamente, com estudos desenvolvidos especificamente para esta finalidade. Esperamos que, ao fazê-lo, os próximos pesquisadores vejam este trabalho como um primeiro passo em direção ao melhor entendimento da capacidade funcional nos pacientes com AR no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresenta dois aspectos positivos que merecem destaque: (i) é o primeiro estudo de abrangência nacional envolvendo pacientes de 11 centros de saúde de diversas áreas do Brasil; (ii) apresenta um desenho longitudinal. Como a AR é uma doença tratada por especialistas fora de unidades básicas de saúde, o retrato construído com o REAL nos mostra quem são os pacientes atendidos nos centros de referência para tratamento de doenças reumáticas pelo SUS nas cidades participantes. A ausência de um sistema informatizado integrado com dados básicos destes pacientes impede – ou ao menos dificulta – a realização de trabalhos abrangentes no país, cujas dimensões e peculiaridades têm sido abordadas de forma segmentada nos estudos previamente desenvolvidos.

Devido à incapacidade funcional medida pelo HAQ-DI ter os componentes reversível e irreversível, seria elucidativo não somente acompanhar pacientes por um período mais longo, mas também em momentos distintos da doença, e.g. com AR inicial e AR estabelecida. Poderíamos avaliar a capacidade funcional do paciente com AR inicial na linha de base, ao iniciar o tratamento com os MMCD, e acompanhar sua evolução, que pode ter características bastante específicas nesta fase da doença. Apesar de já existirem estudos com esta população no Brasil,^{78,82,83} há de se considerar que em nosso sistema público de saúde o acesso ao reumatologista pode demorar, ocasionando a perda da janela de oportunidade para tratamento da AR inicial (hoje definida como até 12 meses após o início dos sintomas). Isso permite o avanço da doença e onera o paciente de forma potencialmente irreversível, devido à perda da janela de oportunidade importante para o tratamento. Como a população aqui analisada apresenta AR estabelecida (mediana de 13 anos de doença), nosso período de acompanhamento permitiu observar mais a variação atribuída ao componente flutuante e reversível da capacidade funcional do que o acúmulo progressivo de dano estrutural. Para avaliar melhor o efeito cumulativo do tempo de doença seria importante acompanhar os pacientes desde o início dos sintomas e por um período de tempo maior, a fim de analisar quais fatores têm maior impacto sobre a capacidade funcional desta população.

Para realizar as análises deste trabalho utilizamos as variáveis presentes no banco de dados do estudo REAL que, apesar de bastante amplo, não foi elaborado para responder a questionamentos pertinentes à capacidade funcional. Assim, algumas variáveis que seriam interessantes para nossas análises podem não ter o refinamento ou a especificidade que teriam caso a coleta tivesse objetivo semelhante ao nosso. Devido a isso não dispomos, por exemplo,

de questionários específicos para avaliar a saúde mental dos pacientes, em especial transtornos de ansiedade e depressão, mais prevalentes em pacientes com AR do que na população em geral.

Como mencionado em outras seções deste trabalho, o número de unidades de saúde não foi suficiente para realizarmos a análise multinível incluindo os centros de saúde como terceiro nível. A discrepância no número de centros participantes entre as diferentes regiões do país também impediu que o agrupamento dos centros por região fosse uma alternativa viável para além de uma análise exploratória. Assim, seria de grande valia contarmos com um número maior de unidades de saúde por região, aumentando a representatividade regional e possivelmente o número de pacientes incluídos, bem como termos mais unidades de saúde no total.

Ademais, por ser um estudo multicêntrico, com diversas equipes desenvolvendo seus projetos, houve algumas limitações quanto às variáveis disponíveis para análise, a fim de respeitar os temas sendo trabalhados por outros pesquisadores. Isto impactou, por exemplo, o uso de variáveis de tratamento, que nos permitiriam avaliar ajustes de conduta e manejo da AR, mas também o uso de questionários de qualidade de vida, como o *Short Form-12* (SF-12), que permitiria avaliar melhor a saúde mental destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Smolen, J. S., Aletaha, D. & McInnes, I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388, 2023–2038 (2016).
2. Cross, M. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 1316–1322 (2014).
3. Silman, A. J. & Pearson, J. E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 4 Suppl 3, S265-72 (2002).
4. Riise, T., Jacobsen, B. K. & Gran, J. T. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *Journal of Rheumatology* 27, 1386–1389 (2000).
5. Kvien, T. K. et al. The Prevalence and Severity of Rheumatoid Arthritis in Oslo. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 26, 412–418 (1997).
6. Aho, K., Kaipiainen-Seppänen, O., Heliovaara, M. & Klaukka, T. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis in Finland Kimmo. *Semin Arthritis Rheum* 5, 1–5 (1998).
7. Power, D., Codd, M., Ivers, L., Sant, S. & Barry, M. Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: A population based survey. *Irish Journal of Medical Science* 168, 197–200 (1999).
8. Saraux, A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Journal of Rheumatology* 26, 2622–2627 (1999).
9. Simonsson, M. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol* 28, 340-343 (1999).
10. Symmons, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 41, 793–800 (2002).
11. Lau, E. et al. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong. *Journal of Rheumatology* 20, 1133–1137 (1993).
12. Gabriel, S. E. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nord.Med.* 109, 215–217 (1994).
13. Tobón, G. J., Youinou, P. & Saraux, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *J. Autoimmun.* 35, 10–14 (2010).
14. Alamanos, Y., Voulgari, P. V. & Drosos, A. A. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin. Arthritis Rheum.* 36, 182–188 (2006).
15. Pedersen, J. K., Kjær, N. K., Svendsen, A. J. & Hørslev-Petersen, K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: Impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol. Int.* 29, 411–415 (2009).

16. Cimmino, M. A., Parisi, M., Moggiana, G., Mela, G. S. & Accardo, S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: The Chiavari study. *Ann. Rheum. Dis.* 57, 315–318 (1998).
17. Shichikawa, K. et al. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 751–756 (1999).
18. Guillemain, F. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France: 2001. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 1427–1430 (2005).
19. Gabriel, S. E., Crowson, C. S. & O’Fallon, W. M. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum.* 42, 415–420 (1999).
20. Carmona, L. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 41, 88–95 (2002).
21. Puente, A. Del, Knowler, W. C., Pettitt, D. J. & Bennett, P. H. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in pima Indians. *American Journal of Epidemiology* 129, 1170–1178 (1989).
22. Harvey, J., Lotze, M., Stevens, M. B., Lambert, G. & Jacobson, D. Rheumatoid arthritis in a Chippewa Band. I. Pilot screening study of disease prevalence. *Arthritis Rheum.* 24, 717–721 (1981).
23. Brighton, S. W., De La Harpe, A. L., Van Staden, D. J., Badenhorst, J. H. & Myers, O. L. The prevalence of rheumatoid arthritis in a rural African population. *Journal of Rheumatology* 15, 405–408 (1988).
24. Silman, A. J. et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *Journal of Rheumatology* 20, 618–622 (1993).
25. Scublinsky, D. et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Argentina: A capture-recapture study in a city of Buenos Aires Province. *J. Clin. Rheumatol.* 16, 317–321 (2010).
26. Spindler, A. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucumán, Argentina. *Journal of Rheumatology* 29, 1166–1170 (2002).
27. Reyes-Llerena, G. A. et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: A COPCORD study. *J. Clin. Rheumatol.* 15, 51–55 (2009).
28. Peláez-Ballestas, I. et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J. Rheumatol.* 38, 3–6 (2011).
29. Senna ER. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* (2004).
30. Oliver, J. E. & Silman, A. J. Why are women predisposed to autoimmune rheumatic diseases? *Arthritis Res. Ther.* 11, 1–9 (2009).

31. van Vollenhoven, R. F. Sex differences in rheumatoid arthritis: More than meets the eye... *BMC Med.* 7, 1–4 (2009).
32. Malm, K., Bergman, S., Andersson, M. & Bremander, A. Predictors of severe self-reported disability in RA in a long-term follow-up study. *Disabil. Rehabil.* 37, 686–691 (2015).
33. Aletaha, D., Funovits, J. & Smolen, J. S. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 733–739 (2011).
34. Aletaha, D., Smolen, J. & Ward, M. M. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 54, 2784–2792 (2006).
35. Pinheiro, G. da R. C. et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life, work productivity and resource utilisation: an observational, cross-sectional study in Brazil. *Clin. Exp. Rheumatol.* 31, 334–40 (2012).
36. Matcham, F., Rayner, L., Steer, S. & Hotopf, M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. (United Kingdom)* 52, 2136–2148 (2013).
37. Margaretten, M. et al. Predictors of depression in a multiethnic cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 61, 1586–1591 (2009).
38. Fiest, K. M. et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 23, 425–434 (2017).
39. Euesden, J. et al. The Relationship between Mental Health, Disease Severity, and Genetic Risk for Depression in Early Rheumatoid Arthritis. *Psychosom. Med.* 79, 638–645 (2017).
40. Van Den Hoek, J. et al. Long-term physical functioning and its association with somatic comorbidity and comorbid depression in patients with established rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *Arthritis Care Res.* 65, 1157–1165 (2013).
41. Covic, T., Adamson, B., Spencer, D. & Howe, G. A biopsychosocial model of pain and depression in rheumatoid arthritis: A 12-month longitudinal study. *Rheumatology* 42, 1287–1294 (2003).
42. Kitas, G. D. & Gabriel, S. E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: State of the art and future perspectives. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 8–14 (2011).
43. Sattar, N., McCarey, D. W., Capell, H. & McInnes, I. B. Explaining How ‘High-Grade’ Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation* 108, 2957–2963 (2003).
44. Turesson, C. & Matteson, E. L. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases. *Curr. Opin. Rheumatol.* 19, 190–196 (2007).
45. Listing, J. et al. Mortality in rheumatoid arthritis: The impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 415–421 (2015).

46. Gwinnutt, J. M. et al. Twenty-Year Outcome and Association Between Early Treatment and Mortality and Disability in an Inception Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Rheumatol.* 69, 1566–1575 (2017).
47. Gullick, N. J. & Scott, D. L. Comorbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 25, 469–483 (2011).
48. Norton, S. et al. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatol. (United Kingdom)* 52, 99–110 (2013).
49. Sokka, T. et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: Data from 32 countries in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res. Ther.* 12, 1–10 (2010).
50. Eberhardt, K., Larsson, B.-M., Nived, K. & Lindqvist, E. Work disability in rheumatoid arthritis-development over 15 years and evaluation of predictive factors over time. *J. Rheumatol.* 34, 481–487 (2007).
51. Wolfe, F., Michaud, K., Choi, H. K. & Williams, R. Household income and earnings losses among 6,396 persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 32, 1875–1883 (2005).
52. de Croon, E.M. et al. Predictive factors of work disability in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 1362–1367 (2004).
53. Wolfe, F., Michaud, K., Gefeller, O. & Choi, H. K. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 1530–1542 (2003).
54. Michaud, K., Wallenstein, G. & Wolfe, F. Treatment and nontreatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: A longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res.* 63, 366–372 (2011).
55. Firestein, G. S., Budd, R. C., Gabriel, S. E., McInnes, I. B. & O’Dell, J. R. Kelley & Firestein’s Textbook of Rheumatology. (Elsevier, Inc., 2017).
56. Verbrugge, L. M. & Jette, A. M. The disablement process. *Sm. Sci. Med.* 38, 1–14 (1994).
57. Wang, T. J. Concept analysis of functional status. *Int. J. Nurs. Stud.* 41, 457–462 (2004).
58. Katz, S. & Stroud, M. W. Functional Assessment in Geriatrics. *J. Am. Geriatr. Soc.* 37, 267–272 (1989).
59. Lawton, M. P. & Brody, E. M. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *J. Am. Med. Assoc.* 139, 474 (1949).
60. Steinbrocker, O., Traeger, C. H. & Batterman, R. C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J. Am. Med. Assoc.* 140, 659–662 (1949).
61. Fries, J.F., Spitz, P., Kraines, R.G., Holman, H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 137–145 (1980).

62. Norton, S. et al. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis: Systematic review and analysis of two inception cohorts. *Semin. Arthritis Rheum.* 44, 131–144 (2014).
63. Norton, S. et al. Trajectories of functional limitation in early rheumatoid arthritis and their association with mortality. *Rheumatol. (United Kingdom)* 52, 2016–2024 (2013).
64. Sheehan, T. J., DuBrava, S., Fifield, J., Reisine, S. & DeChello, L. Rate of change in functional limitations for patients with rheumatoid arthritis: effects of sex, age, and duration of illness. *J. Rheumatol.* 31, (2004).
65. Welsing, P. M. J., Van Gestel, A. M., Swinkels, H. L., Kiemeneij, L. A. L. M. & Van Riel, P. L. C. M. The Relationship between Disease Activity, Joint Destruction, and Functional Capacity over the Course of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 44, 2009–2017 (2001).
66. Häkkinen, A. et al. Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 64, 59–63 (2005).
67. Krishnan, E., Lingala, B., Bruce, B. & Fries, J. F. Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 213–218 (2012).
68. Plant, M. J. et al. What factors influence functional ability in patients with rheumatoid arthritis. Do they alter over time? *Rheumatology* 44, 1181–1185 (2005).
69. ERAS Study Group. Socioeconomic deprivation and rheumatoid disease: what lessons for the health service? Early Rheumatoid Arthritis Study. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 794–9 (2000).
70. Schneeberger, E. E. et al. Factors associated with disability in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 16, 215–218 (2010).
71. Nikiphorou, E. et al. Secular Changes in Clinical Features at Presentation of Rheumatoid Arthritis: Increase in Comorbidity But Improved Inflammatory States. *Arthritis Care Res.* 69, 21–27 (2017).
72. Aletaha, D. & Ward, M. M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 227–233 (2006).
73. Marques, W. V., Cruz, V. A., Rego, J. & Silva, N. A. da. Influência das comorbidades na capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol.* 56, 14–21 (2016).
74. Wolfe, F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43, 2751–2761 (2000).
75. Scott, D. L., Smith, C. & Kingsley, G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 19, 117–136 (2005).

76. Combe, B. et al. Predictive factors of 5-year health assessment questionnaire disability in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 30, 2344–2349 (2003).
77. Radner, H., Smolen, J. S. & Aletaha, D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 50, 381–388 (2011).
78. da Mota, L. M. H., Laurindo, I.M.M. & dos Santos Neto, L.L. Avaliação prospectiva da qualidade de vida em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reum.* 55, (2010).
79. Roma, I., Viani, G. A., Assis, M. R. De, Marco, P. & Barbosa, K. Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatoide. 4, 3–10 (2014).
80. de Abreu, M. M., Kowalski, S. C., Ciconelli, R. M. & Ferraz, M. B. Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatóide que participaram de projetos de pesquisa na Escola Paulista de Medicina, nos últimos 25 anos. *Rev. Bras. Reumatol.* 46, 103–109 (2006).
81. de Oliveira, L. M., Natour, J., Roizenblatt, S., Poli de Araujo, P. M. & Ferraz, M. B. Acompanhamento da capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide por três anos. *Rev Bras Reum.* 55, 62–67 (2015).
82. da Mota, L. M. H. et al. Baseline HAQ and SF-36 questionnaire scores cannot predict clinical remission, radiographic progression or the need for biological therapy in a three-year prospective study of a Brazilian early rheumatoid arthritis cohort. *Rheumatol. Int.* 32, 3937–3943 (2012).
83. da Mota, L. M. H., Laurindo, I. M. M. & Dos Santos Neto, L. L. Características demográficas e clínicas de uma coorte de pacientes com artrite reumatoide inicial. *Rev. Bras. Reumatol.* 50, 235–240 (2010).
84. Castelar-Pinheiro, G. da R. et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Adv. Rheumatol.* 58, 1–8 (2018).
85. Arnett, F. C. et al. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the Classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, (1988).
86. Aletaha, D. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569–2581 (2010).
87. Bruce, B. & Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual. Life Outcomes* 1, 1–6 (2003).
88. Bruce, B. & Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire HAQ: A review of its history, issues, progress and documentation. *J. Rheumatol.* 30, 167–178 (2003).
89. Bruce, B. & Fries, J. F. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 23, S14–18 (2005).

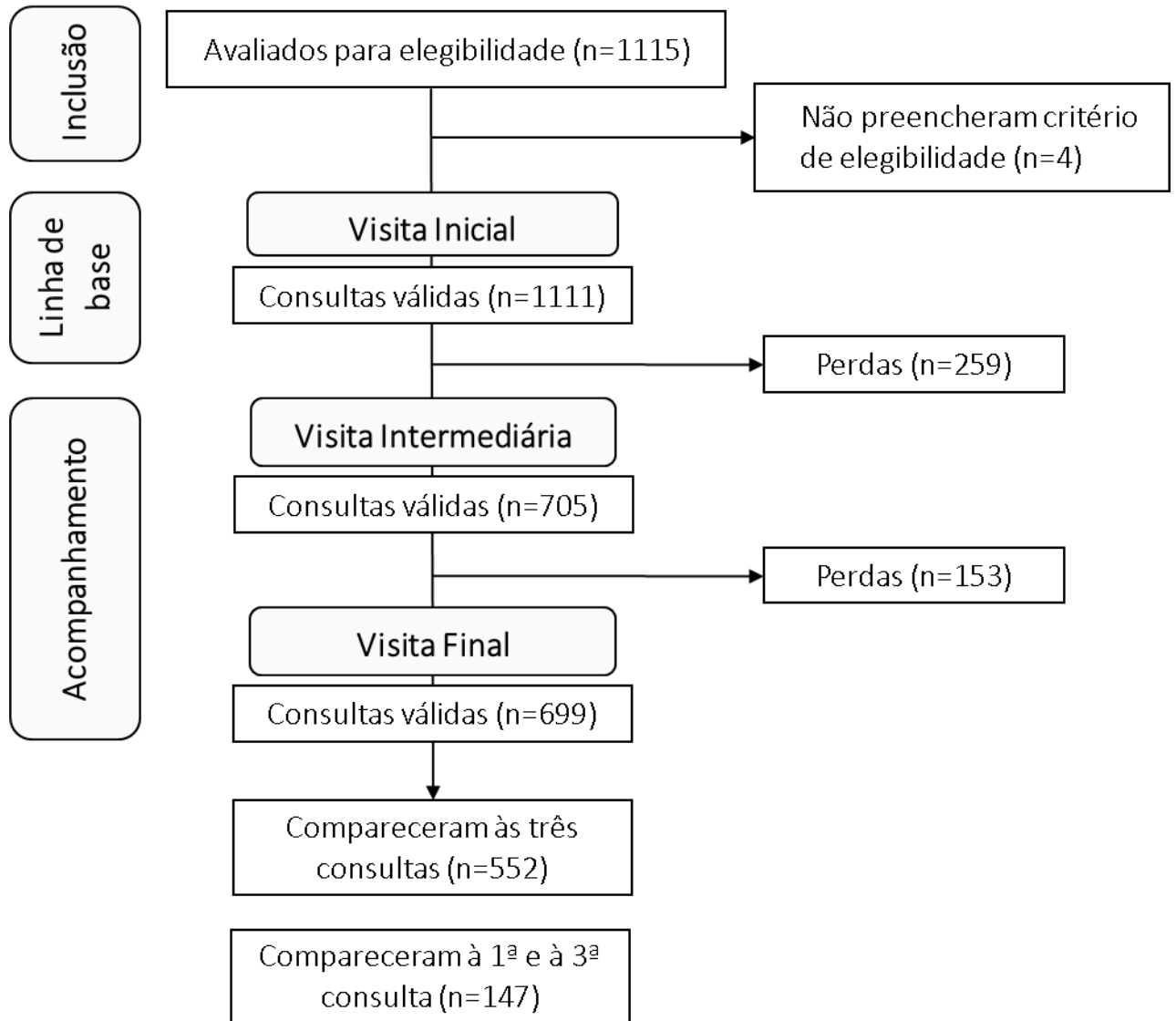
90. Van Der Heide, A. et al. Self report functional disability scores and the use of devices: Two distinct aspects of physical function in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 52, 497–502 (1993).
91. Sokka, T. et al. How Useful is the “Help from Others, Aids & Devices” in Scoring the Health Assessment Questionnaire (HAQ)? 6663 (2007).
92. Kalyoncu, U., Dougados, M., Daurès, J. P. & Gossec, L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 183–190 (2009).
93. Kilic, L., Erden, A., Bingham, C. O., Gossec, L. & Kalyoncu, U. The reporting of patient-reported outcomes in studies of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review of 250 articles. *J. Rheumatol.* 43, 1300–1305 (2016).
94. Felson, D. T. 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. *TL - 36. Arthritis Rheum.* 36 VN-r, 729–740 (1993).
95. Anderson, J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 64, 640–647 (2012).
96. Ferraz, M. B., Oliveira, L. M., Araujo, P. M. P., Atra, E. & Tugwell, P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *Journal of Rheumatology* 17, 813–817 (1990).
97. Ferraz, M. B. & Atra, E. Rheumatoid arthritis and the measurement properties of the physical ability dimension of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Clinical and experimental rheumatology* 7, 341–344 (1989).
98. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAS/SCTIE/MS no 11 de 31 de outubro de 2017 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Artrite Reumatoide. Ministério da Saúde, (2017).
99. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40, 373–383 (1987).
100. ABEP. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. 1–6 (2016).
101. Aletaha, D. et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res. Ther.* 7, R796-806 (2005).

102. Akram, D. S. et al. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ. - Tech. Rep. Ser.* (2000). doi:10.1016/S0140-6736(03)15268-3
103. Fitzmaurice, G.M., Laird, N.M., Ware, J.H. *Applied longitudinal analysis*. New York: John Wiley & Sons, Inc. (2011).
104. Gelman, A., Hill, J. *Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models*. Cambridge: Cambridge University Press. (2006).
105. Rosner, B. *Fundamentals of Biostatistics*. Massachusetts: Cengage Learning, Inc. (2010).
106. Cleveland, W.S. Robust Locally Weighted Regression and Smoothing Scatterplots. *J. Am. Stat. Assoc.* 74, 829–836 (1979).
107. Pope, J. E., Khanna, D., Norrie, D. & Ouimet, J. M. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. *J. Rheumatol.* 36, 254–259 (2009).
108. Erdogan, B. D., Leung, Y. Y., Pohl, C., Tennant, A. & Conaghan, P. G. Minimal clinically important difference as applied in rheumatology: An OMERACT Rasch working group systematic review and critique. *J. Rheumatol.* 43, 194–202 (2016).
109. Boltanski, L. *As classes sociais e o corpo*. Rio de Janeiro: Paz e Terra. (2004).
110. Aletaha, D., Strand, V., Smolen, J. S. & Ward, M. M. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: A pooled analysis of clinical trial results. *Ann. Rheum. Dis.* 67, 238–243 (2008).
111. Wolfe, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 319–329 (2016).
112. Heymann, R. E. et al. Novas diretrizes para o diagnóstico da fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* 57, 467–476 (2017).

APÊNDICE A – Lista de centros participantes e respectivas equipes/coordenadores

- a) Coordenação geral do estudo: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro (Universidade do Estado do Rio de Janeiro) e Licia Maria Henrique da Mota (Universidade de Brasília);
- b) Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Uerj: Rodrigo Balbino Chaves Amorim, Pedro Antônio Ramon Haddad - Ana Beatriz Vargas dos Santos;
- c) Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual – Iamspe (CEPCER): Nathália de Carvalho Sacilotto - Wiliam Habib Chahade;
- d) Universidade Estadual de Campinas - Unicamp: Élcio dos Santos Silva, Eduardo de Almeida Macedo, Alisson Aliel Vigano Pugliesi - Manoel Barros Bértolo;
- e) Universidade de São Paulo - USP: Karina Bonfiglioli, Henrique Carriço - Rosa Maria Rodrigues Pereira;
- f) Universidade de Brasília - UnB: Ana Paula Monteiro Gomides Reis - Cleandro Pires de Albuquerque;
- g) Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG: Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães, Adriana Maria Kakehasi, Gustavo Gomes Resende - Maria Raquel da Costa Pinto;
- h) Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto: Isabela de Araujo e Santos - Paulo Louzada Jr.;
- i) Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC: Gláucio Ricardo Werner de Castro - Ivânio Alves Pereira;
- j) Universidade Federal do Paraná – UFPR (CETI): Bruno Queiroz Zardo, Bruna Burko Rocha Chu, Rafaela Martinez Copês, Fernanda Maria Borghi - Sebastião Cezar Radominski;
- k) Universidade Federal do Pará - UFPA: José Ronaldo Carneiro - Maria de Fátima Lobato da Cunha Sauma;
- l) Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (HCPA): Mirian Farinon, Carla Forgiarini Saldanha, Anderson Lacerda, Claiton Viegas Brenol - Ricardo Machado Xavier.

APÊNDICE B – Fluxograma do estudo



APÊNDICE C – Características dos pacientes que compareceram apenas à primeira consulta
(continua):

Descrição das variáveis sociodemográficas coletadas apenas na linha de base

Sexo feminino, %	87,74
Idade, n	261
<40 anos, %	8,81
Entre ≥ 40 e <60 anos, %	54,41
≥ 60 anos, %	36,78
Raça/cor, n	261
Branco, %	55,94
Pardo, %	32,18
Negro, %	11,11
Asiático, %	0
Indígena, %	0,77
Estado civil, n	261
Casado ou morando junto, %	57,09
Solteiro, %	18,39
Divorciado ou separado, %	13,41
Viúvo, %	11,11
Situação no mercado de trabalho, n	261
Aposentado, %	44,06
Auxílio doença/Afastado pelo INSS, %	9,2
Desempregado, %	7,66
Do lar, %	17,24
Trabalha, %	21,84
Status socioeconômico (CCEB), n	260
A-B1-B2, %	20,00
C1, %	23,46
C2, %	36,92
D-E, %	19,62
Escolaridade, n	261
Ensino fundamental incompleto, %	41,00
Ensino fundamental completo e médio incompleto, %	24,14
Ensino médio completo, %	24,90
Ensino superior e pós-graduação, %	9,96

APÊNDICE C – Características dos pacientes que compareceram apenas à primeira consulta (continuação):

Descrição das variáveis clínicas:

Tabagismo, n	261	Tempo até diagnóstico, n	252
Nunca fumou, %	57,09	<1 ano, %	36,51
Uso prévio, %	31,42	Entre ≥ 1 e <5 anos, %	49,60
Uso atual, %	11,49	≥ 5 anos, %	13,89
Fator reumatoide, n	257	Índice de massa corporal, n	237
Não realizado, %	0,78	Baixo peso ou normal, %	38,39
Negativo, %	18,68	Sobrepeso, %	36,29
Positivo (alto), %	52,53	Obesidade, %	25,32
Positivo (baixo), %	28,02	CDAI, n	260
Anti-CCP, n	256	Remissão, %	15
Não realizado, %	60,55	Baixa atividade, %	33,85
Negativo, %	7,42	Moderada atividade, %	29,23
Positivo (alto), %	23,05	Elevada atividade, %	21,92
Positivo (baixo), %	8,98	Medicamentos em uso atual, n	261
Número de MMCD sintéticos previamente utilizados, n	261	Corticoesteroides, sim, %	50,57
Nenhum, %	31,8	MMCD biológico, sim, %	32,18
Um, %	27,59	MMCD sintético, n	261
Dois, %	20,69	Nenhum, %	9,2
Três ou mais, %	19,92	Ao menos um, %	62,07
Uso prévio de MMCD biológico, sim, %	21,84	Mais do que dois, %	28,74
Tempo de doença, n	261	Dor articular, n	261
<7 anos, %	24,52	<20, %	22,22
Entre ≥ 7 e <13 anos, %	18,01	Entre ≥ 20 e <40, %	19,92
Entre ≥ 13 e <20 anos, %	29,50	Entre ≥ 40 e <60, %	25,67
≥ 20 anos, %	27,97	≥ 60 , %	32,18
HAQ-DI, média (DP)	1,02 (0,76)	HAQ-DI, mediana (amplitude)	1 (0-2,875)

Legenda: Anti-CCP – Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico; MMCD – Medicamento modificador do curso da doença; CDAI – Índice Clínico de Atividade de Doença.

APÊNDICE D – Características dos pacientes que compareceram à primeira e à segunda consulta (continua):

Descrição das variáveis sociodemográficas coletadas apenas na linha de base:

Sexo feminino, %	94,12
Idade, n	153
Menor que 40 anos, %	11,76
Entre 40 e 60 anos, %	45,75
Maior que 60 anos, %	42,48
Raça/cor, n	153
Branco, %	49,67
Pardo, %	40,52
Negro, %	8,5
Asiático, %	0
Indígena, %	1,31
Estado civil, n	153
Casado ou morando junto, %	55,56
Solteiro, %	20,92
Divorciado ou separado, %	11,11
Viúvo, %	12,42
Situação no mercado de trabalho, n	153
Aposentado, %	41,18
Auxílio doença/Afastado pelo INSS, %	10,46
Desempregado, %	7,19
Do lar, %	27,45
Trabalha, %	13,72
Status socioeconômico (CCEB), n	150
A-B1-B2, %	14,66
C1, %	22
C2, %	38
D-E, %	25,33
Escolaridade, n	153
Ensino fundamental incompleto, %	53,59
Ensino fundamental completo e médio incompleto, %	19,61
Ensino médio completo, %	24,18
Ensino superior e pós-graduação, %	2,62

APÊNDICE D – Características dos pacientes que compareceram à primeira e à segunda consulta (continuação):

Descrição das variáveis clínicas:

Variáveis coletadas na visita 1		Variáveis coletadas na visita 2	
Tabagismo, n	153	Índice de massa corporal, n	144
Nunca fumou, %	64,05	Baixo peso ou normal, %	31,95
Uso prévio, %	26,8	Sobrepeso, %	38,89
Uso atual, %	9,15	Obesidade, %	29,17
Fator reumatoide, n	151		
Não realizado, %	0,66	CDAI, n	149
Negativo, %	20,53	Remissão, %	20,81
Positivo (alto), %	53,64	Baixa atividade, %	32,21
Positivo (baixo), %	25,17	Moderada atividade, %	30,2
Anti-CCP, n	151	Elevada atividade, %	16,78
Não realizado, %	64,9		
Negativo, %	6,62	Medicamentos em uso atual, n	153
Positivo (alto), %	19,87	Corticoesteroides, sim, %	41,83
Positivo (baixo), %	8,61	MMCD biológico, sim, %	36,6
Número de MMCD sintéticos previamente utilizados, n	153	MMCD sintético, n	153
Nenhum, %	22,88	Nenhum, %	10,46
Um, %	32,68	Ao menos um, %	61,44
Dois, %	25,49	Mais do que dois, %	28,11
Três ou mais, %	18,96		
Uso prévio de MMCD biológico, sim, %	22,22	Dor articular, n	150
Tempo de doença, n	152	<20, %	29,33
<7 anos, %	16,45	Entre ≥20 e <40, %	18,67
Entre ≥7 e <13 anos, %	32,89	Entre ≥40 e <60, %	14,00
Entre ≥13 e <20 anos, %	23,03	≥60, %	38,00
≥20 anos, %	27,63		
Tempo até diagnóstico, n	149	HAQ-DI, média (DP)	0,995 (0,867)
<1 ano, %	33,56	HAQ-DI, mediana (amplitude)	0,875 (0-3)
Entre ≥1 e <5 anos, %	46,31		
≥5 anos, %	20,13		

Legenda: Anti-CCP – Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; MMCD – Medicamento modificador do curso da doença; CDAI – Índice Clínico de Atividade de Doença.

APÊNDICE E – Características dos pacientes que compareceram às três consultas
(continua):

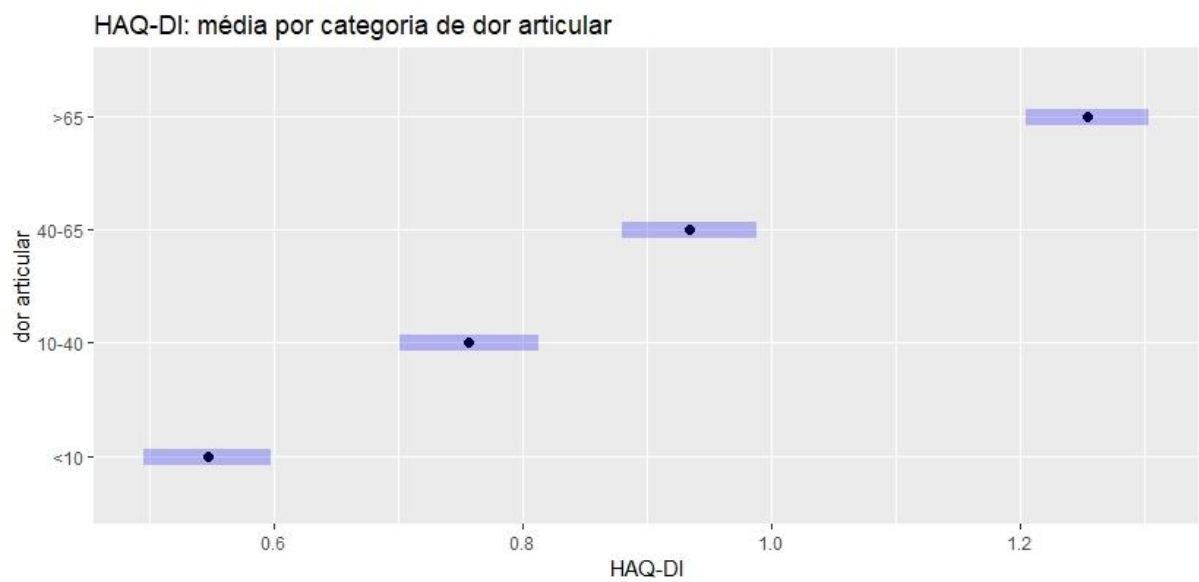
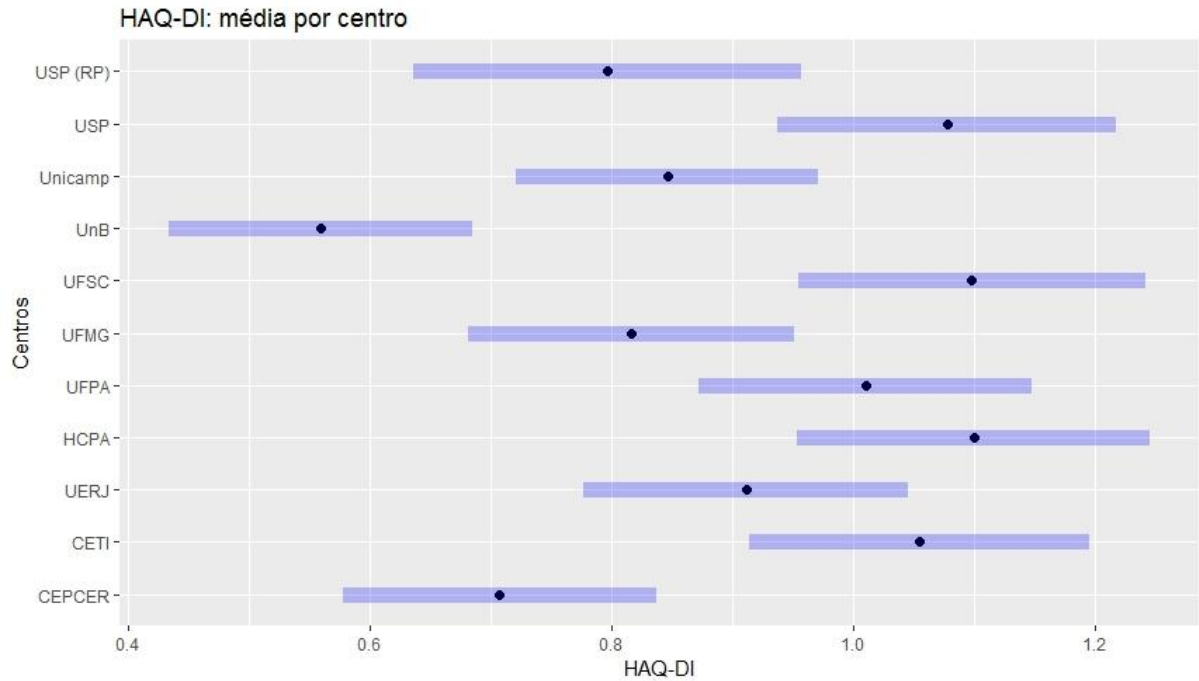
Sexo feminino, %	89,13	Tabagismo, n	552
Idade, n (na v3)	552	Nunca fumou, %	61,96
< 40 anos, %	5,98	Uso prévio, %	27,9
Entre \geq 40 e <60 anos, %	52,36	Uso atual, %	10,14
\geq 60 anos, %	41,67	Fator reumatoide, n	550
Raça/cor, n	552	Não realizado, %	0,55
Branco, %	56,88	Negativo, %	22
Pardo, %	30,62	Positivo (alto), %	57,82
Negro, %	11,23	Positivo (baixo), %	19,64
Asiático, %	1,09	Anti-CCP, n	538
Indígena, %	0,18	Não realizado, %	52,23
Estado civil, n	552	Negativo, %	11,52
Casado ou morando junto, %	60,87	Positivo (alto), %	28,62
Solteiro, %	18,12	Positivo (baixo), %	7,62
Divorciado ou separado, %	11,6	Número de MMCD sintéticos previamente utilizados, n	552
Viúvo, %	9,42	Nenhum, %	25,72
Situação no mercado de trabalho, n	551	Um, %	30,07
Aposentado, %	37,57	Dois, %	25,18
Auxílio doença/Afastado pelo INSS, %	6,9	Três ou mais, %	19,03
Desempregado, %	3,99	Uso prévio de MMCD biológico, sim, %	29,35
Do lar, %	19,6	Tempo de doença, n	552
Trabalha, %	31,95	<7 anos, %	27,36
Status socioeconômico (CCEB), n	543	Entre \geq 7 e <13 anos, %	25,36
A-B1-B2, %	27,25	Entre \geq 13 e <20 anos, %	25
C1, %	30,02	\geq 20 anos, %	22,28
C2, %	28,36	Tempo até diagnóstico, n	532
D-E, %	14,36	<1 ano, %	40,23
Escolaridade, n	552	Entre \geq 1 e <5 anos, %	44,17
Ensino fundamental incompleto, %	38,04	\geq 5 anos, %	15,6
Ensino fundamental completo e médio incompleto, %	19,02		
Ensino médio completo, %	24,28		
Ensino superior e pós-graduação, %	18,66		

APÊNDICE E – Características dos pacientes que compareceram às três consultas (continuação):

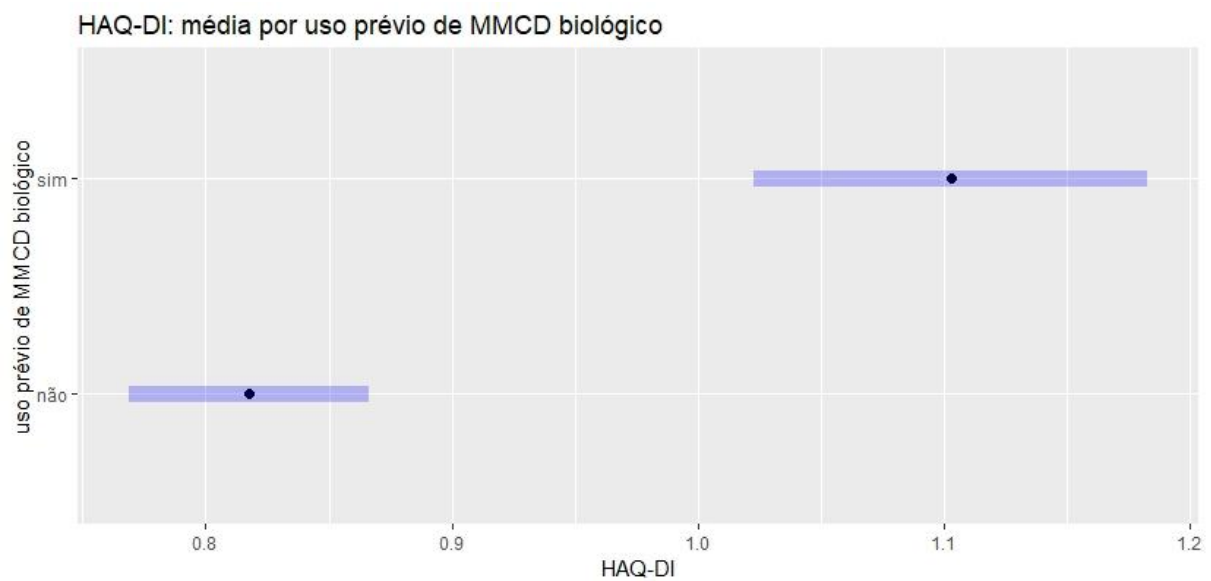
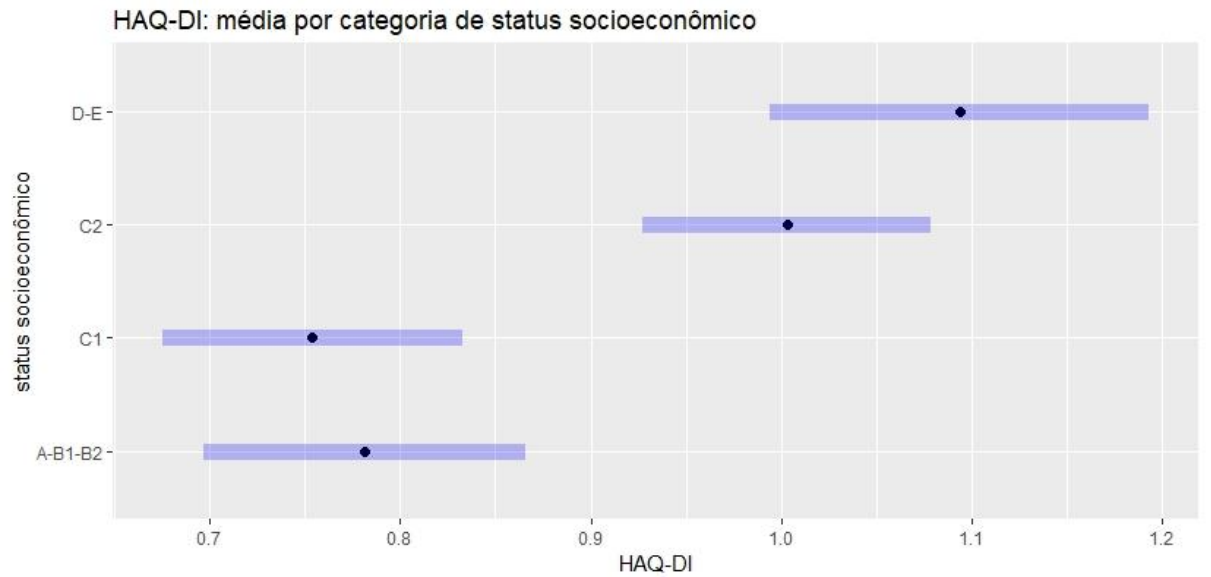
Variáveis coletadas na	visita 1	visita 2	visita 3
Índice de massa corporal, n	531	495	538
Baixo peso ou normal, %	35,97	36,57	35,5
Sobrepeso, %	34,65	33,94	36,43
Obesidade, %	29,38	29,49	28,07
CDAI, n	552	551	550
Remissão, %	23,01	29,76	26
Baixa atividade, %	33,7	34,66	40,91
Moderada atividade, %	28,26	24,5	21,82
Elevada atividade, %	15,04	11,07	11,27
Medicamentos em uso atual, n	552	551	552
Corticoesteroides, sim, %	45,29	41,92	49,82
MMCD biológico, sim, %	36,96	38,84	41,3
MMCD sintético, n	552	551	552
Nenhum, %	8,15	10,34	9,24
Ao menos um, %	67,21	66,06	69,75
Mais do que dois, %	24,63	23,6	21,01
Dor articular, n	552	552	552
<20, %	29,89	33,7	31,16
Entre ≥ 20 e < 40 , %	18,48	18,48	19,57
Entre ≥ 40 e < 60 , %	20,83	19,57	21,92
≥ 60 , %	30,8	28,26	27,36
HAQ-DI, n	552	551	552
HAQ-DI, média (DP)	0,868 (0,729)	0,790 (0,694)	0,771 (0,682)
HAQ-DI, mediana (amplitude)	0,750 (0-3)	0,625 (0-2,75)	0,625 (0-2,875)

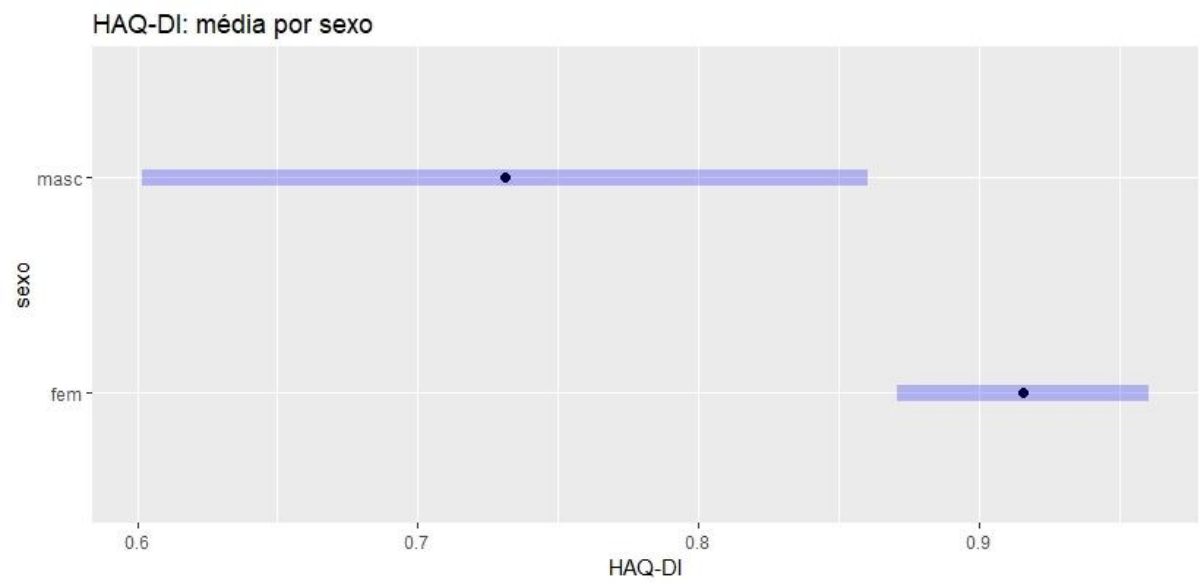
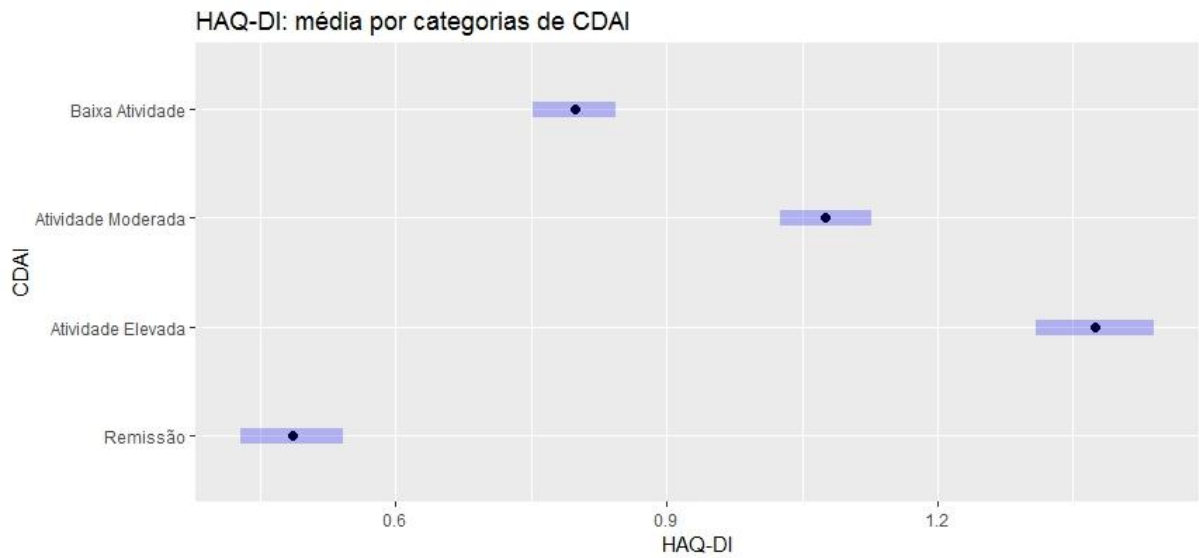
Legenda: Anti-CCP – Anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico; MMCD – Medicamento modificador do curso da doença; CDAI – Índice Clínico de Atividade de Doença.

APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) (continua):

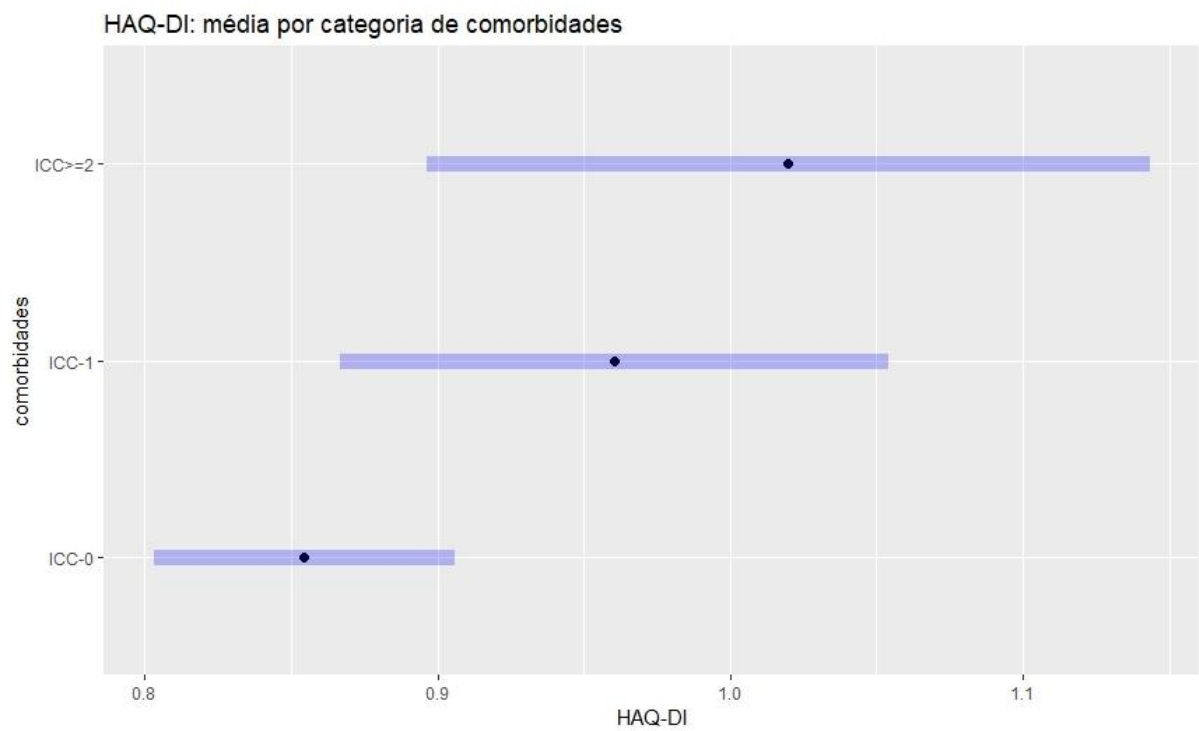
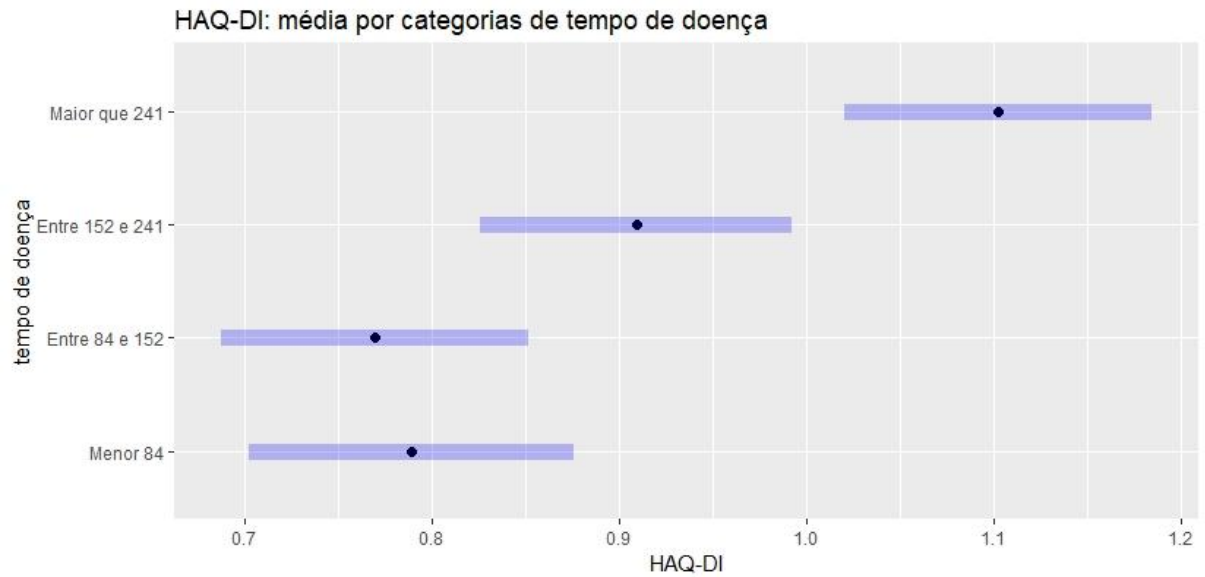


APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) (continuação):

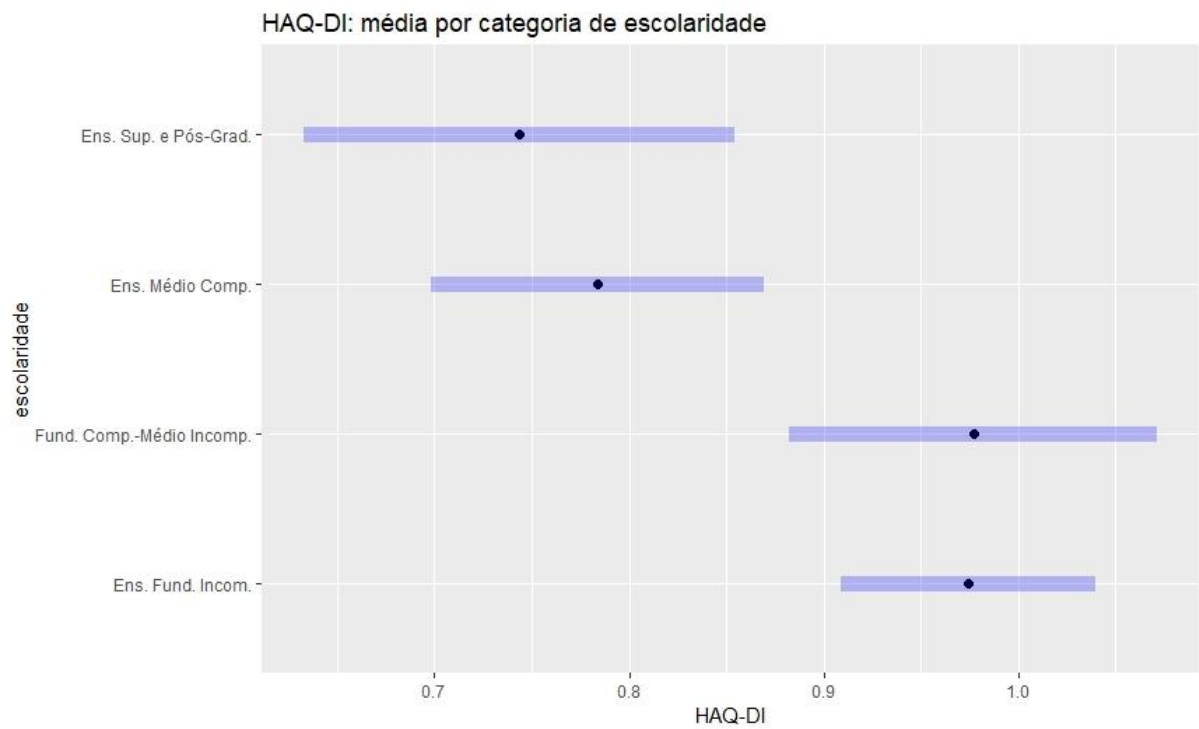
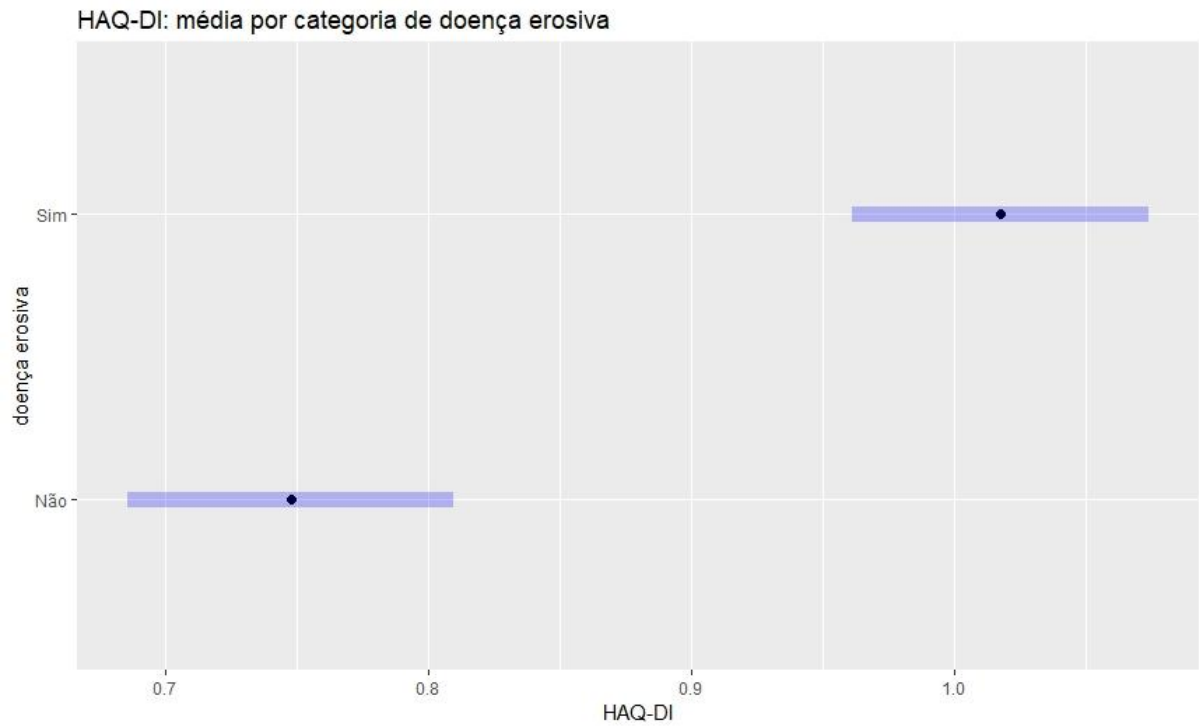


APÊNDICE E – Gráficos da análise descritiva do HAQ-DI (continuação):

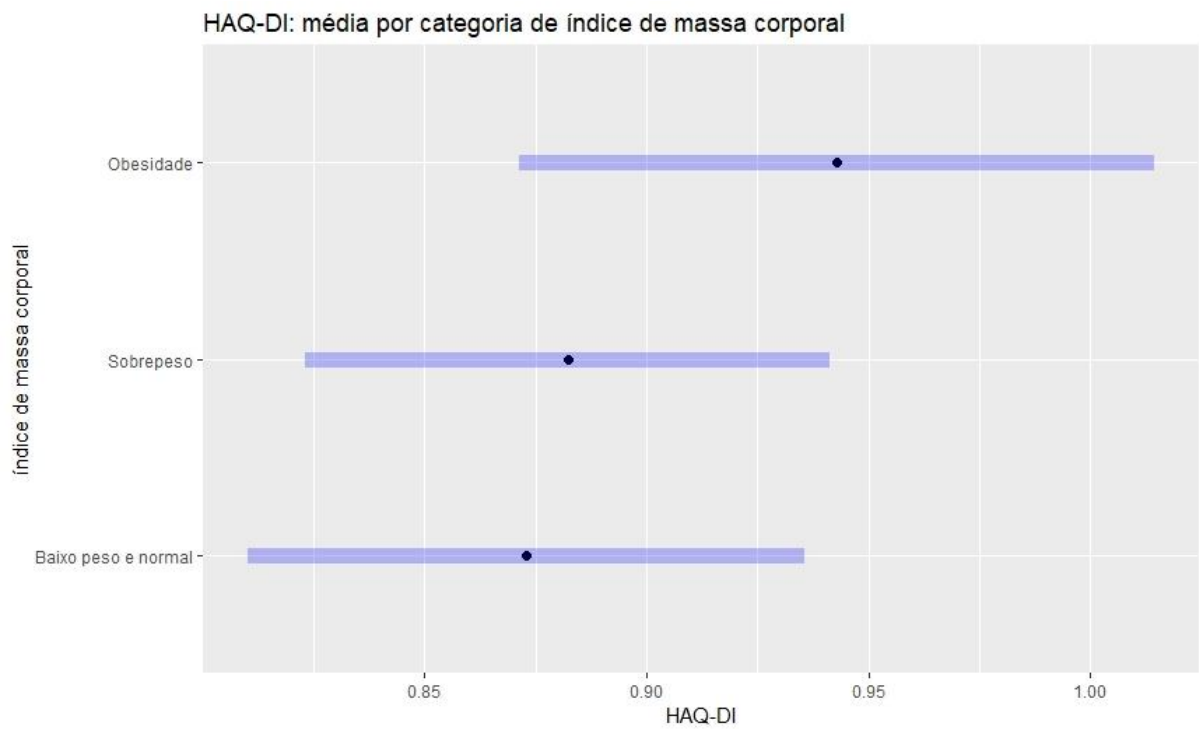
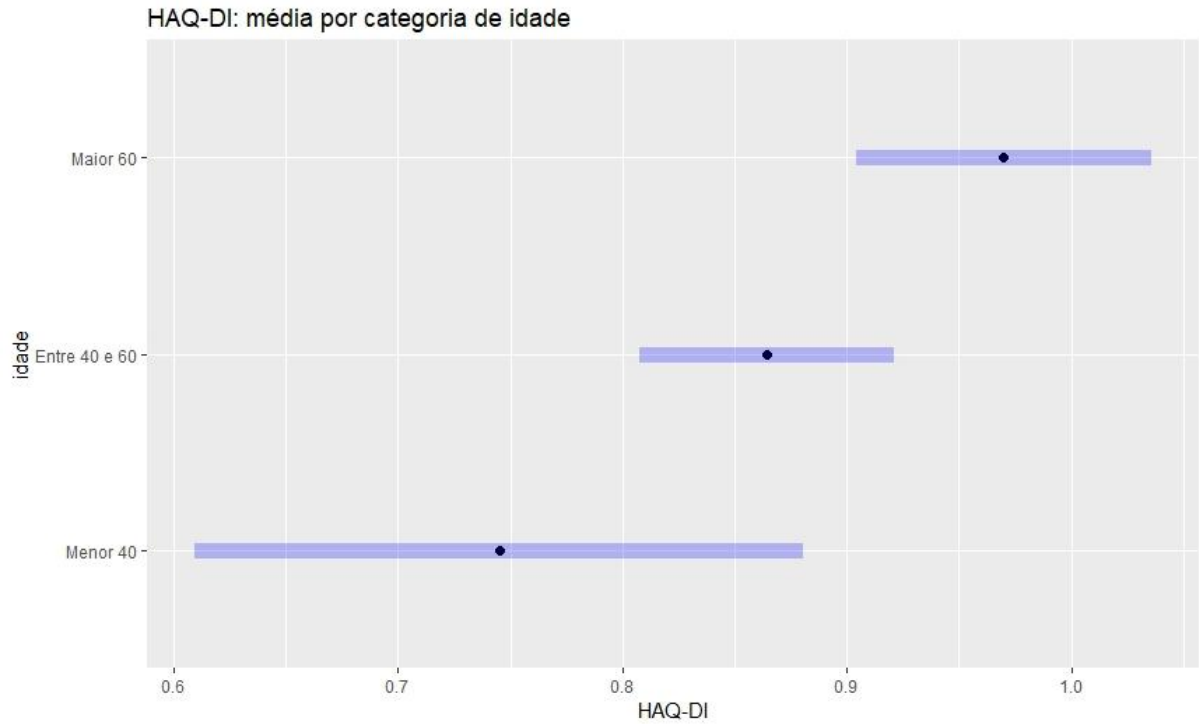
APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) (continuação):



APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) (continuação):



APÊNDICE F – Gráficos descritivos do Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI) (continuação):



APÊNDICE G – Script e saídas das análises univariadas

```
> m0<-lmer(haq~(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m0)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4274

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7925	-0.4497	-0.1027	0.4400	4.1351

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3938	0.6276
	Residual	0.1736	0.4166

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	8.955e-01	2.164e-02	1.010e+03	41.38	<2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> 0.3938/(0.3938+0.1736)
```

```
[1] 0.694043
```

```
> m01<-lmer(haq~erosive_disease_v1+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m01)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ erosive_disease_v1 + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4239.2

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.8392	-0.4584	-0.1082	0.4341	4.1011

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3760	0.6132
	Residual	0.1736	0.4167

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	7.477e-01	3.154e-02	9.834e+02	23.709	< 2e-16 ***
erosive_disease_v1Sim	2.700e-01	4.266e-02	1.003e+03	6.328	3.75e-10 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	
ersv_dss_1S	-0.739

```
> anova(m01,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m01: haq ~ erosive_disease_v1 + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2			
m01	4	4236.8	4259.8	-2114.4	4228.8	39.356	1	3.532e-10 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m02<-lmer(haq~comorb_cat+(1|patient_id), data = dados_teste)
> summary(m02)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [`lmerModLmerTest`]

Formula: `haq ~ comorb_cat + (1 | patient_id)`

Data: `dados_teste`

REML criterion at convergence: 4273.4

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7734	-0.4484	-0.0863	0.4424	4.1488

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3910	0.6253
	Residual	0.1736	0.4166

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	8.544e-01	2.620e-02	1.003e+03	32.615	<2e-16 ***
comorb_catICC-1	1.060e-01	5.449e-02	1.011e+03	1.945	0.0520 .
comorb_catICC>=2	1.655e-01	6.816e-02	1.022e+03	2.428	0.0153 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	c_ICC-
cmrb_cICC-1	-0.481
cmrb_ICC>=2	-0.384 0.185

```
> anova(m02,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: `dados_teste`

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m02: haq ~ comorb_cat + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi	Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2				
m02	5	4270.0	4298.6	-2130.0	4260.0	8.2066	2		0.01652 *

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m03<-lmer(haq~bmi_agrup+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m03)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ bmi_agrup + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4280.7

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.8077	-0.4530	-0.0944	0.4453	4.1371

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3916	0.6258
	Residual	0.1741	0.4172

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	8.730e-01	3.194e-02	1.520e+03	27.336	<2e-16 ***
bmi_agrupsobrepeso	9.232e-03	3.881e-02	2.225e+03	0.238	0.812
bmi_agrupObesidade	6.988e-02	4.685e-02	1.845e+03	1.491	0.136

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

```
(Intr) bm_grp
bm_grpsbrps -0.652
bm_grpObsdd -0.632 0.521
```

```
> anova(m03,m0)
```

```
refitting model(s) with ML (instead of REML)
```

```
Data: dados_teste
```

```
Models:
```

```
m0: haq ~ (1 | patient_id)
```

```
m03: haq ~ bmi_agrup + (1 | patient_id)
```

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi	Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2				
m03	5	4275.6	4304.2	-2132.8	4265.6	2.6155	2		0.2704

```
> m04<-lmer(haq~biol_prev_cat+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m04)
```

```
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
```

```
Formula: haq ~ biol_prev_cat + (1 | patient_id)
```

```
Data: dados_teste
```

```
REML criterion at convergence: 4243.3
```

```
Scaled residuals:
```

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7471	-0.4434	-0.0988	0.4526	4.1616

```
Random effects:
```

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3770	0.614
Residual		0.1739	0.417

```
Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036
```

```
Fixed effects:
```

Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
----------	------------	----	---------	----------

```
(Intercept) 8.177e-01 2.492e-02 1.008e+03 32.810 < 2e-16 ***
biol_prev_catsim 2.851e-01 4.778e-02 9.966e+02 5.966 3.37e-09 ***
```

```
---
```

```
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Correlation of Fixed Effects:

```
(Intr)
```

```
bl_prv_ctsm -0.522
```

```
> anova(m04,m0)
```

```
refitting model(s) with ML (instead of REML)
```

```
Data: dados_teste
```

```
Models:
```

```
m0: haq ~ (1 | patient_id)
```

```
m04: haq ~ biol_prev_cat + (1 | patient_id)
```

```
   Df  AIC   BIC logLik deviance Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
m0   3 4274.2 4291.4 -2134.1  4268.2
m04  4 4241.2 4264.1 -2116.6  4233.2 34.993   1 3.309e-09 ***
```

```
---
```

```
Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

```
> m05<-lmer(haq~bio_atual+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m08)
```

```
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
```

```
Formula: haq ~ bio_atual + (1 | patient_id)
```

```
Data: dados_teste
```

```
REML criterion at convergence: 4275.2
```

Scaled residuals:

```
   Min    1Q  Median    3Q   Max
-2.7702 -0.4487 -0.0937  0.4444  4.1339
```

Random effects:

```
Groups  Name      Variance Std.Dev.
```

```

patient_id (Intercept) 0.3889 0.6236
Residual              0.1745 0.4178
Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

```

Fixed effects:

```

      Estimate Std. Error   df t value Pr(>|t|)
(Intercept) 8.693e-01 2.555e-02 1.244e+03 34.021 <2e-16 ***
bio_atual   7.052e-02 3.717e-02 1.982e+03  1.898 0.0579 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

Correlation of Fixed Effects:

```

      (Intr)
bio_atual -0.538

```

```

> anova(m05,m0)
refitting model(s) with ML (instead of REML)
Data: dados_teste
Models:
m0: haq ~ (1 | patient_id)
m05: haq ~ bio_atual + (1 | patient_id)
  Df  AIC  BIC logLik deviance Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
m0  3 4274.2 4291.4 -2134.1  4268.2
m05  4 4272.6 4295.6 -2132.3  4264.6 3.5497   1 0.05956 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

```

> m06<-lmer(haq~age_ym_cat+(1|patient_id), data = dados_teste)
> summary(m06)
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: haq ~ age_ym_cat + (1 | patient_id)
Data: dados_teste
REML criterion at convergence: 4271.1

```

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7730	-0.4498	-0.0946	0.4447	4.1422

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3883	0.6231
Residual		0.1739	0.4171

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	7.451e-01	6.904e-02	1.364e+03	10.792	< 2e-16 ***
age_ym_catEntre 40 e 60	1.193e-01	7.344e-02	1.446e+03	1.624	0.10461
age_ym_catMaior 60	2.249e-01	7.668e-02	1.327e+03	2.932	0.00342 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	a__4e6
ag_y_E40e60	-0.920	
ag_ym_ctM60	-0.899	0.835

> anova(m06,m0)

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m06: haq ~ age_ym_cat + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2			
m06	5	4267.4	4296.1	-2128.7	4257.4	10.791	2	0.004538 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1


```
> m07<-lmer(haq~simptoms_time_in_months_cat+(1|patient_id), data = dados_teste)
> summary(m07)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [`lmerModLmerTest`]

Formula: `haq ~ simptoms_time_in_months_cat + (1 | patient_id)`

Data: `dados_teste`

REML criterion at convergence: 4247.2

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7272	-0.4593	-0.1059	0.4436	4.1729

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3768	0.6139
	Residual	0.1737	0.4168

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.78907	0.04402	982.91439	17.926	< 2e-16 ***
simptoms_time_in_months_catEntre 84 e 152	-0.01945	0.06078	985.25857	-0.320	
	0.7490				
simptoms_time_in_months_catEntre 152 e 241	0.12019	0.06113	998.80610	1.966	
	0.0496 *				
simptoms_time_in_months_catMaior que 241	0.31346	0.06072	1004.52275	5.162	
	2.94e-07 ***				

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	s__8e1	s__1e2
s__E84e15	-0.724	
s__E152e2	-0.720	0.522
sm__Mq241	-0.725	0.525

```

> anova(m07,m0)
refitting model(s) with ML (instead of REML)
Data: dados_teste
Models:
m0: haq ~ (1 | patient_id)
m07: haq ~ symptoms_time_in_months_cat + (1 | patient_id)
  Df  AIC   BIC logLik deviance Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
m0  3 4274.2 4291.4 -2134.1  4268.2
m07  6 4241.3 4275.7 -2114.7  4229.3 38.864   3 1.855e-08 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

> m08<-lmer(haq~sex+(1|patient_id), data = dados_teste)
> summary(m08)
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: haq ~ sex + (1 | patient_id)
Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4270.5

Scaled residuals:
  Min    1Q  Median    3Q   Max
-2.8000 -0.4574 -0.0836  0.4330  4.1299

Random effects:
Groups   Name      Variance Std.Dev.
patient_id (Intercept) 0.3911  0.6254
Residual              0.1736  0.4166
Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:
              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
(Intercept)  0.91526   0.02284 1007.68516 40.068 < 2e-16 ***
sexmasc     -0.18410   0.06966 1016.18339 -2.643 0.00835 **

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)

sexmasc -0.328

> anova(m08,m0)

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m08: haq ~ sex + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2			
m08	4	4269.2	4292.1	-2130.6	4261.2	6.9751	1	0.008265 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

> m09<-lmer(haq~cdai.interpretation+(1|patient_id),data = dados_teste)

> summary(m09)

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ cdai.interpretation + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 3834.2

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.9049	-0.4791	-0.0899	0.4697	3.7472

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.2643	0.5141

Residual 0.1591 0.3988

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	4.858e-01	2.892e-02	2.059e+03	16.80	<2e-16 ***
cdai.interpretationAtividade Elevada	8.882e-01	4.114e-02	2.170e+03	21.59	<2e-16 ***
cdai.interpretationAtividade Moderada	5.902e-01	3.431e-02	2.078e+03	17.20	<2e-16 ***
cdai.interpretationBaixa Atividade	3.125e-01	3.025e-02	1.895e+03	10.33	<2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	cd.nAE	cd.nAM
cd.ntrprtAE	-0.598		
cd.ntrprtAM	-0.675	0.567	
cd.ntrprtBA	-0.685	0.526	0.632

```
> anova(m09,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m09: haq ~ cdai.interpretation + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4274.2	4291.4	-2134.1	4268.2			
m09	6	3824.4	3858.8	-1906.2	3812.4	455.76	3	< 2.2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m10<-lmer(haq~cceb+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m10)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ cceb + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4244.3

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.8730	-0.4676	-0.0984	0.4439	4.1853

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3758	0.6130
	Residual	0.1736	0.4167

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.78141	0.04312	988.41426	18.120	< 2e-16 ***
ccebC1	-0.02746	0.05888	988.45281	-0.466	0.641054
ccebC2	0.22148	0.05791	1004.61769	3.825	0.000139 ***
ccebD-E	0.31211	0.06658	1008.06358	4.687	3.15e-06 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	ccebC1	ccebC2
ccebC1	-0.732		
ccebC2	-0.745	0.545	
ccebD-E	-0.648	0.474	0.482

> anova(m10,m0)

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m10: haq ~ cceb + (1 | patient_id)

```

      Df   AIC   BIC logLik deviance Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
m0     3 4274.2 4291.4 -2134.1  4268.2
m10    6 4238.5 4272.9 -2113.2  4226.5 41.726    3 4.586e-09 ***

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m11<-lmer(haq~education+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m11)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ education + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 4263.6

Scaled residuals:

```

      Min      1Q  Median      3Q      Max
-2.8225 -0.4556 -0.0929  0.4422  4.1113

```

Random effects:

```

Groups   Name      Variance Std.Dev.
patient_id (Intercept) 0.3846  0.6201
Residual                0.1737  0.4167

```

Number of obs: 2276, groups: patient_id, 1036

Fixed effects:

```

              Estimate Std. Error    df t value Pr(>|t|)
(Intercept)      9.744e-01 3.332e-02 1.012e+03 29.248 < 2e-16 ***
education1° comp-2° incomp 2.392e-03 5.846e-02 1.024e+03 0.041 0.967368
education2° comp      -1.906e-01 5.482e-02 1.007e+03 -3.476 0.000530 ***
educationsuperior    -2.306e-01 6.548e-02 9.710e+02 -3.522 0.000448 ***

```

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

```

      (Intr) e1c-2i edct2c
edctn1cm-2i -0.570
eductn2°cmp -0.608 0.346
educatnspr -0.509 0.290 0.309

> anova(m11,m0)
refitting model(s) with ML (instead of REML)
Data: dados_teste
Models:
m0: haq ~ (1 | patient_id)
m11: haq ~ education + (1 | patient_id)
  Df  AIC  BIC logLik deviance Chisq Chi Df Pr(>Chisq)
m0  3 4274.2 4291.4 -2134.1  4268.2
m11 6 4258.1 4292.4 -2123.0  4246.1 22.134   3 6.116e-05 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```

```

> m12<-lmer(haq~last_week_joints_pain_cat+(1|patient_id), data = dados_teste)
> summary(m12)
Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']
Formula: haq ~ last_week_joints_pain_cat + (1 | patient_id)
Data: dados_teste

```

REML criterion at convergence: 3869.1

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7105	-0.4706	-0.0748	0.4597	3.8115

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.2692	0.5189
Residual		0.1550	0.3936

Number of obs: 2311, groups: patient_id, 1053

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	5.473e-01	2.603e-02	1.961e+03	21.025	< 2e-16 ***
last_week_joints_pain_cat>=20 <40	2.098e-01	3.179e-02	1.816e+03	6.599	5.41e-11 ***
last_week_joints_pain_cat>=40 <60	3.875e-01	3.267e-02	1.965e+03	11.860	< 2e-16 ***
last_week_joints_pain_cat>=60	7.074e-01	3.113e-02	2.122e+03	22.724	< 2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	l____>=2	l____>=4
l____>=20 <	-0.529	
l____>=40 <	-0.570	0.453
lst____>=60	-0.627	0.469 0.538

```
> anova(m12,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m12: haq ~ last_week_joints_pain_cat + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	4325.3	4342.5	-2159.6	4319.3			
m12	6	3859.1	3893.6	-1923.6	3847.1	472.14	3	< 2.2e-16 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m13<-lmer(haq~regiao+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m13)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ regiao + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 3514.6

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7765	-0.4849	-0.0801	0.4276	4.0021

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3681	0.6067
Residual		0.1811	0.4256

Number of obs: 1792, groups: patient_id, 998

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	1.07327	0.04374	1059.14636	24.540	< 2e-16 ***
regiaoSudeste	-0.21985	0.05294	1014.67983	-4.152	3.57e-05 ***
regiaoNorte	-0.04402	0.08490	1046.26958	-0.518	0.604
regiaoDF	-0.50385	0.07970	954.79200	-6.322	3.97e-10 ***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	rgSdst	regNrt
regiaoSudst	-0.826		
regiaoNorte	-0.515	0.426	
regiaoDF	-0.549	0.453	0.283

> anova(m13,m0)

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m13: haq ~ regiao + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi	Df	Pr(>Chisq)
m0	3	3549	3565.5	-1771.5	3543				
m13	6	3510	3543.0	-1749.0	3498	44.981	3	9.34e-10	***

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

```
> m14<-lmer(haq~smoking_v1+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m14)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method [`lmerModLmerTest`]

Formula: `haq ~ smoking_v1 + (1 | patient_id)`

Data: `dados_teste`

REML criterion at convergence: 3554.7

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7311	-0.4675	-0.0784	0.4373	4.0683

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3892	0.6239
	Residual	0.1811	0.4256

Number of obs: 1792, groups: patient_id, 998

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.85107	0.04226	979.89881	20.140	<2e-16 ***
smoking_v1Nunca Utilizado	0.05944	0.05111	974.87873	1.163	0.245
smoking_v1Usuário	0.06794	0.08198	964.92565	0.829	0.407

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

	(Intr)	sm_1NU
smkng_v1NnU	-0.827	
smkng_v1Usr	-0.515	0.426

Warning messages:

1: In abbreviate(rn, minlength = 11) :

abbreviate used with non-ASCII chars

2: In abbreviate(rn, minlength = 6) : abbreviate used with non-ASCII chars

```
> anova(m14,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m14: haq ~ smoking_v1 + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi	Df	Pr(>Chisq)
m0	3	3549.0	3565.5	-1771.5	3543.0				
m14	5	3551.5	3579.0	-1770.8	3541.5	1.4923	2		0.4742

```
> m15<-lmer(haq~CE_atual+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m15)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ CE_atual + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 3554.1

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7258	-0.4722	-0.0858	0.4360	4.0571

Random effects:

Groups	Name	Variance	Std.Dev.
patient_id	(Intercept)	0.3892	0.6238
Residual		0.1812	0.4257

Number of obs: 1792, groups: patient_id, 998

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	8.956e-01	2.586e-02	1.387e+03	34.638	<2e-16 ***
CE_atual	-2.344e-03	2.671e-02	1.215e+03	-0.088	0.93

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)

CE_atual -0.492

```
> anova(m15,m0)
```

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m15: haq ~ CE_atual + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	3549	3565.5	-1771.5	3543			
m15	4	3551	3572.9	-1771.5	3543	0.0077	1	0.9301

```
> m16<-lmer(haq~time_to_dx+(1|patient_id), data = dados_teste)
```

```
> summary(m16)
```

Linear mixed model fit by REML. t-tests use Satterthwaite's method ['lmerModLmerTest']

Formula: haq ~ time_to_dx + (1 | patient_id)

Data: dados_teste

REML criterion at convergence: 3547.2

Scaled residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-2.7856	-0.4653	-0.0752	0.4335	4.0575

Random effects:

Groups Name Variance Std.Dev.

patient_id (Intercept) 0.3856 0.6209

Residual 0.1810 0.4254

Number of obs: 1792, groups: patient_id, 998

Fixed effects:

	Estimate	Std. Error	df	t value	Pr(> t)
(Intercept)	0.83105	0.03674	964.00147	22.620	< 2e-16 ***
time_to_dxEntre 1a e 5a	0.06289	0.04954	965.98010	1.269	0.20464
time_to_dxmaior que 5a	0.20219	0.06537	977.35211	3.093	0.00204 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Correlation of Fixed Effects:

(Intr)	t__1e5
tm_t_dxE1e5	-0.742
tm_t_dxmrq5	-0.562 0.417

> anova(m16,m0)

refitting model(s) with ML (instead of REML)

Data: dados_teste

Models:

m0: haq ~ (1 | patient_id)

m16: haq ~ time_to_dx + (1 | patient_id)

	Df	AIC	BIC	logLik	deviance	Chisq	Chi Df	Pr(>Chisq)
m0	3	3549.0	3565.5	-1771.5	3543.0			
m16	5	3543.4	3570.9	-1766.7	3533.4	9.554	2	0.008421 **

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**“Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”**

Você está sendo convidado a participar como voluntário deste estudo. Este estudo está sendo desenvolvido para estimar as características demográficas, clínicas, terapêuticas, de qualidade de vida e capacidade física e laboral de pacientes brasileiros com artrite reumatoide. O objetivo é, futuramente, facilitar as decisões de profissionais do sistema de saúde sobre as melhores práticas para o tratamento da sua doença. Assim, espera-se obter uma qualidade de vida melhor. Você irá responder a algumas perguntas sobre a sua doença, seu tratamento, sua atividade física e de trabalho. A duração aproximada desta consulta é de 40 minutos.

O estudo será feito no ambulatório de Reumatologia da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, localizado na Avenida Marechal Rondon, 381 - Térreo, em horário de funcionamento do ambulatório (8h às 18 h). Em caso de dúvida, o contato poderá ser feito com o Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro, neste mesmo endereço, ou pelos telefones (21) 2334-2434 e 2334-2432. A qualquer momento você tem o direito de retirar o consentimento para participar deste estudo, sem prejuízo para o seu tratamento na Policlínica Piquet Carneiro. Não ocorrerá divulgação de nenhum dos nomes dos participantes e os resultados obtidos serão informados ao final do estudo. Também não haverá nenhuma forma de compensação ou despesa para os participantes. Os dados obtidos serão utilizados somente para esta pesquisa e não há benefícios ou prejuízos diretos para o participante.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Artrite Reumatoide na Vida Real no Brasil - Estudo Multicêntrico”. Eu discuti com o Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro ou investigador por ele designado sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

_____ / ____ / ____
Assinatura do paciente ou responsável legal Data

_____ / ____ / ____
Assinatura da testemunha Data

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ / ____ / ____
Assinatura do responsável pelo estudo Data

Se houver alguma dúvida quanto à parte ética do projeto, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, na Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo, Vila Isabel, pelo telefone (21) 2868-8253, Fax: (21) 2264-0853 ou pelo email: cep-hupe@uerj.br

ANEXO B – Variáveis coletadas durante o estudo Artrite Reumatoide na vida real no Brasil

Variáveis coletadas durante o estudo REAL		Visita inicial	Visita intermediária	Visita final
Anamnese e revisão de prontuário	Dados demográficos	x		
	Dados socioeconômicos	x		
	Tempo de doença	x		
	Tempo do início dos sintomas ao diagnóstico	x		
	Tempo do início dos sintomas ao 1º MMCD	x		
	Local e especialidade do médico no 1º atendimento relacionado com o início dos sintomas	x		
	Medicações passadas / infiltrações	x		
	Histórico de cirurgias nas articulações	x		x
	Comorbidades (Índice de comorbidade de Charlson)	x		x
	Manifestações extra-articulares	x		x
Anamnese	Tabagismo	x		x
	Frequência de exercício físicos	x		x
	Situação laboral	x	x	x
	Medicações em uso / infiltrações	x	x	x
Exame físico	Pressão arterial e frequência cardíaca	x	x	x
	Índice de massa corporal (IMC)	x	x	x
	Contagem articular	x	x	x
Desfechos descritos pelo paciente	Capacidade funcional (HAQ-DI)	x	x	x
	Escala visual analógica - dor, fadiga, rigidez matinal	x	x	x
	Escala visual analógica do estado geral de saúde	x	x	x
	Escala visual analógica - atividade de doença nos últimos 6 meses e atual	x	x	x
	Avaliação psicológica (depressão, sono e ansiedade)	x	x	x
	Qualidade de vida (SF-12 / SF-6D)	x	x	x
	Adesão ao uso dos medicamentos	x	x	x
	Avaliação do índice articular	x	x	x
Laboratório	Velocidade de hemossedimentação (VHS)	x	x	x
	Proteína C-reativa - PCR (mg/dL)	x	x	x
	Fator reumatoide	x		
	Anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (Anti-CCP)	x		
Radiográfico	Erosões ósseas de mãos e pés	x		
Médico	Avaliação da atividade de doença pelo reumatologista	x	x	x
Índices de atividade de doença	DAS28-VHS	x	x	x
	DAS28-PCR	x	x	x
	Índice Clínico de Atividade de Doença (CDAI)	x	x	x
	Índice Simples de Atividade de Doença (SDAI)	x	x	x

Legenda: MMCD – medicamento modificador do curso da doença; SF-12 – questionário de qualidade de vida relacionada à saúde *12-Item Short-Form Health Survey*; SF-6D – questionário de qualidade de vida relacionada à saúde *Short-Form 6 Dimensions*; DAS28-VHS – Escore de atividade de doença 28-Velocidade de hemossedimentação; DAS28-PCR – Escore de atividade de doença 28-Proteína C-reativa.

ANEXO C – Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI):

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
Vestir-se e arrumar-se				
Você foi capaz de:				
• Vestir-se, inclusive amarrar o cadarço do sapato e abotoar a roupa?	_____	_____	_____	_____
• Lavar seu cabelo?	_____	_____	_____	_____
Levantar-se				
Você foi capaz de:				
• Levantar-se de uma cadeira sem se apoiar?	_____	_____	_____	_____
• Deitar-se e levantar-se da cama?	_____	_____	_____	_____
Comer				
Você foi capaz de:				
• Cortar um pedaço de carne?	_____	_____	_____	_____
• Levar uma xícara ou copo cheio até sua boca?	_____	_____	_____	_____
• Abrir uma caixa de leite nova?	_____	_____	_____	_____
Andar				
Você foi capaz de:				
• Andar fora de casa em lugar plano?	_____	_____	_____	_____
• Subir cinco degraus?	_____	_____	_____	_____
Higiene				
Você foi capaz de:				
• Lavar e secar seu corpo?	_____	_____	_____	_____
• Tomar um banho de banheira / chuveiro?	_____	_____	_____	_____
• Sentar e levantar-se de um vaso sanitário?	_____	_____	_____	_____
Alcançar objetos				
Você foi capaz de:				
• Alcançar e pegar um objeto de cerca de 2 quilos (por exemplo, um saco de batatas) colocado acima da sua cabeça?	_____	_____	_____	_____
• Curvar-se ou agachar-se para pegar roupas no chão?	_____	_____	_____	_____
Pegar				
Você foi capaz de:				
• Abrir as portas de um carro?	_____	_____	_____	_____
• Abrir potes que já tenham sido abertos?	_____	_____	_____	_____
• Abrir e fechar torneiras?	_____	_____	_____	_____
Atividades				
Você foi capaz de:				
• Ir ao banco e fazer compras?	_____	_____	_____	_____
• Entrar e sair de um carro?	_____	_____	_____	_____
• Fazer tarefas de casa (por exemplo, varrer e trabalhar no jardim?)	_____	_____	_____	_____

ANEXO D – Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI)

(continua):

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
Vestir-se e arrumar-se				
Você foi capaz de:				
•Vestir-se, inclusive amarrar o cadarço do sapato e abotoar a roupa?	_____	_____	_____	_____
•Lavar seu cabelo?	_____	_____	_____	_____
Levantar-se				
Você foi capaz de:				
•Levantar-se de uma cadeira sem se apoiar?	_____	_____	_____	_____
•Deitar-se e levantar-se da cama?	_____	_____	_____	_____
Comer				
Você foi capaz de:				
•Cortar um pedaço de carne?	_____	_____	_____	_____
•Levar uma xícara ou copo cheio até sua boca?	_____	_____	_____	_____
•Abrir uma caixa de leite nova?	_____	_____	_____	_____
Andar				
Você foi capaz de:				
•Andar fora de casa em lugar plano?	_____	_____	_____	_____
•Subir cinco degraus?	_____	_____	_____	_____

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

____ Bengala	____ Aparelhos usados para se vestir (abotoador, gancho para puxar o zíper, calçadeira comprida, etc.)
____ Andador	____ Utensílios de cozinha especiais ou feitos sob medida
____ Muletas	____ Cadeiras especiais ou feitas sob medida
____ Cadeira de rodas	____ Outros (descreva: _____)

Por favor, marque com um X as atividades para as quais você geralmente precisa de AJUDA DE OUTRA PESSOA:

____ Vestir-se e arrumar-se	____ Comer
____ Levantar-se	____ Andar

ANEXO D – Questionário de avaliação de saúde – Índice de incapacidade (HAQ-DI)
(continuação):

	Sem NENHUMA dificuldade	Com ALGUMA dificuldade	Com MUITA dificuldade	Incapaz de fazer
Higiene				
Você foi capaz de:				
•Lavar e secar seu corpo?	_____	_____	_____	_____
•Tomar um banho de banheira / chuveiro?	_____	_____	_____	_____
•Sentar e levantar-se de um vaso sanitário?	_____	_____	_____	_____
Alcançar objetos				
Você foi capaz de:				
•Alcançar e pegar um objeto de cerca de 2 quilos (por exemplo, um saco de batatas) colocado acima da sua cabeça?	_____	_____	_____	_____
•Curvar-se ou agachar-se para pegar roupas no chão?	_____	_____	_____	_____
Pegar				
Você foi capaz de:				
•Abrir as portas de um carro?	_____	_____	_____	_____
•Abrir potes que já tenham sido abertos?	_____	_____	_____	_____
•Abrir e fechar torneiras?	_____	_____	_____	_____
Atividades				
Você foi capaz de:				
•Ir ao banco e fazer compras?	_____	_____	_____	_____
•Entrar e sair de um carro?	_____	_____	_____	_____
•Fazer tarefas de casa (por exemplo, varrer e trabalhar no jardim?)	_____	_____	_____	_____

Por favor, marque com um X os tipos de APOIOS OU APARELHOS que você geralmente usa para qualquer uma das atividades acima:

- | | |
|--|---|
| ___ Vaso sanitário mais alto | ___ Barra de apoio na banheira / no chuveiro |
| ___ Banco para tomar banho | ___ Aparelho com cabo longo para alcançar objetos |
| ___ Abridor de potes (para potes que já tenham sido abertos) | ___ Objetos com cabo longo para o banheiro (por exemplo, uma escova para o corpo) |
| ___ Outros (descreva: _____) | |