



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Washington Alves Bianchi


Avaliação da fadiga em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com qualidade de vida, capacidade funcional, sintomas de ansiedade e depressão e atividade de doença

Rio de Janeiro

2013

Washington Alves Bianchi

**Avaliação da fadiga em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com
qualidade de vida, capacidade funcional, sintomas de ansiedade e depressão e
atividade de doença**



Tese apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor, ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas, da Universidade do Estado do
Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.^a Dra. Sueli Carneiro

Coorientador: Prof. Dr. Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Rio de Janeiro

2013

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

B577 Bianchi, Washington Alves.

Avaliação da fadiga em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com qualidade de vida, capacidade funcional, sintomas de ansiedade e depressão e atividade de doença / Washington Alves Bianchi. – 2013.

136 f. : il.

Orientadora: Sueli Carneiro.

Coorientador: Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Artrite reumatoide - Teses. 2. Fadiga - Teses. 3. Qualidade de vida - Teses. 4. Ansiedade - Teses. 5. Depressão - Teses. I. Carneiro, Sueli. II. Pinheiro, Geraldo da Rocha Castelar. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.72-002.77

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

Assinatura

Data

Washington Alves Bianchi

**Avaliação da fadiga em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com
qualidade de vida, capacidade funcional, sintomas de ansiedade e depressão e
atividade de doença**

Tese apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor, ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas, da Universidade do Estado do
Rio de Janeiro.

Aprovada em 18 de dezembro de 2013.

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

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Sueli Coelho da Silva Carneiro (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Mario Newton Leitão de Azevedo
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. João Carlos Macedo Fonseca
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Rio de Janeiro

2013

DEDICATÓRIA

Aos pacientes que me permitiram colher estas informações contribuindo para uma melhor compreensão da sua doença.

A todos profissionais que me auxiliaram a realizar e finalizar esse trabalho.

À Regina, ao Dante, a Ticiane e ao Breno que sempre estão ao meu lado nessa aventura de viver, trazendo com eles a Juliana e o Márcio.

AGRADECIMENTOS

A todos aqueles que comigo conviveram pelos exemplos e ensinamentos que me transmitiram e eu porventura tenha aprendido.

A todos aqueles que comigo convivem e que contribuem para meu crescimento, bem como com paciência para tolerar os meus erros.

A todos aqueles que ainda virão comigo conviver porque me permitem sonhar e continuar trilhando um caminho de esperança no futuro.

Para odiar as pessoas precisam aprender. Se podem aprender a odiar, podem também ser ensinadas a amar.

Nelson Mandela

RESUMO

BIANCHI, Washington Alves. *Avaliação da fadiga em pacientes com artrite reumatoide e sua relação com qualidade de vida, capacidade funcional, sintomas de ansiedade e depressão e atividade de doença*. 2013.136 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

A fadiga é um sintoma subjetivo de difícil definição e extremamente comum em pacientes com artrite reumatoide. O objetivo deste estudo é estudar a fadiga numa amostra de pacientes brasileiros de dois hospitais de grande porte na cidade do Rio de Janeiro e analisar sua correlação com outras variáveis frequentes da doença como a qualidade de vida, capacidade funcional, ansiedade, depressão e atividade da doença. Um protocolo padrão foi aplicado a 371 pacientes com o diagnóstico de artrite reumatoide de acordo com os critérios de classificação do *American College of Rheumatology* de 1987. Achados clínicos, demográficos e laboratoriais foram coletados. Os dados laboratoriais incluíram a velocidade de sedimentação das hemácias e dosagem da proteína C reativa. O número de articulações dolorosas foi obtido através do primeiro item do questionário de atividade da doença, DAS 28. Idade, gênero, índice de massa corporal, tempo de doença, qualidade de vida avaliada pelos domínios físico e mental do questionário *Medical Outcomes Study Short-Form 36-item Health Survey* (SF-36P e SF-36M), a capacidade funcional avaliada pelo *Health Assessment Questionnaire - Disability Index* (HAQ DI). A ansiedade e a depressão foi mensurada pelo *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD a/d). A fadiga foi avaliada pela utilização da subescala própria para mensuração das queixas de fadiga do questionário *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy* (Facit FS). Foi aplicado o intervalo de confiança de 95% como medida de precisão. O valor médio de fadiga mensurado pelo Facit FS foi 39.88 ± 8.64 . O escore da fadiga correlacionou-se com a capacidade funcional mensurada pelo HAQ DI (-0.507; $p < 0.000$), a ansiedade e depressão mensurada pelo HAD a/d (-0.542 e -0.545; $p < 0.000$ respectivamente) e com a qualidade de vida mensurada por ambos domínios do SF-36, porém predominantemente com o seu domínio físico (SF-36P: 0.584; $p < 0.000$ e 0.405; $p < 0,05$ respectivamente). Não encontramos associação com a velocidade de sedimentação das hemácias (-0.118; $p < 0.05$), com a proteína C reativa (-0.089), com a atividade de doença mensurada pelo DAS 28 (-0.250; $p < 0.000$) ou com o número de articulações dolorosas (-0.135; $p < 0.009$). Nesta amostra de pacientes com artrite reumatoide, sugerimos um novo significado para a fadiga, como um parâmetro independente, não relacionado à atividade da doença ou ao número de articulações dolorosas. A fadiga mostrou-se associada principalmente a incapacidade funcional e a sintomas de ansiedade. Estudos adicionais e a adoção de métodos padronizados para seu monitoramento e manejo clínico são necessários para sua melhor compreensão. A fadiga mostrou ser uma queixa importante em mais de 1/3 (36%) dos pacientes de AR da amostra.

Palavras -chave: Fadiga. Artrite reumatoide. Qualidade de vida. Ansiedade. Depressão.
Atividade de doença.

ABSTRACT

BIANCHI, Washington Alves. *Analysis of the association of fatigue with clinical and psychological variables in a series of 371 Brazilian patients with rheumatoid arthritis*. 2013 136f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. 2013

Fatigue is a highly subjective symptom that is, difficult to characterize and define. Fatigue is extremely common among rheumatoid arthritis (RA) patients. The aim of this study was to assess fatigue in a cohort of Brazilian patients with RA and to analyze the relationship between fatigue and disease-specific variables. A common protocol of investigation was prospectively applied to 371 Brazilian patients diagnosed with RA according to the 1987 American College of Rheumatology (ACR) RA classification criteria. Clinical, demographic and laboratorial data were obtained. The laboratory data included the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). The number of painful joints was evaluated using the third item of the Disease Activity Index 28 (DAS 28). Age, gender, bone mass index (BMI), disease duration, quality of life (QoL) assessed by the physical and mental domains of the Medical Outcomes Study Short-Form 36-item Health Survey (SF-36P and SF-36M) and the functional capacity (FC) assessed by the Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ DI) were recorded. Anxiety and depression were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD a/d). Fatigue was evaluated using the subscale of Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy who only scores fatigue complaints (FACIT-Fatigue). A confidence interval of 95% were applied as a measure of precision. The mean FACIT-Fatigue score was 39.88 ± 8.64 . The fatigue scores were correlated with FC as measured by the HAQ DI (-0.507 ; $p < 0.000$), anxiety and depression as measured by the HAD a/d (-0.542 and -0.545 ; $p < 0.000$ respectively) and with QoL as measured by the both domains of SF-36 correlated predominantly with physical domain (SF-36P: 0.584 ; $p < 0.000$ and 0.405 ; $p < 0,05$ respectively). The scores were not associated with the ESR (-0.118 ; $p < 0.05$), CRP (-0.089), the disease activity measured by the DAS 28 (-0.250 ; $p < 0.000$) or the number of painful joints (-0.135 ; $p < 0.009$). In this series of Brazilian patients with RA, we suggest a new significance for fatigue complaints as an independent parameter that is not related to inflammatory activity or the number of painful joints. Anxiety and functional impairment appears to be more related to fatigue, but additional studies and an inclusion of standard measures for monitoring and clinical management are required. Fatigue is an important complaint in more than 1/3(36%) of this Brazilian patients.

Keywords: Fatigue. Rheumatoid arthritis. Quality of life. Anxiety. Depression.
Disease activity

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 –	Distribuição da amostra quanto ao gênero.....	52
Gráfico 2 –	Distribuição da amostra quanto à cor	53
Gráfico 3 –	Tempo de doença em anos e sua distribuição pelo total da amostra..	53
Gráfico 4 –	Distribuição dos pacientes com até cinco anos de doença.....	54
Gráfico 5 –	Distribuição da atividade inflamatória da doença na amostra de acordo com o DAS	55
Gráfico 6 –	Tempo de doença e atividade de doença pelo DAS 28 na amostra....	56
Gráfico 7 –	Estratificação dos valores da capacidade funcional na amostra de acordo com o HAQ DI.....	58
Gráfico 8 –	Distribuição dos escores de fadiga (Facit FS) pelos quartis.....	59
Gráfico 9 –	Distribuição da fadiga na amostra (N=371).....	60
Gráfico 10 –	Correlação da fadiga (Facit FS) com idade (A), tempo de doença (B) e IMC (C).....	64
Gráfico 11 –	Correlações da fadiga (Facit FS) e ansiedade e depressão (HADA/d)	65
Gráfico 12 –	Correlação entre a fadiga (Facit FS) e qualidade de vida (SF 36 F/M e SF36 total), A, B e C respectivamente.....	66
Gráfico 13–	Correlação da fadiga (Facit FS) e capacidade funcional (HAQ DI).	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Critérios de classificação da artrite reumatoide pelo ACR.....	20
Tabela 2 –	Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra.....	50
Tabela 3 –	Achados da qualidade de vida (SF 36) total e seus domínios físico e mental.....	56
Tabela 4 –	Valores da ansiedade e depressão de acordo como o questionário hospitalar de ansiedade e depressão HADa/d.....	57
Tabela 5 –	Valores da fadiga de acordo com as subescalas Facit.....	59
Tabela 6 –	Análise das associações entre a fadiga Facit FS e a velocidade de sedimentação das hemácias, proteína C reativa, qualidade de vida nos domínios físico e mental (SF 36), ansiedade e depressão (HAD a/d), atividade (DAS 28), capacidade funcional (HAQ DI) e número de articulações d.....olorosas.....	61
Tabela 7 –	Análise entre a fadiga (Facit) e suas subescalas (Facit TOI, Facit G, Facit F e Facit FS) com a capacidade funcional (HAQ DI), qualidade de vida (SF36f e SF36m), ansiedade e depressão (HADa e HADd) e atividade inflamatória (DAS28, VSH e PCR).....	62
Tabela 8 –	Análise entre a fadiga (Facit FS) e capacidade funcional (HAQ DI), qualidade de vida (SF36f e SF36m), ansiedade e depressão (HADa e HADd) e atividade inflamatória (DAS28, VSH, PCR), dos pacientes com moderada e alta atividade de doença.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	Aminoácidos aromáticos
AACR	Aminoácidos de cadeia ramificada
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADP	Adenosina difosfato
Aims 2	<i>Arthritis Impact Measurement Scales</i>
AINHs	Antiinflamatórios não hormonais
AMP	Adenosina monofosfato
Aplar	<i>Asia Pacific League of Associations for Rheumatology</i>
APF	Fator Anti-perinuclear
AR	Artrite reumatoide
ARA	Associação Americana de Reumatologia
AsQoL	<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
ATMs	Articulações temporomandibulares
ATP	Adenosina trifosfato
AVD	Atividade de vida diária
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BFI	<i>Brief Fatigue Inventory</i>
CCP	Peptídeo cíclico citrulinado
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CEP	Comitê em Ética e Pesquisa
CF	Capacidade funcional
DAS 28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DCMI	Diferença clínica minimamente significativa
DMARDs	Drogas modificadoras da atividade reumática
DP	Desvio padrão
EAS	Elementos anormais e sedimento urinário
EpAs	Espondiloartrites
ESSG	<i>European Spondyloarthropaties Study Group</i>
EUA	Estados Unidos da América
Eular	<i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	Escala visual analógica

Facit FS	<i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale</i>
Facit G	<i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy – General</i>
Facit F	<i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy – General + Fadiga</i>
Facit TOI	<i>Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy – Trial outcome index</i>
FR	Fator reumatoide
IC	Intervalo de confiança
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IMP	Inosina monofosfato
IFPs	Interfalangeanas proximais
HADa/d	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAQ DI	<i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HLA	<i>Human leucocyte antigen</i>
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HGSCMRJ	Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corporal
MAF	<i>Multidimensional Assessment of Fatigue</i>
MCFs	Metacarpofalangeanas
MS	Membrana sinovial
MTFs	Metatarsofalangeanas
Omeract	<i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
Panlar	Pan-American League of Associations for Rheumatology
PFK	Fosfofrutoquinase
PCR	Proteína C reativa
RAQol	<i>Rheumatoid Arthritis Quality of Life</i>
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SF 36	<i>Medical Outcomes Study Short-Form 36-item Health Survey</i>
Sida	Síndrome de imuno-deficiência adquirida
SNC	Sistema nervoso central
TNF	Fator de necrose tumoral
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

UI/dl	Unidade internacional por decilitro
VO2	Volume de oxigênio
VSH	Velocidade de sedimentação das hemácias
5-TH	5 hidroxitriptamina

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	15
1	FUNDAMENTOS.....	19
1.1	Artrite reumatoide.....	19
1.2	Fadiga.....	25
1.2.1	<u>Fadiga e artrite reumatoide.....</u>	28
1.3	Qualidade de vida.....	34
1.3.1	<u>Qualidade de vida e artrite reumatoide.....</u>	35
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	40
3	OBJETIVOS	41
3.1	Objetivo geral.....	41
3.2	Objetivos específicos.....	41
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	42
4.1	Desenho do estudo.....	42
4.2	Caracterização da amostra.....	42
4.3	Critérios de inclusão.....	42
4.4	Critérios de exclusão.....	43
4.5	Avaliação dos pacientes.....	43
4.6	Mensuração da fadiga.....	44
4.7	Avaliação da atividade da doença.....	45
4.8	Avaliação da capacidade funcional.....	45
4.9	Avaliação da qualidade de vida.....	45
4.10	Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão.....	46
4.11	Avaliação dos resultados.....	46
4.12	Tamanho amostral.....	47
4.13	Análise estatística.....	47
4.14	Aprovação do projeto.....	47
4.15	Metodologia aplicada.....	48
4.15.1	<u>Desenho metodológico.....</u>	48
4.15.2	<u>Velocidade de sedimentação das hemácias.....</u>	48
4.15.3	<u>Dosagem da proteína C reativa.....</u>	49

4.15.4	<u>Pesquisa do fator reumatóide</u>	49
4.15.5	<u>Hemograma completo</u>	49
5	RESULTADOS	50
5.1	População estudada	50
5.2	Dados demográficos	51
5.3	Índice de massa corporal	51
5.4	Tempo de doença	51
5.5	Atividade inflamatória da doença (DAS 28)	54
5.6	Atividade inflamatória da doença – Velocidade de sedimentação das hemácias e proteína C reativa	55
5.7	Qualidade de vida (SF 36)	56
5.8	Capacidade funcional (HAQ DI)	57
5.9	Questionário de ansiedade e depressão	57
5.10	Fadiga (Facit)	58
6	CORRELAÇÕES	60
7	DISCUSSÃO	67
	CONCLUSÃO	73
	REFERÊNCIAS	74
7	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	85
	APÊNDICE B – Ficha clínica do paciente	87
	APÊNDICE C - Analysis of the association of fatigue with clinical and psychological variables in a series of 371 Brazilian patients with Rheumatoid arthritis	89
	APÊNDICE D– Assessment of Fatigue in a large series of 1492 Brazilian Patients with Spondyloarthritis	102
	ANEXO A – Critérios diagnósticos ACR 1987	121
	ANEXO B – Questionário de capacidade funcional (HAQ DI)	122
	ANEXO C – Questionário de qualidade de vida (SF 36)	125
	ANEXO D – Questionário de avaliação da fadiga (Facit)	129
	ANEXO E – Questionário de ansiedade e depressão (HAD a/d)	132

INTRODUÇÃO

A fadiga, usualmente descrita como uma sensação de fraqueza, falta de energia ou exaustão, é de difícil caracterização pelos pacientes com artrite reumatoide (AR), que a consideram muito mais que um sintoma e a relacionam com redução da qualidade de vida (QV). Parece ser influenciada pela atividade inflamatória, pelos medicamentos, pela idade e sexo, pela duração e gravidade da doença. Pode estar associada a alterações do humor e do sono, aumento do estresse e interferir na avaliação global do paciente.^(1,2,3)

Comumente a fadiga é conceituada como a diminuição na capacidade de um indivíduo realizar uma determinada atividade física ou mental. Resulta de um desequilíbrio na disponibilidade, utilização ou recuperação das reservas e forças necessárias para a sua realização.⁽¹⁾

Vem sendo estudada em populações de pacientes com câncer, sida, esclerose múltipla, cardiopatias, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal crônica e outras, sendo um sintoma presente em 32% a 90% nas doenças crônicas.^(1,2)

A presença de fadiga é atribuída a doença preexistente e sua prevalência na população adulta não está ainda estabelecida. No entanto, estudos populacionais demonstraram que somente em um terço de todos os indivíduos que a apresentam há uma doença previamente diagnosticada.^(1,3,4)

As consequências funcionais relacionadas à fadiga não estão bem caracterizadas. Estudos em idosos e sedentários mostram associação entre as queixas de fadiga e a limitação da atividade física, o que contribui para o isolamento e a depressão comumente observados nestes indivíduos.^(5,6,7)

Outro fator de controvérsia na literatura é a dificuldade de caracterização e diferenciação de algumas expressões utilizadas pelos indivíduos para expressar os sintomas de fadiga, o cansaço ou a dor e fraqueza nas juntas, limitações ou incapacidade física, depressão, dificuldades ou limitações nas atividades de vida diária (AVDs).⁽⁸⁾ Em adultos idosos saudáveis, a presença de fadiga, mesmo quando expressa como cansaço às AVDs, pode ser mensurada de forma objetiva pela diminuição da força de preensão da mão e da velocidade da marcha numa determinada distância.^(1,8,9)

A associação entre fadiga e limitação física pode ser significativa em pacientes com diferentes comorbidades, mesmo quando estas se encontram controladas. Estes achados sugerem que vias fisiopatológicas próprias e independentes, podem estar envolvidas, contribuindo para a perpetuação da fadiga em alguns grupos específicos de pacientes como em AR.⁽⁸⁻¹⁰⁾

A fadiga está comumente associada a doenças que cursam com inflamação, endocrinopatias, anemias ou neoplasias. Os marcadores de atividade inflamatória, como proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral *alfa* (TNF-*alfa*), velocidade de sedimentação das hemácias (VSH), hormônios tireoideanos como TSH, a fração livre de T4, e outros mostraram-se conflitantes.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

A depressão é outro sintoma frequentemente associado à fadiga, principalmente em pacientes com doenças crônicas em que, comumente, encontramos alguma limitação física. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) preveem que em 2020 desordens de cunho depressivo serão a segunda maior causa de doenças no mundo, sendo superadas somente pelas doenças miocárdicas isquêmicas.^(6,10)

Vários instrumentos têm sido utilizados para identificar e quantificar a intensidade e a gravidade da fadiga. Sua mensuração usualmente é feita através de escalas de auto-avaliação. No entanto, a falta de padronização e a ausência de métodos fidedignos para avaliar seus diversos aspectos, levando ao emprego de muitas escalas, resultam em dados contraditórios e de difícil interpretação.^(4,5)

Dois componentes são fundamentais para a compreensão da fadiga: o componente **central** e o **periférico**, considerados de acordo com o envolvimento cerebral e/ou muscular (fadiga periférica).⁽¹⁵⁻²⁰⁾ Lehmann et al. consideraram que uma sobrecarga tanto neuromuscular, quanto metabólica ou adrenal, poderia estar relacionada à queda do rendimento físico.^(16,17,19) Parece haver um decréscimo na resposta imune e um desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a um desequilíbrio na síntese e à liberação do cortisol que contribuiria para as queixas de fadiga em pacientes com doenças autoimunes.^(13,14,17,20)

A sensação de fadiga na AR tem sido referida em um grande número de pacientes, entretanto só recentemente foi incluída nas reuniões do Omeract (*Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials*) um núcleo de estudos de medidas e modelos clínicos formado por membros da Eular (*European League Against Rheumatism*), Panlar (*Pan-American League of*

Associations for Rheumatology), Aplar (*Asia Pacific League of Associations for Rheumatology*) e de um subcomitê da ACR (*American College of Rheumatology*).^(22,23)

Apesar de medidas para avaliação do bem-estar, fadiga e distúrbio do sono serem pertinentes em doenças crônicas como a AR, não houve ainda confirmação se a fadiga tem importância na evolução ou mesmo na piora da doença. Questiona-se também se sua mensuração pode ser realizada com precisão e se o tratamento da doença com anti-inflamatórios não-hormonais (AINHs) ou hormonais, imunossupressores, agentes biológicos, terapias comportamentais e exercícios interfere na sua intensidade.^(5,14,18,24,25)

Alguns trabalhos sugerem como fatores preditivos de fadiga em AR: o sexo feminino, intensidade da dor, má qualidade do sono, sedentarismo e limitações funcionais.^(8,16)

Huyser et al. encontraram uma forte associação entre AR e algumas variáveis como fadiga, dor e depressão. Estes mesmos autores observaram que o controle da dor, da depressão e da ansiedade melhora a sensação de fadiga.^(26,27)

A fadiga pode ser avaliada por inúmeros questionários que medem os diferentes aspectos da AVDs, como o *medical outcome study short form – 36 health survey* (SF-36, questionário de qualidade de vida)⁽²⁸⁾, *functional assesment of chronic illness therapy-fatigue* (Facit F, escala de avaliação funcional de doença crônica - fadiga)^(22,29) e a escala visual analógica (EVA). Ainda que tais escalas possam ser complementares, não conseguem caracterizá-la totalmente.^(23,26)

A maioria dos pacientes refere fadiga durante grande parte do tempo, existindo, entretanto, a necessidade de melhor e mais clara definição do que realmente é chamado de fadiga, seu grau de acometimento, sua importância e intensidade.

Definir uma forma de mensuração e avaliação da fadiga em pacientes com AR – correlacionando os achados clínicos e laboratoriais com os questionários atualmente validados como parâmetros clínicos de qualidade de vida e capacidade funcional – contribui para o acompanhamento e tratamento desses indivíduos.^(27,30)

Há uma grande necessidade de definir medidas de avaliação da fadiga, garantindo-se assim sua validação para uso como um critério clínico nos pacientes com AR.

As queixas de fadiga relatadas pelos pacientes, devido a dificuldades atuais de aferição e mensuração, criam uma dificuldade real no acompanhamento e controle da evolução da doença, necessitando de estudos que melhor a compreendam, definam e proponham formas de tratamento e controle.⁽³⁰⁾

Ainda que existam relatos comparativos entre algumas destas escalas e questionários, há ineditismo no presente trabalho, visto que não há na literatura nacional e internacional trabalhos com os parâmetros que serão aqui mensurados e correlacionados.

Os Serviços de Reumatologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (HGSCMRJ) têm um grande número de pacientes com AR em acompanhamento em seus ambulatórios que permitem tal estudo e representam parte do universo de pacientes com AR na cidade do Rio de Janeiro, com características próprias de clima, exposição solar e atividades laborais e/ou recreativas ao ar livre.

1 FUNDAMENTOS

1.1 Artrite reumatoide

A AR é uma doença inflamatória crônica autoimune, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por um quadro de sinovite poliarticular e simétrica, cumulativa, de pequenas e grandes articulações. Pode também apresentar envolvimento extra-articular em órgãos como coração, pulmões, rins, olhos e mais frequentemente nódulos reumatoides subcutâneos. É uma doença de distribuição universal, atingindo de 0,5% a 1% da população mundial, apresentando várias formas de acometimento, desde um curso brando e insidioso, até formas graves e rapidamente incapacitantes.^(30,31)

Em algumas regiões da Europa, dos Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, sua taxa de prevalência é de 1% da população.^(30,31,32) No Brasil, Sato et al. (1990) definiram sua taxa de prevalência, na comunidade japonesa de Mogi das Cruzes, como sendo de 0,2%⁽³³⁾. Marques Neto et al. (1993), estudando a prevalência da AR em diferentes regiões do Brasil, encontraram taxas que variaram de 1,0% para a região Norte, 0,57% para a região Nordeste, 0,50% para o Centro-Oeste, 0,60% para o Sudoeste e 0,20% para a região Sul.⁽³⁴⁾ Predomina no sexo feminino – 2 a 3 mulheres/1 homem – podendo ocorrer em qualquer faixa etária, porém com um pico de incidência entre a 4ª e 6ª décadas, sendo incomum no homem jovem. Fatores psicológicos parecem afetar o curso da doença, como traumas psíquicos, depressão, agressividade reprimida e dificuldades para expressar sentimentos e emoções.^(32,35,36)

Na ausência de um agente etiológico definido, de algum sintoma clínico patognomônico ou achado laboratorial específico que possa ser usado para definir a doença, seu diagnóstico presuntivo baseia-se num conjunto de sinais e sintomas clínicos associados a achados laboratoriais, que agrupados determinam os critérios de classificação, como sugerido pela Associação Americana de Reumatologia (ARA)⁽³¹⁾ em 1958, e como os de New York, em 1966. Em 1987, esses critérios de classificação foram revisados por um comitê do ACR⁽³¹⁾ de acordo com a tabela 1.(Anexo A)

Tabela 1 Critérios de classificação da Artrite reumatoide pelo ACR.

Critérios do Colégio Americano de Reumatologia – 1987	
1- Rigidez matinal	Rigidez matinal de pelo menos uma hora até recuperação máxima da função articular, com duração de, no mínimo seis semanas.
2- Artrite em três ou mais articulações	Edema mole, com calor observado por um médico, com duração de, no mínimo seis semanas.
3- Artrite das mãos	Edema do punho, MCFs ou IFPs por pelo menos seis semanas.
4- Artrite simétrica	Envolvimento simultâneo bilateral das IFPs, MCFs ou MTFs (não necessita ser absolutamente simétrico) por pelo menos seis semanas .
5- Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre as proeminências ósseas, superfícies extensoras articulares, observados pelo médico.
6- Fator reumatoide	Deve-se ter em mente que 5% da população normal possui FR positivo, devendo portanto ser solicitado apenas em prováveis pacientes.
7- Alterações radiográficas	Alterações típicas são observadas nas radiografias posteroanteriores das mãos e punhos, incluindo erosão ou osteopenia justa articular (alterações degenerativas isoladas não classificam).

Legenda: MCF (metacarpo falangiana), IFP (interfalangiana proximal), MTF (metatarso falangiana)

A predisposição genética e a suscetibilidade à doença encontram-se relacionadas a um epítipo compartilhado na cadeia beta da terceira região hipervariável da molécula de HLA Classe II. Agentes infecciosos como micoplasmas, parvovirus, retrovirus e micobactérias estão entre os possíveis gatilhos desencadeadores da cascata da inflamação característica da doença, em indivíduos imunogeneticamente predispostos. A presença da AR em gêmeos homozigóticos, entretanto, é observada somente entre 15% a 30% das séries publicadas, indicando que, apesar de fatores genéticos conferirem suscetibilidade à doença, eles não são suficientes para desencadeá-la de forma plena.^(13,32,36)

O fator reumatoide (FR) tem sido implicado tanto na causa quanto no efeito da ARe durante muito tempo, achou-se que estaria envolvido na etiopatogenia da doença, entretanto estudos recentes mostraram que, além de não estarem presentes em todos os pacientes, podem ser encontrados em outras doenças e em indivíduos saudáveis, principalmente idosos.^(13,36)

A desregulação do linfócito B, associada à produção do FR, é atualmente aceita na fisiopatogenia da AR, amplificando a resposta inflamatória local.⁽³⁶⁾

A membrana sinovial (MS) é o local primariamente acometido pelo processo inflamatório, tornando-se hipertrofiada ao sofrer uma transformação funcional das suas células – os sinoviócitos – que atraíam outras células também inflamatórias, produtoras de mediadores pró-inflamatórios como as interleucinas (IL), IL-1, IL-6, TNF, levando à cronicidade da doença.^(13,32)

O *pannus* é a expressão clínica, numa articulação diartrodial, da MS hipertrofiada, rica em enzimas metaloproteinases. Este tecido, povoado de células implicadas na cascata inflamatória, como linfócitos e macrófagos, associadas a moléculas coestimulatórias por eles produzidas, como ILs e outras citocinas específicas pró-inflamatórias, amplifica e perpetua o processo inflamatório, levando à progressão da doença e consequente dano e destruição articular.^(13,32,35)

O diagnóstico da AR, entretanto, tem como base a história clínica, o exame físico, os achados laboratoriais e de imagem, de acordo com os critérios definidos pelo ACR.^(32,36-38)

O edema, a dor e o calor geralmente de forma simétrica, de pequenas e grandes articulações, em especial as interfalangeanas proximais (IFPs), as metacarpofalangeanas (MCFs), as metatarsofalangeanas (MTFs), os punhos, os cotovelos, tornozelos, joelhos e também as articulações temporomandibulares (ATMs), que podem ser causa de otalgia ou odontalgia, fazem parte do quadro clínico da AR. O envolvimento das articulações coxofemorais pode causar além da dor uma grande incapacidade funcional de locomoção.^(32,36,37)

Ao exame físico, detectam-se as formas clássicas da doença que mostram o espessamento sinovial (*pannus*) e menos frequentemente os nódulos reumatoides que se localizam comumente em áreas de maior pressão, como superfície extensora dos braços e tendões de Aquiles. Raramente estes nódulos podem ocorrer em outros órgãos, como olhos, pulmões, rins.^(32,36,39)

Em casos mais avançados, encontram-se deformidades características, como desvio ulnar, atrofia dos músculos interósseos das mãos, deformidades em pescoço de cisne e/ou botoeira ou ainda subluxações das articulações MTCs. Deformidades semelhantes são encontradas nos pés,

onde as queixas dolorosas e as limitações são maiores devido a sobrecargas posturais ou ponderais.^(35,36)

O exame neurológico é fundamental para a avaliação de força muscular, atrofia, neurites (sejam por compressões mecânicas ou por lesões de vasculite nos “vasa nervorum”), miopatias secundárias, acometimento da coluna cervical e também da subluxação da articulação atlantoaxial.^(32,36,40)

O diagnóstico laboratorial da AR está fundamentado na pesquisa e detecção do FR por diferentes métodos. Está presente em aproximadamente 80% dos pacientes, em títulos acima de 20 UI/dl (técnica de nefelometria FR-IgM - atualmente a mais utilizada - com sensibilidade de 75%-80% e especificidade de 80%-95%). Títulos altos associam-se a manifestações extra-articulares e incapacidade funcional, significando doença mais agressiva ou de difícil controle.^(19,31) O FR não é específico da AR, sendo encontrado em outras enfermidades, como hanseníase, sarcoidose, hepatites e outras hepatopatias, doenças do tecido conjuntivo como lupus eritematoso sistêmico, neoplasias, e até em indivíduos saudáveis ou em idosos.^(35,37-39)

Nos últimos anos, foram divulgados outros marcadores sorológicos, principalmente contra o sistema filagrina-citrulina, denominados de anticorpos contra peptídeos cíclicos citrulinados (Anti-CCP).⁽⁴¹⁻⁴³⁾

Em 1964, Nienhuis e Mandema pela primeira vez identificaram um destes novos anticorpos, chamado de Fator Anti-Perinuclear (APF), que tem a propriedade de descorar grânulos perinucleares nas células superficiais do epitélio da mucosa bucal humana, tendo uma sensibilidade de 86%, com 87%-99% de especificidade para o diagnóstico da AR, estando presente em 40% dos pacientes com fator reumatoide negativo. Este teste vem sofrendo modificações e aprimoramentos, tornando-se de grande utilidade para a confirmação laboratorial da AR.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

O Anti-CCP apresenta uma elevada incidência em pacientes com AR, possuindo uma sensibilidade de 85% e especificidade próxima de 100%. Pode ser detectado em fases precoces da doença.⁽⁴⁵⁾ Em 2006, Aldifran et al. demonstraram que a combinação da pesquisa do Anti-CCP com o FR pode ser bastante útil, principalmente no diagnóstico diferencial da AR, chegando sua especificidade próxima a 100% e sensibilidade a 90%.⁽⁴⁵⁾

Ao lado destes testes específicos para AR, alguns outros inespecíficos têm valor no acompanhamento dos pacientes, como hemograma completo (anemia, geralmente normocítica e

normocrômica, trombocitose), VSH (método de Westergren) e da PCR ultrasensível, eletroforese das proteínas, ferritina e outras proteínas de fase aguda que demonstram o grau de atividade inflamatória da enfermidade naquele momento, sendo um parâmetro fidedigno para monitoramento terapêutico dos pacientes.

Métodos de avaliação por imagem também são utilizados. Na fase inicial da AR, observa-se apenas um aumento de partes moles (melhor visualizado ao ultrassom e à ressonância magnética) e osteopenia justa articular. Evolutivamente, ocorrem diminuição do espaço articular, erosões ósseas marginais e, mais tardiamente, subluxações e luxações articulares.^(32,37,38)

A AR apresenta um curso variável, estando comprovado que cerca de 15% a 20% dos pacientes podem apresentar uma forma monocíclica, autolimitada, que geralmente regride por si só ou com as condutas terapêuticas tradicionais. Um número maior de pacientes apresenta uma forma recidivante, crônica, alternando períodos de acalmia com fases de maior atividade inflamatória.^(32,35) Neste grupo, faz-se necessário um melhor e mais abrangente diagnóstico diferencial com outras doenças do tecido conjuntivo, como lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerodermia, doenças inflamatórias associadas a vasculites e mesmo espondiloartrites, além de neoplasias e doenças metabólicas ou infecciosas como hanseníase ou tuberculose.^(32,38,39) Em um número menor de casos, em média 10% dos pacientes, observa-se um curso mais agressivo, sem intervalos de remissão, com rápida destruição articular, o que implica uma intervenção terapêutica mais imediata e intensa, com o propósito de evitar e prevenir a destruição articular e a incapacidade física e funcional.^(38,39)

Na fase inicial, o diagnóstico diferencial é voltado principalmente para artrites reativas, viroses ou infecções bacterianas. Nos pacientes em que a doença se apresenta de uma forma insidiosa ou crônica, outras enfermidades do tecido conjuntivo, como as espondiloartrites, artrites microcristalinas e as síndromes paraneoplásicas, devem ser rotineiramente investigadas.^(32,35,38,39)

Dentre os fatores de pior prognóstico, destacamos o sexo masculino, a idade avançada, os baixos níveis socioeconômicos e educacionais, o tabagismo, as manifestações extra-articulares, a incapacidade funcional já estabelecida e o grande número de articulações envolvidas.^(35,46)

Alterações em exames complementares como FR e Anti-CCP em títulos altos, presença de HLA-DR4, níveis elevados e persistentes de proteínas de fase aguda e da velocidade de sedimentação das hemácias, anemia, presença de alterações radiológicas como erosões ósseas e osteopenia justa articular em pouco tempo de doença (menos de cinco anos), também significam

doença mais agressiva, em que o risco de doença cardiovascular e sobrevida menor aumenta.^(35,38,46)

O tratamento precoce visa evitar ou reduzir a incapacidade física e funcional. Existem de forma geral três classes de medicamentos utilizados no tratamento da AR: drogas sintomáticas, como analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) e corticosteróides; drogas modificadoras da doença (DMARDs), como metotrexato, sulfassalazina, antimaláricos, leflunomida, ciclosporina, azatioprina; e drogas modificadoras da resposta biológica, como os Anti-TNF (etarnecepte, infliximabe, adalimumabe), o antagonista do receptor da IL-1 (anakinra), o anticorpo monoclonal anticélula B, Anti-CD20 (rituximabe), o bloqueador do segundo sinal de ativação do linfócito (abatacepte) e ainda o tocilizumabe, bloqueador do receptor da IL-6.^(35,37-39)

O conceito atual do tratamento baseia-se no imediato início dos DMARDs tão logo o diagnóstico tenha sido definido. O acompanhamento rigoroso, tanto clínico quanto laboratorial e também por imagem, da resposta terapêutica do paciente à medicação empregada é fundamental. Estas medidas visam primariamente a evitar o dano estrutural articular e a incapacidade dele resultante.^(35,37,38) A escolha da droga a ser iniciada, bem como a sua forma de administração, isolada ou associada a outro DMARD, ou a alguma outra classe de medicamentos, dependerá da agressividade da doença e do discernimento clínico.

Outras medidas não-farmacológicas também são indicadas, como a fisioterapia, cinesioterapia, terapia ocupacional e psicoterapia de apoio. Aí também se enquadram os cuidados preventivos para a osteoporose, as enfermidades cardiovasculares, a síndrome plurimetabólica e endocrinopatias.^(37,38,46)

Na AR, além do exame físico e laboratorial, alguns instrumentos de mensuração são utilizados para o correto e real acompanhamento da evolução da doença, dentre os quais destacam-se: *Disease Activity Score (DAS)*⁽⁴⁷⁾, *Clinical Disease Activity Index (CDAI)*.⁽⁴⁸⁾ O *Medical Outcome Study Short Form – 36 Health Survey (SF 36)* foi elaborado para avaliar a QV, tendo sido validado no Brasil em 1997⁽⁴⁹⁾. O *Health Assessment Questionnaire- Disability Index (HAQ DI)* avalia a capacidade funcional (CF) e as AVDs.⁽⁵⁰⁾ Tais questionários, associados ao exame físico de rotina e a alguns achados laboratoriais, têm ajudado a melhor acompanhar os pacientes e facilitam a decisão de correções nos esquemas terapêuticos.

Outra variável relevante e atual é a fadiga, um sintoma extra-articular relatado pela maioria dos pacientes, porém pouco mensurado e avaliado pelos médicos. O *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FacitF) é um dos instrumentos validados para tal.^(5,22,23, 29)

Queixas de depressão e ansiedade, também presentes em grande número de pacientes com AR, podem ser fatores de confusão na avaliação da fadiga. A escala de avaliação hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) permite mensurar tais sintomas, contribuindo para melhor compreensão do paciente.

1.2 Fadiga

A fadiga pode ser inicialmente definida como um conjunto de manifestações produzidas pelo trabalho, ou exercício prolongado, tendo como consequência a diminuição da CF de manter o rendimento esperado para um determinado indivíduo. Fisiologicamente, o termo fadiga vem sendo definido como a “incapacidade de um determinado indivíduo manter o seu pleno rendimento” tanto em atividades de resistência, como em estado de hipertreinamento.⁽¹⁶⁾ Sua etiologia vem despertando grande interesse, principalmente devido ao seu caráter multifatorial. Identificam-se dois componentes: o **periférico** e o **central**, levando-se em conta fatores metabólicos interativos, que afetam os músculos e o cérebro, durante a realização de um determinado trabalho físico, intenso, não só para atletas, mas também para todos os indivíduos.^(15,17,18,51,52)

Os mecanismos da fadiga periférica são, atualmente, bem melhor definidos, sendo considerados, inicialmente, fatores que levam a uma disfunção do processo de contração muscular pela interrupção da transmissão neuromuscular no retículo sarcoplasmático. A fadiga central é referida como “fatores psicológicos”, capazes de afetar negativamente o desempenho de um indivíduo, mas tais sintomas são de difícil definição e classificação. Duas hipóteses primordiais podem ser aventadas. A primeira baseia-se na incapacidade de explicar a disfunção muscular, mesmo após a oferta suficiente pelos sistemas fisiológicos de utilização das reservas energéticas. Portanto a concentração de glicose na corrente sanguínea, o glicogênio muscular e o hepático não seriam fatores limitantes do rendimento e sim o cérebro, que exerceria um papel

preponderante nesse processo.⁽¹⁶⁻²⁰⁾ Outra hipótese diz respeito às situações de fadiga consequentes a agressões físicas ao indivíduo, como infecções, recuperações pós-cirúrgicas ou pós-traumas.^(17,20,51,52)

Dentre os fatores citados, o papel dos aminoácidos, e em particular dos precursores das monoaminas cerebrais, é o que desperta o maior interesse.^(14,16,19,20) Alguns experimentos, tanto em humanos quanto em animais, têm contribuído para destacar a função de aminoácidos, entre os quais destacam-se os de cadeia ramificada (AACR), leucina, isoleucina e valina, e os aromáticos (AAA), tirosina, fenilalanina, que são os precursores das monoaminas cerebrais.^(16,19)

As alterações metabólicas ocorridas durante uma determinada atividade física contínua têm relação com a intensidade da fadiga. Uma forma de medir, quantitativamente, a capacidade individual de sustentar um determinado exercício aeróbico é fornecida pelo consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx.) durante a sua realização. Ele se refere tanto à captação máxima quanto à potência máxima de oxigênio. Experimentos demonstram que, na fadiga proveniente da atividade física prolongada, a intensidade do VO₂ máximo situa-se na faixa de 60%-90%. Então, de acordo com a duração e a intensidade desta atividade, ocorrerá ativação de sistemas energéticos e metabólicos específicos adaptativos ao esforço realizado por um determinado indivíduo, respeitando sua resistência e capacidade aeróbica fisiológica. Em atividades intensas e prolongadas, a fadiga relaciona-se principalmente com a hipoglicemia, pois tanto a glicose como a capacidade de oxidação de carboidratos diminuem com o tempo de execução do exercício e com a capacidade aeróbica inata do indivíduo. Outro fator importante é a relação entre a depleção dos estoques de glicogênio muscular e hepático e a resistência ao exercício em correlação aos níveis de glicogênio pré-exercício.⁽⁵⁰⁻⁵³⁾

Uma hipótese bastante aceita para explicar a fadiga periférica é a deficiência de energia para o trabalho muscular, conhecida como “hipótese da depleção de glicogênio”, que é explicada por mecanismos bioenergéticos do ciclo ATP- ADP, em que a formação da adenosina trifosfato (ATP) ocorre tanto em atividades prolongadas, isto é aeróbicas (oxidativas), como em atividades não-oxidativas, ou anaeróbicas, de alta intensidade. Nesta última, há formação de lactato e quebra da fosfocreatina. Existe uma proporção de restauração ideal (fosforilação) das moléculas de adenosina difosfato (ADP) em relação ao ATP que pode ser resumida da seguinte forma: 2 ADPs rendem 1 ATP e 1 molécula de adenosina monofosfato (AMP). Quando não ocorre uma quantidade adequada de refosforilação do ADP em ATP, aumenta a concentração muscular de

ADP e AMP. Este último é clivado em inosina monofosfato (IMP) e, ocasionalmente, transformado em ácido úrico. Durante uma atividade física moderada, os músculos esqueléticos ativos tornam-se a principal fonte de amônia pela deaminação do AMP a IMP, em um processo cíclico chamado de Ciclo Nucleotídeo Adenina. Esse ciclo é ativo também no cérebro e em outros órgãos. A amônia produzida pelas reações celulares durante o exercício vem sendo associada tanto à fadiga central como também à periférica. Entre os fatores que influenciam a produção de amônia no músculo durante o exercício podemos citar a composição relativa de fibras musculares, a intensidade e a duração do exercício.^(16,19,53,54,55)

Outro fator a ser considerado é o acúmulo de lactato durante a atividade física intensa e prolongada no músculo, o que causa uma diminuição do pH, que, associada à consequente inibição da enzima fosfofrutoquinase (PFK), leva à redução da glicólise. Este acúmulo está também associado à diminuição da geração máxima de força e contração muscular, sendo considerado uma das principais causas de fadiga.^(51,52) Ultimamente tem-se tentado demonstrar que a atividade física afeta também as proteínas e os aminoácidos que contribuem para uma parcela significativa do rendimento durante uma atividade física prolongada e não apenas o metabolismo dos carboidratos e gorduras.^(51,52)

A hipótese da fadiga central leva em consideração principalmente o papel dos aminoácidos que são precursores de alguns neurotransmissores cerebrais que sob condições de atividade física intensa e prolongada, influenciariam os sistemas monoaminérgicos.^(18,19,51)

As aminas são formadas a partir da descarboxilação dos AAA, a saber: fenilalanina, tirosina e triptofano, como relatado anteriormente, e a histidina e seus derivados. Deste modo, tem-se a 5 hidroxitriptamina (5-HT) – serotonina – derivada do triptofano, a histamina derivada da histidina e as catecolaminas – dopamina, norepinefrina e epinefrina – derivadas da tirosina. A dopamina foi o primeiro neurotransmissor estudado em relação à fadiga central e sua relação com o controle da função motora levou alguns atletas a ingerir anfetaminas como meio de aumentar a função dopaminérgica cerebral e melhorar seu rendimento esportivo (doping).^(16-19,50,51)

Diferentes trabalhos demonstraram que um aumento na concentração de serotonina durante uma atividade física intensa e prolongada estaria diretamente relacionado a um prejuízo na função do SNC, com aparecimento da fadiga e consequente queda do rendimento.^(16,17,20,51)

Na prática clínica, a fadiga vem sendo cada vez mais descrita em pacientes com doenças crônicas e tem sido considerada como uma queixa relevante na redução da QV.⁽⁵²⁾ É um dos

sintomas atualmente mais informados por pacientes com neoplasias, podendo ser influenciada pela atividade da doença, pelas medicações, pela idade, pelo gênero e pela duração dos sintomas.^(5,29)

Apresenta expressão multifatorial, com influências físicas, emocionais, cognitivas e também sociais. Frequentemente interage e coexiste com outros fatores como perturbação do humor, anemia, infecções, febre, dores difusas, sono e estresse. Sua avaliação é complexa e de difícil mensuração.^(4,5,22,29) Sua importância na medida de QV vem sendo avaliada e documentada em várias e diferentes enfermidades como: esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, Sida, diferentes tipos de neoplasias, viroses crônicas, doenças renais e hepáticas crônicas e também na AR.⁽¹⁰⁾

1.2.1 Fadiga e artrite reumatoide

A fadiga pode ser considerada como um sintoma extra-articular relativamente comum na AR, estando presente nos ensaios clínicos atuais, nos cuidados aos pacientes e nos resultados das condutas terapêuticas, sendo descrita pela grande maioria dos pacientes (80% a 93%). É referida em 57% como o mais problemático aspecto da enfermidade.^(4,5,10,22)

A evolução crônica da AR leva a períodos de inatividade prolongada, à redução da força e de resistência musculares e à hipotrofia de músculos e estruturas periarticulares. A diminuição da capacidade aeróbica, a intensidade da atividade inflamatória, a dor e o derrame articular levam à inibição reflexa da contração muscular e a atitudes antálgicas e de defesa⁽⁵³⁾. Em 1989, Ekdahl et al.⁽⁵⁴⁾ demonstraram que 80% dos pacientes com AR apresentavam alterações na resistência e na coordenação muscular nas extremidades inferiores. Em outro estudo, Semble *et al.*, 1990, confirmaram atrofia de fibras musculares tipo I e II em pacientes com AR.⁽⁵⁵⁾ Rall et al., 1996, avaliaram o impacto e os efeitos de um programa de exercícios de intensidade sobre a força muscular em pacientes com AR e demonstraram que, naqueles pacientes em que a doença estava controlada, houve um ganho de 54% a 75% na força máxima dos grandes grupamentos musculares, sem exacerbação da atividade de doença, com redução significativa da dor (21%) e da fadiga (38%).^(56,57)

Os pacientes com AR são mais fracos do que controles saudáveis e aqueles com doença grave têm de 33% a 55% menos força quando comparados com indivíduos sem doença.^(54,56)

Em geral, pacientes com AR encontram-se descondicionados e com redução da sua capacidade cardiovascular em média 40% inferiores a indivíduos sadios, devido à fraqueza e ao desuso que contribuem para o sedentarismo e a inatividade. O exercício causa a liberação de B-endorfinas e alguns autores têm sugerido que a utilização de treinamentos físicos é uma modalidade de tratamento não- medicamentoso que contribui para aliviar a dor e a fadiga de pacientes com AR.^(53,55)

O decréscimo da capacidade física resulta em redução da auto-estima, que leva à depressão e redução da QV. Vários estudos têm procurado estabelecer uma relação entre AR e depressão e/ou ansiedade, que apresentam manifestações somáticas comuns, como fadiga e distúrbios do sono. Pacientes deprimidos preocupam-se em excesso com a sua doença, exacerbando a sua gravidade. Tais pacientes reclamam mais intensamente da dor e da fadiga, mesmo quando apresentam formas brandas, benignas e bem controladas da doença.^(10,58,59)

De uma forma geral, quanto mais grave se apresenta a AR, maior a prevalência da depressão, existindo uma associação entre a gravidade da doença e piora do quadro de depressão. Também existe uma relação entre a duração da doença e os índices de fadiga, dor e depressão. Questionários de investigação com queixas somáticas como fadiga, sono e anorexia correlacionaram-se com a atividade da doença e os níveis aumentados de dor.^(10,58,59) Huyser et al. também concluíram ao correlacionar estas queixas que a dor pode mascarar, amplificando a sensação de fadiga referida pelos pacientes.^(10,27)

Na tentativa de buscar estas respostas, o grupo Omeract vem sistematicamente realizando reuniões com intensa participação de pacientes portadores de AR que culminaram na criação de grupos permanente voltados para a análise das perspectivas destes pacientes e avanços na compreensão da importância da fadiga e da QV.^(4,5)

Em 2007, grupo de trabalho da Omeract – com a participação de dez países e 60 participantes dentre pacientes, médicos, e outros – reafirmou a importância da fadiga comumente relatada pelos pacientes como severa, passível de ser avaliada por diversos instrumentos, sendo aprovada pela grande maioria dos participantes (89%) a proposta de utilizar sua mensuração nos futuros trabalhos sobre AR sempre que possível.^(1,5,60)

Estudo qualitativo sobre a fadiga em pacientes portadores de AR foi elaborado explorando suas causas e consequências, em que a análise sistemática revelou ser a fadiga diferente do cansaço normal. Tais pacientes consideraram a fadiga ligada à atividade da doença, diminuição do sono, tensão das estruturas articulares, ausência da sensação de bem-estar e mais importante que os sintomas articulares, sendo, portanto, um sintoma de grande relevância que deve ser medido e avaliado.^(4,5,23,29)

A partir do ano 2000, o tratamento da AR foi impactado pelo uso de terapias biológicas, inicialmente com o anti-TNF *alfa*, implicado na patogênese da doença. Estes medicamentos permitem maior controle na atividade inflamatória da doença e assim novos índices de remissão avaliados através de questionários como o DAS28, HAQ DI, SF 36 em que a avaliação da fadiga passou a ser também considerada na eficácia terapêutica foram atingidos.^(61,62)

Wolfe em 2004 aplicou quatro diferentes questionários a 7.760 pacientes de AR, obtendo após seis meses a reposta de 5.155 pacientes e observando que, mesmo questionários simples como o BFI (*Brief Fatigue Inventory*) ou a escala visual de fadiga, foram eficazes para avaliar a fadiga dos pacientes.⁽⁶³⁾

Cella D, et al. validaram o questionário de avaliação funcional específico para fadiga (FacitFS) comparando-o com outras escalas, como MAF (*Multidimensional Assesment of Fatigue*), SF36 (*Medical Outcomes Study Short-Form 36*) em 636 pacientes, durante 24 semanas, duplo cego, randomizado em uso de anticorpo monoclonal anti-TNF *alfa* e placebo.⁽²²⁾

Uma revisão sistemática das escalas em uso para avaliar a fadiga em AR em 61 artigos publicados em revistas indexadas até abril de 2007 utilizando 23 questionários diferentes concluiu que seis destas escalas demonstraram evidencias razoáveis para tal validação, dentre elas a Facit FS, que, embora tenha sido criada para mensuração da fadiga em pacientes com neoplasias, mostrou resultados convergentes com a atividade de doença, boa consistência e sensibilidade para aferição nos pacientes com AR.⁽⁶⁴⁾

Posteriormente, dois pesquisadores independentemente selecionaram as frases e definições mais frequentes e encontraram 191 expressões, classificadas em 46 temas, que refletiram duas formas distintas de queixas; fraqueza e fadiga global intensa.⁽⁶⁵⁾ A fadiga associada à AR foi considerada por estes pacientes como diferente do cansaço diário por ser extrema, contínua e interminável. Foram observados componentes físicos, cognitivos e emocionais atribuídos à fadiga, sendo correlacionados pelos pacientes à atividade inflamatória,

aos movimentos articulares vigorosos e à má qualidade do sono, causando transtornos em todos os atos e todas as atitudes e atividades físicas, sociais e profissionais e associados a distúrbios de atenção e orientação.^(65,66)

Comorbidades como diabetes Mellitus, hipertensão arterial sistêmica e depressão, além da dor, idade, estado e grau de comprometimento articular e intensidade da atividade inflamatória da doença, foram associados como fatores preditivos de fadiga.⁽⁶⁶⁻⁷¹⁾ Mayoux considera que, além do tratamento medicamentoso clássico da AR, devem-se utilizar exercícios físicos e terapias comportamentais de autocontrole, aconselhamento e apoio para diminuir o impacto psicossocial da doença, as atrofia musculares e posições antálgicas, o que contribuiria para a melhora da fadiga.^(72,73) Outras intervenções não-farmacológicas incluem repouso, técnicas de relaxamento e conservação de energia, terapia ocupacional e reabilitação global do paciente.^(72,73)

A dor, como sintoma primordial nas doenças crônicas musculoesqueléticas, é um fator preponderante no aparecimento da fadiga. Indivíduos com queixas intensas de dor referem fadiga de grande intensidade e exacerbações diárias da dor refletem aumentos diários da fadiga, criando um círculo vicioso que foi observado principalmente em pacientes com fibromialgia.^(70,74-77) A dor é o principal sintoma articular na osteoartrite, particularmente nas juntas inflamadas, provocando impotência funcional e fadiga.⁽⁷⁸⁾ Em pacientes com AR e osteoartrite, demonstrou-se um padrão mais estável e regular da fadiga, sem alterações significativas nas queixas diárias nos pacientes com osteoartrite devido à apresentação localizada da doença e à sobrecarga articular, do que em pacientes com AR devido à perpetuação dos sintomas inflamatórios associados às deformidades e atrofia.^(74,76) Desta forma, os autores sugerem que a queixa de fadiga difere entre pacientes de acordo com a doença, intensidade da dor, qualidade do sono, os sintomas de depressão e a falta de estima, bem como inversamente a estados de euforia e alta estima.^(74,76,79)

A gravidade e persistência da fadiga ainda estão por serem melhor definidas e compreendidas em pacientes com AR. Han-Repping-Wust et al. estudaram suas características e as correlações com a atividade inflamatória e as limitações físicas próprias da doença⁽⁶⁰⁾. Neste estudo, um total de 123 pacientes, dentre 150 inicialmente incluídos, foram avaliados através de uma subescala do questionário de avaliação de força e fadiga, DAS 28 e o índice de avaliação de CF (HAQDI). Estes dados foram aferidos no início e 12 meses após o término do estudo, sendo alguns exames laboratoriais como o VSH e Hemoglobina mensurados a cada três meses. A idade

média da amostra foi de 57,6 anos, sendo o sexo feminino predominante. Os autores demonstraram que o número de juntas dolorosas associado ao VAS (OR=2.0) e HAQDI (OR=2.8) no início e final do estudo foi preditivo da gravidade e persistência da fadiga.⁽⁶⁰⁾

Autores como Mancuso e Tack demonstraram associação da fadiga a fatores psicossociais, impotência funcional, dor, depressão e baixa estima, além de distúrbios do sono e sedentarismo.^(72,74) A falha na associação com atividade inflamatória, como já anteriormente descrito, demonstra que o assunto ainda permite novas discussões por não encontrar-se totalmente compreendido e definido.^(63,64)

Davis MC, Zautra AJ et al., em 2007, questionaram se o estresse psicológico crônico e o aumento da atividade inflamatória poderiam estar associados aos marcadores celulares de inflamação ou à ação reguladora de corticosteroides e sua associação com as queixas de fadiga na AR^(14,74). Foi um dos primeiros autores a correlacionar o estresse crônico diário a um aumento na produção de IL-6 em pacientes com AR como já demonstrado em indivíduos saudáveis.⁽⁸⁰⁻⁸³⁾ Este estudo avaliou um possível mecanismo de interação e impacto do estresse crônico na atividade inflamatória e sua influência no estado de saúde global em pacientes com AR. Foi confirmado um aumento na produção de IL-6 em pacientes com AR submetidos a estresse crônico num período de 30 dias.⁽⁸³⁾ Miller et al., 2002, já haviam correlacionado aumento na produção de IL-6 em indivíduos saudáveis submetidos a estresse crônico⁽⁸¹⁾. Estes achados foram confirmados posteriormente por Marsland et al., e também por Motivala et al, ambos em 2007, e não os relacionam a gênero, idade, raça, distúrbios do sono e uso de álcool.^(82,83) Nesses estudos, somente o uso de corticosteroides e IMC, além do estresse crônico por mais de 30 dias, foram relacionados à produção de IL-6.^(81,86)

Os níveis mais altos de IL-6 poderiam contribuir para aumentar a intensidade da fadiga, o que, entretanto, não foi observado em relação a queixas de dor em pacientes com AR.⁽⁸¹⁻⁸³⁾

Um grande número de trabalhos já demonstrou a relação entre a produção de cortisol e o estresse crônico.^(81,82,84) O eixo adrenal hipotalâmico influi na resposta inflamatória, sendo aceito que, quanto mais grave e incontrolável o estresse crônico, maiores serão os níveis de cortisol e sua influência no ciclo hormonal circadiano.⁽⁸⁴⁾ A produção de IL-6 torna-se mais resistente ao efeito inibidor da hidrocortisona e controle da inflamação.⁽⁸⁵⁾ Este desequilíbrio pode ocorrer nos receptores celulares de glicocorticoides em monócitos de pacientes com AR, sob estresse crônico quando comparados com indivíduos saudáveis.^(86,87)

A intensidade da atividade inflamatória da doença pode ser um fator limitante na confirmação destes achados, uma vez que valores de IL-6 no plasma de pacientes com AR variam consideravelmente em diferentes trabalhos com diferentes técnicas laboratoriais.⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾ Na maioria deles não foram observadas alterações significativas de aumento de IL-6 no sangue periférico de pacientes com AR com queixas de fadiga intensa.⁽⁸³⁾

As controvérsias tanto podem ser atribuídas a diferentes formas, tempo de exposição ou intensidade de estresse submetida, bem como ao tamanho amostral dos grupos estudados. Muitos destes estudos utilizaram pacientes em tratamento com corticosteroides e drogas imunossupressores, que por sua vez atuam nos mecanismos de controle da atividade inflamatória.^(88,89)

Na AR, o estresse crônico aumenta a produção de IL-6 em várias linhagens celulares, como células endoteliais, macrófagos, linfócitos T e B, fibroblastos, atuando principalmente sobre sinoviócitos e condrócitos,, com a diminuição da resposta aos glucocorticoides pela alteração do eixo adrenal, contribuindo para explicar o mecanismo da fadiga, independentemente da dor nos pacientes com AR.^(83,84,89,90)

Diferentes causas podem estar ligadas à piora da fadiga observada também no período seguinte a fatos marcantes em pacientes com AR que, ao somarem-se a respostas imunes pró-inflamatórias, mostram a importância de fatos interpessoais positivos e negativos e sua correlação com a intensidade da fadiga, confirmando a interação biopsicossocial nas doenças crônicas.^(14,74,88,92)

Identificou-se nos estudos a disparidade entre o conhecimento, a atenção e o interesse dispensados pelos profissionais de saúde às necessidades e ao apoio desejado pelos pacientes para tratamento e controle das queixas de fadiga. Muitos pacientes, por interpretarem a fadiga como parte da doença e por observarem muitas vezes a falta de interesse do médico, nem abordam explicitamente o problema, decidindo individualmente enfrentá-lo e reduzi-lo. A atitude do médico deve atender as necessidades e anseios básicos dos pacientes. As queixas de fadiga devem ser identificadas e valorizadas, incorporando-se à conduta clínica medidas que as controlem e a reduzam em pacientes com AR.^(65,93,95,96)

Sendo a depressão uma queixa frequentemente associada à fadiga em pacientes com doenças crônicas como a AR, sua prevalência, embora alta, foi estimada de uma forma conservadora, variando entre 13% e 20% por vários autores.^(94,97,98) Uma revisão sistemática, por

meta-análise em 2002 e observações do Registro de Biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia em 2006, reavaliando comorbidades em 7 mil pacientes com AR, encontraram, em aproximadamente 19% deles, diagnóstico formal de depressão, o que significa um valor 2 a 3 vezes maior do que o observado na população de uma forma geral.^(66,98) Os pacientes com AR sofrem cronicamente de dor, edemas, parestesias e fadiga, com deformidades articulares principalmente das mãos e punhos que podem levar à perda de função e limitações no trabalho e lazer que contribuem sobremaneira para os estados depressivos.⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾

A intensidade da atividade inflamatória da doença, isoladamente não se mostrou importante para o diagnóstico da depressão em pacientes com AR, o mesmo ocorrendo também em indivíduos com queixas de dor ou limitações físicas graves. Fatores significativos para o aparecimento dos sintomas de depressão incluem o sexo feminino, início da doença nos mais jovens, baixa auto-estima, bem como a não aceitação e a percepção de perpetuação e cronicidade da doença pelo paciente.⁽⁹⁹⁻¹⁰³⁾

1.3 Qualidade de vida

O conceito de QV incorpora todos os fatores que podem influenciar qualquer aspecto biopsicossocial de um indivíduo. É considerada uma boa QV (ideal) quando todas as aspirações do indivíduo são preenchidas, ou seja, seu completo bem-estar físico, mental e social.⁽⁴⁸⁾ Este conceito engloba, portanto, a saúde física, o estado psicológico, o grau de independência, o relacionamento social, as crenças, a relação com o meio ambiente, o ganho financeiro e a liberdade.

A QV vem sendo envolvida em pesquisas clínicas com intuito de avaliar o impacto da doença como um fator qualitativo complementar, principalmente em relação às enfermidades crônicas ou em pacientes terminais.^(10,22,23,29,50,52) É também objeto de estudo e avaliações das práticas clínicas em que a percepção de médicos e pacientes é bastante distinta e decisões devem ser compartilhadas, levando-se em consideração as perspectivas e necessidades dos pacientes.^(4,5,52) Outro, fator não menos importante em estudo, questiona a economia em saúde e mensura o impacto das ações médicas, tanto em termos quantitativos (efetividade e tolerância), como qualitativos e suas relações com o gasto e as perdas de recursos financeiros.

Um grande número de instrumentos, métodos e técnicas de avaliação tem sido proposto para determinar a QV nas mais diversas doenças, baseando-se em questionários, agrupados por domínios ou dimensões, relacionadas a áreas específicas do comportamento ou da experiência a ser mensurada. Por exemplo: mobilidade articular, cuidados pessoais, função e habilidade física, coordenação motora, agilidade mental, ansiedade, depressão e bem-estar geral.⁽²⁹⁾

Caracterizam-se estes instrumentos em genéricos e específicos, com vantagens e desvantagens, úteis em diferentes situações e não excludentes. As doenças crônicas causam um sofrimento que geralmente ultrapassa a dor e o mal-estar estritamente vinculado ou relacionado ao prejuízo da atividade de algum órgão ou tecido do indivíduo. Dentre as enfermidades crônicas, de etiologia inflamatória autoimune, a AR é uma das mais frequentes.

1.3.1 Qualidade de vida e artrite reumatoide

Na avaliação da QV dos pacientes com AR tem sido utilizada uma grande variedade de parâmetros clínicos como: número de articulações inflamadas e/ou dolorosas, duração da rigidez matinal, índice articular de Ritchie, força de preensão, medida da circunferência das articulações interfalangeanas e avaliação da dor ou da atividade inflamatória global tanto pelo paciente quanto pelo médico. A doença, por sua característica de cronicidade, com uma possível evolução para deformidades articulares ou incapacidades funcionais, pode também cursar com manifestações extra-articulares como anemia, envolvimento pulmonar, glandular (parótidas, lacrimais), nódulos (subcutâneos, pulmão, olhos), ou em outros órgãos que levam à redução na expectativa de vida. A presença de manifestações extra-articulares mais graves como vasculites, pericardites, pleurites ou Síndrome de Felty estão particularmente associadas a um pior prognóstico que resulta numa mortalidade prematura.^(104,105)

A AR está frequentemente associada a maior morbidade e limitação funcional. O comprometimento físico e psicológico nos primeiros 18 meses da doença é comparável ao observado em pacientes diabéticos ou com doenças cardíacas. Em consequência, os custos econômicos, o impacto familiar e social, bem como a demanda por serviços de saúde tornam-se equivalentes aos observados naquelas doenças.⁽¹⁰⁶⁾

O impacto da doença é dividido em custos diretos e indiretos tanto para o paciente quanto para toda a comunidade. Tendem a aumentar devido às novas opções de tratamento, que por sua

vez também irão contribuir para melhor controle na atividade da doença e no futuro para uma sobrevida útil maior dos pacientes e uma conseqüente diminuição de custos. ⁽¹⁰⁶⁾

A OMS define QV como a percepção particular de cada indivíduo, no contexto da sua cultura, seus valores morais, suas expectativas e metas de vida. Desta forma, o relato destas observações pelos pacientes deve ser considerado de importância, fazendo parte da avaliação clínica e das medidas da eficácia terapêutica. Não deve ser somente avaliada por medidas epidemiológicas tradicionais e sim pelo seu impacto na saúde do indivíduo em termos de comprometimento do seu bem-estar físico, mental e social. ^(106,107) São necessárias diferentes formas para a correta avaliação dos pacientes em que os métodos de mensuração genéricos ou específicos para AR são rotineiramente utilizados. ^(52,107)

Os instrumentos genéricos são aqueles desenvolvidos para determinar e avaliar o impacto de uma doença numa grande variedade de indivíduos e populações, mensurando a função, o grau da incapacidade e o resultante desconforto físico e mental.

Não existe, entretanto, uma definição ou um método de mensuração específica ideal de saúde universalmente aceita correlacionada à QV em AR. ^(104,108)

Os instrumentos de avaliação da QV, associados à saúde global do indivíduo, são relevantes tanto na mensuração da melhora clínica quanto para identificar parâmetros de impacto na análise econômica de diferentes condutas e tratamentos numa determinada população. São úteis, portanto, por permitir avaliações entre estágios e evolução de uma doença que orientem decisões e políticas de controle e prevenção. ^(107,109)

Um conceito importante levantado por estes questionários está relacionado à diferença clínica minimamente importante (DCMI). As variáveis observadas em estudos clínicos são geralmente avaliadas de acordo com sua significância estatística entre grupos submetidos a diferentes tratamentos ou condutas. Entretanto, um achado estatisticamente significativo pode não refletir um benefício clínico para os pacientes. O conceito de diferença clínica minimamente significativa tenta criar uma forma de distinguir entre relevância estatística e clínica. ⁽¹⁰⁸⁾ Ela se refere à menor variação na evolução da doença que é percebida pelo paciente como uma melhora e/ou benefício clínico observado. A DCMI não se correlaciona com a significância estatística. Embora a DCMI comumente encontre-se inserida nos instrumentos de mensuração da QV, esta medida pode ser modificada por outras informações clínicas relevantes referidas pelos pacientes. ⁽¹⁰⁸⁾

Dentre os instrumentos genéricos, o mais comumente utilizado e já validado é o SF36 (Anexo C).⁽²⁸⁾ Este questionário inclui oito domínios, cada um avaliando uma área específica, como função e grau de limitação devido a problemas físicos, dor, percepção global de saúde, vitalidade, atividade social, saúde mental e limitações causadas por problemas emocionais. Suas características o tornam vantajoso ao ser utilizado entre populações ou doenças diferentes, permitindo comparações entre doenças, níveis de saúde e idade. De fácil aplicabilidade, podem ser autoaplicados. Entretanto, podem não ser suficientemente sensíveis a variações da doença como os instrumentos específicos.^(104,107,109)

O HAQ, criado para ser respondido pelo próprio paciente, aborda queixas funcionais e limitações ou incapacidades. Embora não seja específico para uma determinada doença, foi validado e desenvolvido para uso em pacientes com AR, sendo atualmente o instrumento mais utilizado nesta população, na sua versão DI (*Disability Index*) que consiste em 20 questões, em oito áreas de incapacidade física, atitudes e movimentos como vestir-se, higiene pessoal, alimentar-se, mobilidade e independência, força e habilidade. O valor está compreendido entre 0 e 3, subdivididos em três grupos: 0-1, de pouca ou moderada incapacidade, de 1-2, de moderada ou severa incapacidade, e de 2-3, de severa a muito severa incapacidade. A correlação dos valores do HAQ DI com a melhora em vários parâmetros físicos na AR permite a determinação do conceito de DCMI. No âmbito da AR uma melhora de 0,22 pontos é considerada como indicativa de melhora no status funcional, enquanto valores abaixo deste limite não são consideradas significativas (Anexo B).⁽¹⁰⁴⁾

Outros questionários, utilizando em parte questões do HAQ, foram criados para avaliação do impacto pessoal da incapacidade em cada paciente em que é individualizada a importância de determinada incapacidade, especificamente para um paciente.^(108,109,110)

Os instrumentos específicos para avaliação da AR foram desenvolvidos para a obtenção de informações mais detalhadas e particulares em relação ao impacto desta enfermidade dentro da avaliação global dos pacientes. Estes instrumentos devem mensurar, numa determinada população de pacientes, a CF, QV e os sintomas como a dor e a fadiga além do envolvimento clínico clássico da doença. Dentre estes instrumentos o *Arthritis Impact Measurement Scales* (Aims)-2 e o *Rheumatoid Arthritis Quality of Life* (RAQoL) vêm sendo largamente utilizados.^(104,111,112) O Aims contém questões em 12 áreas da saúde subdivididas em cinco grandes domínios: físico, social, dor, trabalho e afeto. Este questionário oferece a opção ao

paciente de selecionar prioritariamente três das 12 áreas básicas onde gostaria de se avaliado durante a evolução do seu tratamento, por exemplo, dor, mobilidade e trabalho. O questionário RAQoL, com 30 questões sobre humor, AVDs, relações afetivas e sociais, atividades físicas e lazer, com um formato de respostas simples e diretas (sim/ não), confere um grau de relevância às queixas do paciente, sendo também de fácil aplicabilidade e acessível na clínica diária.^(36,104,111,113)

A atividade inflamatória e a remissão da AR também são mensuradas através de medidas físicas, laboratoriais e radiológicas, que incluem o número de juntas inflamadas ou dolorosas, bem como sua duração e a opinião do médico e do paciente. A ACR criou um critério de avaliação para monitorar as respostas dos pacientes aos tratamentos preconizados, levando em consideração valores percentuais de melhora clínica, significativa para determinado paciente – ACR 20, ACR 50, ACR 70 e ACR 90 – validados tanto para uso clínico quanto para estudos controlados. Os pacientes referem em percentagem (20%, 50%, 70% ou 90%) de melhora a partir de um valor basal no número de juntas inflamadas, dolorosas e em três das seguintes medidas de atividade da doença: opinião do paciente, avaliação do médico, grau de incapacidade e o valor de um dos exames de fase aguda, como VSH ou dosagem da PCR.^(104,110,114)

Outro instrumento de medida para mensuração da atividade da doença, já consagrado tanto na prática quanto em ensaios clínicos, é o DAS 28, em que são valorizados além da dor e edema de 28 juntas selecionadas (ombros, cotovelos, punhos, MTCs, IFPs e joelhos), os valores da VSH ou da PCR e a VAS, de zero a 100, da saúde global do paciente referida por ele próprio. Este método tem como vantagem permitir avaliar tanto a atividade de doença quanto a resposta ao tratamento, independentemente ou não de uma avaliação anterior basal do paciente. Também discrimina entre alta, baixa ou remissão da atividade da doença, sensibilidade e eficácia do tratamento de acordo com valores de corte já estabelecidos. Já foi validado para uso clínico ou em estudos controlados.^(104,115)

Em virtude da necessidade de uma ampla e uniforme compreensão e interpretação da atividade inflamatória em pacientes com AR, foi proposto um consenso por um grupo de especialistas da Eular, em conjunto com o ACR. Após uma série de reuniões e fóruns de discussão em 2006 e 2007, identificaram-se 11 questões relevantes que foram recomendadas como itens que não devem faltar nos trabalhos de pesquisa.⁽¹¹⁶⁾ Incluem diferentes enfoques para mensuração da atividade inflamatória, como a intensidade da atividade inflamatória e sua

variação, mensurados em relação a critérios de resposta previamente determinados, por exemplo.: ACR 20/ ACR 50/ ACR70, ou obtido pelo CDAI, ou pelo *Simplified Disease Activity Index* (SDAI), e mais frequentemente pelo DAS 28 e a descrição estatística apropriada destes resultados, das alterações observadas e dos valores esperados destas variáveis durante o período de acompanhamento da população em estudo. Níveis iniciais (basais) de atividade da doença permitirão uma avaliação precisa de variações na atividade da doença durante e ao final do período de avaliação. A proporção de pacientes que alcançaram um nível baixo de atividade da doença e remissão enfatiza a importância de atingir-se alguma regressão minimamente significativa da atividade inflamatória, do tempo de obtenção desta melhora. De forma prática, definido como o menor tempo necessário para observar-se uma variação minimamente significativa na atividade inflamatória da doença, a sustentabilidade desta melhora, onde deverá ser referido o número de pacientes que atingiram tal controle bem como por quanto tempo este resultado favorável foi observado.

Desta forma, a mensuração da fadiga com os instrumentos atualmente validados para tal, além da dor, da atividade da doença e dos demais fatores físicos e psicológicos, vem preenchendo uma posição de destaque e importância na avaliação dos pacientes com AR, tendo sido um dos itens selecionados para avaliação em trabalhos clínicos pelas recomendações da Eular e ACR.⁽¹¹⁶⁾

2JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

Este é o primeiro estudo brasileiro a analisar a fadiga e sua associação com outras variáveis específicas da doença, como atividade inflamatória, dor, QV, CF e sintomas psicológicos como ansiedade ou depressão em pacientes com AR, utilizando um questionário específico para mensuração da fadiga: o Facit – *Fatigue* (Facit FS), composto por 13 questões e validado para pacientes com AR.⁽²²⁾

3OBJETIVOS

3.1Objetivo geral

Descrever a fadiga e sua correlação com os achados clínicos e laboratoriais da doença em pacientes com AR em acompanhamento nos Ambulatórios de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ.

3.2 Objetivos específicos

Identificar a fadiga em pacientes com AR dos ambulatórios dos Serviços de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ através da aplicação do Facit(Anexo D).

Avaliar a atividade inflamatória da doença, a QV, a CF e os sintomas de ansiedade e depressão destes mesmos pacientes.

Correlacionar a fadiga com os resultados obtidos pelas variáveis clínicas na aplicação dos questionários de QV (SF36 – Anexo C), de CF (HAQ DI – Anexo B) e de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HAD – Anexo E).

Correlacionar a fadiga (Facit FS) com os resultados obtidos pelas variáveis laboratoriais (VSH e PCR respectivamente) e atividade de doença (DAS 28).

4 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ. A fadiga foi então avaliada como uma variável dependente, em uma análise múltipla de regressão contra todas as outras medidas para cálculos das variáveis explicadas.

4.1 Desenho do estudo

Estudo analítico observacional do tipo corte transversal (seccional).

4.2 Caracterização da amostra

Pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios da ACR de 1987 (Anexo A), em acompanhamento nos Serviços de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ, que cumpriram os critérios de inclusão e exclusão abaixo aleatoriamente selecionados.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes de ambos os sexos.

Idade igual ou superior a 18 anos e igual ou inferior a 65 anos na data de inclusão.

Diagnóstico de AR pelos critérios do ACR 1987.

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes não colaborativos.

Pacientes analfabetos ou com limitações intelectivas para compreensão dos questionários.

Pacientes com comorbidades que pudessem confundir a interpretação dos sintomas de fadiga como diabetes Mellitus, doença de Cushing, hipotireoidismo ou insuficiência suprarrenal não tratados. Insuficiências hepática ou renal de moderada a grave intensidade. Doenças neurológicas com comprometimento da atividade muscular, miopatias. Pacientes anemiados (hematócrito inferior a 30%), neoplasias ou quaisquer outras doenças consumptivas, internados ou acamados.

4.5 Avaliação dos pacientes

Foi preenchida uma ficha com os dados demográficos e clínicos. (Apêndice B)

Foi coletado sangue de veia periférica em quantidade suficiente para realização de exames para avaliação da atividade inflamatória (VSH) no momento da inclusão. Hemograma completo, exames bioquímicos, de urina (EAS e/ou urina de 24 horas) e parasitológico de fezes (1 a 3 amostras), quando necessários, foram considerados os registrados nos prontuários dos pacientes realizados nos últimos seis meses, de acordo com a rotina clínica de acompanhamento ambulatorial. A pesquisa do FR e do anti-CCP e os exames radiológicos das mãos e punhos e dos pés considerados foram realizados até um ano antes da data de inclusão. Foram considerados os valores da PCR realizados até três meses da data de inclusão ou por coleta de sangue periférico até uma semana após a data de inclusão.

Os questionários de avaliação da fadiga -Facit FS- (Anexo D), de QV -SF 36- (Anexo C), de CF -HAQ DI- (Anexo B) e de ansiedade e depressão -HAD- (Anexo E) foram aplicados pelo pesquisador.

4.6 Mensuração da fadiga

A fadiga foi mensurada através da aplicação de um instrumento de avaliação específico; a Facit FS, cuja autorização foi obtida por e-mail através do site “www.facit.org”, originalmente desenvolvido para avaliar as queixas de fadiga associadas à anemia.⁽¹¹⁾ Tal escala é parte do protocolo Facit, uma compilação compreensiva de questões relacionadas à mensuração da QV em pacientes com câncer e outras doenças crônicas, composta de cinco domínios com 40 questões sobre: bem-estar físico (7), bem-estar sócio-familiar (7), bem-estar emocional (6), bem-estar funcional (7), em que o quinto domínio – *Fatigue Scale* - é composto por 13 questões específicas para avaliação das queixas de fadiga apropriada para doenças crônicas, como AR, entre outras.⁽¹¹⁾ Foi elaborada para ser autopreenchida ou aplicada por um entrevistador.(Anexo D)

Este questionário define quatro áreas específicas (física, social, emocional e funcional) que somadas entre si e à subescala *facit-fatigue scale* (FacitFS) oferece informações precisas do grau de fadiga, como uma sensação subjetiva de fraqueza, falta de energia ou cansaço do indivíduo com doença crônica. A subescala Facit TOI (*Trial Outcome Index*) avalia os componentes físicos, funcional e fadiga propriamente dita, sem considerações sobre os fatores sociais ou emocionais. É recomendado para uso em ensaios clínicos. www.facit.org⁽¹¹⁷⁾

Para estudos em doenças crônicas, como a AR, é recomendado a inclusão das questões relacionadas ao envolvimento emocional e social frequentes neste grupo de pacientes, com a utilização dos índices Facit G (*facit-general*), o somatório dos escores bem-estar físico, social, emocional e funcional, e Facit F (*facit-total*), o somatório dos escores anteriores mais as 13 questões específicas para mensuração da fadiga, onde quanto maior o escore maior a fadiga. Entretanto na subescala Facit FS quanto maior o escore, menores são as queixas de fadiga. www.facit.org⁽¹¹⁷⁾

Não há obrigatoriedade dos pacientes responderem a todas as questões. Os itens não respondidos sofrem ajustes na pontuação, em cada um dos seus domínios na escala. O número de questões não respondidas, entretanto, não deve ultrapassar 50% do total.

Para avaliar a fadiga foi utilizada a subescala Facit FS que varia de 0 a 52 de forma inversa. Em virtude de não encontramos na literatura valores de corte definidos arbitrou-se neste estudo que valores até 20 significariam fadiga intensa, entre 20 e 40, fadiga moderada e acima de

40, fadiga leve ou sua ausência, usando-se como referencia HewlettS et al⁽¹¹⁸⁾ e Cella D et al^(22,118,119).

4.7 Avaliação da atividade de doença

A atividade inflamatória da doença foi mensurada através de:

Dosagem da PCR, pelo método ultrasensível imunoturbidimétrico, da VSH pelo método de Westergren eo cálculo do DAS 28.

4.8 Avaliação da capacidade funcional

A CF foi mensurada através da aplicação de um instrumento específico, o questionário HAQ DI, já validado para o idioma português⁽⁴⁹⁾. Consiste na aplicação de 20 questões divididas em oito domínios, buscando-se uma média entre eles, com valores de 0 a 3. Quanto menor o escore, pior a CF do paciente.(Anexo B)

4.9 Avaliação da qualidade de vida

A QV foi mensurada através de um instrumento genérico, o questionário SF36, validado para uso em português do Brasil para pacientes com AR⁽²⁸⁾. Consiste em 36 questões, algumas com subitens, também divididas em oito domínios: estado geral de saúde, capacidade funcional, dor, sintomas físicos, vitalidade, achados emocionais, saúde mental e aspectos sociais. Quanto maior o escore, melhor será a QV do paciente.(Anexo C)

4.10 Avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão

O *Hospital Anxiety and Depression scale* (HAD) já foi traduzido e validado para o português. É utilizado para avaliar a presença de sintomas de ansiedade e depressão. Consiste em 14 questões, sete relacionadas à ansiedade e sete relacionadas à depressão. Cada questão recebe um valor de 0 a 3 e os valores individuais são somados separadamente, dando origem à subescala de ansiedade (HAD A) e a uma subescala de depressão (HADD). O ponto de corte é 8/9. Pacientes com valores acima destes níveis são considerados de risco para a presença de ansiedade e/ou depressão.(Anexo E)

4.11 Avaliação dos resultados

Os resultados obtidos com as variáveis resultantes da mensuração da atividade inflamatória da doença (DAS28, VSH, PCR), da CF (HAQ DI), da QV total e nos seus domínios físico e mental (SF 36, SF36Fe SF36M), dos questionários de avaliação da ansiedade e/ou depressão (HADa/d) serão considerados como variável explicada. O resultado colhido pela mensuração da fadiga (FacitG, FacitF, FacitTOI e FacitFS) será considerado como uma variável dependente. Os resultados serão confrontados e analisados, estabelecendo-se qual o significado da fadiga entre as demais variáveis da doença.

Todos os pacientes foram avaliados em ambiente calmo e tranquilo, confortavelmente sentados e livres de interferências externas.

As escalas de autoavaliação são de fácil leitura e compreensão, e os pacientes tiveram suas dúvidas sanadas por ocasião do preenchimento pelo avaliador.

Todos os pacientes foram avaliados de acordo com o protocolo Helsinki, foram informados sobre os métodos utilizados em todas as etapas da pesquisa e assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este protocolo e o termo de consentimento foram submetidos e aprovados pelos Comitês em Ética e Pesquisa do HUPE e do HGSCMRJ.(ApêndiceA)

4.12 Tamanho amostral

O tamanho amostral mínimo de 258 pacientes, para correlações, foi calculado através do programa *Statistica 8.0* StatSoft. Inc. (Tulsa.USA), segundo os parâmetros: poder do teste de 95% e coeficiente de correlação de 0,20 e $\alpha = 0,05$.

Considerando-se que os Ambulatórios de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ juntos possuam, aproximadamente, 800 pacientes em acompanhamento com o diagnóstico de AR e que, entre 30% e 40% deles preencham os critérios de inclusão/exclusão, o intervalo amostral seria de 240 a 320 pacientes.

Considerando-se que a queixa de fadiga e/ou fraqueza muscular está presente em 25% a 60% dos pacientes com AR.^(4,5,10,22, 27,34,56) para a mesma população encontrar-se-ia um intervalo amostral de 200 a 480.

Optou-se por um tamanho amostral que ficasse entre 258 e 480 pacientes, cuja mediana é 369. Foram entrevistados 400 pacientes, dos quais 29 foram excluídos por inconsistência na coleta de dados. A amostra final foi de 371 pacientes.

4.13 Análise estatística

Os dados foram apresentados por meio de estatística descritiva: média, mediana, desvio padrão, valores mínimos e máximos e intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a avaliação da distribuição dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, utilizou-se o método de correlações de Spearman. Consideramos nível de significância de 5% ($\alpha = 0.05$) para todos os ensaios.

4.14 Aprovação do projeto

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE, CEP/Hupe: 2140/2008 e do HGSCMRJ. CEP/ HGSCMRJ 032/07 em 26/06/2008.

4.15 Metodologia aplicada

4.15.1 Desenho metodológico

Os pacientes elegíveis e que concordaram em participar do projeto leram e assinaram o TCLE. Foram colhidos dados da ficha clínica, da anamnese dirigida e exame físico osteoarticular, bem como preenchidos os questionários objeto de estudo. Foram coletadas amostras de 15 ml de sangue em veia periférica pelo sistema Vacutainer em tubos específicos para VSH e sem anticoagulante para demais exames. Foi então realizado o VSH pela técnica de Westergren. Outra amostra foi centrifugada, após retração do coágulo, sem anticoagulante para demais exames, como a PCR, e outros que se tornaram oportuno realizar. Esta segunda amostra após aliqüotada foi congelada a -20° C, com citrato de Na.

Foram considerados válidos os exames complementares realizados em até três meses depois ou um ano antes da data de inclusão no estudo, registrados nos respectivos prontuários e fichas clínicas, de acordo com item 3.5, com exceção do VSH, que foi realizado no momento da entrevista.

Todos os exames realizados a posteriori o foram no Laboratório Central do HGSCMRJ, de acordo com as técnicas e os protocolos recomendados de boas práticas.

4.15.2 Velocidade de sedimentação das hemácias

Após a coleta a vácuo em sistema fechado BD (Seditainer) TM, o material foi colocado em tubo especial, com citrato de sódio a 1,8g% como anticoagulante, e pipeta de Westergren marcada milimetricamente, mantido em repouso vertical por 60 minutos para leitura do resultado.

Consideramos quaisquer valores obtidos após a primeira hora de sedimentação, que são expressos em milímetros por hora (mm/1* hora) de acordo com os valores de referência internacional:

- . Homens: 10mm a 15 mm na primeira hora.
- . Mulheres: 15mm a 20 mm na primeira hora.

4.15.3 Dosagem da proteína C reativa

Após descongelamento do soro por turbidimetria, partículas de látex recobertas com anticorpos Anti-PCR humano são aglutinadas pela PCR presente na amostra. O processo de aglutinação provoca acréscimo na absorbância proporcional à concentração de PCR na amostra. Foram considerados quaisquer valores obtidos em cada amostra, de acordo, entretanto, com o usualmente aceito como valor de corte com significância para atividade inflamatória na literatura de 0,5mg/Dl.

Utilizado para leitura aparelho Chiron Express Plus, multicanal rondonico, calibração multiparamétrica diária e controles baixo, médio e alto em cada partida.

4.15.4 Pesquisa do fator reumatoide

A pesquisa do FR foi realizada por turbidimetria. Após a retração do coágulo e centrifugação, uma alíquota de soro foi reservada para análise. O FR sérico provoca a aglutinação das partículas de látex proporcional à concentração de FR, que pode ser quantificada por turbidimetria.

Utilizado para leitura aparelho Chiron Express Plus, multicanal rondonico, calibração multiparamétrica diária e controles baixo, médio e alto em cada partida. Foram considerados os valores de referência abaixo:

Negativo: abaixo de 20 UI/ml

Significativo: acima de 20 UI/ml

4.15.5 Hemograma completo

Utilizou-se aparelho Coulter T890 para contagem global e índices hematimétricos. Usa-se controle hematológico Bio Rad diariamente. Plaquetopenia sempre confirmada com sangue coletado em citrato ou em coleta com nova amostra.

Na contagem específica diferencial das células, corou-se a lâmina pelo corante de Wright e contaram-se 200 células com aumento de 100X (imersão) em microscópio ótico Nikon.

5 RESULTADOS

Na tabela 2 encontramos as características de toda amostra. Neste capítulo os resultados obtidos de acordo com as variáveis estudadas serão aqui apresentados separadamente em gráficos e tabelas.

Tabela 2 – Características demográficas, clínicas e laboratoriais da amostra (N = 371).

Características	Media (sd) or n (%)	Mediana	Min	Max	- CI 95%	+ CI 95%	
Mulheres	335 (90.3)						
Grupo étnicos							
	Branco	248 (66.8)					
	Pardo	76 (20.5)					
	Negro	47 (1.7)					
Idade	49.5 (10.2)	51.0	18.0	65.0	48,5	50,6	
IMC	25.2 (3,9)	25.0	16.3	43.9	24,8	25,6	
Tempo de doença	7.8 (5,8)	6.0	1.0	43.0	7,2	8,4	
Atividade laboratorial de doença							
	VSH	36.2 (22.7)	33.0	2.0	118.0	33,9	38,5
	PCR	1.8 (3.2)	0.8	0.1	33.5	1,5	2,2
Achados clínicos							
DAS 28	4.6 (1.4)	4.7	0.0	8.1	4,4	4,7	
HAQ DI	1.0 (0.7)	0.8	0.0	2.8	0,9	1,0	
SF 36	86.9 (8.5)	87.5	51.0	99.6	86,0	87,7	
	Domínio Físico	39.1 (10.5)	39.5	12.1	68.3	38,0	40,1
	Domínio Mental	47.6 (11.0)	50.1	12.4	96.1	46,6	49,0
HAD a	7.0 (3.4)	7.0	0.0	20.0	6,7	7,3	
HAD d	5.4 (3.6)	5.0	0.0	20.0	5,0	5,2	
FACIT-FS	39.9 (8.6)	42.0	4.0	52.0	39,0	40,8	
Número de articulações dolorosas	6.83(4.78)	6.0	0.0	28.0	6,4	7,3	

Legenda: IMC: Índice de massa corporal. VSH: Velocidade de sedimentação das hemácias. PCR: Proteína C reativa. DAS 28: *Disease activity index 28*. HAQ DI: *Health assessment questionnaire disability index*. SF 36: *Short form 36-item*. HAD a/d: *Hospital anxiety and depression scale*. FACIT-FS: *Fatigue assessment of chronic illness therapy – fatigue*.

5.1 População estudada

Foram incluídos e analisados os dados clínicos, os questionários e exames complementares de 371 pacientes com o diagnóstico de AR, realizados no período de janeiro de 2010 até final de novembro de 2011, atendidos nos Ambulatórios de Reumatologia do HUPE e do HGSCMRJ aptos à inclusão no estudo.

5.2 Dados demográficos

Dos 371 pacientes avaliados, 335 (90,3%) eram do sexo feminino e 36 (9,7%) do sexo masculino (gráfico I). A cor predominantemente informada foi a branca em 248 (66,8%) pacientes, 76 (20,5%) pardos e a cor negra em 47 (12,7%) pacientes que coincidem quanto ao gênero e cor com o observado na literatura, predominância do sexo feminino e da cor branca (gráfico II). Diferem, entretanto, quanto às características étnicas da população brasileira de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) que atualmente conferem a cor parda como predominante na população.

A média de idade dos pacientes foi de 49,53 anos (+/- 10,2 anos) enquanto a mediana foi de 51 anos. A idade mínima foi de 18 anos e máxima de 64 anos.

5.3 Índice de massa corporal

O IMC medido pelo produto do quadrado da altura dividido pelo peso mostrou a média de 25,2 (+/- 3,9), e mediana de 25, sendo o IMC mínimo de 16,3 e o máximo de 43,9.

5.4 Tempo de doença

O tempo de doença mostrou uma média de 7,8 anos (+/- 5,8), mediana de 6,0 anos. Nesta amostra o tempo mínimo de doença foi de um ano e o máximo de 43 anos. Observamos que o tempo de doença predominante na amostra foi menor que dez anos de evolução, sendo a maioria dos pacientes, 160 deles, até cinco anos de início dos sintomas; aproximadamente 80 relataram os sintomas há menos de três anos (gráficos 3e 4).

Gráfico1:Distribuição da amostra quanto ao gênero .

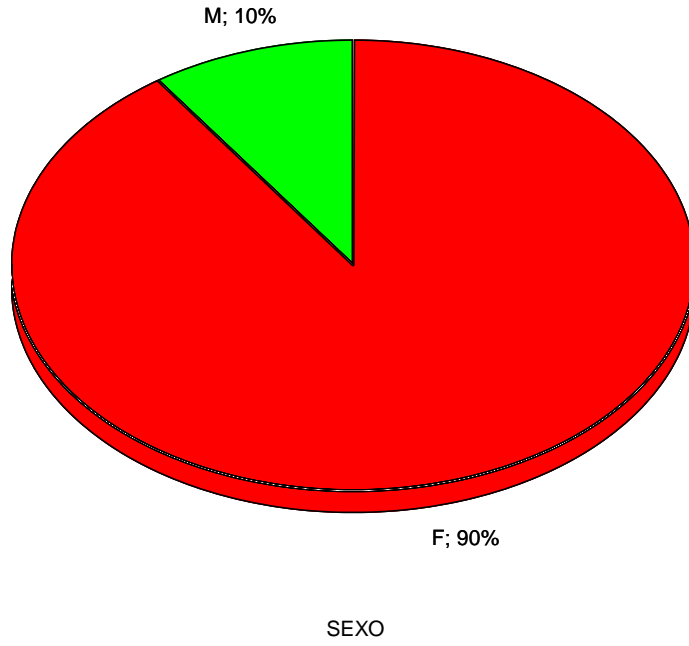


Gráfico 2: Distribuição da amostra quanto à cor.

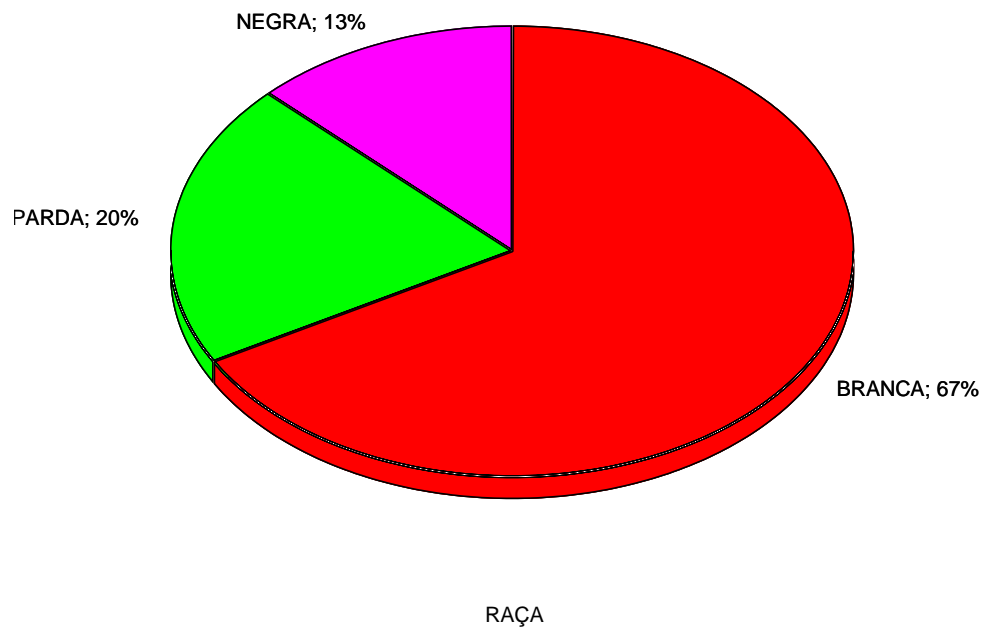


Gráfico 3: Tempo de doença em anos e sua distribuição pelo total da amostra.

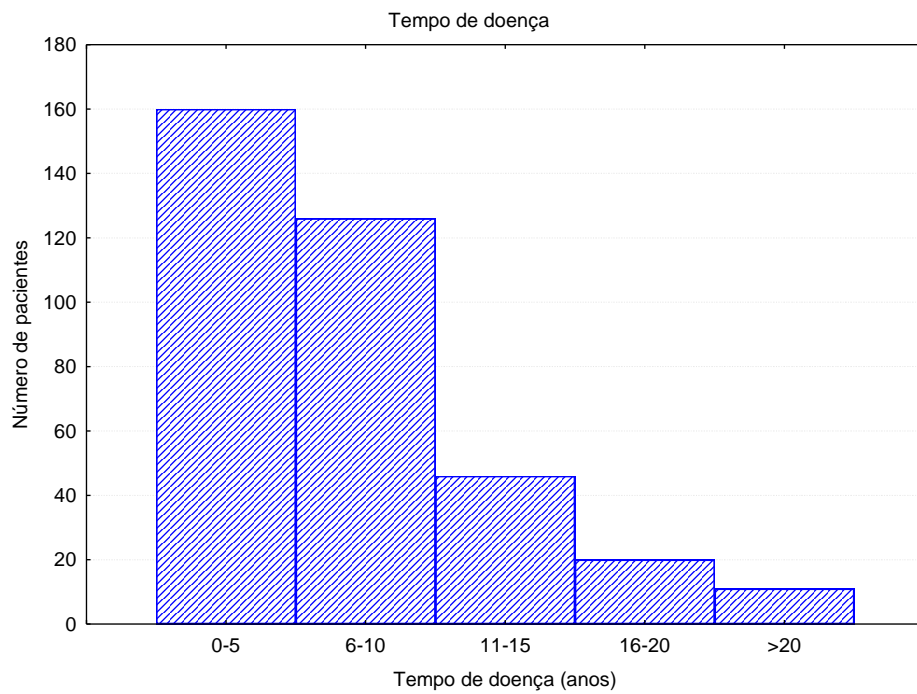
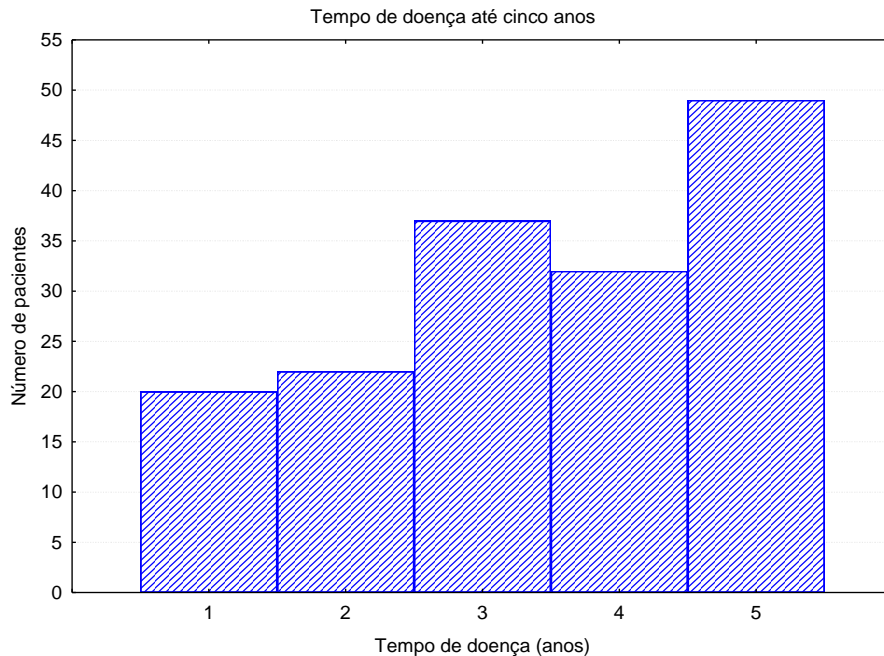


Gráfico 4: Distribuição dos pacientes com até cinco anos de doença.

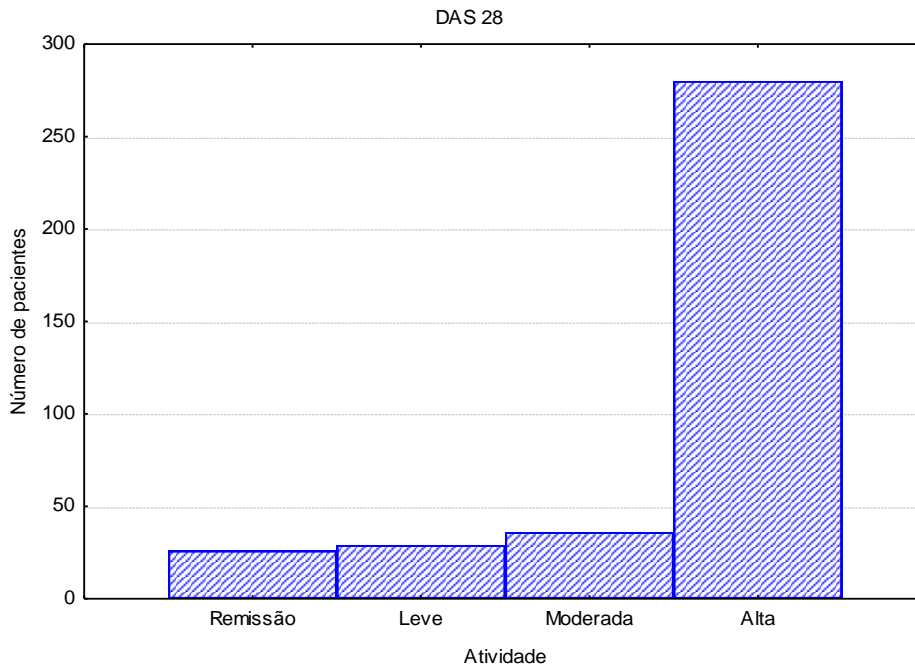


5.5 Atividade inflamatória de doença – DAS 28

A atividade da doença medida avaliada pelo DAS 28 foi moderada e alta no maior número de pacientes (316), sendo a média de 4,6 (+/- 1,4) e mediana de 4,7 em que o valor mais elevado foi de 8,1 (nove pacientes com valores acima de 7), e o mais baixo zero (cinco pacientes abaixo de 1). (gráfico 5)

Ao aplicarmos os valores de corte para mensuração da intensidade da atividade inflamatória da doença na amostra de acordo com os critérios da *ACR* encontramos 26 pacientes em remissão (> 2,6), 29 em baixa atividade (< 2,6 e > 3,2), 36 em moderada (< 3,2 e > 5,1) e 280 com alta atividade inflamatória (< 5,1). (gráfico 5)

Gráfico 5: Distribuição da atividade inflamatória da doença na amostra de acordo com o DAS 28.

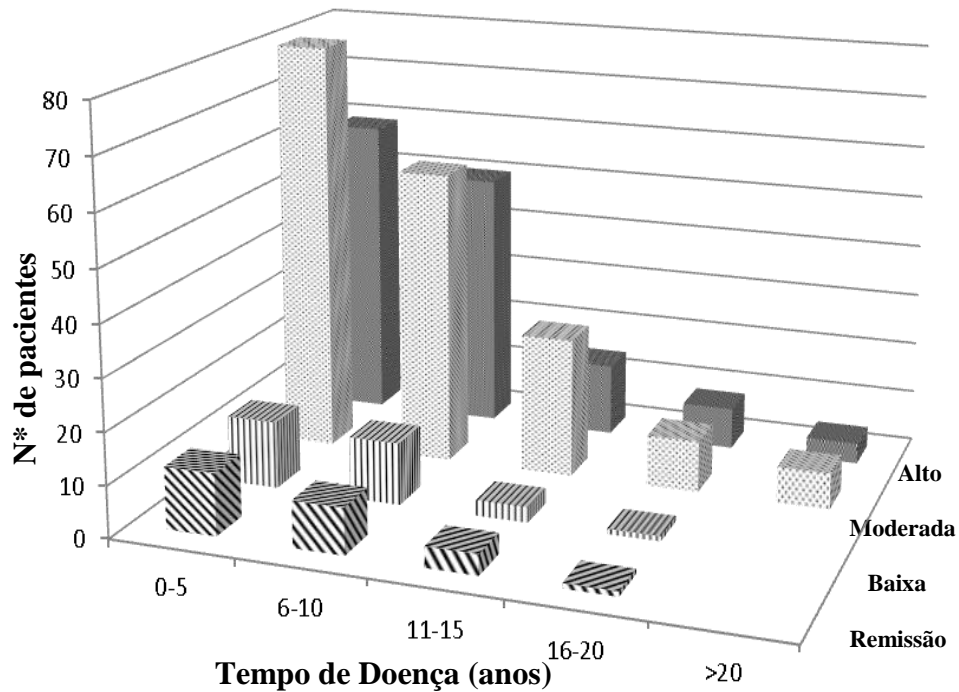


Tais resultados confirmam a grande maioria da nossa amostra (316 pacientes) em um grau moderado e, principalmente, alto de atividade da doença, e com o tempo de doença abaixo de 8 anos (media de 7,8 anos). Gráfico 6

5.6 Atividade inflamatória de doença - Velocidade de sedimentação das hemácias e proteína C reativa

O valor médio observado da VSH foi de 36,2 mm, com mediana de 33,0 mm e desvio padrão de 22,7mm. Seu valor mínimo na amostra foi de 2,0 e o máximo de 118,0. A dosagem da PCR mostrou valores médios de 1,8 (+/- 3,2), mediana de 0,8. Seus valores mínimos foram de 0,1 e máximos de 33,5.

Gráfico 6: Tempo de doença e atividade de doença pelo DAS 28 na amostra.



5.7 Qualidade de Vida (SF 36)

Os resultados encontrados na mensuração da QV com a aplicação do questionário genérico SF-36, nos seus domínios físico, mental e também total, que engloba os valores dos seus dois domínios através de cálculo próprio encontram-se na tabela 3, que mostraram-se abaixo dos observados na população brasileira.

Tabela 3. Valores mínimos, máximos, média, mediana e Dp da Qualidade de Vida (SF 36) total e seus domínios físico e mental.

	N	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. Padrão
SF 36 total	371	86,9	87,50	51,00	99,60	8,5
SF 36 F	371	39,1	39,50	12,10	68,30	10,5
SF 36 M	371	47,63	50,01	12,40	96,10	11,00

SF 36: *Short Form 36*. SF 36F: *Short Form 36 físico*; SF 36 M: *Short Form 36 mental*. Dp: Desvio padrão. N: número de pacientes da amostra.

5.8 Capacidade Funcional (HAQ DI)

A CF mensurada pelo questionário genérico HAQ DI mostrou valores médios de 1,0 (+/- 0,7) em aproximadamente 240 pacientes, com valores mínimos de zero, máximos de 2,8 e mediana de 0,8. Em 131 pacientes, os valores encontrados achavam-se acima da média.(gráfico 7)

5.9 Ansiedade e Depressão (HAD)

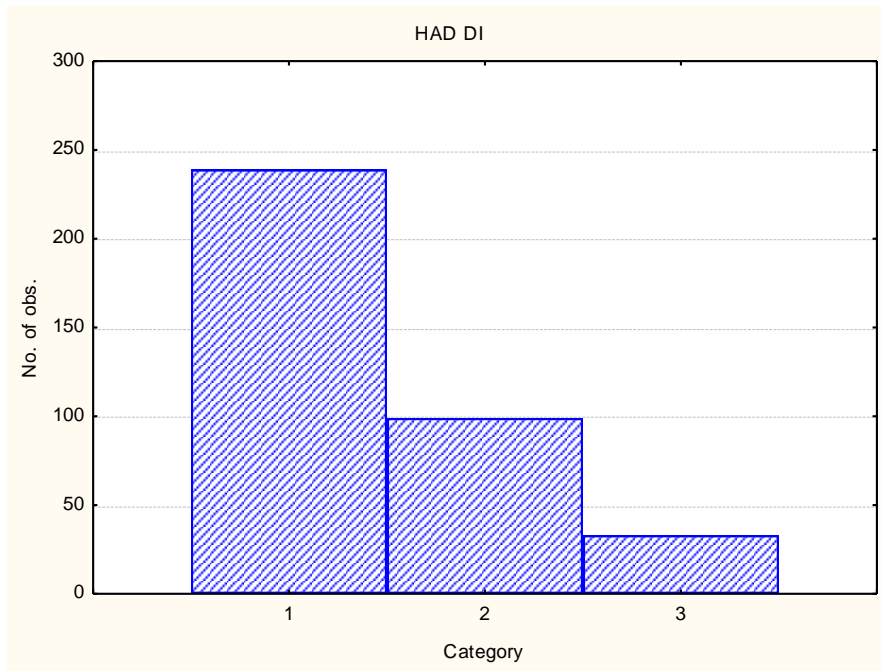
Em relação ao questionário de avaliação de ansiedade e depressão utilizado, houve resultados independentes nas suas duas variáveis, com média de 7,0 e Desvio Padrão de +/-3,4 com mediana de 7,0 para ansiedade. Sendo a média de 5,4 com desvio padrão de +/- 3,6 e mediana de 5,0 para o seu componente de depressão. Os valores mínimos e máximos em cada um dos componentes desta variável, seja de depressão ou ansiedade, variaram igualmente de zero a 20 respectivamente e encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Valores máximos, mínimos, média e mediana do questionário de ansiedade e depressão (HADa/d)

	Média (dp)	Mediana	Mínimo	Máximo	-IC 95%	+IC 95%
HADa	7,0 (3,4)	7,0	0,0	20,0	6,7	7,4
HADd	5,4 (3,6)	5,0	0,0	20,0	5,0	5,7

Legenda: HADa/d: *Hospital anxiety and depression scale*. IC: Intervalo de confiança. Dp: Desvio padrão.

Gráfico 7: Estratificação dos valores da Capacidade Funcional na amostra de acordo com o HAQ DI.



5.10 Fadiga (Facit)

Os resultados do questionário utilizado para mensuração da fadiga (Facit), subdividido de acordo com seus cinco domínios que avaliam o grau de envolvimento físico, social, emocional, funcional e da fadiga propriamente dita, aplicados aos pacientes desta amostra, de acordo com suas diferentes subescalas encontram-se na tabela 5: FacitF (score total), que considera as subescalas que avaliam os componentes físico, social, emocional, funcional e a fadiga; FacitG (todos os domínios, exceto fadiga); FacitTOI (utilizado em ensaios clínicos - domínios físico, funcional e fadiga) e a Facit Scale FS (fadiga isoladamente).

Os valores encontrados para fadiga isoladamente (Facit FS) mostraram uma média de 39,9 (+/- 8,9), mediana de 42, valores mínimos de 4,00 que significam fadiga intensa, e valores máximos de 52,0, com intervalos de confiança (95%) de 39,0 e 40,7 respectivamente. (tabela 5)

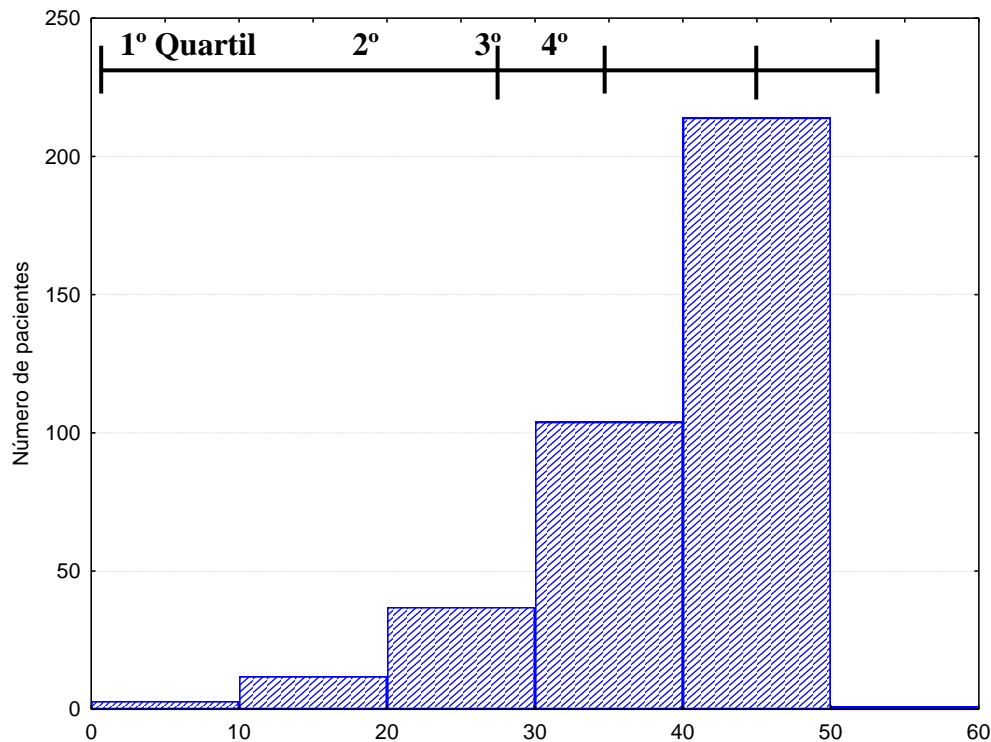
Quanto à distribuição das queixas de fadiga, o gráfico 8 mostra um maior número de pacientes no terceiro e quarto quartil.

Tabela 5: Valores da Fadiga de acordo com as subescalas Facit

	Média (dp)	Mediana	Mínimo	Máximo	-IC 95%	+IC 95%
Facit-F	113,34(21,10)	117,00	22,00	149,00	111,2	115,5
Facit-G	73,55 (14,23)	75,20	18,00	102,00	72,1	75,0
Facit-TOI	77,78(15,98)	81,00	10,00	115,00	76,1	79,4
Facit-FS	39,9(8,6)	42,00	4,00	52,00	39,0	40,7

Facit-F: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- total score*. Facit G: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy general*. Facit TOI: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Trial Outcome Index*. Facit FS: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-fatigue scale*. IC: Intervalo de confiança. Dp: Desvio padrão..

Gráfico 8: Distribuição dos escores de fadiga (Facit FS) pelos quartis



Escore Facit FS

Nesta amostra encontramos 15 (4%) pacientes com fadiga intensa, 120 (32%) c/ fadiga moderada e 236(64%) pacientes com fadiga leve ou sem fadiga. (gráfico 9)

6 CORRELAÇÕES

A análise das correlações de toda a amostra entre a fadiga (Facit FS) e a QV(SF 36), CF (HAQ DI), Ansiedade e Depressão (HADa/d), Atividade de Doença (DAS 28), VHS e PCR encontram-se na tabela 6 abaixo, onde observa-se a correlação desta (Facit FS) com o componente físico do questionário SF-36 (QV).

Gráfico 9: Distribuição da fadiga na amostra. (N=371)

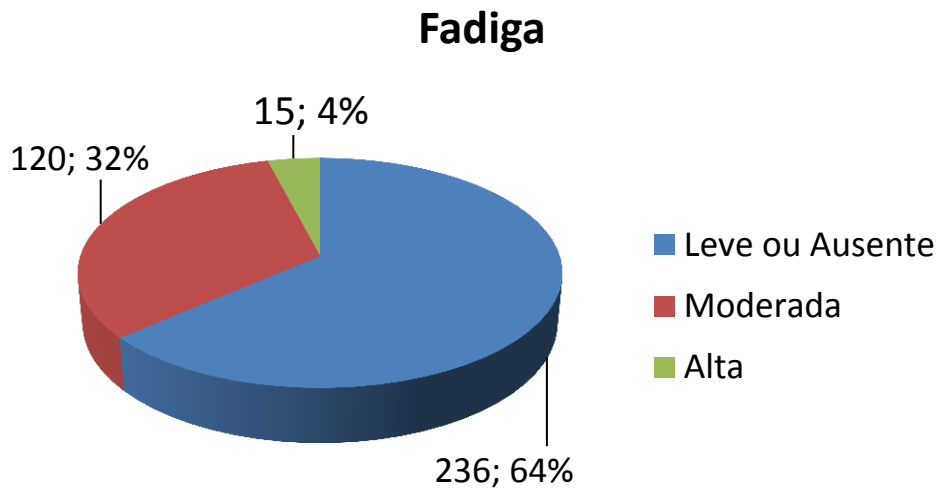


Tabela 6: Análise das associações entre a fadiga Facit FS e a velocidade de sedimentação das hemácias, proteína C reativa, qualidade de vida nos domínios físico e mental, ansiedade e depressão, índice de atividade inflamatória, capacidade funcional e número de articulações dolorosas. (n = 371).

	VSH	PCR	SF36-P	SF36-M	HAD-a	HAD-d	DAS28	HAQ-DI	Facit FS	Articulações dolorosas
VSH		0.467*	-0.203*	-0.161*	0.101	0.130*	0.472*	0.190*	-0.118*	0.220*
PCR	0.467*		-0.191*	-0.024	0.072	0.103*	0.356*	0.189*	-0.089	0.203*
SF-36P	-0.203*	-0.191*		0.121*	-0.328*	-0.406*	-0.439*	-0.672*	0.584*	-0.293*
SF-36M	-0.161*	-0.024	0.121*		-0.477*	-0.437*	-0.131*	-0.175*	0.405*	-0.019
HAD a	0.101	0.072	-0.328*	-0.477*		0.648*	0.169*	0.294*	-0.542*	0.060
HAD d	0.130*	0.103*	-0.406*	-0.437*	0.648*		0.244*	0.347*	-0.545*	0.101*
DAS 28	0.472*	0.356*	-0.439*	-0.131*	0.169*	0.244*		0.356*	-0.250*	0.725*
HAQ DI	0.190*	0.189*	-0.672*	-0.175*	0.294*	0.347*	0.356*		-0.507*	0.219*
Facit FS	-0.118*	-0.089	0.584*	0.405*	-0.542*	-0.545*	-0.250*	-0.507*		-0.135*
Articulações dolorosas	0.220*	0.203*	-0.293*	-0.019	0.060	0.101*	0.725*	0.219*	-0.135*	

VSH: Velocidade de sedimentação das hemácias, PCR: Proteína C reativa, SF-36: *Short-Form 36-item*, SF-36P: *Short-Form 36-item Physical domain*, SF-36M: *Short-Form 36-item Mental domain*, HAD a: *Hospital Anxiety Scale*, HAD d: *Hospital Depression Scale*, DAS28: *Disease Activity Score 28*, HAQ DI: *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*, e FACIT FS: *Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy*. *Significância estatística (p<0.05).

Na tabela 7 observamos as correlações da escala Facit FS e das suas outras subescalas com a QV, CF, ansiedade e depressão, bem como as provas de atividade inflamatória (VSH e PCR) e o índice de atividade de doença (DAS 28).

Tabela 7: Correlações entre a Fadiga (Facit) e suas subescalas (FacitTOI, FacitG, Facit F e Facit FS) com a Capacidade funcional (HAQ DI), Qualidade de Vida (SF36f e SF36m), Ansiedade e Depressão (HADa e HADd) e atividade inflamatória (DAS28, VSH e Ptn.C), onde P<0,05

	FacitTOI	FacitG	FacitF	FacitFS
HAQ DI	-0,593	-0,492	-0,552	-0,507
SF36 P	0,644	0,540	0,604	0,589
SF36 M	0,493	0,538	0,507	0,406

HAD d	-0,632	-0,605	-0,635	-0,545
HADa	-0,581	-0,567	-0,608	-0,542
DAS28	-0,323	-0,256	-0,295	-0,250
VSH	-0,231	-0,196	-0,207	-0,118
PCR	-0,148	-0,144	-0,143	0,094

Legenda: HAQ DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*.SF36P: *Health Survey Short Form 36- item physical questionnaire*.SF36M: *Health Survey Short Form 36-items mental questionnaire*. HAD a: *Hospital anxiety and depression questionnaire*. DAS 28: *Desease Activity Index 28*. VSH: *Velocidade de sedimentação das hemácias*.PCR: *Proteína C reativa*. Facit TOI: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Trial Outcome Index*. Facit G: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-General*. Facit F:*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy- total score*. Facit FS: *Functional Assessment of Chronic illness Therapy-Fatigue Scale*.

Na tabela 8, encontramos as correlações da QV, CF, Ansiedade e Depressão, e atividade inflamatória com a escala FacitFS específica para mensuração de fadiga do grupo predominante de pacientes na amostra (316), com moderada e alta atividade de doença (DAS 28>5,6) e tempo de doença até oito anos como mostrado no gráfico 7, onde a significância de $p < 0,050$.

Da mesma forma, no gráfico 10 encontramos as correlações da fadiga (FacitFS) com idade, tempo de doença e IMC. As correlações da fadiga (Facit FS) com as queixas de ansiedade e depressão (HADa/d) estão no gráfico 11.

No gráfico 12, observamos a correlação entre a fadiga (FacitFS) e QV (SF 36 F/M e SF36 total), A,B e C respectivamente e no gráfico 13 a correlação da fadiga, avaliada pelo Facit FS e a CF mensurada pelo HAQ DI.

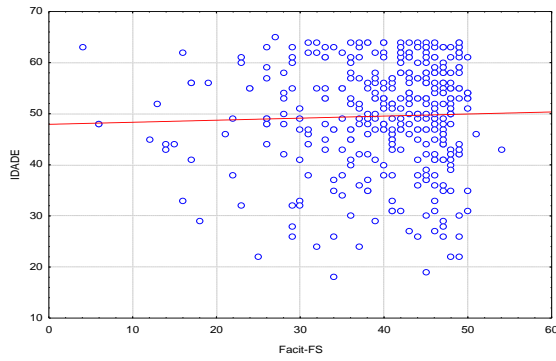
Tabela 8: Correlações entre a Fadiga (FacitFS) e capacidade funcional (HAQ DI), qualidade de vida (SF36f e SF36m), ansiedade e depressão (HADa e HADd) e atividade inflamatória (DAS28, VSH, Ptn.C), dos pacientes com moderada e alta atividade de doença, onde $p < 0,05$.

	n	FacitFS R	t(n-2)	p
HAQ DI	316	-0,486	-9,929	0,0000
SF36 F	316	0,580	12,621	0,0000
SF36 M	316	0,459	9,166	0,0000
HAD d	316	-0,528	-11,023	0,0000
HADa	316	-0,538	-11,338	0,0000
DAS 28	316	-0,217	-3,948	0,0000
VHS	316	-0,107	-1,922	0,0554
PCR	316	-0,065	-1,156	0,2482

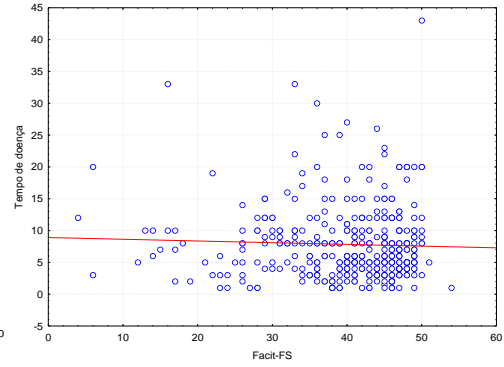
HAQ DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*. SF 36P: *Health Survey Short Form 36- item physical questionnaire*. SF 36M: *Health Survey Short Form 36-items mental questionnaire*. HAD a: *Hospital anxiety and depression questionnaire*. DAS 28: *Disease Activity Index 28*. VSH: *Velocidade de sedimentação das hemácias*. PCR: *Proteína C reativa*. Facit FS: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale*. n-316. R: t(n-2): Desvio Padrão.

Gráfico 10: Correlação da fadiga (FacitFS) com idade (A), tempo de doença (B) e IMC (C)

A



B



C

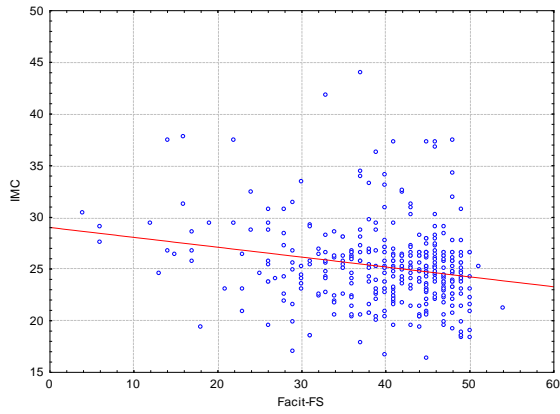
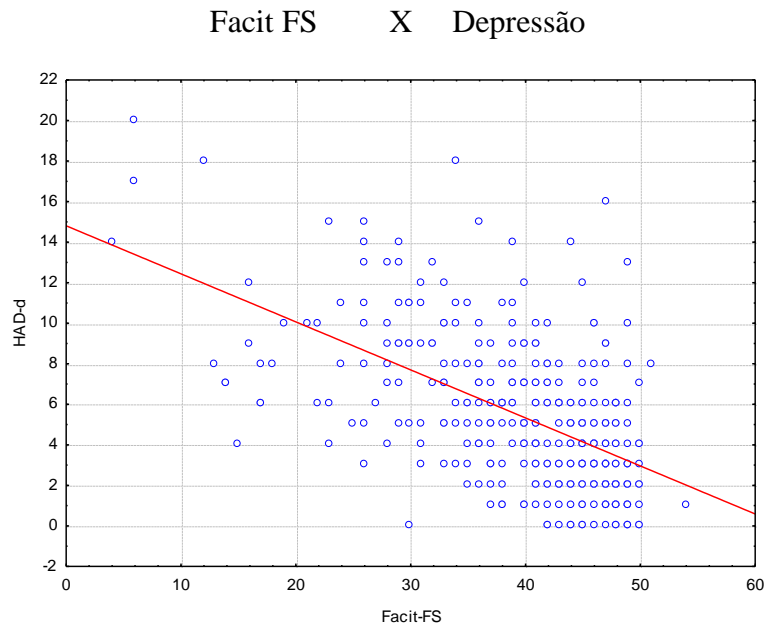


Gráfico 11: Correlações da fadiga (FacitFS) e Ansiedade e Depressão (HADA/d)



Facit FS x Ansiedade

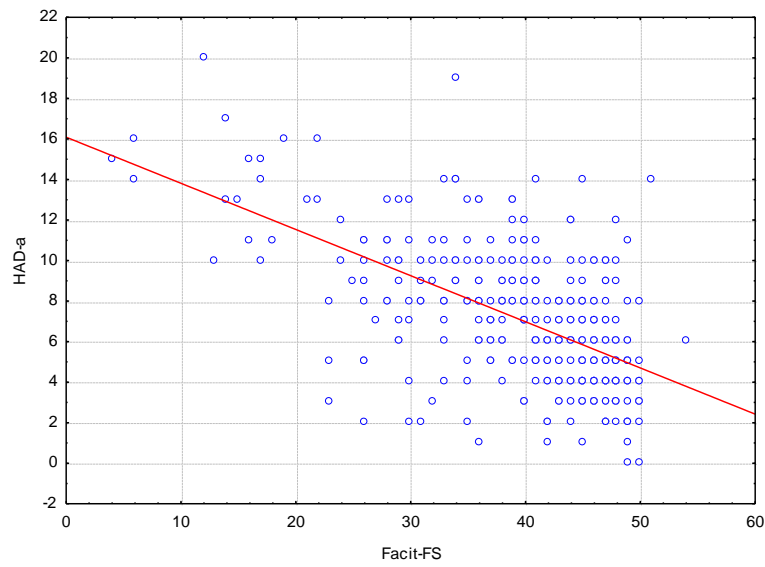


Gráfico 12: Correlação entre a fadiga (FacitFS) e Qualidade de Vida (SF 36 F/M e SF36 total), A,B e C respectivamente.

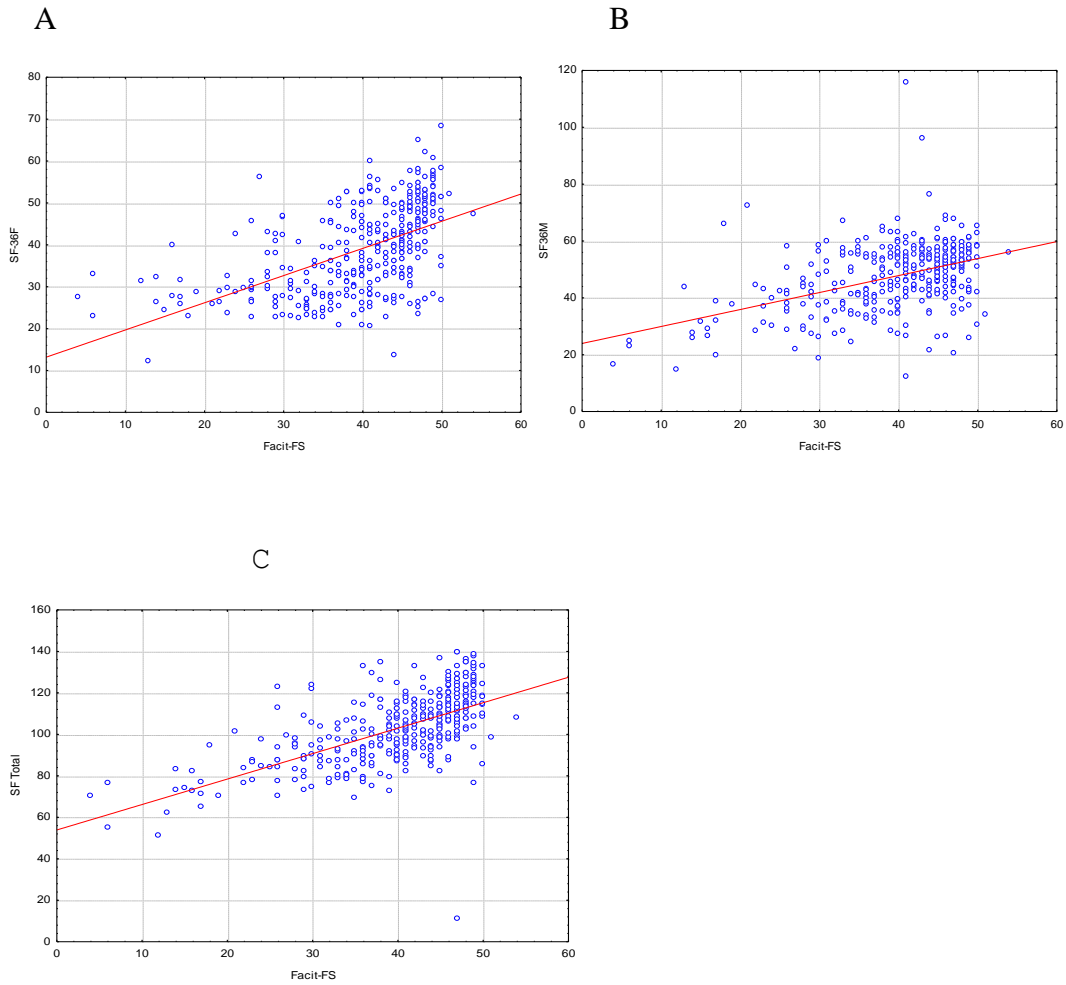
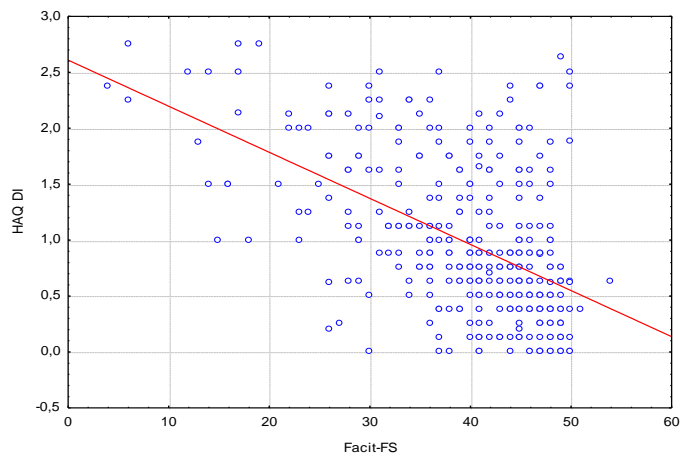


Gráfico 13: Correlação da fadiga (FacitFS) e Capacidade Funcional (HAQ DI)



7 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, a fadiga vem sendo valorizada sendo uma queixa relevante na evolução dos pacientes com AR.^(1,4,5,120,121) As características multidimensionais e multifatoriais da fadiga exigem mensuração apropriada, considerando-se os aspectos sociais, culturais e regionais da população alvo. A cidade do Rio de Janeiro, com características próprias de população miscigenada e estilo de vida, cosmopolita, de clima tropical, litorânea, com média de insolação alta e poucos meses de frio, pode contribuir para diminuir as queixas de fadiga em pacientes com AR e sua correlação com a QV, CF, ansiedade e depressão.

Nosso estudo analisou uma amostra de 371 pacientes com AR em acompanhamento regular em dois hospitais de grande porte, um geral e outro de atendimento terciário que recebem um grande número de pacientes, utilizando um questionário específico para avaliação da fadiga, o Facit FS.⁽²²⁾

Os dados demográficos quanto ao gênero e as características étnicas foram similares aos da literatura, mostrando uma preponderância da doença em mulheres brancas, jovens, na sua maioria no período fértil e produtivo da vida, o que implica perda significativa de força de trabalho e renda. Observou-se, entretanto, uma discrepância em relação às características étnicas da população brasileira de acordo com os dados do IBGE, que atualmente conferem a cor parda como predominante na população.⁽¹²²⁾ Estes achados controversos podem ser explicados pela forma de coleta do referido dado, baseada na cor referida. (gráficos 1 e 2)

Neste estudo utilizou-se o FACIT FS criado para avaliação da fadiga em pacientes com doenças crônicas, mas que foi validado para doenças inflamatórias articulares como a AR.⁽²²⁾ Não há na literatura valores definidos para cálculo da intensidade de fadiga. No entanto dois autores, Hewlett S et al⁽¹¹⁸⁾ e Cella D et al^(22,118,119) consideraram valores médios para discussão, o primeiro, encontrou a média de 43,6 (+/- 9,4) em 1010 indivíduos saudáveis quando comparados a pacientes com câncer. O segundo encontrou a média de 29,17 (+/- 11,06) num estudo de validação do FACIT FS em 631 pacientes com AR.

Arbitrou-se desta forma o valor de 40 que coincidentemente se situou entre a média de valores de todos os pacientes (39,9) e o valor da fadiga (42) encontrado na metade da amostra quando colocados em ordem crescente (mediana). Quanto menores os valores da referida escala mais fadiga, e tomando o valor acima como parâmetro de corte 135 pacientes mostraram valores

abaixo deste, o que nos levou a estimar que 36% dos pacientes tinham fadiga moderada a intensa. Tais valores podem ter sido influenciados pelas características sociais e intelectivas da amostra bem como às particularidades geográficas e geopolíticas da nossa cidade e país.

CellaDetal. comparando o questionário FacitFS, a outros como o MAF e ao SF 36 em 636 pacientes com AR em tratamento duplo-cego, randomizado, durante 24 semanas, concluíram que a performance psicométrica da escala Facit FS foi comparável a das outras.⁽²²⁾

Em contraste com o observado na literatura, nossa amostra apresentou media de idade menor.

O tempo de doença na amostra avaliada ficou abaixo de oito anos, e na grande maioria dos pacientes foi menor que cinco anos de início dos sintomas (gráfico 3 e 4). A intensidade da atividade de doença, medida através do DAS 28, mostrou a media de 4,6 (gráficos 5 e 6), confirmando também que a maior parte dos pacientes tinha atividade inflamatória da doença de moderada a intensa.

Considerando-se os achados acima e os valores elevados da PCR e do VSH, que são testes rotineiramente utilizados na avaliação da atividade inflamatória da AR, podemos definir nossa amostra como uma população de pacientes jovens com pouco tempo de doença e intensa atividade inflamatória.

Não encontramos resultados positivos para a correlação da atividade inflamatória com as queixas de fadiga (tabela 8) apesar da significância estatística observada ($p < 0,05$) na grande maioria de pacientes (316) com alta ou moderada atividade de doença avaliada pelo DAS 28 (4,6) e com um tempo médio de doença abaixo de oito anos, sendo 160 deles com menos de cinco anos (gráficos 3, 4,5 e 6).

A fadiga, ao não se correlacionar à atividade de doença, poderia estar associada diretamente à dor, incapacidade física ou mesmo a transtornos do humor, como ansiedade ou depressão. A perda da QV por sua vez, poderia levar os pacientes à fadiga ou a que eles a percebam (entendam) como um fator independente, inerente à própria doença.

O questionário empregado mostrou correlação da fadiga com a CF, avaliada pelo HAQ DI e também com as queixas de ansiedade e depressão avaliadas pelo HADa/d.

Quanto a QV, encontramos uma melhor correlação principalmente com o domínio físico do questionário genérico SF 36. (gráfico 11,12 e 13)

Como dito anteriormente, considerando-se o subgrupo de pacientes (316), com atividade de doença moderada a intensa (DAS 28) e pouco tempo de doença, confirmamos a ausência da correlação entre fadiga e a atividade de doença, mostrado na tabela 6. Estes achados encontram-se de acordo com o observado por outros autores como Huyser et al⁽²⁷⁾, onde a atividade da doença não está relacionada à fadiga em pacientes com AR e sim primordialmente com fatores psicossociais como ansiedade e depressão. Este autor refere como principais preditores de fadiga os achados de depressão, dor e o sexo feminino, independente da atividade inflamatória da doença, entretanto não considerou o tempo de doença na coorte estudada, como aqui, e também por Bergman et al demonstrado.⁽¹²³⁾ Ainda que os mesmos tenham encontrado correlação moderada com o DAS28, o que neste trabalho não observamos.

Nosso estudo mostrou também que o número de juntas dolorosas avaliado pelo primeiro item do DAS 28 não se correlacionou com a fadiga, independentemente do nível de dor ou da escala visual analógica no mesmo questionário.

Yacoub et al. avaliaram 248 pacientes com AR e acharam uma prevalência da fadiga em 90% destes, e, em contraste com os achados acima uma significativa correlação com a atividade inflamatória.⁽¹²⁴⁾ Thyberg et al. também sugeriram que a atividade inflamatória está entre um dos fatores fortemente relacionados às queixas de fadiga.⁽¹²⁵⁾

Utilizando o questionário de investigação hospitalar para ansiedade e depressão (HAD), nas suas duas subescalas (a/d), cujos resultados estão na tabela 4 e gráfico 10, encontramos uma correlação entre a fadiga principalmente com a sub-escala relacionada aos sintomas de depressão como foi referido por Huyser et al. e Tack et al.^(27,72) Sintomas de depressão são frequentemente associados às queixas de fadiga, estimando-se uma prevalência de 13% a 20% em pacientes com AR, o que representa um valor duas a três vezes mais alto do que o observado na população saudável.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ A presença de dor, deformidades e juntas inflamadas, bem como incapacidades funcionais que prejudicam o trabalho, lazer e as AVDs em pacientes com AR, poderia contribuir para explicar um grande número dos sintomas de depressão nesta população.

Diminuição da CF que resulta em diminuição da QV e auto-estima facilita alterações do humor e contribui para estados depressivos ou quadros de ansiedade. Desta forma, muitos autores correlacionam depressão e ansiedade às queixas de fadiga.^(27,72,91)

Nosso trabalho encontrou uma correlação moderada da fadiga com a QV e a CF, avaliadas pelo SF 36 e pelo HAQ DI respectivamente como visto na tabela 6 e gráficos 11, 12.

Yacoub et al. correlacionaram a fadiga com a CF.⁽¹²⁴⁾ Pollard et al. acharam resultados similares, sugerindo, como nós, que a fadiga intensa tem um impacto negativo na QV dos pacientes.⁽⁵⁸⁾ Outros autores, como Thyberg et al., sugerem que a fadiga ao se correlacionar com fatores físicos, como a dor, incapacidade ou as limitações das atividades da vida diária, causam reflexos no humor, levando a quadros de depressão ou ansiedade que se somam à perda da QV observada em pacientes com AR.⁽¹²⁵⁾

Todos autores aqui citados avaliaram as queixas de fadiga por diferentes questionários, escalas e métodos, o que torna os resultados de difícil comparação. Desta forma, mais estudos são necessários para completo entendimento e valorização das queixas de fadiga em pacientes com AR.

O questionário aqui utilizado para avaliação da fadiga (Facit) permite, de acordo com os domínios selecionados, seu emprego com diferentes propósitos e fins em pacientes com doenças crônicas como a AR. Como observado na tabela 7, encontramos uma boa correlação entre suas diferentes subescalas e o questionário de 13-itens (Facit FS), domínio específico para mensuração da fadiga.

As correlações entre a fadiga (Facit FS) e os índices de QV (SF 36), CF (HAQ DI), ansiedade e depressão (HADa/d), atividade de doença (DAS 28), VHS e PCR encontram-se na tabela 6, em que se observa melhor correlação entre o componente físico do questionário SF 36 (QV) com a escala Facit em todas as suas subescalas e, principalmente, naquelas que expressam os domínios físico, funcional e fadiga. Da mesma forma, no questionário de avaliação da ansiedade e depressão (HADa/d) observa-se melhor correlação com a sub-escala relacionada aos sintomas de depressão.

A subescala Facit que considera os achados de fadiga, capacidade funcional e bem-estar físico - Facit TOI- utilizada em ensaios clínicos, mostrou melhor correlação com o componente físico do questionário de avaliação da QV (SF36F) e com a CF (HAQ DI) em detrimento tanto das subescalas que consideram os achados psicológicos e emocionais associados aos demais domínios físicos e funcionais (Facit G, Facit F), como do componente mental do questionário de avaliação da QV (SF 36M).

Quanto ao questionário de avaliação de ansiedade e depressão (HADa/d), observamos que o componente depressão se correlaciona melhor em todas as composições das subescalas do

questionário Facit, em todos os seus domínios físicos, funcionais, emocionais e bem-estar geral do que o componente ansiedade.

Quando consideramos a amostra de pacientes com maior atividade inflamatória mensurada pelo DAS 28, PCR e VSH (tabela 8) e os valores da fadiga avaliados pelo Facit FS, observamos melhor correlação novamente com o componente físico do questionário SF 36 (QV) e o componente de avaliação dos sintomas de ansiedade e depressão do questionário HADa/d.

O instrumento específico de avaliação da fadiga aqui utilizado (Facit FS), mostrou consistência e significância estatística comparado com outros protocolos genéricos com o SF 36, HAQ DI, HAD a/d, como mostrado na tabela 6. Estes achados mostram as queixas de fadiga como achado independente na análise da evolução da doença mas que compromete as atividades de vida diária dos pacientes e a integridade da sua estrutura familiar.^(21,35,123)

Os relatos conflitantes encontrados na literatura, entretanto, nos remetem a uma etiologia multifatorial da fadiga, suas correlações fisiológicas, psicológicas, sociais, funcionais, pessoais e também seus aspectos particulares.

Estes resultados enfatizam a necessidade de melhor entendimento da fadiga em pacientes com AR, com a inclusão de medidas padronizadas de avaliação e questionários específicos.

Apesar do interesse e relevância em relação a queixas de fadiga, não encontramos na literatura dados fidedignos da prevalência da mesma em pacientes com AR.

As características da cidade do Rio de Janeiro, litorânea, cosmopolita, de clima tropical, com média de insolação alta e poucos meses de frio, com população miscigenada que permite aos seus habitantes estilo de vida diferenciado com atividades ao ar livre e maior exposição solar, pode contribuir para diminuir a menor intensidade de fadiga nos pacientes. Ressaltando a importância da fadiga em doenças crônicas, o pesquisador em colaboração com outros tem estudado as mesmas queixas em pacientes com outras doenças reumáticas como as espondiloartrites (EpAs). Num estudo prospectivo com uma amostra de 1492 pacientes brasileiros com o diagnóstico de EpAs de acordo com os critérios do *European Spondyloarthropathies Study Group* (ESSG) regularmente acompanhados em 29 centros de referência em todo o país, onde a intensidade inflamatória mostrou-se elevada em toda a amostra (BASDAI $4,20 \pm 2,99$) e a fadiga foi avaliada pelo primeiro item do questionário *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) observaram que o sexo feminino ($p < 0,001$), sedentarismo ($p < 0,001$), baixa QV ($p < 0,001$) e CF ($p < 0,001$) estavam associadas a maiores queixas de fadiga principalmente

nos pacientes que apresentavam a forma mista (periférica e axial) em qualquer uma das doenças desse grupo. A fadiga mostrou moderada correlação com o *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) e também com o *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*(AsQol). A fadiga também se associou a queixas clínicas como dor lombar ou cervical de caráter inflamatório, bem como dor alternante em nádegas e envolvimento de articulações coxofemurais.⁽¹²⁶⁾

Como recentemente recomendado pela Omeract, intervenções psicossociais e psicológicas devem ser consideradas no sentido de valorizar os anseios e as expectativas dos pacientes, contribuindo para o fortalecimento das decisões compartilhadas entre reumatologistas e seus pacientes que contribuam para o tratamento da AR e demais doenças reumáticas.⁽⁵⁾

Estes resultados nos remetem a uma etiologia multifatorial da fadiga associada a fatores psicológicos, sociais e funcionais. Sugerimos que a fadiga como um sintoma de importância na avaliação e acompanhamento dos pacientes com AR.

CONCLUSÃO

- A fadiga está presente em mais de um terço (36%) dos pacientes da amostra.
- Os questionários utilizados foram satisfatórios para avaliação da fadiga, da capacidade funcional, da qualidade de vida, dos sintomas de ansiedade e depressão e da atividade da doença.
- Os questionários utilizados foram satisfatórios para avaliação da fadiga, da capacidade funcional, da qualidade de vida, dos sintomas de ansiedade e depressão e da atividade da doença, mostrando que nesta amostra a doença mostrou-se com atividade elevada, cursou com fadiga, diminuição da qualidade de vida, da capacidade funcional e alterações do humor, principalmente depressão.
- A fadiga avaliada pelo questionário Facit FS se correlacionou principalmente com o componente físico do questionário de avaliação da qualidade de vida (SF 36)
- A fadiga avaliada pelo questionário Facit FS se correlacionou com a subescala da depressão do HAD.
- A fadiga avaliada pelo questionário Facit FS se correlacionou moderadamente com a capacidade funcional através do questionário HAQ DI.
- A fadiga não se correlacionou à atividade inflamatória da doença, avaliada pelo DAS 28, ou pelos marcadores sorológicos, como a VSH ou a PCR.
- A fadiga não se correlacionou com o número de articulações dolorosas avaliado pelo primeiro item do DAS 28.

REFERÊNCIAS

1. Vestergaard S, Nayfield GN, Patel KV, Eldadah B, Cesari M, Ferruci L, et al. Fatigue in a representative population of older persons and its association with functional impairment, functional limitation, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64A(1):76-82.
2. Evans WJ, Lambert CP. Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:529-46.
3. Aaronson LS, Teel CS, Cassmeyer V. Defining and measuring fatigue. *Image J Nurs Sch* 1999;31:45-50.
4. Kirwan JR, Ahlmen M, de Wit M, Heiberg T, Hehir M, Hewlett S, et al. Progress since OMERACT 6 on including patient perspective in rheumatoid arthritis outcome assessment. *J Rheumatol* 2005; 32(11):2246-9.
5. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis--progress at OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005; 32(11):2250-6.
6. Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP. Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med* 1993;8:436-40.
7. Gill TM, Desai MM, Gahbauer EA, Holfort TR, Williams CS. Restricted activity among community-living older persons: incidence, precipitants, and health care utilization. *Ann Intern Med* 2001;135:313-321.
8. Avlund K, Rantanem T, Schroll M. Tiredness and subsequent disability in older adults: The role of walking limitations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61:1201-5.
9. Avlund K, Damsgaard MT, Schroll M. Tiredness as determinant of subsequent use of health and social services among nondisabled elderly people. *J Aging Health* 2001;13:267-86.
10. Perin C, Ramos GZ, Oliveira RG, Tourinho TF. Artrite Reumatóide e depressão. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42(6):375-80.
11. Avlund K, Rantanem T, Schroll M. Factors underlying tiredness in older adults. *Clin Exp Res* 2007;19:16-25.
12. Aapro MS, Cella D, Zagari M. Age, anemia, and fatigue. *Semin Oncol* 2002;29:55-9.

13. Leser P, Andrade LEC. Imunologia das Doenças Auto-imunes. In: Andriolo A, editor. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar: Medicina Laboratorial*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2005. p. 180-1.
14. Davis MC, Zautra AJ, Younger J, Motivala SJ, Altep J, Irwin MR. Chronic stress and regulation of cellular markers of inflammation in rheumatoid arthritis: Implications for fatigue. *Brain Behav Immun* 2007; doi 10.1016/j.b.bbi.2007.06.013.
15. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. Bioenergética. In: Foss ML, editor. *Bases Fisiológicas da Educação Física e Desportos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 10-39.
16. Rossi L, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre exercício físico, fadiga e nutrição. *Rev Paul Educ Fís* 1999; 13(1):67-82.
17. Ron M, Michael G, Paul LG. Resposta metabólica aos exercícios de alta intensidade. In: Paul LG, editor. *Bioquímica do Exercício e do Treinamento*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Manole; 2000. p. 140-59.
18. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. Conceitos Neuromusculares. In: Foss ML, editor. *Bases Fisiológicas da Educação Física e Desportos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 65-91.
19. Fox EL, Bowers RW, Foss ML. Exercício e Sistema Endócrino. In: Foss ML, editor. *Bases Fisiológicas da Educação Física e Desportos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 428-42.
20. Ron M, Michael G, Paul LG. Resposta metabólica ao exercício prolongado. In: Paul LG, editor. *Bioquímica do Exercício e do Treinamento*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Manole; 2000. p. 160-78.
21. Lehmann M, Foster C, Keul J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25(7):854-62.
22. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32(5):811-9.
23. Wolfe F. Fatigue assessments in rheumatoid arthritis: comparative performance of visual analog scales and longer fatigue questionnaires in 7760 patients. *J Rheumatol* 2004; 31(10):1896-902.

24. Moreland LW, Genovese MC, Sato R, Singh A. Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55(2):287-93.
25. Repping-Wuts H, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue in patients with rheumatoid arthritis: what is known and what is needed. *Rheumatology* 2009;48:207-9.
26. Polisson RP, Anderson P, Gilkeson G, Harris N, Kay J, Khan M, et al. MKSAP Programa de Auto-avaliação Médica, ACR. In: EPUC; 1999. p. 109-23.
27. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(12):2230-7.
28. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinao IM, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39(3):143-50.
29. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1(1):79.
30. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17(8):1022-4.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3):315-24.
32. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: et al., editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 946-1042.
33. Sato EI, Shichikawa K, Atra E, Inoue K, Takenada Y. Estudo da prevalência da artrite reumatóide em população de origem japonesa em Mogi das Cruzes, São Paulo. *Rev Bras Reumatol* 1990; 30(5):133-6.
34. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33(5):169-73.
35. Levy RA, Klumb EM, Pinheiro GRC, Rodriguez MS, Romeiro LD, Albuquerque EMN. Atlas ilustrado Reumatologia - Artrite Reumatóide. In: WYETH; 2004. p. 1- 19.

36. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39(5):713-22.
37. Genovese MC, Harris Jr. ED. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: et al., editor. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1079-100.
38. Laurindo IMM, Pinheiro GRC, Ximenes AC, Bertolo MB, Xavier RM, Giorgi RDN, et al. Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2002; 42(6):355-61.
39. Lipsky PE. Artrite Reumatóide. In: Fauci AS, editor. *Harrison Medicina Interna*. 12^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 1043-9.
40. Ravel R. Distúrbios ósseos e Articulares e Doenças Vasculares do Colágeno. In: Ravel R, editor. *Laboratório Clínico - Aplicações Clínicas dos Dados Laboratoriais*. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 323-42.
41. Masson-Bessiere C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166(6):4177-84.
42. Avcin T, Cimaz R, Falcini F, Zulian F, Martini G, Simonini G, et al. Prevalence and clinical significance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7):608-11.
43. Meyer O, Labarre C, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Dubois A, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2):120-6.
44. Balsa A, Pascual-Salcedo D, Martin J. [Antibodies to citrullinated peptides in rheumatoid arthritis]. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(17):668-73.
45. Silva AF, Matos AN, Lima AMS, Lima EF, Gaspar AP, Braga JAF, et al. Valor Diagnóstico do Anticorpo Antipeptídeo Citrulinado Cíclico na Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2006; 46(3):174-80.
46. Klippel HJ, Dieppe PA. *Rheumatology*. 2nd ed. London, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Tokyo: Mosby; 1998.
47. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and

- validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):44-8.
48. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4):R796-806.
 49. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990; 17(6):813-7.
 50. Brandão L, Ferraz MB, Zerbini CAF. Avaliação da qualidade de vida na Artrite Reumatóide: revisão atualizada. *Rev Bras Reumatol* 1997; 37(5):275-81.
 51. Batista CAS. Supertreinamento. In: Neto TLB, editor. *O Exercício: Preparação Fisiológica, Avaliação médica, Aspectos especiais e preventivos*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 313-20.
 52. Lancha Jr. AH. Nutrição Aplicada às Atividades Física e Esportivas. In: Neto TLB, editor. *O Exercício: Preparação Fisiológica, Avaliação médica, Aspectos especiais e preventivos*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 75-85.
 53. Carvalho MRP, Salles CAF, Tebexreni AS, Neto TLB, Confessor YQ, Natour J. Artrite Reumatóide: treinamento cardiovascular. *Rev Bras Reumatol* 2000; 40(2):77-80.
 54. Ekdahl C, Andersson SI, Moritz U, Svensson B. Dynamic versus static training in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990; 19(1):17-26.
 55. Semble EL, Loeser RF, Wise CM. Therapeutic exercise for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(1):32-40.
 56. Milena FD, Moreira PO, Barbosa RC. Artrite Reumatóide e o treinamento de força. Artigo de Revisão [Lato Sensu em Musculação e Treinamento de força]. Rio de Janeiro: Universidade Gama Filho; 2003.
 57. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):415-26.
 58. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(7):885-9.
 59. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclaen R and Tugwall P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality and activity limitation and quality of life

- following treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; doi 10.1136/ard.2007.069690.
60. Repping-Wust H, Frausen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2007; 16(11C):377-83.
 61. Grigar C, Capeli H, Stirling A, McMahan AD, Lack P, Vallance R, Kincaid W, Porter D. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-9.
 62. Furst D, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor- α Monoclonal Antibody, and Concomitant Standard Antirheumatic Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Results of STAR(Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30(12): 2563-71.
 63. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1407-17.
 64. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review of Scales in Use. *Arthritis Rheum* 2007; 57(3):429-39.
 65. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, Hehir M. Patient's perception of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53(5): 697-702.
 66. Hyrick K, Symmons D, Watson K, Silman A. BSRBR Control Centre Consortium on behalf of the British Society for Rheumatology. Biologics Register Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. *Ann Rheum Dis* 2006;65:85-6.
 67. Belza BL, Henke CJ, Yelin EH, Epstein WV, Gilliss CL, Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93-9.
 68. Crosby LJ. Factors which contribute to fatigue associated with rheumatoid arthritis. *J Adv Nurs* 1991;16:974-81.
 69. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:1308-15.
 70. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002;100:271-9.

71. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
72. Tack B. Fatigue in rheumatoid arthritis: conditions, strategies, and consequences. *Arthritis Care Res* 1990;3:154-7.
73. Mayoux-Benhamou M.-A. Fatigue et polyarthrite rhumatoïde. *Ann Réad Méd Phys*. 2006 (49);301-4.
74. Zautra AJ, Fasman R, Parish BP, Davis MC. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain* 2007 (128);128-35.
75. Kurtze N, Svebak S. Fatigue patterns of pain in fibromyalgia: correlations with anxiety, depression and co-morbidity in a female county sample. *Br J Med Psychol* 2001;74:523-37.
76. Roth SH. Finessing fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2001;7:63-7.
77. Staud R, Domingo M. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2001;2:208-15.
78. Wolfe F. Determinants of WOMAC function, pain and stiffness scores: evidence for the role of low back pain, symptom counts, fatigue and depression in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and fibromyalgia. *Rheumatology* 1999;38:355-61.
79. Mancuso CA, Rincon M, Sayles W, Paget SA. Psychosocial variables and fatigue: a longitudinal study comparing individuals with rheumatoid arthritis and healthy controls. *J Rheumatol* 2006;33:1492-502.
80. Herrmann M, Scholmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:737-63.
81. Miller G, Stetler C, Carney R, Freedland K, Banks W. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279-83.
82. Marsland AL, Sathanoori R, Muldoon MF, Manuck SB. Stimulated production of interleukin-8 covaries with psychosocial risk factors for inflammation disease among middle-age community volunteers. *Brain Behavior and Immunity*. 2007;21:218-28.
83. Motivala SJ, Irwin MR. Sleep and immunity: cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Curr Dir Psychol Sci*. 2007;16:21-5.
84. Miller G, Chen E, Zhou ES, If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007;133:25-45.

85. Jessop DS, Harbuz MS. A defect in cortisol production in rheumatoid arthritis: Why are we still looking? *Rheumatology* 2005;44:1097-100.
86. Schlaghecke R, Beuscher D, Kornely E, Specker C. Effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. Diminished glucocorticoid receptors do not result in glucocorticoid resistance. *Arthritis Rheum* 1994;37:1127-31.
87. van Everdingen AA, Huisman AM, Wenting MJ, van Reesema S, Jacobs JW, Bijlsma JW. Down regulation of glucocorticoid receptors in early-diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:463-68.
88. Zautra AJ, Yocum DC, Villaneuva I, Smith B, Davis MC, Attrep J, et al. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:457-63
89. Straub RH, Paimela L, Peltomaa R, Scholmerich J, Leirisalo-Repo M. Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:654-62.
90. Crofford LJ, Kalogeras KT, Maastorakos G, Magiakou MA, Wells J, Kanik KS, et al. Circadian relationships between interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1279-83.
91. Repping-Hust H, Uitterhoeve R, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): A qualitative study. *Int. J Nurs Stud* 2008;45(7):995-1002.
92. Parrish PB, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Health Psychol* 2008;27(6): 694-702.
93. Repping-Wust H, van Riel P, van Achterberg T. Rheumatologist` knowledge, attitude and current management of fatigue in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Clin Rheumatol* 2008;27:1549-55.
94. Evers AW, Kraaimaat FW, van Riel PL, de Jong AJ. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;100:141-53.
95. Lee EO, Kim JI, Davis AH, Kim I. Effects of regular exercise on pain, fatigue, and disability in patients with rheumatoid arthritis. *Fam Community Health* 2006;29:320-27.

96. Neil J, Belan I, Ried K. Effectiveness of non-pharmacologic interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systemic review. *J Adv Nurs* 2006;56:617-35.
97. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with metaanalysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
98. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:790-6.
99. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1327-30.
100. Barry M. Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. Editorial. *Rheumatology* 2006;45:1325-7.
101. Newman S, Mulligan K. The psychology of rheumatic diseases. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:773-86.
102. Ramjeet J, Koutantji M, Barret EM, Scott DG. Coping and psychological adjustment in recent-onset inflammatory polyarthritis: the role of gender and age. *Rheumatology* 2005;44:1166-8.
103. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perception, pain and coping. *J Psychosom Res* 2001;51:713-9.
104. Russell AS. Quality-of-life in Rheumatoid Arthritis. *Pharmacoconomics* 2008;26(10):831-46.
105. Turesson C, O’Fallon WM, Crowson CS. Occurrence of extraarticular disease manifestation is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(1):62-7.
106. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med* 1995;41(10):1403-9.
107. Tsevat J, Weeks JC, Guadagnoli E. Using health-related quality-of-life information: clinical encounters, clinical trials, and health policy. *J Gen Intern Med* 1994;9(10):576-82.
108. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 1989;10(4):407-15.

109. Fries JF, Ramey DR. Arthritis specific global health analog scales assess generic health related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997 ;24(9):1697-702.
110. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328-46.
111. de Jong Z, van der Heijde D, McKenna SP, et al. The reliability and construct validity of the RAQoL: a rheumatoid arthritis-specific quality of life instrument. *Br J Rheumatol* 1997;36(8):878-83.
112. Meenan RF, Mason JH, Anderson JJ, et al AIMS2: the content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1992;35(1):1-10.
113. Russak SM, Croft Jr JD, Furst DE, et al. The use of rheumatoid arthritis health-related quality of life patient questionnaires in clinical practice: lessons learned. *Arthritis Rheum* 2003;49(4):574-84.
114. Felson DT, Anderson JJ, Boers M. American College of Rheumatology: preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
115. Department of Rheumatology, University Medical Center. DAS-Score.nl: disease activity score in rheumatoid arthritis (on line). Disponível em URL: <http://www.das-score.nl/www.das-score.nl/index.html>.
116. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, Bathon J, Boers M, Bombardier C, et al. Reporting Disease Activity in Clinical Trials of Patients With Rheumatoid Arthritis: EULAR/ACR Collaborative Recommendations. *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1371-7.
117. www.facit.org. Acesso em 07.06.09
118. Hewlett S, Dures E, Almeida C. Measures of Fatigue. *Arthritis Care Res* 2011;63(S11):S263-S286
119. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United State population. *Cancer* 2002;94:528-38
120. Nierengarten MB. ACR/ARHP Annual Meeting 2012: Fatigue for people with Rheumatoid Arthritis rooted in Physiological and Psychological Factors. *The Rheumatologist*, march 2013, ISSN 1931-3209.

121. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in Rheumatoid Arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2013;65(7):1128-46.
122. IBGE. Censo Demográfico Brasileiro 2010. Disponível em: <> Acesso em 21 out 2013
123. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in Rheumatoid Arthritis? Analyses of fatigue in Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis, and Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:2788-94.
124. Yacoub YI, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Fatigue and severity of rheumatoid arthritis in Moroccan patients. *Rheumatol Int.* 2012;32:1901-7.
125. Thyberg I, Dahlström Ö, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med* 2009;41:905-12.
126. Bianchi WA, Elias FR, Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, Silva JAB et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 brazilian patients with spondyloarthritis. In submission

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do estudo

“Avaliação da fadiga em pacientes com Artrite Reumatóide e sua relação com a qualidade de vida e atividade de doença”

Você possui uma doença do colágeno conhecida como ARTRITE REUMATÓIDE.

Você está sendo convidado pelo seu médico a tomar parte de um estudo clínico para avaliar a fadiga na Artrite Reumatóide.

Você será submetido a exame físico completo com contagem das articulações (juntas) comprometidas e colherá amostras de sangue periférico para exames laboratoriais. Responderá também a questionários sobre a sua doença, qualidade de vida, capacidade funcional e fadiga.

Objetivo:

O objetivo deste estudo é avaliar a fadiga na sua doença, a Artrite Reumatóide.

Procedimentos:

Você será atendido pelos médicos do Ambulatório de Reumatologia, que irão lhe informar sobre o estudo e solicitarão, após esclarecer todas as suas dúvidas, que assine um termo de consentimento para os procedimentos atuais e que, se for o seu caso, permita utilizar resultados e questionários que você já tenha em seu prontuário.

Desconfortos e riscos:

Coleta de sangue periférico: em jejum de doze horas. Poderá sentir dor no local da punção, pequeno sangramento e raramente lipotímia ou hematoma no local da punção.

Preenchimento de questionários: duração de 60 a 90 minutos.

Possíveis benefícios:

A avaliação da fadiga em artrite reumatóide servirá para esclarecer melhor este sintoma, possibilitando que a mesma venha a ser utilizada em estudos futuros como um medidor da eficácia dos tratamentos para a sua doença.

Orientações gerais:

Você não é obrigado a participar deste estudo e também pode se recusar a participar ou deixá-lo a qualquer momento mesmo depois de já ter concordado em participar, sem ter que fornecer qualquer razão para tal. Sua decisão não afetará seu direito à assistência médica nos mesmos moldes da que já vem recebendo neste Ambulatório. O médico pesquisador estará a sua

disposição para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir a respeito do estudo, podendo se comunicar com o Dr. Washington Alves Bianchi pelos telefones 2220-1798 ou 2220-2692 ou 9965-5401, com a Dra. Sueli Coelho da S. Carneiro pelos telefones 2587-6622 ou 9606-4849, para qualquer esclarecimento. Se você tiver dúvidas quanto a ética do estudo entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Av. 28 de Setembro nº77- térreo ou do Hospital Geral da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, na rua Santa Luzia, 206 .As informações prestadas pessoais obtidas a seu respeito durante o estudo permanecerão confidenciais.

Se você decidir participar, será necessário um consentimento por escrito.

1. Li o documento de consentimento livre e esclarecido para este estudo. Recebi as informações necessárias sobre a natureza, proposta do procedimento e o que será esperado de mim. Minhas dúvidas foram devidamente esclarecidas.
2. Concordo em participar deste estudo e concordo também com a utilização dos resultados de exames e de questionários anteriores existentes no meu prontuário.
3. Informe ao médico sobre todas as doenças e medicamentos anteriores ou atuais e sobre qualquer consulta com outro médico nos últimos três meses.
4. A minha participação neste estudo é voluntária, podendo recusar em participar ou retirar-me do estudo a qualquer momento, sem penalidade ou perda dos benefícios aos quais tenha direito.
5. Concordo que os resultados do estudo possam ser comunicados à comunidade científica e publicados em revistas médicas, mantendo em sigilo o meu nome e endereço.
6. Autorizo comitês de ética, autoridades regulatórias locais, ou estrangeiras, a examinarem estes registros médicos para confirmação das informações coletadas.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Pesquisador: Dr. Washington Alves Bianchi

Eu confirmo haver pessoalmente explicado para o indivíduo acima identificado a natureza, e o propósito deste estudo.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

APÊNDICE B – Ficha clínica do paciente**FICHA CLÍNICA DO PACIENTE**

N*:.....

Identificação:

Nome: Idade: Sexo: Cor:

Nacionalidade: Naturalidade: Est. Civil:

Endereço:

Bairro: Cidade: Estado:

CEP: Tel.:

Dados clínicos:

Peso: Altura: IMC: Tempo doença:

Medicamentos nos últimos 6 meses:

H.P.P.:

Hábitos Sociais:

Hist.familiar para AR e/ou colagenoses:

Ex. Físico:DAS 28:

Nº juntas doloridas:

Nº juntas inflamadas:

Exames Complementares:

Hemgr. Completo:

VSH: PCR: FR: Anti-CCP:

Glic.: Ur.: Creat.:

APÊNDICE-C - Analysis of the association of fatigue with clinical and psychological variables in a series of 371 brazilian patients with rheumatoid arthritis

ORIGINAL ARTICLE

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF FATIGUE WITH CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL VARIABLES IN A SERIES OF 371 BRAZILIAN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.

Washington A. Bianchi, MD¹; Fernanda R. Elias, MD²; Geraldo Pinheiro, MD, PhD³; Carlos Roberto Machado Gayer, MsC⁴; Claudio Carneiro, MD⁵; Rachel Grynspan MD⁶, Paulo Hamdan, MD⁷; Sueli Carneiro, MD, PhD⁸

1. Assistant Professor and Chair – Department of Rheumatology, Hospital of Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro and Gama Filho University.
2. Assistant Professor – Department of Rheumatology, Hospital of Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro and Gama Filho University.
3. Associate Professor – Department of Rheumatology, University and School of Medical Sciences, State of Rio de Janeiro.
4. Master in Science – Department of Biochemistry, Biologic Institute Roberto Alcântara Gomes, State University of Rio de Janeiro.
5. Senior Clinician – Health Ministry and Research Fellow – School of Medical Sciences and University Hospital, State University of Rio de Janeiro.
6. Assistant Professor – Department of Dermatology – Federal University of Rio de Janeiro.
7. Assistant Professor – Department of Internal Medicine – University of Rio de Janeiro – UNI-RIO
8. Associate Professor – Department of Dermatology, University and School of Medical Sciences, State University of Rio de Janeiro; Dermatologist and Rheumatologist, University Hospital and School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro.

ABSTRACT

Objetives: Fatigue is a highly subjective and extremely common symptom in patients with rheumatoid arthritis although it is difficult to characterize and define. The aim of this study was to assess fatigue in a cohort of Brazilian patients and to analyze the relationship between fatigue and disease-specific variables.

Methods: 371 Brazilian patients diagnosed with rheumatoid arthritis according to the 1987 American College of Rheumatology classification criteria were prospectively investigated. Demographic, clinical and laboratorial data were obtained from hospitals records. The number of painful joints, bone mass index, disease duration, quality of life, functional capacity, anxiety and depression were recorded. Fatigue was evaluated using the subscale of Fatigue Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-FATIGUE scale).

Results: The median fatigue score was 42.0 (10.0) negatively correlated with functional capacity (-0.507; $P<0.001$), anxiety and depression (-0.542 and -0.545; $P<0.001$ respectively) and predominantly with physical domain of Short Form 36-item quality of life questionnaire (SF-36P: 0.584; $P<0.001$). The scores were not associated with the erythrocyte sedimentation rate (-0.118; $P<0.05$), C reactive protein (-0.089; $P<0.05$), disease activity (-0.250; $P<0.001$) or the number of painful joints (-0.135; $P<0.01$). Confidence interval of 95% was applied for all measures.

Conclusions: In this series of Brazilian patients with rheumatoid arthritis, we suggest a new significance for fatigue complains as an independent parameter not related with number of painful joints, disease or inflammatory activity scores. Psychological and functional impairments appear to be more related to fatigue. Additional studies and inclusion of standard measures for monitoring fatigue complains are required.

Key-words: Rheumatoid Arthritis – Fatigue – Disease Activity – Quality of Life – Pain

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease that can lead to significant morbidity, joint deformity and an impaired quality of life (QoL). This disease affects approximately 0.5%-1% of the general population, with considerable variations being observed among different populations¹⁻³. Although the joints are the major loci of disease activity, fatigue is a notably common and disabling symptom experienced almost universally by patients with RA (88-98%), who considers the effect and importance of fatigue similar to pain⁴⁻⁹.

There is no universally accepted definition of fatigue. Fatigue can be either defined as a progressive impairment of generating muscle capacity or a lessened capacity to work, with reduced efficiency of accomplishment, that are, usually accompanied by feelings of weariness, sleepiness or irritability¹⁰. Belza *et al.* described fatigue as “enduring the subjective sensation of generalized tiredness or exhaustion”¹¹. In the general population, 20% of men and 30% of women complain of frequent tiredness¹².

Fatigue often accompanies various illnesses, and has been increasingly recognized and studied in a number of chronic diseases, such as liver disorders, infections and haematological diseases¹².

Hewlett *et al.* observed that RA fatigue is a different phenomenon from normal tiredness because it is extreme, endless and unresolved and is described as an important and overwhelming complaint⁴. Studies examining the predictive factors of fatigue in RA reported not only physical but also psychological and social aspects related to fatigue^{4,13,14}. Pain, physical disability, inactivity and poorer sleep quality and psychosocial factors such, as depressive symptoms, anxiety and social stress as long-term symptoms or associated conditions are predictive of fatigue in RA^{13,14}.

During the chronic course of RA, continuing inflammatory activity with periods of prolonged physical inactivity leads to muscle atrophy and instability of the periarticular structures with reduced strength and muscular endurance that contribute to the onset of fatigue. Ekdahl *et al.* demonstrated that 80% of patients with RA exhibited changes in muscle strength and coordination of the lower extremities and decreased aerobic activity. These results were confirmed by Semble *et al.*^{15,16}. In 1996, Rall *et al.* evaluated the effect of an exercise program to

improve the muscle strength in patients with RA and observed a significant reduction in fatigue(38%)¹⁷.

Because of fatigue`s multifactorial and multidimensional nature, this condition is difficult to assess. Little is known concerning the correlations of fatigue, adequate measurements of fatigue or the clinical management and interventions for fatigue^{4,18}. Persistent fatigue is one of the most significant obstacles to optimizing function in these patients¹⁹.

The aim of this study was to analyze aspects of fatigue in 371 Brazilian RA patients and to analyze the association of fatigue with disease-specific variables such as inflammatory activity, pain, QoL, physical function, and psychological complains, such as, anxiety and depression.

METHODS

A total of 371 patients with RA were recruited at the Department of Rheumatology of the *Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (HSCMRJ)* and the *Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)* into this cross-sectional prospective study from 2010-2011. The patients were between the ages of 18 and 65 years, diagnosed with RA according to the 1987 American College of Rheumatology (ACR) RA classification criteria²⁰. For all of the patients invited and included in the study were provided written informed consent. The research was conducted with approval by and in accordance with the Ethics Committee of both hospitals.

The patients who were unable to understand and respond the questionnaires or who had any comorbidities that might interfere with the assessment of fatigue,such as anaemia (haemoglobin > 9.0 mg/dl), endocrine diseases (diabetes type I and II, thyroid diseases), renal failure (creatinine < 2.0mg/dl), liver diseases including cirrhosis, pulmonary (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) or cardiovascular disorders, were excluded.

Demographic and clinical data were collected including duration of disease, number of painful peripheral joints and body mass index (BMI). Disease activity was measured clinically using the 28 joint count Disease Activity Score (DAS 28) and biologically using the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP) levels.

Physical function was assessed by the Health Assessment Questionnaire -Disability Index (HAQ DI), for which scores range from 0 to 3, and higher scores indicate lower levels of physical functioning^{21,22}. The health-related quality of life (HRQol) was assessed using physical and mental scores of the Short-Form 36-Items Health Survey (SF-36P and SF-36M) generic questionnaire²³.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD a/d) was used to evaluate the depression and anxiety symptoms. This questionnaire has 14 interlaced questions: one-half of the questions relate to anxiety, and one-half related to depression. For each question, a value of 0 to 3 is added to each domain separately, building the two sub-scales. Patients with results greater than 8 are considered at risk of anxiety and/ or depression independently¹². All questionnaires used were validated and culturally adapted to the Portuguese language^{12,21,22,23}.

Fatigue was evaluated using a subscale of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT), which was initially validated to assess QoL in patients with cancer or other chronic illnesses. The scale was used for RA patients, who only scores the fatigue complains (FACIT-Fatigue). The total score ranges from 0 to 52, and higher scores represent less fatigue²⁴. The FACIT-Fatigue was validated for Portuguese through an authorization from the site <http://www.facit.org>.

Statistical analysis.

Calculating the minimum patient size with precision measurements estimated under parameters of 90% with confidence interval of 0,20 and $\alpha = 0,05$, we got a minimum sample size of 258 patients.

Considering that both departments of Rheumatology treat approximately 800 patients with RA per year, 30 - 40% of which fulfill the inclusion/exclusion criteria, the sample size could be about 240 to 320 patients.

Take in account also that the fatigue complains could be present in 25% to 60% of RA patients^{4,5,10,18, 20,26, 31,56} we found a sample size of 200 to 480 of those hospital's populations.

We decided to establish a final sample size between 320 to 480 patients. After two years of recruitment 371 patients with useful data was finely included in this study.

All data were tested for normality by applying the Shapiro-Wilk Test. As all variables showed non-normal distribution the variables was presented by median (interquartile range). Spearman's rank correlation coefficient (r_s) was calculated to determine correlations between fatigue and clinical or psychological measures. All tests were 2-sided and P values ≤ 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using Statistica software, version 8.0 (Statsoft, Inc, Tulsa, USA).

RESULTS

A total number of 371 patients were evaluated. The study group included 335 women (90.3%) and 36 men (9.7%). The demographic and clinical data, which are summarized in table 1, indicated the majority of our patients were white (66.8%) followed by mixed race patients (20.5%), and black patients (12.7%). The median age was 51 (13) years, and the BMI was 25.0 (3.6). The mean score of fatigue (FACIT – Fatigue) was 42.0 (10), and the mean number of painful joints was 6 (6). The median disease duration was 6 (6) years.

The median disease activity as assessed by DAS28 was 4.7 (2). The median ESR was 33 (27) mm, and the median of CRP level was 0.8 (1.7).

When the DAS 28 cut-off values for measuring inflammatory disease activity were applied, 7.0% of the patients were in remission ($DAS28 < 2.6$), 7.8% had lower disease activity ($DAS\ 28 \geq 2.6 \leq 3.2$), 9.7% had moderate disease activity ($DAS28 \geq 3.2 \leq 5.1$), and 75.5% of the patients had high disease activity ($DAS28 > 5.1$).

The median score of the SF-36 was 87.5 (12.2). The means of the physical and mental subscales were 39.1 (10.5) and 47.6 (11.0), respectively. The mean of the HAQDI was 1.0 (0.7). The anxiety and depression questionnaire (HAD a/d), showed means of 7.0 (3.4) for anxiety, and 5.4 (3.6) for depression respectively.

The distribution of disease activity (DAS 28) and duration of illness (years) in this sample of RA patients are shown in Figure 1.

The correlations between fatigue (FACIT-Fatigue), quality of life (SF-36), functional capacity (HAQ DI), painful joints, anxiety and depression (HAD a/d), DAS 28, ESR and CRP are shown in table 2. The correlations of fatigue with QoL, anxiety and depression or functional capacity are shown in the graphs of Figures 2 and 3.

Table 3 presents the correlations of fatigue with disease activity measured by ESR, CRP and DAS 28 and the QoL by the physical and mental domains of SF-36 (SF-36P and SF-36M), functional capacity by HAQ DI, the number of painful joints, and anxiety or depression as measured by HAD a/d in patients with moderate and high disease activity ($DAS28 \geq 3.2$).

DISCUSSION

This study was the first in our country to analyze a sample of 371 Brazilian patients with RA, assessing fatigue by FACIT-Fatigue, a 13-items measure of fatigue that previously showed good internal consistency in patients with RA.

In recent years, fatigue has emerged as an important outcome in RA^{4,8,13,14}, although the symptoms is largely ignored in terms of clinical care and, educational and research endeavours. The multifactorial and multidimensional characteristics of fatigue demand a broad analysis that takes into consideration the clinical, cultural and social aspects of fatigue complaints and includes the patient's perspective. In Rio de Janeiro, a cosmopolitan coastal city, the mixed population and the temperate climate with a majority of sunny days could modify the perception of fatigue and its correlation to the indices of disease activity, QoL, functional capacity, pain, anxiety and depression.

Cella *et al.* validated the FACIT-Fatigue, comparing it to other scales such as the Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) and the SF-36 in 636 patients with RA for 24 weeks in a double blind, randomized trial using anti-TNF alpha monoclonal antibody and placebo, where the psychometric performance of the FACIT-Fatigue scale for assessment of fatigue was comparable to the other scales²⁴.

The demographic findings of gender and ethnicity are similar to previous reports, which indicate a female and white predominance, reflecting the typical incidence of RA patients. These results differ in ethnic characteristics of Brazilian population, in which 47.7% are white according to data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE)²⁵.

The disease duration was under 10 years, and for the largest number of patients there had been less than 5 years since symptoms onset and diagnosis confirmation. The mean disease activity quantified by DAS28 score of 4.6 shown in table 1, confirms that most of our cohort exhibit moderate or high disease activity.

Based on our findings, fatigue did not correlate with disease activity. As shown in table 2, the FACIT-Fatigue has not demonstrated correlation with CRP, ESR and DAS 28, which are routinely evaluated as inflammatory disease activity indexes. The FACIT-Fatigue demonstrated a moderate correlation with FC (HAQ DI), as shown in Figure 2B, table 2; anxiety and depression (HAD a/d), shown in Figure 3, and predominantly with the physical domain of quality of life (SF-36P), shown in Figure 2A.

A similar analysis with moderate and high disease activity (DAS 28 > 3.2) subgroups of this sample confirmed the absence of a correlation between fatigue and disease activity, shown in table 3. This finding is in accordance with Huyser *et al.* who suggested that fatigue in RA is not related to disease activity and showed that many of the variables that were significantly correlated with fatigue had a psychosocial basis²⁶. Such factors as anxiety and higher depressive symptoms were significantly associated with increased fatigue, as was seen in this study (Figure 3). The best predictors of fatigue were higher levels of pain, more depressive symptoms and female gender, which were independently of disease activity²⁶. Our study showed that the number of painful joints, measured by the first item of DAS 28, did not correlate with fatigue independently of the level of pain or the patient global assessment.

Bergman *et al.* showed that fatigue is not an inflammatory variable and has virtually no correlation with the number of swollen or tender joints, these researchers showed a moderate association of fatigue with DAS 28, and 79% of the complaints could be explained by the patient global assessment²⁷.

Yacoub *et al.* assessed fatigue in 248 patients with RA, finding a prevalence of fatigue in approximately 90% and, in contrast to our results, a significant association with disease activity²⁸. Thyberg *et al.* suggested that disease activity is among the factors closely related to fatigue²⁹.

This study, using the HAD a/d scale, determined a correlation between fatigue and emotional aspects, such as depression and anxiety, shown in Figure 3 and table 2, which was reported by Huyser *et al.* Depression is a frequent complaint associated with fatigue in RA patients with a prevalence of 13% - 20%, which is 2 to 3 times higher than observed in healthy people³⁰⁻³². The presence of pain, joint swelling and deformities, as well as functional disabilities and work or leisure restrictions in RA patients could explain the higher number of depression cases. Functional disabilities results in reduction of self-confidence and QoL, leading to a depressive mood. Several authors attempted to correlate depression, anxiety and fatigue^{26,33-35}. Tack *et al.* found that in the RA population, higher fatigue was strongly associated with depressive symptoms, pain, and poorer overall mood⁽³⁵⁾. A recent study by Munsterman *et al.* confirms earlier results that depressive symptoms are associated with fatigue³⁶.

We observed a moderate correlation of fatigue with QoL (SF-36) and functional capacity (HAQ DI), as presented in Figure 2. Yacoub *et al.* report that fatigue was significantly associated with functional disability²⁸. Pollard *et al.* found similar results with a significant relationship

between fatigue and functional disability, suggesting that severe fatigue had a negative impact on patients QoL³⁷. Thyberg *et al.* suggest that fatigue is related to physical aspects of disability such as pain, activity limitation and mental aspects, which may be a psychological reaction to physical disability²⁹. Each of these studies measures fatigue by different questionnaires, scales and methods, achieving results that are not directly comparable.

Regarding the application of FACIT-Fatigue as a specific instrument of fatigue evaluation in RA patients, these data showed consistency and significant correlation with others protocols (SF-36, HAD a/d, HAQ DI) demonstrated in Figures 2 and 3, with significant values being observed in table 2. These findings indicate that patient complaint of fatigue is an independent data in the analysis of disease evolution.

We suggest a new significance for fatigue complaints in RA patients, which is an independent parameter that is not related to inflammatory activity. Fatigue appears to be related to the physical capacity and emotional symptoms associated with the negative effect of disability on the quality of life of the patient. The reports in the literature are conflicting, most likely because of the multifactorial aetiology of fatigue and, its correlation with physiological, psychological, social, personal and individual disease aspects, as well as the non existence of a standardized evaluation method. These results emphasize the need for a better understanding of fatigue in RA patients with additional studies and an inclusion of standard measures for monitoring the symptoms and clinical management of fatigue. As recently recommended by OMERACT, psychological and psychosocial interventions, taking into considerations the patient's perspective, should be considered in studies and clinical practice to improve the results of treatment of fatigue³⁸.

Financial support or conflict of interest: None of the authors received any grants or have any other conflict of interest in participating of this study. Also none of the Institutions enrolled receive any grant or indirect bonus. Any research organization participated in this work.

Address correspondence: Dr. Washington Bianchi, Serviço de Reumatologia,
Hospital da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Av. Franklin Roosevelt, 126
Room 504. Centro – Rio de Janeiro – RJ
CEP:20021-120
Phone/ FAX: +5521222026-92
E-mail:wbianchi@yahoo.com.br

REFERENCES

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):182–8.
2. David M lee, Michael L. Weinblatt Rheumatoid Arthritis. *The Lancet* Vol 358. 2001; 903-909.
3. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results of the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735–9.
4. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, Hehir M. Patient's perception of fatigue in rheumatoid arthritis: overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Rheum* 2005;53(5): 697-02.
5. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *Journal of Rheumatology* 1996;23:1407-17.
6. Carr A, Hewlett S, Hughes R, et al. Rheumatology outcomes: the patient's perspective. *J Rheumatol* 2003;30:880-3.
7. Katz PP. The stresses of rheumatoid arthritis: appraisals of perceived impact and coping efficacy. *Arthritis Care Res* 1998;11:9-22.
8. Hewlett, S., Carr, M., Ryan, S., Kirwan, J., Richards, P., Carr, A. and Hughes, R. Outcomes generated by patients with rheumatoid arthritis: how important are they? *Musculoskeletal Care* 2005;3 (3). pp. 131-142. ISSN 1478-2189
9. Belza BL, Henke CJ, Yenli EH, Epstein WV, Gilliss CL. Correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. *Nurs Res* 1993;42:93-9.
10. Golgenberg DL. Fatigue in rheumatoid diseases. *Bull Rheum Dis* 1995;44:4-8
11. Belza BL. The impact of fatigue on exercise performance. *Arthritis Care Res* 1994;7:176–80.
12. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr* 1983;67(6):361-70.
13. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Four different patterns of fatigue in rheumatoid arthritis patients: results of a Q-sort study. *Rheumatology* 2010;49:2191-2199.

14. Nierengarten MB. ACR/ARHP Annual Meeting 2012: Fatigue for people with Rheumatoid Arthritis rooted in Physiological and Psychological Factors. *The Rheumatologist*, march 2013, ISSN 1931-3209.
15. Ekdahl C, Andersson SI, Moritz V, Suensson B. Dynamic versus static training in patients with Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1990;19(1):17-26.
16. Semble EL, Loeser RF, Wise CM. Therapeutic exercise for Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1990;20(1):32-40.
17. Rall LC, Kehayinas JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in Rheumatoid Arthritis. Increased strent without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996;39(3):415-426.
18. Belza B. Comparison in self-reportad fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43.
19. Davis MC, Okun MA, Kruszewski D, Zautra AJ, Tennen H. Sex diferences in the relations of positive and negative daily events and fatigue in adults with Rheumatoid Arthritis. *J Pain* 2010;11:1338-47.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-24.
21. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:20.
22. Ferraz MB. Tradução para o português e validação do questionário para avaliar a capacidade funcional "Stanford Health Assessment Questionnaire" Doutorado [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; Escola Paulista de Medicina, 1990.
23. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos WS, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39:143-50.
24. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(5):811-9.
25. IBGE. Censo Demográfico 2010.
www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/

26. Huyser BA, Parker JC, Thoreson R, Smarr KL, Johnson JC, Hoffman R. Predictors of subjective fatigue among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41:2230–7.
27. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in rheumatoid arthritis? Analyses of fatigue in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:2788-94.
28. Yacoub YI, Amine B, Laatiris A, Wafki F, Znat F, Hajjaj-Hassouni N. Fatigue and severity of rheumatoid arthritis in Moroccan patients. *Rheumatol Int.* 2012; 32:1901-1907.
29. Thyberg I, Dahlström Ö, Thyberg M. Factors related to fatigue in women and men with early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA study. *J Rehabil Med* 2009; 41: 905-12.
30. Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F. Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with metanalysis. *Psychosom Med* 2002;64:52-60.
31. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20:790-6.
32. Dickens C, Creed F. The burden of depression in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:1327-30.
33. Zautra AJ, Yocum DC, Villaneuva I, Smith B, Davis MC, Attrep J, Irwin M. Immune activation and depression in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:457-63.
34. Repping-Wust H, van Riel P, van Achterberg T. Rheumatologist` knowledge, attitude and current management of fatigue in patients with rheumadoit arthritis (RA). *Clin Rheumatol* 2008;27:1549-55.
35. Tack BB. Self-reported fatigue in rheumatoid arthritis: a pilot study. *Arthritis Care Res* 1990;3:154-7.
36. Munsterman T, Takken T, Wittink H. Low aerobic capacity and physical activity not associated with fatigue in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Rheumatol Med* 2013; 45:164-169.

37. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(7):885-9.
38. Kirwan JR, Hewlett SE, Heiberg T, Hughes RA, Carr M, Hehir M, et al. Incorporating the patient perspective into outcome assessment in rheumatoid arthritis-progress at OMERACT 7. *J Rheumatol* 2005; 32(11):2250-6.

APÊNDICE-D - Assessment of fatigue in a large series of 1492 brazilian patients with spondyloarthritis

ORIGINAL ARTICLE

ASSESSMENT OF FATIGUE IN A LARGE SERIES OF 1492 BRAZILIAN PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS.

Washington A. Bianchi, Fernanda R. Elias, Sueli Carneiro, Adriana B. Bortoluzzo, Célio R. Gonçalves, José Antonio Braga da Silva, Antonio Carlos Ximenes, Manoel B. Bértolo, Sandra L.E. Ribeiro, Mauro Keiserman, Thelma L. Skare, Rita Menin, Valderílio F. Azevedo, Walber P. Vieira, Elisa N. Albuquerque, Rubens Bonfiglioli, Cristiano Campanholo, Hellen M.S. Carvalho, Izaias P. Costa, Angela P. Duarte, Charles L. Kohem, Nocy H. Leite, Sonia A.L. Lima, Eduardo S. Meirelles, Ivânio A. Pereira, Marcelo M. Pinheiro, Elizandra Polito, Gustavo G. Resende, Francisco Airton C. Rocha, Mittermayer B. Santiago, Maria de Fátima L.C. Sauma, Valéria Valim, and Percival D. Sampaio-Barros.

From the Brazilian Registry of Spondyloarthritis (RBE).

W.A. Bianchi, MD, PhD, Santa Casa do Rio de Janeiro; F.R. Elias, MD, Santa Casa do Rio de Janeiro; S. Carneiro, MD, PhD, Universidade Federal do Rio de Janeiro and Universidade do Estado do Rio de Janeiro; A.B. Bortoluzzo, PhD, Insper Institute of Education and Research, São Paulo; C.R. Gonçalves, MD, PhD; P.D. Sampaio-Barros, MD, PhD, Division of Rheumatology, Universidade de São Paulo; J.A. Braga da Silva, MD, PhD, Universidade de Brasília; A.C. Ximenes, MD, PhD, Hospital Geral de Goiânia; M.B. Bértolo, MD, PhD, Universidade de Campinas; S.L.E. Ribeiro, MD, PhD, Universidade Federal do Amazonas; M. Keiserman, MD, MSc, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre; T.L. Skare, MD, Hospital Evangélico de

Curitiba, Curitiba; R. Menin, MD, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; V.F. Azevedo, MD, MSc, Universidade Federal do Paraná; W.P. Vieira, MD, PhD, Hospital Geral de Fortaleza; E.M.N. Albuquerque, MD, PhD, Universidade do Estado do Rio de Janeiro; R. Bonfiglioli, MD, PhD, Pontifícia Universidade Católica de Campinas; C. Campanholo, MD, Santa Casa de São Paulo; H.M.S. Carvalho, MD, PhD, Hospital de Base; I.P. Costa, MD, PhD, Universidade Federal do Mato Grosso do Sul; A.P. Duarte, MD, PhD, Universidade Federal de Pernambuco; C.L. Kohem, MD, MSc, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; N.H. Leite, MD, PhD, Faculdade de Medicina Souza Marques; S.M.L. Lima, MD, Hospital do Servidor Público Estadual; E.S. Meirelles, MD, PhD, Instituto de Ortopedia e Traumatologia, Universidade de São Paulo; I.A. Pereira, MD, PhD, Universidade Federal de Santa Catarina; M.P. Pinheiro, MD, PhD, Universidade Federal de São Paulo; E. Polito, MD, Santa Casa de Belo Horizonte;

G.G. Resende, MD, Universidade Federal de Minas Gerais; F.A.C. Rocha, MD, PhD, Universidade Federal do Ceará; M.B. Santiago, MD, PhD, Escola de Medicina e Saúde Pública de Salvador; M.F.L.C. Sauma, MD, MSc, Universidade Federal do Pará; V. Valim, MD, PhD, Universidade Federal do Espírito Santo.

Address correspondence to Dr. P.D. Sampaio-Barros, Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455 – 3º. Andar, Cerqueira César, São Paulo SP, Brasil, CEP 01246-903. E-mail: pdsampaiobarros@uol.com.br

ABSTRACT

Background: The aim of the present study was to analyze the score of fatigue in a large cohort of Brazilian patients with SpA, comparing different disease patterns and its association with demographic and disease-specific variables.

Methods: A common protocol of investigation was prospectively applied to 1492 Brazilian patients classified as SpA according to the European Spondyloarthropathies Study Group (ESSG) criteria, attended at 29 reference centers. Clinical and demographic variables were recorded. Fatigue was evaluated using the first item of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) questionnaire.

Results: The mean BASDAI fatigue score was 4.20 ± 2.99 . There was no significant difference in the fatigue score between the different SpA. Fatigue was higher in female patients ($p < 0.001$), with mixed (axial + peripheral) involvement ($p < 0.001$) and in those who did not practice exercises ($p < 0.001$). Higher scores of fatigue were significantly associated with inflammatory low back pain ($p=0.013$), alternating buttock pain ($p=0.001$), cervical pain ($p=0.001$) and hip involvement ($p = 0.005$). Fatigue presented a moderate positive statistical correlation with Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) (0.469; $p < 0.001$) and Ankylosing Spondylitis Quality of Life (0.462; $p < 0.001$).

Conclusion: In this large series of Brazilian SpA patients, higher fatigue scores were associated with female gender, sedentary, worse functionality and quality of life.

Key-words: Spondyloarthritis – Fatigue – Disease Activity – Quality of Life.

INTRODUCTION

Spondyloarthritis (SpA) encompass a group of interrelated inflammatory disorders characterized by inflammation of the axial skeleton, enthesitis, peripheral arthritis that is usually asymmetric and affects the lower limbs, typical extra-articular manifestations, and shared genetic markers⁽¹⁻³⁾. Pain and stiffness have been widely recognized as important primary symptoms of SpA, whereas fatigue has been considered a core symptom that significantly affects patients in the last two decades⁽⁴⁻⁷⁾.

Fatigue is a common symptom frequently reported by ill people as well as in the general population. Given its subjective nature, it can be a difficult symptom to be characterized. However, it can be defined as a progressive impairment of muscle capacity (peripheral or muscle fatigue) or lessened capacity for work and reduced efficiency of accomplishment, usually accompanied by a feeling of weariness, sleepiness or irritability. On the other hand, fatigue can be considered a subjective sensation of generalized tiredness or exhaustion⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Fatigue has been considered as a multifactorial and multidimensional phenomenon modulated by various factors: physiologic, psychological, social and personal factors^(9,11). In healthy individuals the phenomenon is of natural occurrence, whereas disease-related fatigue may persist despite adequate amounts of rest and sleep, and is considered long lasting or chronic, influenced by disease-specific variables^(6,12,13).

Fatigue is present in a wide variety of medical illnesses such as anaemia, thyroid diseases, renal failure, liver, pulmonary or cardiovascular disturbances, depression, and is also considered a side effect of many drugs. Rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis have been consistently associated with fatigue⁽⁹⁾.

Few studies have been published examining determinants of fatigue in SpA and almost always were focused on ankylosing spondylitis (AS). Previous studies have shown that fatigue in patients is associated with limitations such as stiffness, as well as with decreased global well being, and mental health^(11,14). According to Calin et al, comparing groups of AS patients by main symptom (i.e, pain, stiffness, and fatigue), fatigue should be considered a major problem for patients with AS, being worthy of further exploration in terms of both etiology and therapy⁽⁴⁾. Brophy et al, analyzing fatigue questionnaires fulfilled by 345 AS patients, indicated that fatigue is most associated with pain than with anxiety or depression⁽⁷⁾. The aim of the present study was to assess fatigue in a large cohort of Brazilian patients with SpA and analyze its relationship with disease-specific variables.

MATERIALS AND METHODS

This is a prospective, observational, and multicentric cohort of consecutive patients with SpA

recruited from 29 referral centers participating in the Brazilian Registry on Spondyloarthritis (*RBE – Registro Brasileiro de Espondiloartrites*)(Figure 1). All patients, from all the 5 major geographic areas in Brazil, were classified according to the European Spondylarthropathy Study Group criteria⁽¹⁵⁾, with data collected from June 2006 to December 2009. The RBE is part of the RESPONDIA group comprising 9 Latin American countries (Argentina, Brazil, Costa Rica, Chile, Ecuador, México, Peru, Uruguay, and Venezuela) and the 2 Iberian Peninsula countries (Spain and Portugal).

A common protocol of investigation was applied to 1492 SpA patients. The diagnosis of AS was considered if the patients fulfilled the New York modified criteria⁽¹⁶⁾, and as psoriatic arthritis (PsA) in case they fulfilled the Moll and Wright criteria⁽¹⁷⁾; reactive arthritis (ReA) was considered when asymmetric inflammatory oligoarthritis of lower limbs was present, associated with enthesopathy and/or inflammatory low back pain following enteric or urogenital infections⁽¹⁸⁾; and enteropathic arthritis when the patient presented inflammatory axial and/or peripheral joint involvement associated with confirmed inflammatory bowel disease (IBD; Crohn's disease or ulcerative colitis).

All the patients were interviewed and clinically examined by the same observer in each center. Our protocol of investigation considered as “axial” the predominant involvement of spinal joints, that could also affect girdle (hips and shoulders) and/or anterior chest wall joints; “peripheral” as the predominant involvement of large and/or small joints of upper and/or lower limbs; “and “mixed” when there was not a predominance of axial or peripheral involvement.

Regarding “family history”, the patients were inquired if they have a family member (two generations) with known diagnosis of AS, psoriatic arthritis, reactive arthritis, arthritis related to inflammatory bowel disease or undifferentiated SpA. Family members were not assessed.

In order to analyze “physical activity”, patients were asked about the daily mean time that they spent on physical exercises; if they reported that they spent at least one hour per day doing exercises, at least 3 times a week, they were considered positive for physical activity.

Fatigue was evaluated using the VAS score on the fatigue item of BASDAI⁽¹⁹⁾, in accordance with previous studies to estimate fatigue^(9,11)that used the same measure. Functional status was evaluated according to the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)⁽²⁰⁾. Quality of life data has been recorded through Ankylosing Spondylitis Quality of Life(ASQoL)

questionnaires⁽²¹⁾. All questionnaires used were previously translated, cross-translated, validated and culturally adapted to the Portuguese language⁽²²⁾. Radiological evaluation was performed by the Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index⁽²³⁾.

Drugs commonly prescribed for patients with SpA were also investigated; these included corticosteroids, methotrexate, sulfasalazine, and biologic drugs (infliximab, etanercept, and adalimumab). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) use was considered if the patient took it every day.

Statistical analysis. Categorical variables were compared by χ^2 and Fisher's exact test, and continuous variables were compared by ANOVA test. Pearson correlation was used to analyze the correlation among fatigue and BASFI, ASQoL, and BASRIA value of $p < 0.05$ was considered significant, and $0.05 > p > 0.10$ was considered a statistical trend.

RESULTS

A total of 1492 patients were evaluated, comprising 1080 men and 412 women. AS was the most frequent disease in the group (67,6%), followed by PsA (18,8%), USpA (6,8%), ReA (3,4%), and enteropathic arthritis (3,4%). The meantotalscore of fatigue according to BASDAI was 4.20 ± 2.99 .

There was no statistical difference among the meanscores of fatiguein the different subtypes of SpA, as shown in Table1.However, patients with the mixed (axial + peripheral) articular involvement presented higher scores of fatigue ($p < 0.001$) when compared with patients with pure axial or peripheral involvement, as shown in table 2.

Table 3 summarizes the mean scores of fatigue according to the different demographic aspects. Fatigue score was higher in female patients ($p < 0.001$), although its values were similar according to the ethnic group. Patients who practiced no exercises showed higher fatigue ($p < 0,001$).

Higher scores of fatigue were associated with inflammatory low back pain ($p = 0.013$), alternating buttock pain ($p = 0.001$), cervical pain($p = 0.001$)and hip involvement ($p = 0.005$). Clinicalvariables as enthesitis, dactylitis, upper limb arthritis, lower limb arthritis, uveitis,

inflammatory bowel disease, psoriasis, urethritis, family history of SpA and HLA-B27 did not influence the fatigue score (table 4).

The mean scores of fatigue were similar in patients taking NSAID, corticosteroids, methotrexate, and sulfasalazine. Patients using biologic agents (anti-tumor necrosis factor – anti-TNF) presented lower scores of fatigue (Table 5).

Fatigue presented a moderate statistical correlation with BASFI (0.469; $p < 0.001$) and ASQoL (0.462; $p < 0.001$), but there was no correlation with BASRI ($p > 0.05$). With respect to fatigue and BASFI, the moderate statistical correlation was maintained when it was analyzed regarding the different clinical presentations: axial (0.444; $p < 0.001$), peripheral (0.497; $p < 0.001$), and mixed (0.475; $p < 0.001$). This moderate correlation was also observed in relation to specific SpA: AS (0.459; $p < 0.001$), psoriatic AS (0.506; $p < 0.001$), psoriatic arthritis (0.501; $p < 0.001$), reactive arthritis (0.615; $p < 0.001$), AS associated to inflammatory boweldisease (0.568; $p < 0.001$) and USpA (0.494; $p < 0.001$).

DISCUSSION

Although frequently reported by patients with AS, fatigue is still largely ignored in terms of clinical care, education and research. Fatigue represents the third most common complaint after pain and stiffness^(9,10), and in some studies, has been described as a major symptom in AS, affecting up to 53% of the patients^(10,11,14). However, we have little data on the prevalence of fatigue in the group of SpA. Da Costa *et al.* showed that fatigue was reported by 59% of a small series of 66 patients with SpA⁽⁵⁾.

In this large cohort of Brazilian patients with SpA, we assessed fatigue by applying the first item of BASDAI, being considered a good method with regard to reproducibility and responsiveness⁽¹¹⁾. The advantage of this analysis by one single question is that it is easy to complete. Important disadvantages are that detailed information is lost regarding the type of fatigue, and that it does not take into account differences in fatigue experience^(7,11). Other assessment methods as multidimensional fatigue inventory (MFI) and multidimensional assessment of fatigue (MAF) have the advantage of dealing with different aspects of fatigue^(10,24).

The mean score of fatigue observed in our study was 4,20. The higher mean scores observed in the female gender were consistent with other studies in SpA⁽²⁵⁾ and AS patients^(10,11). In the Brazilian SpA cohort, female gender was also associated with higher scores of BASDAI, BASFI and ASQoL, characterizing that women demonstrated greater dissatisfaction with the disease than men⁽²⁶⁾.

Fatigue and disease-specific variables have also been reported by other studies^(4,9-11,14,27-29). Although the present study showed that fatigue was not significant in the different subtypes of SpA, an important finding was the observation that the combined axial + peripheral clinical presentation was characterized by higher scores of fatigue compared to the “pure” axial or peripheral presentations.

The analysis of the individual clinical characteristics have shown that axial symptoms (inflammatory low back pain, alternating buttock pain, cervical pain and hip involvement) were associated with higher fatigue scores, while the peripheral involvement (enthesitis, dactylitis, upper and lower limb arthritis) and extra-articular manifestations (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease, urethritis) were not statistically significant. These results are different from those observed in other studies performed in populations with different genetic background^(27, 28). In a study with Moroccan patients, Ibn Yacoub et al found that the severity of fatigue was associated with the presence of enthesitis⁽²⁷⁾. Yilmaz et al⁽²⁸⁾, analyzing a cohort of 74 AS patients, found that peripheral involvement was associated with higher levels of fatigue, pain, and morning stiffness. The present study showed that fatigue presented significant higher scores just when the peripheral involvement was associated with the axial involvement.

In the study of Van Tubergen et al⁽¹¹⁾, fatigue implicitly appeared to be related to disease activity, functional ability, and mental health status, and explained 52% of the variance, also suggesting that quality of life is influenced by the degree of fatigue. Aissaoui et al⁽¹⁰⁾ determined that fatigue was associated with disease-specific parameters and found that disease activity was the most powerful predictor of fatigue. In the present study, it was observed that a positive moderate statistical correlation between fatigue and the functional index (BASFI) was present in both predominant axial and peripheral SpA. These data emphasized that higher scores of fatigue were associated with higher scores of BASFI, independent of the clinical presentation (axial and/or peripheral).

Bodur et al⁽²⁹⁾ assessed quality of life in a series of 962 AS patients and found that ASQoL was strongly correlated with fatigue. The present study also found a statistical correlation between fatigue and quality of life, represented by ASQoL.

No significant changes in the level of fatigue were observed with the use of NSAID and conventional DMARD therapy in this study. Dernis-Labous et al showed that NSAID therapy strongly reduced pain and functional impairment in a group of AS patients, whereas the change in fatigue level was of lower magnitude⁽⁹⁾. In the present cohort, the fatigue scores of patients using anti-TNF agents were significantly lower than those not using them but, as these results are not representative of pre and post-biologic use, further longitudinal studies are necessary to confirm these data. Revicki et al, analyzing a series of 315 AS patients, showed a significant improvement of fatigue in the biologic-treated patients at week 12, compared to placebo⁽³⁰⁾.

Exercise is considered an important treatment recommendation for patients with SpA and has been shown to be effective for improving mobility and pain⁽³¹⁻³⁴⁾. In the present study, fatigue was lower in patients who practiced exercise, suggesting that regular physical activity helps alleviate fatigue. Van Tubergen et al reported reduced fatigue level after a 3-week course of spa therapy with an intensive physical exercise program⁽³¹⁾. Da Costa et al⁽⁵⁾ found that more leisure-time physical activity (LTPA) was associated with decreased fatigue in patients reporting better mental health status. In contrast, LTPA did not influence fatigue for patients reporting poorer mental health. A possible reason for this finding might be the cumulative impact of both symptoms. They suggested for this subgroup of patients who suffer from more intensive fatigue and poorer mental health status, that a more multimodal intervention incorporating exercise and psychosocial component may be more effective for managing fatigue. A study investigated the effects of a 12-week home-based exercise program (HEP) on fatigue in 43 patients with AS, showing its effectiveness in reducing fatigue and improving quality of life⁽³³⁾. Brophy et al⁽⁷⁾ suggested that in addition to treatment to reduce disease activity, strategies for alleviating fatigue in AS should focus on pain management techniques and actively treating inflammation. So, self management techniques for fatigue should be designed for the treatment of patients with SpA⁽³⁴⁾.

Psychological status and sleep disturbance were not considered in our study. Mental health status is emerging as an important factor linked to fatigue, which can in part be explained by overlapping symptoms of depression and fatigue. Aissaoui et al found that AS patients who had

high fatigue levels had higher depression and anxiety scores⁽¹⁰⁾.

In conclusion, this study suggests a relation between fatigue and female gender, sedentary and combined axial + peripheral involvement, revealing the importance of fatigue in SpA patients, correlated positively with worse functionality and quality of life, and worthy of further exploration in terms of etiology, routine clinical evaluation and therapy.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

The electronic version of the Brazilian Registry of Spondyloarthritis is maintained by an unrestricted grant of Wyeth/Pfizer Brazil, that did not influence in the statistical analysis and in the writing of the manuscripts. Dr. Sampaio-Barros is a recipient of a research grant from Federico Foundation, Switzerland.

REFERENCES

1. Khan MA: Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002, 136:896-907.
2. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J: Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, 20:401-417.
3. Poddubnyy D, Rudwaleit M: Early Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2012, 38:387-403.
4. Calin A, Edmunds L, Kennedy LG: Fatigue in ankylosing spondylitis- why is it ignored? *J Rheumatol* 1993, 20:991-995.
5. Da Costa D, Dritsa M, Ring A, Fitzcharles MA: Mental health status and leisure-time physical activity contribute to fatigue intensity in patients with spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2004, 51:1004-1008.
6. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM: Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005, 53:5-11.
7. Brophy S, Davies H, Dennis MS, Cooksey R, Husain MJ, Irvine E, et al: Fatigue in ankylosing spondylitis: treatment should focus on pain management. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 42:361-367.
8. Ward MM: Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 1999, 12:247-255.
9. Dernis-Labous E, Messow M, Dougados M: Assessment of fatigue in the management of patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42:1523-1528.
10. Aissaoui N, Rostom S, Hakkou J, Berrada Ghziouel K, Bahiri R, Abouqal R, et al: Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and relationships with disease-specific variables, psychological status, and sleep disturbance. *Rheumatol Int* 2012, 32:2117-2124.
11. Van Tubergen A, Coenen J, Landewe R, Spoorenberg A, Chorus A, Boonen A, et al: Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a psychometric analysis. *Arthritis Rheum* 2002, 47: 8-16.
12. Trendall J: Concept analysis: chronic fatigue. *J Adv Nurs* 2000, 32:1126-1131.
13. Belza BL: The impact of fatigue on exercise performance. *Arthritis Care Res* 1994, 7:176-180.

14. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A: Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996, 23:487-490.
15. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al: The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1218-1227.
16. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984, 27:361-368.
17. Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3:55-78.
18. Kingsley G, Sieper J: Third International Workshop on Reactive Arthritis, 23-26 September 1995, Berlin, Germany Report and abstracts. *Ann Rheum Dis* 1996, 55:564-584.
19. Garrett SL, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A: A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994, 21:2286-2291.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Malorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Functional Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2281-2285.
21. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 20-26.
22. Cusmanich KG: Validação para a língua portuguesa dos instrumentos de avaliação de índice funcional e índice de atividade de doença em pacientes com espondilite anquilosante [Master degree dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2006.
23. Wanders AJ, Landewe RB, Spoorenberg A, Dougados M, van der Linden S, Mielants H, et al. What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis? A comparison of the available methods based on the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials filter. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2622-2632.
24. Gunaydin R, Goksel Karatepe A, Cesmeli N, Kaya T: Fatigue in patients with ankylosing

- spondylitis: relationships with disease-specific variables, depression, and sleep disturbance. *Clin Rheumatol* 2009, 28:1045-1051.
25. Roussou E, Sultana S: Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritides. *Clin Rheumatol* 2011, 30:121-127.
 26. de Carvalho HM, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, Ximenes AC, Bértolo MB, et al; Brazilian Registry on Spondyloarthritis. Gender characterization in a large series of Brazilian patients with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2012, 31: 687-695.
 27. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N: Assessment of fatigue in Moroccan patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2010, 29:1295-1299.
 28. Yilmaz O, Tutoglu A, Garip Y, Ozcan E, Bodur H: Health-related quality of life in Turkish patients with ankylosing spondylitis: impact of peripheral involvement on quality of life in terms of disease activity, functional status, severity of pain, and social and emotional functioning. *Rheumatol Int* 2013, 33:1159-1163.
 29. Turan Y, Duruoç MT, Bal S, Guvenc A, Cerrahoglu L, Gurgan A: Assessment of fatigue in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2007, 27:847-852.
 30. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Buğdaycı DS, Cevik R, Birtane M, et al: Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res* 2011, 20:543-549.
 31. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis JC Jr; ATLAS Study Group: Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* 2008, 35:1346-1353.
 32. Van Tubergen A, Landewe R, Van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, et al: Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001, 45:430-438.
 33. Uhrin Z, Kuzis S, Ward MM: Exercise and changes in health status in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Intern Med* 2000, 160:2969-2975.
 34. Durmus D, Alayli G, Cil E, Canturk F: Effects of a home-based exercise program on

quality of life, fatigue, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009, 29:673-677.

35. Farren W, Goodacre L, Stigant M: Fatigue in ankylosing spondylitis: causes, consequences and self-management. *Musculoskeletal Care* 2013, 11:39-50.

Table 1 – Fatigue scores, according to the SpA.

(%)	Fatigue Score	p		
		Mean	SD	
Primary AS	67.6	4,16	2.96	
PsA	14.2	4.28	3.11	
AS – PsA	4.6	4.74	3.07	
USpA	6.8	4.34	2.99	0.139
ReA	3.4	4.03	2.94	
Arthritis - IBD	0.8	4.57	3.23	
AS – IBD	2.6	4.91	3.14	
TOTAL	100	4.20	2.99	

AS = ankylosing spondylitis; IBD = inflammatory bowel disease; PsA = psoriatic arthritis; ReA = reactive arthritis; USpA = undifferentiated spondyloarthritis.

Table 2 – Fatigue scores, according to the clinical form of SpA.

	Fatigue Score		p
	Mean	SD	
Axial	3.83	3.02	< 0.001
Mixed	4.47	2.94	
Peripheral	4.04	3.14	< 0.001
Mixed	4.47	2.94	

Table 3 – Fatigue scores, according to demographic variables.

	Mean	SD	Fatigue Score	p
Gender- Male	72.3		3.97 2.95	< 0.001
- Female	27.7		4.84 3.05	
Race - Caucasian	67.4		4.15 2.97	0.773
- African-Brazilian	32.6		4.10 3.09	
Exercise - Yes	40.8		3.87 2.93	< 0.001
- No	59.2		4.47 3.03	
HLA-B27* - Positive	69.0		4.08 2.93	0.446
- Negative	31.0	4.27 3.16		
Family history - Yes	18.0		4.35 2.97	0.381
- No	82.0	4.18 3.00		

* = data available for 723 patients.

Table 4 – Fatigue scores, according to clinical variables.

Mean		SD		p	
(%)	Fatigue Score				
Low back pain - Yes	67.6	4.35	2.94	0.013	
- No	22.4	3.93	3.10		
Buttock pain - Yes	33.1	4.59	2.99	0.001	
- No	66.9	4.02	2.98		
Cervical pain - Yes	30.8	4.61	2.96	0.001	
- No	69.2	4.04	2.99		
Hip - Yes	25.1	4.58	2.97	0.005	
- No	31.0	4.09	2.99		
Arthritis lower limbs - Yes	48.9	4.33	3.06	0.151	
- No	51.1	4.10	2.93		
Arthritis upper limbs - Yes	22.1	4.43	3.04	0.136	
- No	77.9	4.15	2.99		
Enthesitis - Yes	27.1	4.44	2.99	0.069	
- No	72.9	4.13	2.99		
Dactylitis - Yes	9.1	3.95	3.02	0.296	
- No	90.9	4.24	2.99		
Uveitis - Yes	19.1	4.41	2.93	0.206	
- No	80.9	4.16	3.01		
Psoriasis - Yes	17.8	4.43	3.13	0.216	
- No	82.2	4.17	2.97		
IBD - Yes	4.7	4.73	2.97	0.142	
- No	95.3	4.19	2.99		
Urethritis - Yes	4.4	4.73	2.97	0.142	
- No	95.6	4.66	3.09		

IBD = inflammatory bowel disease.

Table 5 – Fatigue scores, according to treatment.

N (%)		Fatigue Score		p	
Mean	SD				
NSAID - Yes	24.9	4.32	3.10	0.322	
- No	75.1	4.17	2.96		
Corticosteroids - Yes	35.4	4.27	2.98	0.596	
- No	64.6	4.18	3.00		
Methotrexate - Yes	51.7	4.19	2.98	0.810	
- No	48.3	4.23	3.02		
Sulfasalazine - Yes	44.7	4.28	3.05	0.422	
- No	55.3	4.15	2.96		
Biologic agents - Yes	19.8	3.86	3.00	0.025	
- No	80.2	4.30	2.99		

NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Figure 1: Map of Brazil with the centers participating in the Brazilian Registry of Spondyloarthritis in 15 different States in the 5 main geographic regions.



Legenda:

<p>■ North region:</p> <ul style="list-style-type: none"> Manaus/ AM - 1 Center Belém/ PA - 1 Center <p>■ Northeast region:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fortaleza/ Ce - 2 Centers ● Recife/ PE - 1 Center ● Salvador/ BA - 1 Center <p>■ Midwest region:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Campo Grande/ MS - 1 Center ● Goiânia/ GO - 1 Center ● Brasília/ DF - 2 Centers 	<p>■ Southeast region:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Belo Horizonte/ MG - 2 Centers ● Vitória/ ES - 1 Center ● Rio de Janeiro/ RJ - 4 Centers ● São Paulo/ SP - 5 Centers ● Campinas/ SP - 2 Centers ● São José do Rio Preto/ SP - 1 Center <p>■ South region:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Curitiba/ PR - 2 Centers ● Florianópolis/ SC - 1 Center ● Porto Alegre/ RS - 2 Centers
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANEXO A - Critérios para diagnóstico da Artrite Reumatóide (AR) proposto pelo American College of Rheumatology (ACR) – 1994

1. Critérios para diagnóstico da Artrite Reumatóide (AR) proposto pelo American College of Rheumatology (ACR) – 1994.

1. Rigidez matinal maior que uma hora.
2. Artrite de três ou mais articulações.
3. Artrite simétrica.
4. Artrite de mãos.
5. Nódulos Reumatóides.
6. Fator Reumatóide.
7. Alterações radiológicas típicas.

O paciente deverá preencher quatro dos sete critérios, e os primeiros quatro critérios deverão estar presentes por pelo menos seis semanas.

2. Classificação Funcional do American College of Rheumatology (ACR) – 1991. (Steinbrocker)

Classe Funcional I - Capacidade de realizar todas as atividades de vida diária (cuidar de si mesmo), profissionais e de lazer.

Classe Funcional II - Capacidade de cuidar de si próprio e de trabalhar, mas limitado nas atividades de lazer.

Classe Funcional III - Capacidade de realizar higiene pessoal, mas limitado para atividades profissionais e de lazer.

Classe Funcional IV – Limitado para cuidar de si próprio e para as atividades profissionais e de lazer.

ANEXO B – HAQ DI

HAQ - Questionário de Capacidade Funcional – Versão em Português

PACIENTE Nº

--	--	--

INICIAIS DO PACIENTE

1ª	2ª	3ª	4ª

Questionário de Capacidade Funcional (Página 1 de 2)

 Não realizado

Nesta secção nos interessa conhecer como sua doença afeta sua capacidade de realizar suas atividades da vida diária. Pode acrescentar qualquer comentário que deseje no verso de esta página.

Por favor, marque com uma cruz a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA:	Sem QUALQUER Dificuldade	Com ALGUMA Dificuldade	Com MUITA Dificuldade	Incapaz de fazer
<u>Vestir-se e arrumar-se</u> , Você é capaz de:	(0)	(1)	(2)	(3)
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Levantar-se</u> , Você é capaz de:				
3. Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Comer</u> , Você é capaz de:				
5. Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Caminhar</u> , Você é capaz de:				
8. Caminhar em lugares planos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Subir cinco degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, selecione quaisquer AJUDAS OU DISPOSITIVOS que você usualmente utiliza para qualquer uma dessas atividades, (marque com uma cruz):

- | | |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <input type="checkbox"/> Bengala | 5. <input type="checkbox"/> Dispositivos usados para se vestir (gancho para botões, puxador de zíper, calçador de sapatos com haste longa, etc.) |
| 2. <input type="checkbox"/> Andador | 6. <input type="checkbox"/> Utensílios especiais ou construídos especialmente para você |
| 3. <input type="checkbox"/> Muletas | 7. <input type="checkbox"/> Cadeira especial ou construída para você |
| 4. <input type="checkbox"/> Cadeira de rodas | 8. <input type="checkbox"/> Outros (Especificar:) |

Por favor, selecione quaisquer das atividades nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA (marque com uma cruz):

- | | |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 9. <input type="checkbox"/> Vestir-se e cuidar-se | 11. <input type="checkbox"/> Comer |
| 10. <input type="checkbox"/> Levantar-se | 12. <input type="checkbox"/> Caminhar |

HAQ - Questionário de Capacidade Funcional- Versão em Português

PACIENTE Nº

--	--	--

INICIAIS DO PACIENTE

1ª	2ª	3ª	4ª

Questionário de Capacidade Funcional (Página 2 de 2)

Por favor, marque com uma cruz a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual DURANTE A SEMANA PASSADA:	Sem Qualquer Dificuldade	Con ALGUMA Dificuldade	Con MUITA Dificuldade	Incapaz de fazer
Higiene pessoal , Você é capaz de:	(0)	(1)	(2)	(3)
10. Lavar e secar seu corpo após o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Tomar banho de chuveiro ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcançar coisas , Você é capaz de:				
13. Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aqarrar , Você é capaz de:				
15. Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atividades , Você é capaz de:				
18. Fazer compras nas redondezas onde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Entrar e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor, selecione quaisquer dos itens abaixo que voce usualmente utiliza para AJUDA OU DISPOSITIVOS para qualquer uma dessas atividades, (marque com uma cruz):

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13. <input type="checkbox"/> Assento para privada elevado | 17. <input type="checkbox"/> Utensílios com cabo longo e grosso para facilitar a preensão. |
| 14. <input type="checkbox"/> Assento para banho | 18. <input type="checkbox"/> Utensílios com cabo longo e grosso no banho |
| 15. <input type="checkbox"/> Abridor de potes (para potes previamente abertos) | 19. <input type="checkbox"/> Outros (Especificar:) |
| 16. <input type="checkbox"/> Corrimão para banho | |

Por favor , selecione quaisquer categorias nas quais você usualmente necessita de AJUDA DE OUTRA PESSOA (marque com uma cruz):

20. Higiene

22. Pensão e abertura

21. Alcançar

23. Refeções domésticas

Assinatura do paciente: _____ data de preenchimento: __ - ___ - ____ (dia-mes-ano)

Escores dos componentes:

Componente 1, perguntas 1 e 2: Maior score =

Componente 2, perguntas 3 e 4: Maior score =

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

Componente 4, perguntas 8 e 9: Maior score =

Componente 5, perguntas 10, 11 e 12: Maior score =

Componente 6, perguntas 13 e 14: Maior score =

Componente 7, perguntas 15, 16 e 17: Maior score =

Componente 8, perguntas 18, 19 e 20: Maior score =

Média aritmética dos escores de todos os componentes:

Score do HAQ DI =

ANEXO C- SF-36

SF-36 - PESQUISA EM SAÚDE – Versão em Português

PACIENTE Nº

--	--	--

INICIAIS DO PACIENTE

1ª	2ª	3ª	4ª

SF-36 Pesquisa em Saúde (Página 1 de 4)

 Não realizado

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. **Em geral você diria que sua saúde é:** (circule uma)

- 1 Excelente
 2 Muito Boa
 3 Boa
 4 Ruim
 5 Muito ruim

2. **Comparada há 1 ano atrás,** como você classificaria sua saúde em geral, agora: (circule uma)

- 1 Muito melhor agora do que há um ano atrás
 2 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás
 3 Quase a mesma de um ano atrás
 4 Um pouco pior agora do que há um ano atrás
 5 Muito pior agora do que há um ano atrás

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. **Devido a sua saúde,** você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule um número em cada linha)

	Sim, dificuldade muito (1)	Sim, dificuldade um pouco (2)	Não. Não dificuldade de modo algum (3)
A. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Atividades moderadas, tais como: mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Levantar ou carregar mantimentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Subir vários lances de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E. Subir um lance de escada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G. Andar mais de 1 quilômetro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H. Andar vários quarteirões	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I. Andar um quarteirão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J. Tomar banho ou vestir-se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SF-36 - PESQUISA EM SAÚDE – Versão em Português

PACIENTE Nº

--	--	--	--

INICIAIS DO PACIENTE

1ª	2ª	3ª	4ª

SF-36 Pesquisa em Saúde (Página 2 de 4)

4. Durante **as últimas 4 semanas**, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule um número em cada linha)

	Sim (1)	Não (2)
A. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Esteve limitado no seu trabalho ou em outras atividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades? (necessitou de um esforço extra?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule um número em cada linha)

	Sim (1)	Não (2)
A. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Durante as **últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (Circule uma)

- 1 De forma nenhuma
 2 Ligeiramente
 3 Moderadamente
 4 Bastante
 5 Extremamente

7. Quanta dor no corpo você teve durante as **últimas 4 semanas**? (Circule uma)

- 1 Nenhuma
 2 Muito Leve
 3 Leve
 4 Moderada
 5 Grave
 6 Muito Grave

SF-36 - PESQUISA EM SAÚDE – Versão em Português

PACIENTE Nº

--	--	--

INICIAIS DO PACIENTE

1ª	2ª	3ª	4ª

SF-36 Pesquisa em Saúde (Página 4 de 4)

10. Durante as **últimas 4 semanas**, quanto do seu tempo a **sua saúde física ou problemas emocionais** interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule uma)

- 1 Todo o tempo
 2 A maior parte do tempo
 3 Alguma parte do tempo
 4 Uma pequena parte do tempo
 5 Nenhuma parte do tempo

11. O quanto verdadeiro ou **falso** é cada uma das afirmações? (Circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro (1)	A maioria das vezes verdadeira (2)	Não sei (3)	A maioria das vezes falsa (4)	Definitivamente falsa (5)
A. Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Eu acho que a minha saúde vai piorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Minha saúde é excelente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Assinatura do paciente: _____ Data de preenchimento: __ - __ - ____ (día-mes-ano)

ANEXO D- FACIT**1 - FACIT-F (Versão 4)**

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes.

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

BEM-ESTAR FÍSICO

		Nem um pouco 0	Um pouco 1	Mais ou menos 2	Muito 3	Muitís- simo 4
GP1	Estou sem energia					
GP2	Fico enjoado(a).....	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado(a) pelos efeitos secundários do tratamento.....	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP7	Tenho que me deitar durante o dia.....	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR

		Nem um pouco 0	Um Pouco 1	Mais ou menos 2	Muito 3	Muitís- simo 4
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos....	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito(a) com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo(a) do(a) meu (minha) parceiro(a) (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, favor responder a pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo [] e passe para a próxima seção</i>					
GS7	Estou satisfeito(a) com a minha vida sexual.....	0	1	2	3	4

FACIT-F (Versão 4)

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias

BEM-ESTAR EMOCIONAL

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GE1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito(a) com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso(a).....	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado(a) com a idéia de morrer	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado(a) que o meu estado venha a piorar.....	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR FUNCIONAL

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado(a) com o meu trabalho (inclusive Em casa).....	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver.....	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem.....	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir.....	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito(a) com a qualidade da minha vida neste momento.....	0	1	2	3	4

FACIT – Fatigue Scale (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes.

Por favor, faça um círculo em torno do número que melhor corresponda ao seu estado durante os últimos 7 dias.

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
HI7	Sinto-me fatigado(a).....	0	1	2	3	4
HI12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
An1	Sinto-me sem forças.....	0	1	2	3	4
An2	Sinto-me cansado(a).....	0	1	2	3	4
An3	Tenho dificuldade em começar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
An4	Tenho dificuldade em acabar as coisas porque estou cansado(a)	0	1	2	3	4
An5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An7	Sou capaz de fazer as minhas atividades normais	0	1	2	3	4
An8	Preciso dormir durante o dia.....	0	1	2	3	4
An12	Estou cansado(a) demais para comer	0	1	2	3	4
An14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades Habituais	0	1	2	3	4
An15	Estou frustrado(a) por estar cansado(a) demais para fazer as coisas que quero.....	0	1	2	3	4
An16	Tenho que limitar as minhas atividades sociais por estar cansado(a).....	0	1	2	3	4

ANEXO E – Escala de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HAD)**Escala de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HAD)****Iniciais do Paciente****Nº:****Data:.....**

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “x” a resposta que melhor corresponder a **como você tem se sentido na última semana**. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas tem mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

a. Eu me sinto tenso e contraído:

A maior parte do tempo

Boa parte do tempo

De vez em quando

Nunca

b. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

Sim, do mesmo jeito que antes

Não tanto quanto antes

Só um pouco

Já não sinto mais prazer em nada

c. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa fosse acontecer:

Sim, e de um jeito muito forte

Sim, mas não tão forte

Um pouco, mas isso não me preocupa

Não sinto nada disso

d. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

Do mesmo jeito que antes

- Atualmente um pouco menos
 - Atualmente bem menos
 - Não consigo mais
- e. Estou com a cabeça cheia de preocupações:
- A maior parte do tempo
 - Boa parte do tempo
 - De vez em quando
 - Raramente
- f. Eu me sinto alegre:
- Nunca
 - Poucas vezes
 - Muitas vezes
 - A maior parte do tempo
- g. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
- Sim, quase sempre
 - Muitas vezes
 - Poucas vezes
 - Nunca
- h. Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
- Quase sempre
 - Muitas vezes
 - De vez em quando
 - Nunca
- i. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- Nunca
- De vez em quando
- Muitas vezes
- Quase sempre

j. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:

- Completamente
- Não estou mais me cuidando como deveria
- Talvez não tanto quanto antes
- Me cuido do mesmo jeito que antes

k. Eu me sinto inquieto, como se não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- Sim, demais
- Bastante
- Um pouco
- Não me sinto assim

l. Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:

- Do mesmo jeito que antes
- Um pouco menos do que antes
- Bem menos do que antes
- Quase nunca

m. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- A quase todo momento
- Várias vezes

De vez em quando

Não sinto isso

n. Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:

Quase sempre

Várias vezes

Poucas vezes

Quase nunca

FOLHA DE RESPOSTAS - HAD**Iniciais do paciente****Nº:****Data:.....**

- 1) **A** (ansiedade) 3 – 2 – 1 – 0
- 2) **D** (depressão) 0 – 1 – 2 – 3
- 3) **A** (ansiedade) 3 – 2 – 1 – 0
- 4) **D** (depressão) 0 – 1 – 2 – 3
- 5) **A** (ansiedade) 3 – 2 – 1 – 0
- 6) **D** (depressão) 3 – 2 – 1 – 0
- 7) **A** (ansiedade) 0 – 1 – 2 – 3
- 8) **D** (depressão) 3 – 2 – 1 – 0
- 9) **A** (ansiedade) 0 – 1 – 2 – 3
- 10) **D** (depressão) 3 – 2 – 1 – 0
- 11) **A** (ansiedade) 3 – 2 – 1 – 0
- 12) **D** (depressão) 0 – 1 – 2 – 3
- 13) **A** (ansiedade) 3 – 2 – 1 – 0
- 14) **D** (depressão) 0 – 1 – 2 – 3

Soma dos escores:**A**(ansiedade) =**D** (depressão) =

