



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

ANA CECÍLIA MEDINA DE OLIVEIRA

**INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE A DEFORMIDADE DO PUNHO E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA INTENSIDADE DA DOR NA ARTRITE
REUMATOIDE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador/Bahia
2016

ANA CECÍLIA MEDINA DE OLIVEIRA

**INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE A DEFORMIDADE DO PUNHO E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA INTENSIDADE DA DOR NA ARTRITE
REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Profa. Dra. Katia Nunes Sá

Salvador/Bahia
2016

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

O48 Oliveira, Ana Cecilia Medina de
Deformidade do punho e marcadores inflamatórios na intensidade da dor na
artrite reumatoide/ Ana Cecilia Medina de Oliveira. – Salvador. 2016.
42f. il.

Orientadora: Profa. Dra. Katia Nunes Sá

Dissertação (mestrado) apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde
Pública. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1.Dor. 2.Artrite Reumatoide. 3.Deformidade Articular. Título.

CDU: 616.72-002.7

Nome: OLIVEIRA, Ana Cecília Medina de

Título: Investigar a associação entre a deformidade do punho e marcadores inflamatórios na intensidade da dor na artrite reumatoide

Dissertação apresentada à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Aprovado em: 01 de abril de 2016

Banca Examinadora

Prof. Dr.: Abrahão Fontes Baptista

Titulação: Doutor em Ciências Morfológicas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Instituição: Universidade Federal da Bahia - UFBA

Profª. Drª Ana Francisca Barros Ferreira

Titulação: Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo - USP

Instituição: Universidade Salvador - UNIFACS

Profª. Drª. Isabella Vargas de Souza Lima

Titulação: Doutora em Medicina e Saúde Humana pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Instituição: Universidade Federal da Bahia - UFBA

AGRADECIMENTOS

Para a construção desta dissertação recebi a colaboração de muitas pessoas, foi um processo de encontros, críticas, trocas de experiências e estímulos que fez ser possível a realização deste produto final. Agradeço a:

- Dra. Katia Sá, minha orientadora, por todo apoio e acompanhamento na construção deste trabalho, com quem aprendo muito, e que tenho grande admiração,
- Rafael Ligabue, meu marido e grande incentivador, que quando solicitado estava sempre disposto à para me ajudar,
- Aos meus filhos, Gabriel e Gustavo, fonte de alegria, combustível para realizar este e todos os trabalhos da minha vida,
- Ao Grupo de Pesquisa Dinâmica do Sistema Neuromusculoesquelético, por todas as críticas que fizeram este trabalho crescer,
- A Juliana Macedo, coautora do artigo final, por ter se dedicado para a realização desta pesquisa, buscando qualidade para o nosso trabalho,
- As amigas Sandra Porciúncula e Tina Brasil por terem me apoiado e esclarecido minhas dúvidas,
- E agradeço a Ana Medina, minha mãe, mestra incentivadora de todos os meus projetos.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Este estudo está associado a um projeto principal intitulado “Perfil clínico, radiológico e sorológico de pacientes com artrite reumatoide num serviço de referência na Bahia”, coordenado pelas professoras Dra. Kátia Nunes Sá e MSc. Selena Márcia Dubois Mendes da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). O projeto foi desenvolvido por equipe de pesquisadores, incluindo docentes e discentes da EBMSP (sob supervisão do Professor Dr. Mittermayer Santiago) e da Universidade Federal da Bahia (sob supervisão do Professor Dr. Abrahão Fontes Baptista).

FONTES DE FINANCIAMENTO

O projeto foi financiado pelo edital PRONEM 030/2011 da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB). A mestranda foi beneficiada por uma bolsa de mestrado da FAPESB.

RESUMO

MEDINA, Ana Cecília; Deformidade do punho e marcadores inflamatórios na intensidade da dor na artrite reumatoide.

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, de caráter inflamatório, caracterizada por poliartrite periférica simétrica, que pode levar à deformidade e à destruição das articulações, em virtude da erosão óssea e da cartilagem. O conhecimento da relação entre a intensidade da dor, grau de deformidade articular e marcadores inflamatórios pode auxiliar a estabelecer bases para o tratamento fisioterapêutico e/ou medicamentoso. **Objetivo:** Investigar a relação entre deformidade articular, Proteína-C Reativa (PCR) e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) com a intensidade da dor em pessoas com artrite reumatoide. **Métodos:** Estudo de corte transversal realizado em pacientes de um ambulatório docente assistencial com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia. Foram analisados a intensidade da dor (EVA-D), deformidade articular (LARSEN modificada) e os marcadores inflamatórios de dosagem da PCR e da VHS. Realizado o teste T de *Student*, a regressão linear multivariada e a correlação de Pearson, todos para testar um nível de significância de 5% e IC 95% (CAAE 51642315.5.00005). **Resultados:** Participaram da análise 95 indivíduos com artrite reumatoide, dos quais, 88 (92,8%) foram do sexo feminino. A idade variou de 19 a 72 anos, com média de $51,7 \pm 11,7$ anos. Foi verificada que a única variável que se associou à intensidade da dor foi a PCR tanto no teste T ($p=0,029$) como na regressão linear múltipla ($p=0,02$). Houve uma correlação inversa entre a intensidade da dor e a PCR ($r = -0,229$; $p=0,02$). **Conclusão:** Os níveis de PCR apresentaram uma fraca correlação inversa com o aumento da intensidade da dor, bem como foi o fator independente relacionado com os piores níveis de dor.

Palavras-chave: Dor. Artrite Reumatoide. Deformidade Articular.

ABSTRACT

MEDINA, Ana Cecilia; Wrist deformity and inflammatory markers at the intensity of pain in rheumatoid arthritis.

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with inflammatory nature, characterized by symmetrical peripheral polyarthritis, leading to deformity and destruction of joints, caused by bone and cartilage erosion. The knowledge of the relation between intensity of pain, deformity articulate degree and inflammatory markers may help to establish bases for physiotherapy and/or drug treatment. **Objective:** To investigate the relation between joint deformity, Protein-C reactive (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) at the intensity of pain in patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** Cross-sectional study in people of an outpatient ambulatory and RA diagnosis according to American College of Rheumatology criteria. Has ben analyzed the intensity of pain (VAS-P), joint deformity (Modified LARSEN scoring) and level of inflammatory markers CRP and ESR. Realized the Student T test, linear multivariate regression and Pearson correlation to test a significance level of 5% and 95% of confidence interval (Protocol 014/2011/ CAAE 51642315.5.00005). **Results:** Analysis was attended in 95 people with rheumatoid arthritis, of which 88 (92.8%) being female. The mean age was 51.7 ± 11.7 years. It was verified that the only variable associated to pain intensity was CRP, for both, the T test ($p = 0.029$) and in linear multivariate regression ($p = 0.02$). There was an inverse correlation between the intensity of pain and CRP ($r = -0.229$; $p = 0.02$). **Conclusion:** CRP levels showed a weak inverse correlation with the increase in the intensity of pain, and was an independent factor associated with the worst levels of pain.

Keywords: Pain. Rheumatoid Arthritis. Joint Deformity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Grau 0 de Larsen.....	18
Figura 2 – Grau 1 de Larsen.....	18
Figura 3 – Grau 2 de Larsen.....	18
Figura 4 – Grau 3 de Larsen.....	18
Figura 5 – Grau 4 de Larsen.....	18
Figura 6 – Grau 5 de Larsen.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valor de referência para análise laboratorial da Proteína C-reativa.....	20
Tabela 2 - Características sociodemográficas da população do estudo.....	24
Tabela 3 - Dados clínicos de 95 indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia.....	25
Tabela 4 - Comparação de médias VHS, PCR e grau de deformidade em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia	26
Tabela 5 - Regressão Linear múltipla para investigar a principal variável relacionada à intensidade de dor em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia.....	26
Tabela 6 - Correlação entre a dor e VHS, PCR e o grau deformidade em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia.....	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAB	Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana
AR	Artrite Reumatoide
AVD	Atividade de Vida Diária
DAS-28	<i>Disease Activity Score-28</i>
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
EVA-D	Escala Visual Analógica – dor
FAPESB	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia
GPDSNME	Grupo de Pesquisa Dinâmica do Sistema Neuromusculoesquelético
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
NAD	Nível de atividade da doença
PCR	Proteína C reativa
PRONEM	Programa de Núcleos Emergentes
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
3.1 Artrite Reumatoide.....	13
3.2 Dor	14
3.2.1 Conceitos Básicos.....	14
3.2.2 Fisiopatologia da dor	15
3.2.3 Dor na Artrite Reumatoide	15
3.3 Deformidade Articular.....	16
3.3.1 Conceitos Básicos.....	16
3.3.2 Classificação de Larsen	17
3.4 Marcador Inflamatório.....	19
3.4.1 Proteína C-reativa e a Velocidade de Hemossedimentação	19
4 MATERIAIS E MÉTODOS	21
5 RESULTADOS	24
6 DISCUSSÃO	28
7 LIMITAÇÃO E PERSPECTIVAS DO ESTUDO.....	31
8 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	33
APÊNDICE	38
ANEXOS	41

1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença de caráter autoimune, inflamatória e crônica, que pode causar dor articular persistente e incapacidade em longo prazo, principalmente nos pés e nas mãos⁽¹⁾. Apresenta progressão lenta que acomete, na maioria dos casos, a cápsula articular e estruturas adjacentes^(2,3). Sua etiologia, apesar de desconhecida, tem ligação com predisposição genética e fatores de exposição ambiental, hormonais e infecciosos. A sintomatologia principal é o edema articular, acompanhada pelo aumento de temperatura local, rigidez matinal e dor⁽⁴⁾.

Com o tempo, as articulações afetadas podem sofrer deformidades. Os quadros inflamatórios são frequentes em diversas articulações do corpo⁽⁵⁾. A articulação do punho é uma das mais acometidas e tem importância sumária nas atividades funcionais. Quando o punho encontra-se acometido por manifestações locais da doença, pode gerar limitações e inaptidões para atividades da vida diária e laborais, causando impacto socioeconômico⁽⁶⁾. Uma vez que a deformidade é uma condição progressiva, é inegável a importância da manutenção da funcionalidade do punho reumatoide⁽⁷⁾. A presença de dor intensa e o aumento do grau de deformidade podem levar à necessidade de intervenções cirúrgicas⁽⁵⁾. Reconhecer as condições que favorecem a evolução da doença pode corroborar para uma assistência terapêutica precoce que minimize o impacto funcional.

A proteína C-reativa (PCR) e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) são biomarcadores inflamatórios utilizados para expressar o nível da atividade da doença na AR. A PCR é da família de proteínas pentraxina, promove interação humoral e celular. Sua função é unir-se a patógenos e células lesadas e/ou apoptóticas e iniciar a sua eliminação através do sistema de complemento ou fagócitos. Regula a extensão e intensidade da inflamação^(8,9). O teste de velocidade de hemossedimentação (VHS) é um exame que reflete a concentração de proteína no plasma, principalmente de fibrinogênio. É um indicador de processos inflamatórios. Assim, tanto a VHS como a PCR são indicadores inflamatórios inespecíficos⁽¹⁰⁾, mas são os dois marcadores mais utilizados na rotina clínica de avaliação e acompanhamento de indivíduos com AR⁽¹¹⁾.

Apesar da presença de deformidade e de inflamação crônica serem evidentes e estratificadores do nível de atividade da doença (NAD) na AR, não se sabe se uma destas

variáveis podem prever a piora da intensidade da dor. O conhecimento da relação entre os marcadores inflamatórios e deformidades na dor de indivíduos com AR, pode ajudar na escolha das condutas diagnósticas, prognósticas e terapêuticas. Sendo a dor a principal queixa destes indivíduos e a inflamação o maior objetivo de controle no tratamento, se faz necessário o aprofundamento no conhecimento destas relações.

2 OBJETIVO

Investigar a determinação entre deformidade articular, Proteína-C Reativa (PCR) e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) com a intensidade da dor em pacientes com artrite reumatoide.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória, sistêmica, crônica, caracterizada por sinovite periférica, que também apresenta manifestações extra-articulares. A prevalência da AR é de 0,5 a 1,0% da população mundial, sendo as mulheres mais acometidas, com maior incidência na faixa etária entre 30 e 50 anos. O dano estrutural causado pelo processo inflamatório acarreta déficit físico e incapacidade para o trabalho, gerando altos custos socioeconômicos^(12,13).

A característica sistêmica da AR se deve à fisiopatologia do acometimento do tecido conjuntivo, que está presente em diversas estruturas do corpo humano, e por isto pode gerar manifestações multissistêmicas. Contudo, sua característica principal é o processo inflamatório articular persistente que envolve sobretudo as articulações periféricas, em uma forma simétrica de distribuição e com um potencial deformante variável⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

A AR é uma patologia reumatológica de grande relevância, pois apresenta uma incidência significativa e gera graves problemas socioeconômicos, acometendo pessoas em idade produtiva. A AR gera elevadas despesas para a assistência pública de saúde, devido aos altos custos dos procedimentos terapêuticos⁽¹⁷⁾. A morbidade da AR acarreta elevado impacto também devido à diminuição da capacidade funcional dos indivíduos acometidos, que os leva a parar de trabalhar cerca de 20 anos antes do esperado para a idade^(15,18,19).

As principais articulações afetadas na evolução da AR são as do punho e tornozelos. Este acometimento gera impacto direto na diminuição da funcionalidade, pois a perda da liberdade de movimento destas articulações limita a eficiência da realização das atividades de vida diária - AVD^(15,20,21). Tanto a perda da mobilidade articular, como a dor, são sintomas que levam o indivíduo a diminuir sua produtividade no trabalho e causa desordens familiares e sociais. Aspectos psicológicos também influenciam os sintomas, que agravam com a prostração e levam à depressão^(19,22).

3.2 Dor

3.2.1 Conceitos Básicos

A dor, segundo a *International Association for Study of Pain (IASP)*, é definida como uma sensação desagradável associada a uma dano real ou potencial ou descrita em tais termos⁽²³⁾. Trata-se de um fenômeno complexo, multidimensional e fisiológico, cuja função é proteger a vida, servindo como um sinal de alerta para evitar danos irreversíveis às células e aos tecidos. Porém, este fenômeno pode exceder sua ação protetora e não estar mais relacionado à lesão. A evolução do conceito da dor ultrapassa a visão biomédica, que observa a dor apenas pelo modelo sensitivo, considerando outros fatores no modelo biopsicossocial de saúde, que inclui fatores psicogênicos, sociais e culturais, principalmente com o quadro de dor crônica⁽²⁴⁾.

A dor inicialmente pode ser gerada por estímulos nocivos que alcançam o limiar de ativação da percepção da dor, interpretados pelos neurônios receptores que geram reações protetoras ao organismo. Mas, quando o estímulo nocivo alcança as estruturas encefálicas, eles interagem com aspectos emocionais e culturais que modificam a interpretação da informação. Indivíduos apresentam limiares diferentes para a ativação do mecanismo central, levando a mais subjetividade em relação ao fenômeno doloroso⁽²⁵⁾.

A dor exibe componentes: 1. Perceptivo-discriminativo que envolve a nocicepção e permite ao organismo identificar estímulos externos ou internos como dolorosos em um determinado local; e a reação à dor pode ser 2. Afetiva, 3. Neurovegetativa, 4. Comportamental, 5. Por vocalização e 6. Por atenção. Os estímulos térmicos, químicos e elétricos podem ativar as vias sensitivas da dor, através de receptores específicos para cada tipo de estímulo⁽²⁶⁾.

A dor é um fenômeno complexo e multimodal, envolve alterações físicas e comportamentais. Vista como o quinto sinal vital, sua presença é significativa no cotidiano das pessoas, por ser sinalizadora de diversas alterações, sejam físicas ou psíquicas⁽²⁴⁾. É um dos principais sintomas que leva a população a buscar assistência médica^(26,27).

3.2.2 Fisiopatologia da dor

Quando a dor é constituída pela formação de potenciais de ação gerados por estímulos ambientais, físicos e químicos de alta intensidade, ela representa apenas a dor aguda. Estes estímulos são conduzidos através do sistema nervoso periférico (SNP) para o sistema nervoso central (SNC). A dor aguda cessa quando o estímulo doloroso é interrompido. Quando a dor se cronifica deixa de ser apenas um estado sensorial, afetivo ou cognitivo e passa a ser uma patologia biológica, uma morbidade em si, chamada de dor crônica⁽²⁴⁾.

Estímulos químicos (radicais ácidos, capsaicina, bradicinina), mecânicos (pressão) ou térmicos (calor ou frio) alteram as propriedades das membranas dos nociceptores gerando um potencial de ação. Classificam-se os neurônios aferentes em fibras de pequeno diâmetro, amielinizadas e com velocidade de condução inferior a 2m/s, as chamadas fibras C; fibras de médio diâmetro, pouco mielinizadas e com velocidade de condução de 25 a 50 m/s, as fibras A-delta; e as fibras de grande diâmetro, mielinizadas e com elevada velocidade de condução, fibras A-beta e A-alfa. A informação de dor é conduzida através das fibras finas (C e A - delta) para o corno posterior da medula, esta condução ocorre através de neurotransmissores. As fibras grossas agem no sentido de modulação do impulso doloroso⁽³⁰⁾.

A percepção da dor pode ser rápida, durar um tempo mais prolongado ou, em processos patológicos crônicos, pode ser constante. Com o aumento do tempo de dor ocorrem alterações morfológicas no cérebro, que diminuem áreas responsáveis pela modulação da dor. Estudos revelam que a dor crônica reduz drasticamente a substância cinzenta do cérebro, e sugerem que a fisiopatologia inclui processamento na região do tálamo⁽³¹⁾.

3.2.3 Dor na Artrite Reumatoide

As pessoas com artrite reumatoide comumente referem a dor como seu principal sintoma, o prognóstico se torna difícil devido à dor que persiste, mesmo quando ocorre o controle da inflamação⁽³²⁾. A dor na AR pode ocorrer tanto por estimulação mecânica durante os movimentos das articulações danificadas, como por dor espontânea pelo processo inflamatório sistêmico.

Tradicionalmente, a dor na AR é atribuída ao processo inflamatório crônico das articulações, medido pela VHS ou pela PCR. Porém, a persistência da dor após o controle inflamatório em muitos indivíduos com AR, sugere que a inflamação não é o único fator causador da dor nesta condição clínica⁽³³⁾. As deformidades articulares de evolução progressiva provocam alterações na fisiologia articular, gerando cargas mecânicas anormais que podem estar relacionadas também ao quadro doloroso na AR por fenômenos nociceptivos nos locais acometidos. Observa-se que a dor na AR ocorre tanto pela inflamação articular devido à atividade inflamatória sistêmica pela atividade autoimune, como por inflamação secundária às deformidades permanentes das superfícies articulares consequentes às fases de agudização dos sintomas.

Avanços recentes na classificação da dor na AR afirmam a presença de dor periférica e/ou central, suas características podem ser constantes ou intermitentes, localizada ou difusa, e comumente associada a transtornos mentais menores. A dor é um componente importante na avaliação do nível de atividade da doença (NAD) e a sinovite pode iniciar ou manter o mecanismo de centralização da dor. Tem sido demonstrado que a dor neuropática está presente em um número considerável de pacientes com AR e que está associada a uma pior saúde física e mental, caracterizando a ocorrência de sensibilização central neste perfil de pacientes⁽³⁴⁾.

3.3 Deformidade Articular

3.3.1 Conceitos Básicos

Deformidade é a irregularidade da forma, da estrutura ou do alinhamento dos ossos e estruturas subjacentes às articulações sinoviais. Na AR, as articulações mais acometidas por deformidades são as sinoviais periféricas de forma simétrica (lado direito e esquerdo) e envolvem principalmente punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, tornozelos, metatarsofalangeanas e interfalangeanas proximais do pé, embora possam acometer outras articulações periféricas e centrais⁽²¹⁾. As deformidades estão diretamente ligadas às alterações anatômicas por atrofia muscular, perda de espaços articulares, erosão óssea e desvios do eixo articular. As deformidades trazem consequências funcionais e psíquicas importantes, podem diminuir a eficácia nas atividades diárias e produzir anormalidades estéticas desagradáveis⁽³⁵⁾.

Na AR, as deformidades afetam principalmente os punhos, mãos, tornozelos e pés. Na articulação inflamada o edema está presente, aumentando a elasticidade do tecido das estruturas periarticulares. Tendões e ligamentos são afetados, gerando frouxidão na articulação, que evolui com erosão óssea, levando à instalação de padrões de deformidade em pescoço de cisne, botoeira, desvio ulnar e volar.

3.3.2 Classificação de Larsen

Para a avaliação da evolução das estruturas acometidas pelo processo de deformação articular, exames de imagem tem sido amplamente utilizados. O exame radiográfico é o mais utilizado na prática clínica para acompanhamento dos indivíduos com AR por seu baixo custo e capacidade preditiva em estudos de acurácia diagnóstica^(7,18). Existem classificações para as análises radiográficas específicas para cada articulação. Na avaliação do punho reumatoide, a classificação modificada de Larsen é utilizada em diversos estudos^(36,37).

Os critérios desta escala são os seguintes:

- Grau zero sem alterações articulares;
- Grau I, osteoporose e edema;
- Grau II, diminuição do espaço articular e erosão;
- Grau III, erosão intensa com destruição moderada;
- Grau IV, perda do espaço articular e destruição grave; e
- Grau V, anquilose.

Exemplos de imagens classificadas através da classificação de Larsen modificada:



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 1– Grau 0 de Larsen



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 2 – Grau I de Larsen



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 3 – Grau 2 de Larsen



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 4 – Grau 3 de Larsen



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 5– Grau 4 de Larsen



Foto: próprio autor (imagens do estudo)

Figura 6– Grau 5 de Larsen

3.4 Marcador Inflamatório

3.4.1 Proteína C-reativa e a Velocidade de Hemossedimentação

A PCR e a VHS são os biomarcadores inflamatórios mais utilizados na avaliação clínica dos pacientes com AR para medir o nível de atividade da doença⁽³⁸⁾. A PCR é medida em mg/dL ou mg/L, sua aferição é dada por método quantitativo. A VHS é um método indireto para avaliação de atividade inflamatória, aferido pelo método de Westergren (MM/primeira hora). Ambos os testes são muito utilizados na rotina da clínica reumatológica para avaliar os períodos de atividade da doença, porém não são específicos para artrite reumatoide, e podem apresentar alteração em qualquer situação inflamatória, como em viroses transitórias⁽³⁹⁾.

A PCR é produzida no fígado, participa do reconhecimento e eliminação de patógenos por meio da ativação do sistema complemento e de fagócitos^(8,40) e reflete a extensão do processo inflamatório ou da atividade clínica, sendo melhor identificada em infecções bacterianas (e não virais), isquemia, reações de hipersensibilidade e necrose tecidual. A PCR pode ser detectada num prazo mínimo de quatro horas, e o seu pico é encontrado num período entre 24 a 72 horas, onde pode ser mensurado em até mil vezes o valor normal. É também um marcador de aterosclerose, sendo um preditor de infarto do miocárdio, de coronariopatias, de morte súbita e/ou acidente vascular encefálico^(41,42). Em pacientes com AR e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), a inflamação contínua, acompanhada por dosagens sequenciais de PCR, indicam morbidade e mortalidade cardiovascular precoce⁽⁴³⁾.

O teste da VHS baseia-se na sedimentação das hemácias no intervalo de uma hora. Na mensuração da VHS, observa-se a distância entre o topo da coluna de plasma e o topo da sedimentação dos eritrócitos, estimando o aumento da velocidade da concentração plasmática no intervalo de uma hora. Pode ser influenciado por diversos fatores, como sexo, idade, anemia, entre outros. Devido a estas influências, o teste é avaliado pelos seguintes pontos de corte quando utilizado o teste de Westergren^(10,44):

Tabela 1 – Valor de referência para análise laboratorial da Proteína C-reativa

IDADE	HOMENS	MULHERES
Abaixo de 50	< 15mm	< 20mm
Entre 50 e 65	< 20mm	< 30mm
Acima de 65	< 30mm	< 42mm

Na avaliação laboratorial estes biomarcadores podem ser considerados como normal ou anormal, de acordo com os seguintes pontos de corte: VHS > 28 mm e PCR média de 10mg/L. A combinação das lesões articulares observadas na radiografia e a elevação dos marcadores inflamatórios são sinais clínicos para o diagnóstico e prognóstico em pessoas com artrite reumatoide e auxiliam a direcionar as condutas terapêuticas⁽⁴⁵⁾. Tem sido observadas correlações positivas entre os valores da PCR e da VHS com a condição clínica e com a evolução radiológica⁽⁴⁶⁾.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Tipo de estudo: Analítico, observacional, de corte transversal.

População alvo: Indivíduos com Artrite Reumatoide.

População acessível: Indivíduos cadastrados e acompanhados no Ambulatório Docente-assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brotas, Salvador, Bahia.

Cálculo Amostral: O tamanho da amostra foi calculado através da calculadora G*Power disponível em www.macupdate.com/app/mac/24037/g-power/ utilizando um tamanho esperado do efeito de 0,14, um alfa de 0,05, poder de 95% para a regressão linear multivariada da dor com PCR, VHS e Deformidade articular. Este cálculo sugeriu que seriam necessários 79 indivíduos. Decidiu-se ampliar a amostra em 20% contando com a possibilidade de que a distribuição fosse não normal, chegando a um tamanho de 95 indivíduos.

Crítérios de inclusão: Indivíduos com AR, matriculados no serviço de reumatologia do ambulatório docente-assistencial, idade igual ou superior a 18 anos, com diagnóstico clínico confirmado através de exame de sangue (fator reumatoide, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação), sinais de degeneração articular radiológica e presença de dor nas articulações do punho; conforme os critérios do Colégio Americano de Reumatologia.

Crítérios de Exclusão: Indivíduos com dificuldade de compreensão dos instrumentos de coleta de dados e presença de comorbidades crônicas degenerativas que pudessem ser confundidoras, avaliadas através dos prontuários.

Instrumentos de coleta: Foram utilizados a Escala Visual Analógica de Dor (EVA-D), a *Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis* (DAS-28), um questionário contendo informações sobre dados sociodemográficos e anamnésico básico, especialmente desenvolvido para este fim, seguindo as orientações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Procedimentos: Para a avaliação do nível de atividade da doença (NAD) foram coletadas amostras de sangue em jejum da proteína C reativa (PCR), que foram associadas ao valor da

Escala Visual Analógica da intensidade da dor (EVA). Classificaram-se em dor leve as pontuações menores de 34, em dor moderada as pontuações entre 35 e 67 e dor intensa acima de 67⁽⁴⁷⁾. Tendo em vista que a maioria da amostra apresentou dor intensa, foi estabelecido como ponto de corte para dor intensa, a mediana que correspondeu a 80mm na EVA-D.

A *Disease Activity Score 28* (DAS28) permitiu a definição do nível de atividade da doença (NAD) através de uma calculadora *online* disponível no site <http://www.das-score.nl/das28/DAScalculators/dasculators.html>. O índice do NAD foi definido de acordo com quatro pontos de corte recomendados pela sociedade brasileira de reumatologia em: remissão com valor $\leq 2,4$; baixa atividade caracterizado por 2,5 a 3,6; atividade moderada com o valor de 3,7 a 5,5 e alta atividade da doença por valores $\geq 5,6$ (48). As articulações do punho foram avaliadas através de radiografias e classificadas de acordo com a escala de Larsen⁽³⁷⁾ em graus de I a V.

Coleta de Dados: Uma equipe previamente treinada realizou a coleta de dados no período de março a setembro de 2012. Baseado em dados primários, a coleta dos dados teve início com a coleta de sangue em jejum, seguida do exame radiológico e depois da aplicação dos questionários específicos. As duas primeiras etapas foram realizadas no ADAB, e a terceira fase foi realizada em ambiente privativo por uma equipe previamente treinada que realizou a leitura dos questionários em voz alta, de forma padronizada, e anotou as respostas fornecidas pelos voluntários sem explicações adicionais.

Variáveis: O nível de inflamação (PCR e VHS) e o grau de deformidade (Classificação de Larsen) foram consideradas as variáveis preditoras e a intensidade de dor (0-100mm), a variável de desfecho.

VHS e PCR - Os exames laboratoriais foram feitos no laboratório de análises clínicas do ADAB e os métodos empregados foram: Westergren para VHS e Aglutinação em Latex para PCR. Os valores de referência para a VHS foram: Abaixo de 50 anos (Homem < 15mm e Mulher < 20mm); entre 50 e 65 anos (Homem < 20mm e Mulher < 30mm) e acima de 65 anos (Homens < 30mm e Mulheres < 42mm), e para a PCR o valor de referencia adotado para inflamação foi superior a 6,5 mg/L⁽⁴⁹⁾.

Classificação da deformidade - A análise das radiografias foi realizada segundo a classificação de deformidade de Larsen modificado⁽⁵⁰⁾ por dois examinadores treinados e independentes. O protocolo classifica em grau zero como sem alterações articulares; grau I, osteoporose e edema; grau II, diminuição do espaço articular e erosão; grau III erosão intensa com destruição moderada; grau IV perda do espaço articular e destruição grave; e grau V, anquilose. Os dois casos de divergência foram resolvidos por consenso.

EVA-D - A Escala Visual Analógica de Dor é um instrumento utilizado para mensuração da intensidade de dor do indivíduo em dado momento, possui duas extremidades que representam "nenhuma dor" e "pior dor imaginável" enumerada de 0 a 100 mm, onde a parte numérica é voltada para o avaliador e a linha horizontal, para o indivíduo. Estabeleceu-se como ponto de corte para alta intensidade da dor uma pontuação na EVA-D igual ou superior a 80mm.

Análise estatística: Para descrever as características da amostra foram utilizados a média e o desvio padrão (variáveis numéricas) e proporções (variáveis categóricas). Para testar a relação entre intensidade de dor, grau de deformidade e marcadores inflamatórios (PCR e VHS) foi utilizado o teste *T Student* e a regressão linear múltipla. Adicionalmente foi realizada a correlação de Pearson para as variáveis estudadas. Foi adotado nível de significância de 5% e o intervalo de confiança de 95%. A análise estatística foi realizada com o uso do software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para *Windows* (versão 21.0).

Aspectos éticos: O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e aprovado sob o protocolo número 014/2011 que foi atualizado em dezembro de 2015 (CAAE 51642315.5.00005). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após ciência dos objetivos e procedimentos da coleta, com a garantia da preservação de suas identidades e respeito a todas as recomendações da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

5 RESULTADOS

Foram analisados 95 indivíduos, sendo 88 (92,8%) do sexo feminino. A idade variou de 19 a 72 anos, com média de $51,7 \pm 11,7$ anos. As características sociodemográficas são apresentadas na Tabela 1. Composta na maioria por afrodescendentes (86,3%), também por pertencentes à classe socioeconômica C2 (38,9%), e com nível educacional médio (34,7%).

Tabela 2 - Características sociodemográficas da população, n= 95

VARIÁVEIS	N=95	%
Sexo		
Feminino	88	92,6
Idade		
Adulto Jovem	17	17,9
Adulto	52	54,7
Idoso	26	27,4
Cor da Pele		
Branco	10	10,5
Índio	3	3,2
Negro	36	37,9
Pardo	46	48,4
Classe Social *(ABEP)		
A1	1	1,1
A2	2	2,1
B1	3	3,2
B2	17	17,9
C1	23	24,2
C2	37	38,9
D	10	10,5
Sem classificação	2	2,1
Escolaridade		
Fundamental 1 incompleto	14	14,7
Fundamental 2 incompleto	20	21,1
Fundamental 2 Completo	19	20,0
Médio Completo	33	34,7
Superior Completo	9	9,5

*ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

Em 30 (31,6%) participantes a atividade da doença foi classificada como moderada, ao passo que em 65 (68,4%) foi classificada como de alto nível. Em relação a deformidade, 11 (11,6%) indivíduos não possuíam alterações radiológicas, 22 (23,2%) apresentaram osteoporose e edema, 23 (24,2%) diminuição do espaço articular e erosão, 14 (14,7%) erosão intensa e destruição moderada, 9 (9,5%) apresentaram perda do espaço articular com destruição grave e 16 (16,8%) tinham sinais de anquilose no punho. Quanto aos sintomas álgicos, quatro (4,2%) indivíduos apresentaram intensidade leve, 14 (14,7%) intensidade moderada e 77 (81,1%) intensidade alta na escala visual de dor. A média de intensidade da dor foi de $8,32 \pm 1,98$ (Tabela 2).

Tabela 3 - Dados clínicos de 95 indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, BA.

VARIÁVEIS	N=95	%
Nível de Atividade da Doença		
Moderada Atividade	30	31,6
Alta Atividade	65	68,4
Classificação de Larsen*		
Grau 0	11	11,6
Grau I	22	23,2
Grau II	23	24,2
Grua III	14	14,7
Grau IV	9	9,5
Grau V	16	16,8
Intensidade da Dor		
Leve	4	4,2
Moderada	14	14,7
Intensa	77	81,1

* Graus de Larsen- Grau 0 (sem alterações articulares); grau I (osteoporose e edema); grau II (diminuição do espaço articular e erosão); grau III (erosão intensa com destruição moderada); grau IV (perda do espaço articular e destruição grave); e grau V (anquilose).

O teste T de *Student* foi realizado para comparar as médias da VHS, da PCR e do Grau da Deformidade frente a intensidade da dor categorizada em intensa para valores ≥ 80 mm na EVA-D e verificou que a única associação significativa foi com a PCR (Tabela 3).

Tabela 4 - Comparação de médias do VHS, PCR e Grau de Deformidade em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia

Variáveis	Dor intensa	Dor moderada	p
PCR	14,93±11,60	21,50±16,52	0,029
VHS	34,30±20,15	35,35 ±21,50	0,340
Graus de Larsen	2,35±1,54	2,7±1,86	0,081

Teste T de *Student* para amostra simples, alfa de 5%; DP=Desvio Padrão; VHS=Velocidade de Hemossedimentação; PCR=Proteína C-Reativa; Grau de Deformidade=Classificação de Larsen.

Quando realizada a regressão linear múltipla para determinar qual das médias (Grau de Deformidade, PCR ou VHS) estava mais relacionada à intensidade da dor, confirmou-se que a única variável significativa foi a PCR ($p = 0,04$). Ao proceder-se com a retirada manual das variáveis que não deram significância, a relação Dor e PCR permaneceu significativa no modelo final (Tabela 4).

Tabela 5 - Regressão Linear Múltipla para identificar a principal variável relacionada à intensidade da dor em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia.

Variáveis	Modelo 1 p-valor	Modelo Final p-valor	B
PCR	0,04	0,02	-0,229
VHS	0,81	-----	
Grau de Deformidade	0,68	-----	

Regressão Linear Múltipla, alfa de 5%, Intervalo de Confiança (IC) de 95%; VHS=Velocidade de Hemossedimentação; PCR=Proteína C-Reativa; Grau de Deformidade = Classificação de Larsen.

Adicionalmente, foi realizada a análise da correlação de Pearson para verificar se com o aumento da intensidade da dor haveria aumento dos níveis de PCR, de VHS e do Grau da Deformidade. Observou-se uma correlação inversa entre a variável Intensidade da Dor e a PCR ($r = -0,220$; $p 0,03$) (Tabela 5).

Tabela 6 - Correlação entre intensidade Dor e VHS, PCR e Grau de Deformidade em indivíduos com artrite reumatoide, Salvador, Bahia

Variáveis		Intensidade da Dor
PCR	<i>P</i>	0,025
	<i>R</i>	-0,229
VHS	<i>P</i>	0,374
	<i>R</i>	-0,092
Grau de Deformidade	<i>P</i>	0,894
	<i>R</i>	-0,014
Tempo de diagnostico	<i>P</i>	0,197
	<i>R</i>	-0,134

Correlação de Pearson, alfa de 5%, IC 95%.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo buscou esclarecer quais mecanismos estão mais relacionados à exacerbação do fenômeno doloroso em pessoas com AR, se deformidades ou atividade inflamatória. Os níveis de PCR apresentaram uma fraca correlação inversa com o aumento da intensidade da dor, bem como foi o fator independente relacionado com os piores níveis de dor. Este achado alerta para o fato de que o mecanismo de exacerbação da dor na AR pode não estar relacionado ao que vem sendo aceito universalmente de que a intensidade da dor aumenta por exacerbação da atividade inflamatória. Adicionalmente, estas informações podem também levar a uma ponderação sobre a aplicação da PCR como marcador inflamatório ser mais precisa do que a VHS no acompanhamento de pessoas com AR.

Apesar de ter sido observado que os graus de deformidades se distribuíram homogeneamente na amostra, os marcadores inflamatórios e a intensidade da dor se distribuíram de forma heterogênea. A dor apresenta-se mais intensa nos indivíduos com deformidades entre Grau I e II e a PCR encontra-se mais alta nos indivíduos com dor moderada. Este fato pode ser justificado pelo processo de progressão da deformação e destruição articular. É possível que ocorra menor eficiência nas terminações nervosas periféricas que envolvem as articulações degeneradas, reduzindo a capacidade de respostas aos estímulos⁽⁹⁾. Pode também sugerir que o aumento dos graus de deformidade pode levar a uma redução das atividades funcionais voluntárias por meio de um repouso reativo, como um mecanismo de autoproteção e alívio⁽³⁵⁾.

A PCR é uma proteína que estimula o processo de degeneração articular, o que permite a interpretação de que o alto nível deste biomarcador deve estar presente no período em que as articulações dos indivíduos acometidos pela AR está menos comprometida. A PCR estimula clastogenesis e a função de reabsorção óssea pelos osteoclastos⁽⁹⁾. Tem sido observado que pacientes diagnosticados com idade mais avançada apresentam maiores danos característicos para a AR. É possível também uma associação entre a severidade do processo inflamatório na AR com danos celulares próprios do envelhecimento⁽⁵¹⁾.

Na análise da comparação das médias, regressão linear multivariada e na correlação, observa-se que a amostra apresenta maiores níveis de PCR não na população com dor mais intensa e sim com dor moderada. Este achado levanta um questionamento em relação à

sinergia entre inflamação e dor nos pacientes com AR. Com a cronificação do sintoma álgico, existe um processo de sensibilização central que reflete a contribuição de fatores não-inflamatórios na dor do paciente com AR⁽⁵²⁾. A sensibilização central pode ser o fundamento da elevada intensidade da dor nesta condição clínica. A capacidade de modular a dor nos pacientes com dor crônica encontra-se reduzida, fazendo com que a alta sensibilidade à dor e a diminuição da capacidade de modulação aumentem o risco deste indivíduo sofrer de dor crônica⁽⁵³⁾. Além disso, componentes afetivos podem interferir na percepção da dor, tornando a AR um fenômeno ainda mais complexo do que em outras condições de saúde⁽²⁴⁾.

A dor crônica pode ser agravada com o prolongamento do sintoma, pois o tempo da queixa álgica provoca alterações morfológicas no cérebro, diminuindo partes encarregadas de modular a dor. Com esta alteração no Sistema Nervoso Central (SNC) pode ocorrer aumento da dor por consequência da atrofia do cérebro. Estudos mostram que a dor crônica diminui áreas de substância cinzenta no cérebro e acarreta na insuficiência da analgesia endógena, levando ao aumento da queixa álgica que, por sua vez, provoca mais atrofia desta área. A dor reduz drasticamente a substância cinzenta do cérebro de quem sofre com dor crônica. Nesta condição, ocorrem diminuição de 5% a 11% ao ano no córtex, o que representa uma perda vinte vezes maior do que no processo natural de envelhecimento⁽³¹⁾. Alterações no SNC pela presença de dor crônica associadas ao envelhecimento poderiam estar potencializando as perdas e produzindo mais dor nesta população.

A avaliação dos marcadores inflamatórios é uma prática comum na clínica reumatológica. Entretanto, no presente estudo, a PCR apresentou uma fraca correlação, e com uma configuração inversa, com a intensidade da dor. Além disso, a VHS não se mostrou correlacionada à intensidade da dor. Diferente do que se esperava, a deformidade em indivíduos com AR e os marcadores inflamatórios, sinais tão disseminados entre os clínicos, parecem não ser medidas suficientes para estabelecimento do estado doloroso no indivíduo com AR, ainda que estudos recentes ponderem que ambas as medidas, PCR e VHS, sejam adequadas para avaliação da atividade da doença^(11,54). É possível que os componentes afetivos e motivacionais estejam na gênese deste quadro mais do que os biomarcadores inflamatórios⁽²⁴⁾.

Outro dado interessante neste estudo, é que 67,4% da população apresentou alto NAD, exibindo um número alto de pessoas em acompanhamento médico adequado que permanece

em estágio crítico da doença e com elevada intensidade de dor. Alguns estudos questionam a falta de adesão do indivíduo ao tratamento medicamentoso, devida à falta do processo educacional que deve ser realizado por toda a equipe de saúde desde o seu diagnóstico⁽¹²⁾. É possível que o baixo nível socioeducacional da amostra possa explicar parcialmente este achado. Relatos de pacientes em estudos qualitativos sobre a forma de administração da dose e posologia dos medicamentos podem ajudar a esclarecer o motivo do resultado adverso do que vem sendo observado em países desenvolvidos.

7 LIMITAÇÃO E PERSPECTIVAS DO ESTUDO

O presente estudo apresentou como uma limitação a não utilização de outros exames de imagem, como ultrassonografia ou ressonância magnética, que contribuiriam para as análises das alterações nas estruturas periarticulares. A inclusão destes exames poderia aumentar a especificidade da avaliação das alterações articulares, principalmente nos graus iniciais de deformidade do punho. A amostra de conveniência gerou um maior número de pessoas com níveis inflamatórios moderado e alto, não podendo aplicar os achados para pessoas com baixo nível de atividade da doença ou em remissão.

Visto que a inflamação e as deformidades articulares não predizem a intensidade da dor, outros fatores, como tempo de doença, podem ser investigados em estudos futuros para direcionar abordagens terapêuticas para o controle da dor em pessoas com AR. É interessante que atividades educativas promovam esclarecimentos sobre o mecanismo da dor nesta população, afim de que o entendimento da patologia contribua para um melhor controle do sintoma⁽⁵⁵⁾.

8 CONCLUSÃO

Portanto, de acordo com os achados no presente estudo, os níveis de PCR apresentaram uma fraca correlação inversa com o aumento da intensidade da dor, bem como foi o fator independente relacionado com os piores níveis de dor. A VHS e o grau de deformidade não se mostraram fatores determinantes para a intensidade da dor em indivíduos com AR na amostra estudada.

REFERÊNCIAS

1. Adams J, Bridle C, Dosanjh S, Heine P, Lamb SE, Lord J, et al. Strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of the hand (SARAH): design of a randomised controlled trial of a hand and upper limb exercise intervention - ISRCTN89936343. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. *BMC Musculoskeletal Disorders*; 2012;13(1):230. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/13/230>.
2. da Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2011;51(3):199–219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21625809>.
3. Pereira IA, Pereira RMR. Osteoporose e erosões osseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; 2004 Oct [cited 2015 Jul 27];44(5):347–54. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000500006&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
4. Laurindo I, Ximenes A, Lima F, Pinheiro G, Batistella L, Bertolo M, et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2004 Dec;44(6):435–42. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000600007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
5. Uçan H, Borman P, Keskin D, Barça N. Carpal collapse in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2006 Sep 25;25(6):845–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-005-0182-1>.
6. Sofat N, Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res* [Internet]. 2014 Oct;7:579. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4207578&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
7. Mota LMH da, Laurindo IMM, Santos Neto LL dos, Lima FAC, Viana SL, Mendlovitz PS, et al. Diagnóstico por imagem da artrite reumatoide inicial. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. Sociedade Brasileira de Reumatologia; 2012 Oct [cited 2015 Jul 27];52(5):761–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042012000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
8. Salles N, Neto R, Carvalho JF De. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. 2009;49(11).
9. Kim K-W, Kim B-M, Moon H, Lee S, Kim H. Role of C-reactive protein in osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2015 Dec;17(1):41. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/41>.

10. Words EY. Velocidade de sedimentação das hemácias : utilidade e limitações. *Rev bras Reum.* 2000;46(3):232–6.
11. Medeiros MMDC, Oliveira BMGB de, Cerqueira JVM De, Quixadá RTDS, Oliveira ÍMX De. Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte nu. *Rev Bras Reumatol [Internet]. Elsevier Editora Ltda.; 2015 Feb;(x x):1–8.* Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0482500415000212>.
12. Mota LMH da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol [Internet]. 2012 Apr;52(2):152–74.* Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460407>.
13. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol [Internet]. 2007 Apr;47(2):84–90.* Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
14. da Mota LMH, Laurindo IMM, Santos Neto LL dos. Artrite reumatoide inicial - conceitos. *Rev Assoc Medica Bras.* 2010;56(2):227–9.
15. Cristina C, Reis P. Aspectos Parcelares da Epidemiologia da Artrite Reumatóide Universidade de Lisboa. 2011.
16. Woolley PB. Artrite Reumatoide. *Ann Rheum Dis [Internet]. 1955 Sep 1;14(3):300–300.* Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.14.3.300>.
17. Chermont GC, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(1):24–31.
18. Mota LMH Da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol [Internet]. 2011 Jun;51(3):207–19.* Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042011000300002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
19. Faustino A. Epidemiologia e importância econômica e social das doenças reumáticas - Estudos Nacionais. *Acta Reumatol Port.* 2002;27:21–36.
20. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36:225–8.
21. Rosen a, Weiland a J. Rheumatoid arthritis of the wrist and hand. *Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 1998 Feb;24(1):101–28.* Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9494989>.

22. Costa AFC da, Brasil MAA, Papi JA, Azevedo MNL de. Depressão, ansiedade e atividade de doença na artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2008 Feb;48(1):315–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042008000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
23. International Association for Study of Pain IASP Taxonomy. 2012. p. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?It>.
24. Sallum AMC, Garcia DM, Sanches M. Dor aguda e crônica : revisão narrativa da literatura. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(1):150–4.
25. Lent R. Dor. In: Atheneu, editor. *Cem Bilhoes de Neuronios : Conceitos Fundamentais de Neurociencia*. Sao Paulo; 2001. p. 229–38.
26. Vitor AO, Da Ponte EL, Soares PM, Rodrigues MEDS, De Sousa Lima RC, Carvalho KDM, et al. Psicofisiologia da dor: uma revisão bibliográfica. *Reciis* [Internet]. 2008;2(1):87–96. Available from: <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/133/153>.
27. Neubarth F. Dor, quinto sinal vital. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2004 Feb;44(1):71–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042004000100013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
28. Teixeira MJ, Souza ACF. Epidemiologia da dor. In: Teixeira MJ, editor. *Moreira Jr*. Sao Paulo; 2001.
29. Ros MDO, Dias RIO, Brito R a. No cotidiano da dor : A procura dos cuidados de saúde. *Anal Psicológica*. 2002;1:91–105.
30. Alves Neto O, de Castro Costa carlos M, T. de Siqueira JT, Teixeira MJ. *Dor: Princípios e prática*. Sao Paulo: ARTMED EDITORA SA; 2009.
31. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *J Neurosci* [Internet]. 2004;24(46):10410–5. Available from: <http://www.jneurosci.org/content/24/46/10410.abstract>.
32. Walsh D a., McWilliams DF. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014 May 27;10(10):581–92. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrrheum.2014.64> \n <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861185>.
33. ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, van Riel PLCM, van de Laar MAFJ. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 Nov 1;66(11):1485–90. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2111636&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

34. Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, Steunebrink LMM, van de Laar M a. FJ. Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. *Arthritis Research & Therapy*; 2015 Dec;17(1):237. Available from: <http://arthritis-research.com/content/17/1/237>.
35. Johnsson PM, Eberhardt K. Hand deformities are important signs of disease severity in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2009 Nov 1;48(11):1398–401. Available from: <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/rheumatology/kep253>.
36. Vilar MJP, Ciconelli RM, Pinheiro MM, Santos WS dos, Vilela S de A, Fernandes A da RC, et al. Reproducibility of Larsen and Sharp methods in the radiographic evaluation of patients with rheumatoid arthritis. *Rev bras Reum* [Internet]. 1999 [cited 2015 Jul 27];285–90. Available from: <http://pesquisa.bvs.br/brasil/resource/pt/lil-308757>.
37. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(9):817–27.
38. Journal THE, Rheumatology OF. The acute phase and function in early RA : CRP levels correlate with functional outcome. 2015;(October).
39. da Mota LMH, dos Santos Neto LL, de Carvalho JF. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: Predictors of disease activity? *Clin Rheumatol*. 2009;28:1127–34.
40. Salles N, Neto R, Carvalho JF De. ARTIGO DE REVISÃO O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. 2009;49(11).
41. Correia LCL, Esteves JP. Proteína C-reativa e Prognóstico em Síndromes Coronarianas Agudas : Revisão Sistemática e Metanálise.
42. Hanaoka B, Szyper-kravitz M, Shoenfeld Y. Jozélio Freire de Car. *Small*. :317–22.
43. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008;121:S3–8.
44. Hinterholz ÉL, Mühlen CA Von, Reumatologista M, Rs A. Marcadores sorológicos de diagnóstico, atividade de doença e prognóstico da artrite reumatóide. *NewsLab*. 2004;66.
45. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daurès JP, et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011;70:1251–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21515603>.
46. Kirwan JR. The relationship between synovitis and erosions in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:225–8.
47. Corbacho MI, Dapuetto JJ. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Rev Bras Reum*. 2010;50(1):31–43.

48. Pinheiro GDRC. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide: por que e como Empregá-los. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2007 Oct;47(5):362–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042007000500011&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.
49. Vercootere W, Thevissen K, Bombardier C, Landewe RBM. Diagnostic and Predictive Value of Acute-phase Reactants in Adult Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol Suppl* [Internet]. 2011 Mar 1;87(SUPPL. 87):15–9. Available from: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.101069>.
50. Ory P a. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 Jul 1;62(7):597–604. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.62.7.597>.
51. Mangnus L, van Steenberg HW, Lindqvist E, Brouwer E, Reijnierse M, Huizinga TW, et al. Studies on ageing and the severity of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. *Arthritis Research & Therapy*; 2015 Dec;17(1):222. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-015-0740-0>.
52. McWilliams DF, Zhang W, Mansell JS, Kiely PDW, Young A, Walsh D a. Predictors of change in bodily pain in early rheumatoid arthritis: An inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Oct;64(10):1505–13. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21723>.
53. Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology*. 2005;65:437–43.
54. Wells G, Becker J, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythr. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Jun 1;68(6):954–60. Available from: <http://ard.bmj.com/cgi/doi/10.1136/ard.2007.084459>.
55. Yildirim YK, Cicek F, Uyar M. Effects of Pain Education Program on Pain Intensity, Pain Treatment Satisfaction, and Barriers in Turkish Cancer Patients. *Pain Manag Nurs* [Internet]. 2009;10(4):220–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1524904207001440>.

APÊNDICE

Apêndice 1 - Ficha de Identificação

FICHA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS

Nome: _____

RG: _____ Naturalidade: _____

Endereço: _____

Telefones: _____

Responder ou fazer um círculo na opção indicada pelo entrevistado:

<p>1. Idade:</p> <p style="text-align: center;">Data de Nascimento ___/___/_____</p>	<p>2. Sexo: (1) Masculino (2) Feminino</p>
<p>3. Religião:</p> <p>(1) Católica (2) Evangélica / Cristã / Protestante (3) Espírita (4) Candomblé/ Umbanda (5) Religiões Orientais (6) Sem Informação</p>	<p>4. Estado Civil:</p> <p>(1) Solteiro (2) Casado / Convive junto (3) Separado / divorciado (4) Viúvo (5) Não informado</p>
<p>5. Profissão:</p>	<p>6. Ocupação:</p>
<p>7. Raça/cor da pele-IBGE:</p> <p>(1) Branco (2) Índio (3) Negro (4) Pardo (5) Amarelo</p>	<p>8. Escolaridade-Abipeme:</p> <p>(1) Analfabeto/primário incompleto (2) Primário completo/ginasial incompleto (3) Ginásial completo/colegial incompleto (4) Colegial completo/superior incompleto (5) Superior completo</p>

Itens de conforto familiar- Critério Abipeme:

ITENS DE POSSE	não tem	1	2	3	4	5	mais de 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
rádio (excluindo carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquina de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Vídeo cassete	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou freezer	0	7	7	7	7	7	7
Computador	0						
televisor branco e preto	0						

9. Conforto Familiar

	CLASSES	CRITÉRIO Abipeme
(1)	A	89 ou mais
(2)	B	59/88
(3)	C	35/58
(4)	D	20/34
(5)	E	0/19

10. Atualmente realiza fisioterapia?

(0) Não (1) Sim, ____ vezes/semana

11. Já realizou fisioterapia?

(0) Não (1) Sim, por ____ meses

12. Realiza ou realizou Terapia Ocupacional?

(0) Não (1) Sim

14. É Fumante:

(0) Não (1) Sim (2) Ex-fumante

16. Peso:

17. Altura:

13. Faz uso de medicamentos (nome, dose, modo de uso):

(1) Nenhum

(2) Não

(3) Sim

15. Consumo de álcool:

(0) Não consome

(1) consome, por ____ vezes/semana

18. IMC:

19. Tempo de acompanhamento médico em meses:

20. Quando se iniciou a doença em meses:

21. Doenças associadas:

22. Sente dor regularmente? (0) Não (1) Sim

23. Com que frequência?

1. Todos os dias
2. Quase todos os dias
3. Poucos dias por semana
4. Poucas vezes por mês

24. Há quanto tempo? (em meses):

ANEXOS

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Título da pesquisa: “Perfil Clínico, Radiológico e Sorológico de Pacientes com AR num Serviço de Referência na Bahia”**

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP)

O Sr (a) está sendo convidado a participar da pesquisa “Perfil Clínico, Radiológico e Sorológico de Pacientes com AR num Serviço de Referência na Bahia”, com o objetivo de determinar o nível da atividade da Artrite Reumatóide. O resultado desta pesquisa ajudará os profissionais de saúde a terem um maior conhecimento sobre o perfil geral dos pacientes portadores de Artrite Reumatóide, modificando e melhorando as ações preventivas e terapêuticas nesses indivíduos, melhorando o conhecimento técnico, científico e socioeconômico para a abordagem do problema. Os participantes desta pesquisa realizarão exames que definirão o grau da doença através da coleta de sangue venoso. A coleta do sangue será realizada no laboratório onde os pacientes já realizam tratamento. Haverá formulário de avaliação da qualidade de vida, dor e funcionalidade. Os questionários serão aplicados por um avaliador. Por se tratar da aplicação de questionários, esta pesquisa não trará nenhum risco a saúde dos participantes. O resultado da pesquisa poderá trazer benefícios para auxiliar profissionais a escolherem o melhor instrumento de avaliação e assim direcionar a assistência à saúde destes pacientes. Esta pesquisa será divulgada em congressos e revistas científicas. Os pesquisadores garantem guardar sigilo em relação à identidade, as informações prestadas pelos participantes e estes têm a garantia de esclarecimento em relação a qualquer dúvida, antes e que marcará a respostas. Durante o curso da pesquisa, estando livres para recusar-se a participar da pesquisa, assim como retirar este consentimento a qualquer momento, sem penalização ou prejuízo ao seu cuidado. Não haverá remuneração aos participantes. O pesquisador responsável chama-se MitterMayer Santiago, endereço: Av.D. João VI, 275, Brotas CEP-40290-000. Tel.(71) 8883-5057. Este termo é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira para arquivamento confidencial pelo pesquisador na EBMSP e a segunda para o paciente ou seu representante legal.

Eu,.....dou meu consentimento para participar desta pesquisa, após ter lido, recebido esclarecimentos e compreendido todos os objetivos e procedimentos que serão realizados.

Salvador, ____/____/____

Local para impressão digital

Assinatura do Participante

(sujeito da pesquisa ou seu representante)

Assinatura do (a) pesquisador (a)

Assinatura da Testemunha

Em caso de dúvida, procurar o CEP da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Av. D. João VI, 275 – Brotas – CEP 40290-000 – Tel (71)3276-8200/ e-mail: cep-ebmsp@bahiana.edu.br

Anexo 2 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Salvador, 24 de fevereiro de 2011.

Ofício nº. 014/2011

Referente ao protocolo nº. 002/2011

Pesquisadora Responsável: Prof. Dra. Kátia Nunes Sá.

“Título: Perfil geral de portadores de artrite reumatóide de um ambulatório de referencia em Salvador-Bahia”.

Objetivo Geral: Delinear o perfil geral de pacientes portadores de artrite reumatóide de um ambulatório docente assistencial da Bahiana (ADAB) na cidade de Salvador-Bahia.

Objetivos específicos: Delinear o perfil sócio-demográfico (gênero, idade, peso) altura, cor da pele, classe social, nível de escolaridade, hábitos de vida e nível de atividade física).

Delinear o perfil clínico (história familiar, história pregressa, morbidades associadas, dor, deformidades, perfil funcional, tratamentos e medicamentos).

Verificar o impacto da AR na qualidade de vida dos portadores.

Verificar associações entre os fatores avaliados.

Metodologia: Tipo de estudo: Descritivo, observacional, de corte transversal;
População alvo: Portadores de Artrite Reumatóide;
População acessível: Pacientes com artrite reumatóide do Ambulatório Docente-Assistencial da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brotas, Salvador- Bahia.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, após a análise do ponto de vista bioético do citado Protocolo, considera que o Protocolo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP CNS-MS).