

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DE
FIBROMIALGIA COM OS RESULTADOS
DOS ESCORES DAS28, HAQ E SF-36 EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE**

Aline Ranzolin

Orientador: João Carlos Tavares Brenol
Co-orientador: Ricardo Machado Xavier

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2008

R214e **Ranzolin, Aline**

Estudo da associação de fibromialgia com os resultados dos escores DAS28, HAQ e SF-36 em pacientes com artrite reumatóide / Aline Ranzolin; orient. João Carlos Tavares Brenol; – 2008.

70 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Artrite reumatóide 2. Fibromialgia 3. Questionários 4. Estudos de avaliação 5. Índice de gravidade de doença 6. Avanço da doença I.

Brenol, João Carlos Tavares II. Xavier, Ricardo Machado III. Título.

NLM: WE 346

"O correr da vida embrulha tudo.

A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa,

sossega e depois desinquieta.

O que ela quer da gente é coragem."

Guimarães Rosa

À minha mãe, **Teresinha Szupszynski**, por acompanhar meu progresso de perto e pelo amor e dedicação incansáveis às filhas.

Ao meu pai, **Alírio Ranzolin**, por ter colocado os estudos entre as prioridades e sempre ter valorizado minhas conquistas.

Aos dois, pelo apoio incondicional, admiração e orgulho que sempre percebo.

Às minhas irmãs, **Milene, Cristiane e Joseane**, por estarem sempre presentes, apesar de qualquer distância que nos separe e com quem sempre poderei contar.

Ao meu noivo, **Alexandre**, pelo amor, persistência, compreensão e pela alegria que soma à minha vida.

Agradecimentos

A realização deste trabalho certamente não foi o resultado do empenho isolado de uma pessoa, mas sim a decorrência do esforço coletivo. A todos, manifesto minha gratidão. E de modo particular:

Ao **Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol**, que abraçou comigo este projeto desde o começo, guiando meus passos e me estimulando sempre a buscar ser melhor. Reconheço nele um excelente orientador que soube cobrar e motivar na medida certa. Obrigada pela confiança em mim depositada.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier**, pela competência e conselhos valiosos na execução de todas as etapas deste projeto. Por ter enxergado a fibromialgia com outros olhos e ver, sempre, uma oportunidade de crescimento profissional.

Ao **Dr. Markus Bredemeier**, pelas horas dedicadas à execução e discussão das análises estatísticas, pelo entusiasmo contagiante com meu trabalho e pelas preciosas sugestões na elaboração do artigo.

Ao **Dr. Daniel Feldman**, da Escola Paulista de Medicina, por ter me recebido em São Paulo e me orientado no exame dos *tender points*, além de ter iluminado as primeiras idéias para este projeto.

Aos bolsistas **Jairo Guarienti** e **Marcele Rizzatti**, que foram fundamentais na aplicação do protocolo do estudo. Agradeço a simpática e constante disponibilidade do Jairo ao realizar o SF-36 com *todos* os pacientes e a competência e empenho da Marcelle no complexo cálculo deste escore.

Aos colegas **médicos residentes**, **médicos contratados** e **bolsistas** do ambulatório de Artrite Reumatóide do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que tanto auxiliaram na adequada coleta de dados.

A todos os membros do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à secretária **Juliana Rios**, que, sempre atenciosa e receptiva, deu o suporte logístico para problemas burocráticos. Obrigada pelo carinho.

Ao **Dr. Mauro Keiserman**, que proporcionou minha viagem a Boston, no ACR 2007, onde dados parciais deste trabalho foram apresentados.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, pela oportunidade de qualificação e ao **Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**, pela organização e estrutura que permitem que dezenas de profissionais da saúde alcancem alto grau de qualificação todos os anos.

A todos os meus familiares e amigos, que estiveram presentes na minha vida durante a realização deste trabalho, em especial à minha irmã **Jose**, que também me auxiliou na organização do banco de dados.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
RESUMO	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1. FIBROMIALGIA.....	10
2.2. ARTRITE REUMATÓIDE	13
2.3. MEDIDAS DE AVALIAÇÃO EM ARTRITE REUMATÓIDE	14
2.3.1. Disease Activity Score - DAS28.....	16
2.3.2. Health Assessment Questionnaire - HAQ	18
2.3.3. Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey - SF-36.....	20
2.4. FIBROMIALGIA E ARTRITE REUMATÓIDE.....	23
2.4.1. O impacto da AR e da FM nas medidas de avaliação	23
2.4.2. Características de pacientes com FM e AR associadas	26
3. JUSTIFICATIVA	30
4. OBJETIVOS	31
4.1. Objetivo geral.....	31
4.2. Objetivos específicos.....	31
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	32
6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	40
7. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	62
8. ANEXOS	64
7.1. HAQ	64
7.2. SF-36	65
7.3. Protocolo de pesquisa.....	68
7.4. TCLE	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR – *American College of Rheumatology*

AIMS – *Arthritis Impact Measurement Score*

AR – Artrite Reumatóide

ARA – *American Rheumatism Association*

DAS – *Disease Activity Score*

DAS28 – *Disease Activity Score* para avaliação de 28 articulações

DMARD(s) – *Disease-modifying antirheumatic drugs* (drogas anti-reumáticas
modificadoras de doença)

dor28 – articulações dolorosas

EAV – Escala Analógica Visual

ede28 – articulações edemaciadas

EULAR – *European League Against Rheumatism*

FIQ – *Fibromyalgia Impact Questionnaire*

FM – Fibromialgia

HAQ – *Health Assessment Questionnaire*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – proteína C reativa

RAI – *Rheumatology Attitudes Index*

SF-36 – *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey*

VSG – Velocidade de Sedimentação Globular

WHOQOL – *World Health Organization Quality of Life*

WOMAC – *Western Ontario-McMaster Universities OA Index*

RESUMO

Objetivo. Estudar a associação de Fibromialgia (FM) com os valores dos escores *Disease Activity Score (DAS28)*, *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* e *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36)* em pacientes com Artrite Reumatóide (AR).

Métodos. Duzentos e setenta pacientes com AR foram incluídos em um estudo transversal prospectivo. Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e à aplicação dos questionários HAQ e SF-36. A atividade de doença foi medida utilizando-se o escore DAS28 e o diagnóstico de FM foi feito de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology (ACR)*.

Resultados. A prevalência de FM na amostra foi de 13,4%. O grupo de pacientes com a associação de AR e FM teve maior prevalência de sexo feminino, tinha idade mais avançada, maior classe funcional e maior duração de rigidez matinal do que pacientes que apresentavam somente AR. Os escores de DAS28 foram significativamente mais altos em pacientes com AR e FM concomitante ($5,36 \pm 0,99$) do que em pacientes com AR isolada ($4,03 \pm 1,39$; $p < 0,001$). Na análise de regressão linear multivariável, a FM foi um importante preditor do escore DAS28, mesmo após ajuste para a velocidade de sedimentação globular, número de articulações edemaciadas, classe funcional, número de drogas modificadoras de doença utilizadas, uso de glicocorticóides e presença de erosões articulares. Os índices HAQ e SF-36 foram piores em pacientes com AR e FM associada, quando comparados a pacientes apenas com AR.

Conclusão. A FM está associada à piora dos escores DAS28, HAQ e SF-36 em pacientes com AR. A presença de FM pode ter importantes implicações na interpretação do escore DAS28, uma vez que está relacionada a índices mais altos independentemente das evidências objetivas de atividade da AR.

1. INTRODUÇÃO

A Fibromialgia (FM) é uma síndrome dolorosa crônica, não inflamatória, caracterizada pela presença de dor difusa e sensibilidade exacerbada à palpação de determinados pontos musculares. A maioria dos pacientes também apresenta fadiga, distúrbios do sono e do humor (1). A FM tem impacto significativo no estado geral de saúde, na capacidade funcional e na qualidade de vida (2-6). Em pacientes com Artrite Reumatóide (AR), a FM está presente em 12,2 a 17% dos casos (7-9) e pode ser um fator adicional na piora da dor e das limitações físicas, sociais e emocionais neste grupo. Diversos instrumentos são utilizados na avaliação dos pacientes com AR. Os mais comumente utilizados são o *Disease Activity Score* (DAS28), para atividade de doença, o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), para capacidade funcional e o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF-36), para qualidade de vida (10, 11). Há evidências mostrando que a presença de FM está associada a um aumento significativo dos escores HAQ e SF-36 em pacientes com AR (7, 8, 12). Mais recentemente, grande parte dos estudos de eficácia de tratamento em AR tem utilizado o DAS28 para quantificar a atividade de doença e medir a resposta terapêutica, inclusive para agentes biológicos (13). Um estudo demonstrou que pacientes com FM isolada têm DAS28 semelhante ao de pacientes com AR (14), resultado interessante, já que este instrumento foi criado para uso exclusivo em pacientes com AR (14, 15). Não foram encontrados na literatura, estudos que tenham avaliado a influência da FM na avaliação do escore DAS28 de pacientes com AR. O objetivo deste estudo foi analisar a associação de FM com os resultados dos principais instrumentos de avaliação em pacientes com AR.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. FIBROMIALGIA

A Fibromialgia (FM) pode ser definida como uma síndrome dolorosa crônica, não-articular, não-inflamatória, caracterizada pela presença de dor difusa pelo corpo e sensibilidade exacerbada à palpação de determinados sítios, denominados pontos dolorosos (*tender points*). A maioria dos pacientes apresenta associação com fadiga, distúrbios do sono e do humor (1). Não há evidência de dano estrutural, como nas doenças inflamatórias em geral, e suas etiologia e patogênese ainda não são totalmente conhecidas (16).

Em 1990, o *American College of Rheumatology* (ACR) definiu critérios de classificação para FM. De acordo com estes critérios, para que um paciente seja classificado, deve ter história de dor difusa (abaixo e acima da cintura, dos lados direito e esquerdo do corpo e no esqueleto axial) por, pelo menos, 3 meses e ter 11 de 18 pontos dolorosos ao exame físico (tabela 1 e figura 1). A palpação deve ser feita manualmente, com uma força de cerca de 4 quilos, que corresponde, aproximadamente, à pressão necessária para empalidecer o leito subungueal do polegar. A sensibilidade (88,4%) e a especificidade (81,1%) destes critérios permitem que eles sejam usados tanto para classificação como para diagnóstico (17). Nenhum outro estudo ou teste laboratorial é necessário para a classificação da doença (18).

Tabela 1. Pontos dolorosos (bilaterais) (1, 17)

-
1. Inserção do músculo suboccipital no osso occipital
 2. Projeção anterior dos espaços intertransversos de C₅ a C₇, atrás do terço inferior do músculo esternocleidomastoideo
 3. Ponto médio, na borda superior do trapézio
 4. Origem do músculo supraespinhoso, acima da espinha da escápula, próximo à borda medial
 5. Segunda junção costochondral, lateralmente, na origem do músculo peitoral maior
 6. Dois centímetros distal ao epicôndilo lateral
 7. Quadrante súpero-externo do glúteo
 8. Posterior à proeminência trocantérica
 9. No coxim gorduroso medial, proximal à linha articular do joelho
-

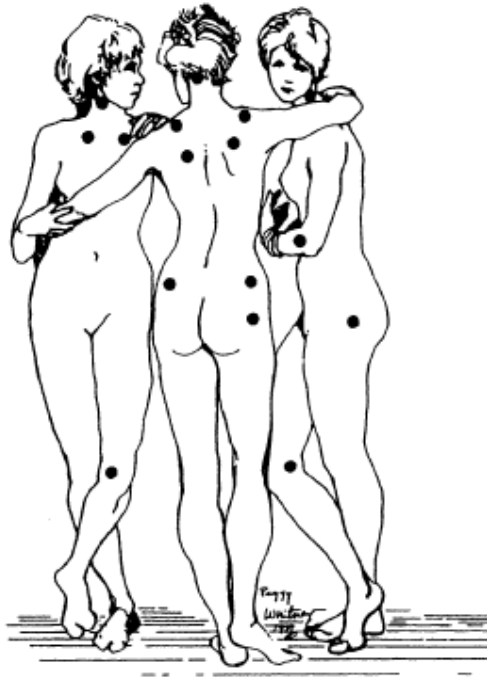


Figura 1. Localização dos pontos dolorosos (*tender points*) conforme critérios de classificação do ACR, de 1990. (Extraído de Wolfe *et al.* *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum*1990 33(2): 160-72.)

Wolfe *et al* também definiram, nos critérios do ACR de 1990, que a FM não difere seus sinais e sintomas em pacientes com outras doenças reumatológicas associadas daqueles que tenham apenas FM. Foi sugerida, também neste estudo, a abolição da distinção entre primária e secundária para fins de diagnóstico (7, 17), porque, embora sua prevalência possa ser maior em pessoas com comorbidades, as evidências não sugerem que a presença de outra condição médica torne o diagnóstico de FM menos importante (19).

Os critérios do ACR para classificação de FM foram validados no Brasil em 1999, por Haun *et al.* Foi reproduzida a metodologia de seleção, de inclusão e de exclusão de pacientes conforme o modelo original do comitê. Tal como no estudo de Wolfe de 1990, na validação dos critérios no Brasil, os pacientes com FM isolada e associada a outra doença se comportaram da mesma forma, tendo a mesma

prevalência de sinais e sintomas, como fadiga, distúrbios do sono ou ansiedade. Na população brasileira, os critérios com melhor desempenho diagnóstico foram dor difusa e presença de 9 ou mais pontos dolorosos dos 18 possíveis (especificidade 92,1% e sensibilidade 93,2%). No entanto, para melhor comparação entre os estudos brasileiros e internacionais, propôs-se o uso dos critérios do ACR, já que essa diferença não foi relevante (1).

Os critérios estabelecidos pelo ACR têm sido amplamente discutidos e questionados (19). No entanto, ainda são os critérios com maior aceitação e reconhecimento e que têm permitido a evolução das pesquisas em FM.

Cavalcante *et al* realizaram, em 2006, revisão de literatura a respeito dos índices de prevalência de FM (20), que se encontram entre 2 e 4% na população geral (tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de fibromialgia em população adulta

<i>local</i>	<i>n</i>	<i>prevalência</i>	<i>autor</i>
Copenhagem, Dinamarca	65	0,66%	Prescott <i>et al</i> , 1993 (21)
Kansas, Estados Unidos	3006	2,0%	Wolfe <i>et al</i> , 1995 (22)
Ontário, Canadá	3395	2,7%	White <i>et al</i> , 1999 (23)
Espanha	2192	2,4%	Carmona <i>et al</i> , 2001 (24)
Cidade do México, México	2500	1,4%	Cardiel <i>et al</i> , 2002 (25)
Minas Gerais, Brasil	3038	2,5%	Senna <i>et al</i> , 2004 (26)
Bangladesh, Índia	2635	4,4%	Haq <i>et al</i> , 2005 (27)

A FM atinge principalmente o sexo feminino numa proporção de 6 a 10 mulheres para 1 homem. O pico de surgimento da doença ocorre entre os 20 e 50 anos de idade, podendo também ser vista em crianças e idosos (28).

A FM afeta significativamente a capacidade funcional e a qualidade de vida dos pacientes. Até o momento, o tratamento clínico multidisciplinar, incluindo educação, terapia cognitiva comportamental, exercícios físicos e medicações, é a melhor abordagem para os pacientes com FM (28). O tratamento deve ser individualizado, considerando a dor, a função, os distúrbios associados e o contexto psicossocial de cada paciente (29).

2.2. ARTRITE REUMATÓIDE

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, tendo sinovite periférica como manifestação principal. A apresentação da doença e seu curso são muito variáveis entre os pacientes e num mesmo indivíduo (11). Os pacientes com AR, na maioria das vezes, experimentam dor e edema das articulações afetadas e rigidez generalizada, principalmente pela manhã (30). Os sinais e sintomas da AR podem variar desde alterações articulares como dor, rigidez, edema e incapacidade funcional até sintomas constitucionais como fadiga e queda do estado geral (11). A AR tem grande influência na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes (30).

Para fins de investigação científica, é classificada de acordo com critérios propostos pelo ACR, revisados em 1987 (tabela 3) (31).

Tabela 3. Critérios de classificação de artrite reumatóide (31)

-
1. Rigidez matinal nas articulações ou ao redor delas, com duração de, pelo menos, 1 hora antes da melhora máxima.
 2. Artrite de, pelo menos, 3 áreas articulares (dentre as 14 áreas possíveis: interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas direitas ou esquerdas), associada à edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico.
 3. Artrite das articulações das mãos em, ao menos, uma área de interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas ou punhos.
 4. Artrite simétrica simultânea das mesmas áreas articulares (conforme definidas no item 2) em ambos os lados do corpo. Para interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas e metatarsofalangeanas, não é necessária simetria absoluta.
 5. Presença de nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou regiões justa-articulares, observados pelo médico.
 6. Fator reumatóide sérico positivo por qualquer método para o qual o resultado tenha sido positivo em menos de 5% de controles normais.
 7. Alterações radiográficas típicas de artrite reumatóide em radiografia de mãos e punhos, que devem incluir erosões ou descalcificação óssea inequívoca localizada nas articulações envolvidas.
-

Para fins de classificação, um paciente tem AR se, pelo menos, 4 dos 7 critérios são preenchidos. Os itens 1 a 4 devem estar presentes por, pelo menos, 6 semanas.

A AR afeta homens e mulheres em todas as idades com pico de incidência em adultos jovens e mulheres na pré-menopausa. A prevalência de AR varia entre 0,5 e

2% na população mundial (32). Um estudo brasileiro registrou prevalência de 1% na população do país (33).

A AR, freqüentemente, causa grave destruição articular e incapacidade funcional. A abordagem da dor na AR se faz com analgésicos, antiinflamatórios e glicocorticóides. O tratamento com drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DMARDs) melhora significativamente os desfechos clínicos da AR (34). Mais recentemente, os agentes biológicos, desenhados para inibir especificamente a função de citocinas ou grupos celulares, têm trazido importantes resultados no controle dos principais desfechos em AR e têm sido indicados no seu tratamento (35).

2.3. MEDIDAS DE AVALIAÇÃO EM ARTRITE REUMATÓIDE

Saúde é o estado de completo bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença. Desde que este conceito foi dado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1948, tem-se dado maior ênfase ao impacto que as doenças causam na qualidade de vida dos pacientes (36, 37). Observou-se uma alteração no enfoque clínico das doenças crônicas em geral, e nas doenças reumáticas em especial, principalmente nas últimas décadas.

Dor, incapacidade funcional e diminuição da qualidade de vida estão entre os mais importantes desfechos das doenças reumáticas, e as medidas destas variáveis disponibilizam uma maneira eficaz de acompanhar o paciente, bem como os efeitos terapêuticos no curso da doença (2). As avaliações do dano radiológico e da atividade laboratorial oferecem informações essenciais para o curso e prognóstico da AR, bem como para a efetividade do tratamento, e não devem ser omitidas na prática clínica. Entretanto, sugere-se que haja uma monitorização mais ampla, enfatizando o real impacto que a doença traz às perspectivas do paciente, através das avaliações de qualidade de vida e capacidade funcional (38).

A dor é uma experiência pessoal. Logo, a melhor avaliação do sintoma é obtida diretamente do paciente. A Escala Analógica Visual (EAV) foi desenvolvida, na reumatologia, por Huskisson *et al* nos anos 70, chamando a atenção que somente o paciente pode medir a intensidade da sua dor (16). Incluir medidas de desfechos reportados pelos próprios pacientes, como questionários e EAV, tem sido altamente recomendado na prática clínica com o objetivo de melhorar os cuidados em saúde e monitorar o curso da doença (38).

A percepção do paciente da atividade da doença, provavelmente, determina a sua habilidade em lidar com a patologia, bem como a aderência ao tratamento. Já, a percepção da doença pelo médico é influenciada pela decisão a ser tomada, considerando a avaliação clínica e laboratorial e as opções terapêuticas (39).

Os questionários preenchidos pelos pacientes geram um valioso conhecimento a respeito de sua saúde, classe funcional, sintomas, avaliação da efetividade do tratamento, satisfação e qualidade de vida (10). Uma vez que a maior parte das decisões médicas são tomadas com base em fenômenos clínicos, não é surpreendente que questionários auto-aplicados, quando os dados são provenientes dos próprios pacientes e não de imagens ou testes laboratoriais, se tornem mais relevantes nas avaliações em reumatologia (40).

Há instrumentos sugeridos internacionalmente para avaliação dos principais desfechos nos pacientes com AR. Estes instrumentos incluem o *Disease Activity Score* (DAS e DAS28), o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF-36), que avaliam, respectivamente, atividade de doença, capacidade funcional e qualidade de vida em pacientes com AR (10, 11). Estes escores são, também, os mais utilizados na avaliação de eficácia terapêutica em grandes estudos randomizados que utilizam DMARDs e, mais recentemente, agentes biológicos (36, 40, 41).

Até o presente momento, de todas as medidas clínicas utilizadas em AR, incluindo medidas laboratoriais, os instrumentos que utilizam dados reportados pelo

próprio paciente demonstram a melhor confiabilidade, a menor variabilidade e a melhor correlação com desfechos a longo prazo. Tem sido recomendado que medidas obtidas do próprio paciente devam ser usadas como o ponto fundamental nos acessos longitudinais na prática clínica (42, 43).

2.3.1. Disease Activity Score - DAS28

As medidas de atividade da doença têm um papel central no manejo da AR, já que a redução desta atividade é o paradigma para o tratamento da doença (44). Índices como o *Disease Activity Score* (DAS) foram desenvolvidos para possibilitar a avaliação da atividade de doença nos pacientes, bem como minimizar os problemas metodológicos em ensaios clínicos (11, 45).

O DAS é uma medida contínua de atividade de doença em AR e o DAS28, originário do DAS, é um dos índices mais proeminentes na reumatologia, sendo usado em pesquisa, principalmente em grandes estudos randomizados, e tem ocupado espaço também na prática clínica diária (40, 42).

O DAS foi desenvolvido baseado em um grande estudo prospectivo em que a decisão do reumatologista em iniciar um DMARD ou interrompê-lo devido à remissão da doença, foi equiparada à atividade de doença alta e baixa respectivamente. Vários métodos estatísticos foram usados para identificar as variáveis clínicas e laboratoriais que explicassem a maior parte das variações nas decisões dos reumatologistas no tratamento dos pacientes com AR. Inicialmente, o exame articular consistia na avaliação de 44 juntas (11). A contagem de um número menor de articulações foi tão válida e confiável quanto o exame realizado no DAS e é de mais fácil e rápida aplicação. O DAS28 consiste na contagem de 28 articulações (varia de 0 a 28), avaliando-se dor (dor28) e edema (ede28), na medida da velocidade de sedimentação globular (VSG) e na avaliação do estado geral pelo paciente em uma EAV de 10cm (varia de 0-100) (11, 34, 46). Estes resultados são inseridos na fórmula abaixo:

$$\text{DAS28} = 0.56\sqrt{(\text{dor28})} + 0.28\sqrt{(\text{ede28})} + 0.70\text{Log}(\text{VSG}) + 0.014\text{EAV}$$

O resultado do cálculo do DAS28, usualmente, obedece a uma distribuição Gaussiana em população com AR, sendo uma medida contínua que varia de 0 a 9,4. O nível de atividade de doença pode ser interpretado como *baixo* ($\text{DAS28} \leq 3,2$), *moderado* ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$) ou *alto* ($\text{DAS28} > 5,1$) (11). Um valor de $\text{DAS28} < 2,6$ corresponde ao preenchimento dos critérios da *American Rheumatism Association* (ARA) para remissão clínica da AR (47). Uma alteração de 1,2 no DAS28 em um paciente com AR é considerada uma mudança significativa (11, 13).

O DAS28 é validado tanto para pacientes com AR recente como para aqueles com doença antiga, já que a duração da doença não influencia sua composição (11, 45). Tem sido usado para estudos e pesquisa clínica e é uma medida valiosa para a abordagem da inflamação na AR (46).

Muitos estudos com desfechos que envolvem eficácia do tratamento em AR, em especial com o uso de agentes biológicos, tem utilizado o DAS28 como método de avaliação, sendo importante na monitorização da resposta terapêutica e ajuste da dose (48-51). O DAS28 apresenta também uma boa correlação com a incapacidade funcional medida através do HAQ (52, 53) e com o agravamento do dano articular (52, 54).

Gardiner *et al* identificaram fatores que podem modificar os valores do DAS28 sem significar alteração do quadro clínico da AR, como a VSG por exemplo, que pode estar alterada por razões independentes da atividade da doença. Os autores sugerem que o DAS28 deva ser avaliado cuidadosamente em seus componentes individuais antes de se tomar uma decisão clínica importante (13).

Um estudo recente analisou fatores que pudessem influenciar o DAS28 independentemente da atividade da AR. Neste estudo observacional, o sexo feminino

e a percepção da dor foram fatores que influenciaram significativamente os escores de DAS28. A positividade para o fator reumatóide e a duração da doença não tiveram qualquer influência sobre o DAS28 (55).

Apesar de estar sendo usado repetidamente em ensaios clínicos, principalmente os que avaliam a eficácia terapêutica, o DAS28 não parece medir exclusivamente inflamação articular. Harth e Pope, num editorial, reconhecem a validade do DAS28 como instrumento de avaliação em estudos clínicos, mas lembram que não é um escore perfeito e que ocasionalmente pode causar uma interpretação equivocada da atividade da AR (15).

2.3.2. Health Assessment Questionnaire - HAQ

Como a morte pode ser desfecho clínico relevante em doenças coronarianas ou em câncer, a incapacidade pode ser o desfecho mais importante em doenças músculo-esqueléticas (56). Em AR, a incapacidade funcional é resultado da dor, da inflamação e do dano articular, podendo se desenvolver precocemente e, gradualmente, progredir (57).

Com o objetivo de avaliar este desfecho, Fries *et al* criaram, em 1980, um instrumento simples, preciso e prático, que avalia a incapacidade em pacientes com AR: o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (16, 56). É um questionário auto-aplicável, que acessa múltiplos aspectos baseado nas referências do próprio paciente e é um dos instrumentos mais citados e empregados, particularmente em doenças reumáticas. Sendo um questionário confiável, válido, adaptável e de fácil manejo, o HAQ tem tido um papel importante na mudança de paradigma da confiança em marcadores bioquímicos e medidas físicas para ênfase nos desfechos que são relevantes para o paciente (10). É considerado de domínio público, e a permissão para o seu uso é dada sem cobrança de taxas (58).

O HAQ pode ser administrado em 2 formatos: completo (*Full HAQ*), que engloba 5 componentes de desfecho em saúde (capacidade funcional, dor e desconforto, efeitos adversos do tratamento, custos financeiros e mortalidade) ou simplificado (*Short or 2-page HAQ*) que avalia apenas o índice de capacidade funcional. A versão simplificada é a que tem recebido maior atenção, tem sido usada mais freqüentemente e é a que vem sendo denominada “*the HAQ*”. Enquanto novas questões são constantemente atualizadas no HAQ completo, como eventos adversos de medicamentos e custos, os componentes do HAQ simplificado mantiveram o seu conteúdo original desde os anos 80 (58), tornando-o um instrumento comparável. O HAQ está validado para aplicação por profissional treinado, por correspondência, no consultório, por telefone e auto-aplicável pelo próprio paciente (10). Sua administração tem uma duração média de 5 minutos para aplicação e mais 1 minuto para o cálculo do índice final.

O HAQ tem sido aplicado em estudos populacionais em uma variedade de doenças, incluindo AR, osteoartrite, artrite reumatóide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, artrite psoriásica e esclerose sistêmica (10). Tornou-se um dos instrumentos mais freqüentemente usados para a avaliação do estado funcional e é recomendado para uso nos ensaios clínicos (58).

O HAQ (anexo 1) inclui itens que avaliam movimentos dos membros superiores, membros inferiores e ambos simultaneamente. Há 20 perguntas que determinam a capacidade para várias atividades, avaliadas na semana anterior à aplicação do questionário: vestir-se, levantar-se, caminhar, realizar higiene, alcançar e segurar objetos e atividades usuais (10). A cada um dos 20 itens é atribuído um valor de 0 a 3, de acordo com a forma como o paciente realiza cada tarefa. Quanto maior o índice, maior a incapacidade (0 = sem qualquer dificuldade; 1 = com alguma dificuldade; 2 = com muita dificuldade; 3 = incapaz de fazer). Estes 20 itens são divididos em 8 categorias. Os índices mais altos de cada categoria são somados e divididos por 8, dando uma medida que varia de 0 a 3. É uma escala contínua e tem

25 valores possíveis com intervalos de 0,125 pontos (58). Índices de 0 a 1 representam dificuldade leve à moderada; índices de 1 a 2, representam incapacidade moderada à grave e 2 a 3 representam incapacidade grave ou muito grave (10, 56).

Originalmente elaborado em inglês, o HAQ já foi traduzido, adaptado culturalmente e validado em mais de 60 idiomas e dialetos (10). A validação para a língua portuguesa adaptada para o Brasil foi feita por Ferraz *et al* e publicada em 1990 (59).

O HAQ tem mostrado uma significativa correlação com outras medidas auto-aplicáveis, medidas clínicas e laboratoriais, comorbidades, utilização de recursos em saúde e custos, bem como com mortalidade. Além disso, também tem sido utilizado como preditor em investigações de produtividade, morbidade, utilização de recursos em cuidados de saúde e morte. Também se correlaciona significativamente com medidas relacionadas ao trabalho (capacidade para o trabalho formal ou informal) e a capacidade para ter uma vida independente (10). Entre as medidas auto-aplicadas correlacionadas ao HAQ estão: *Arthritis Impact Measurement Score* (AIMS, AIMS2), estado global de saúde, EAV de dor, *Escala de Depressão de Beck*, *Carstairs Index*, *Danish Nottingham Health Profile*, *DAS28*, *Dutch AIMS*, *EuroQol*, *Holingshead Index*, *Life Events Interview*, *London Handicap Scale*, *Nottingham Health Profile*, *SF-36*, *Social Network Delineation Questionnaire*, *Trait Anxiety* e o *WOMAC (Western Ontário-McMaster Universities OA Index)* (58). Kobelt *et al* demonstraram que a capacidade funcional, medida pelo HAQ, foi o mais forte preditor de custos em AR. Este grupo criou um modelo de custos para AR que incorpora a capacidade funcional e o acesso subjetivo do paciente à atividade e gravidade de sua doença (60).

2.3.3. Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey - SF-36

A qualidade de vida é definida pela OMS como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais vive e em

relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” e está associada com seu estado físico e psicológico e interações sociais e ambientais (36, 61, 62).

Há uma tendência atual em se valorizar o bem-estar físico, funcional, emocional e social dos pacientes enquanto se analisa seu estado de saúde. Alterações músculo-esqueléticas são as causas mais comuns de dor crônica intensa e de incapacidade física, com conseqüente deterioração da qualidade de vida (32, 63). Por isso, a melhora da qualidade de vida também deve ser um dos objetivos no manejo das doenças dolorosas crônicas (32).

Entre os instrumentos de avaliação de qualidade de vida, o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF-36) é o mais comumente usado (63). Sendo genérico, permite a comparação entre indivíduos com diversos diagnósticos (40, 62) e tem sido amplamente usado como desfecho em estudos para diversas doenças. O SF-36 oferece a oportunidade para essa interessante comparação de qualidade de vida entre indivíduos saudáveis e aqueles com condições reumatológicas ou outras doenças crônicas (57).

O SF-36 é um questionário desenvolvido por Ware e colaboradores, inicialmente para uso em levantamentos de políticas de saúde. Tem validade documentada em população saudável normal e em diversos grupos de pacientes. É um instrumento sensível a alterações do estado clínico do paciente e tem lugar bem estabelecido em estudos randomizados (16).

Em 1999, foi publicada, na Revista Brasileira de Reumatologia, a validação do SF-36 para a língua portuguesa, feita por Ciconelli *et al*, através de um estudo que envolveu 50 pacientes com AR (64).

O questionário SF-36 (anexo 2) é formado por 36 perguntas, englobadas em 8 escalas ou componentes: **capacidade funcional** (presença e extensão de limitações relacionadas à capacidade física), **aspectos físicos** (limitações quanto ao tipo e quantidade de trabalho e o quanto essas limitações dificultam o trabalho e atividades de vida diária), **dor** (presença e intensidade de dor e sua interferência em suas

atividades de vida diária), **estado geral da saúde** (como o paciente se sente em relação à sua saúde global), **vitalidade** (nível de energia e de fadiga), **aspectos sociais** (integração do indivíduo em atividades sociais), **aspectos emocionais** (impacto de aspectos psicológicos no bem-estar do paciente) e **saúde mental** (questões sobre ansiedade, depressão, alterações no comportamento ou descontrole emocional e bem-estar psicológico). Apresenta um escore final de 0-100 para cada um dos 8 componentes, onde 0 corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor (57, 64, 65). O procedimento de cálculo do SF-36 é complexo, com codificações das respostas de acordo com instruções. Sua sistemática de cálculo torna-o um instrumento de difícil aplicabilidade na prática clínica diária (16). Essas escalas podem ainda ser agrupadas em 2 componentes: o físico, que engloba *estado geral de saúde, capacidade funcional, dor e aspectos físicos* e o componente mental, que inclui *vitalidade, aspectos emocionais, aspectos sociais e saúde mental* (57, 65). No entanto, a maior parte dos estudos descreve os oito componentes isoladamente.

As 8 escalas foram selecionadas a partir das 40 usadas no *Medical Outcomes Study* e representam os conceitos mais freqüentemente medidos em levantamentos de saúde e os mais afetados pela doença e pelo tratamento (57). O questionário é baseado no período de 4 semanas anterior à sua aplicação. Pode ser auto-aplicável, aplicado por telefone ou por entrevistador treinado e sua aplicação costuma durar de 5 a 10 minutos, havendo alto grau de confiabilidade e aceitação (66).

Ruta *et al* mostraram em 233 pacientes com AR, que o SF-36 foi um instrumento confiável, válido, tendo se correlacionado com as medidas de VSG e com o HAQ e foi responsivo a aspectos clinicamente importantes no estados de saúde (67). Em pacientes com AR, há correlação significativa entre o escore DAS28 e todas as subescalas do SF-36 (68).

O SF-36 tem sido um dos instrumentos genéricos mais amplamente usados para medir o estado de saúde do paciente em várias doenças e sugere-se que seja o questionário mais apropriado para alterações músculo-esqueléticas (68).

2.4. FIBROMIALGIA E ARTRITE REUMATÓIDE

A AR e a FM estão entre as causas mais comuns de dor e incapacidade músculo-esquelética. Apesar de terem etiologias e fisiopatologias distintas, as duas doenças apresentam várias características em comum, entre elas a dor, a fadiga e dificuldades com atividades de vida diária (69). A AR provoca dor que, por sua vez, pode interferir com o sono e causar distúrbios de humor. Dor difusa é uma característica de pacientes com FM e usualmente causa rigidez músculo-esquelética, que pode assemelhar-se à rigidez da AR (70). Tanto a FM como a AR causam um amplo impacto nos aspectos físicos, psicológicos e sociais dos pacientes afetados (69).

2.4.1. O impacto da AR e da FM nas medidas de avaliação

Dor e capacidade funcional

Em 1989, Russell *et al* compararam 100 pacientes fibromiálgicos com 360 com AR e mostraram que a intensidade da dor, medida pela EAV na FM era 10% maior que na AR e a incapacidade física, medida pelo HAQ era levemente superior na AR (71). Viitanen *et al* demonstraram que pacientes com FM têm EAV de dor 2 vezes mais alta que pacientes com AR e atividade de doença leve a moderada (5).

Hawley *et al* avaliaram 1522 pacientes com patologias crônicas: AR, lombalgia, osteoartrite de mãos, gonartrose, FM, cervicalgia e síndromes degenerativas de sobreposição. Os mais altos escores de dor ocorreram nas cervicalgias, lombalgias e na FM, enquanto que os mais baixos, estavam nos pacientes com AR. Os escores mais altos do HAQ ocorreram nos pacientes com AR e FM, não havendo diferença entre os dois grupos (2).

Um estudo brasileiro, de 2004, demonstrou índices estatisticamente maiores de HAQ em 67 pacientes femininas com FM ($1,65 \pm 0,63$) quando comparadas a 47 pacientes com AR ($0,91 \pm 0,67$) (72).

Qualidade de vida

Um estudo de 1993 analisou a qualidade de vida através do *Quality of Life Scale* (QOLS) em uma amostra de 280 pessoas, demonstrando que pacientes com FM tinham resultados estatisticamente piores, quando comparados a pacientes com osteoartrose, AR, diabetes insulino-dependente, doença pulmonar obstrutiva crônica, pacientes submetidos à colocação de ostomias definitivas e pessoas saudias (73).

Um estudo brasileiro comparou a qualidade de vida de mulheres com características demográficas semelhantes com FM ($n = 44$) e com AR ($n = 41$), por um período de 6 meses. As pacientes com AR apresentaram valores de HAQ maiores que os pacientes com FM e o *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) mostrou que a qualidade de vida estava diminuída de forma semelhante nos 2 grupos (3).

Outro estudo brasileiro aplicou o SF-36 em um grupo de 32 mulheres com FM e comparou com controles sem doença crônica, dolorosa ou incapacitante, pareadas por idade, raça e estado civil. Observou-se qualidade de vida significativamente inferior no grupo com FM em todos os 8 componentes do questionário, o que também se reproduziu quando se aplicaram as escalas agrupadas (componente físico e mental). Os resultados deste estudo confirmaram a influência negativa da FM nos escores de todas as escalas do SF-36 e, de forma significativa, um impacto maior nas escalas do componente físico (65). Este estudo reproduziu os achados de literatura em relação à qualidade de vida em pacientes com FM quando comparados a controles saudios.

Tanto a FM quanto a AR mostram diminuição da qualidade de vida, quando se usa o SF-36 para avaliá-la. Um estudo de 2000 que, usando o SF-36, comparou a qualidade de vida em pacientes com Síndrome de Sjögren, AR e FM, mostrou que o

grupo de fibromiálgicos experimentou os piores níveis nos 8 domínios, quando comparados aos outros 2 grupos (62).

Um outro trabalho, de 2005, avaliou 62 pacientes com FM e 60 com AR, onde foram aplicados questionários de qualidade de vida e de depressão (*Arthritis Impact Measurements Scale II – AIMS II* - e *Beck Depression Index - BDI* -, respectivamente) e foram avaliados dor, fadiga e distúrbios do sono através de EAV de 10 centímetros. A qualidade de vida esteve diminuída em ambos os grupos, bem como o sono, a fadiga e a dor estavam alterados. O escore de depressão também esteve acima do normal nos 2 grupos. Não houve diferença estatística entre os pacientes com FM e com AR (32).

Um estudo de 2007 comparou a qualidade de vida, através do SF-36, em 3 grupos: pacientes com AR (n = 35), com FM (n = 30) e um grupo controle saudável (n = 30) pareados pelas características demográficas. Neste estudo, Birtane *et al* mostraram que, comparativamente, tanto o grupo com AR quanto com FM tinha escores estatisticamente mais baixos de SF-36 que o grupo controle. Na comparação entre os grupos com patologias, revelou-se que pacientes com FM tinham, significativamente, escores mais baixos na avaliação do domínio *saúde mental* ($p < 0,001$) do que os pacientes com AR, enquanto que, nos outros domínios, não houve diferença. Seus achados mostram que todos os aspectos da qualidade de vida, conforme mencionados no SF-36, são negativamente afetados em ambas as doenças, quando comparadas a controles (63).

Um estudo recente mostrou que, com exceção do escore de saúde mental, todos os componentes do SF-36 estão significativamente diminuídos em pacientes com FM e AR quando comparados a controles saudáveis. Quando os pacientes com AR e com FM foram comparados, os componentes aspectos físicos, aspectos sociais e dor foram mais baixos no grupo com FM (68).

Embora se espere maior deterioração da qualidade de vida em pacientes com AR devido aos evidentes achados patológicos, às deformidades e à presença de

inflamação, pacientes com FM, comprovadamente, têm tanto comprometimento da qualidade de vida quanto pacientes com AR (3, 68).

DAS28

Valores de DAS28 foram calculados e comparados em um grupo de 62 pacientes com AR e 26 com FM. A média de DAS28 nos pacientes com AR foi 4,23 ($\pm 1,2$; 0,77-7,46) e nos pacientes com FM foi 4,04 ($\pm 1,13$; 1,19-6,28), não sendo estatisticamente diferente. O mesmo resultado obteve-se ao calcular o DAS28 excluindo-se a medida de EAV (chamado DAS28-3). Entretanto, comparando-se os valores dos itens do DAS28 isoladamente, houve diferença estatística em todos eles, sendo os itens subjetivos (articulações dolorosas e EAV) com maiores resultados em FM e os objetivos (articulações edemaciadas e VSG) em AR. Acredita-se que a atividade de doença medida pelo DAS28 represente, na AR isolada, a atividade inflamatória da doença, enquanto que na FM, somente pode ser atribuída aos parâmetros subjetivos, já que o componente inflamatório não existe. O estudo concluiu que o score total de DAS28 pode, provavelmente, ser influenciado pela coexistência de FM em pacientes com AR. Os autores alertam que se deve ter cautela ao avaliar medidas de DAS28 elevadas em pacientes com AR e FM concomitante, procurando, nestes casos, atentar para os valores dos componentes isolados (14).

2.4.2. Características de pacientes com FM e AR associadas

Embora existam condições patológicas, como inflamação e dano articular, resultando em deterioração da função física, como ocorre na AR, uma disfunção subjetiva e cognitiva, incluindo depressão, fadiga, ansiedade e dor, características presentes na FM, pode também influenciar todos os parâmetros de estado de saúde, incluindo a função física (63).

Wolfe and Cathey encontraram concomitância de FM em 12,2% dos pacientes com AR. Eles estudaram 1473 pacientes novos e classificaram-nos como portadores de 'fibrosite' (termo usado na época do estudo) quando tivessem dor músculo-esquelética difusa em 3 ou mais áreas por mais de 3 meses em associação com 7 ou mais pontos dolorosos (em localizações semelhantes às que usamos hoje para classificação de FM). Outras doenças também foram classificadas dentro deste grupo de pacientes. Os pacientes com AR eram classificados de acordo com os critérios do ACR, de 1958. Fibrosite 'primária' foi identificada em 55 pacientes (3,7%). A 'fibrosite secundária' foi encontrada em 28 dos 229 pacientes com AR (12,2%). As características clínicas dos pacientes com fibrosite 'primária' e 'secundária' (a todas as doenças) foram semelhantes (idade, predominância de sexo, presenças de rigidez matinal, fadiga, distúrbios do sono e alterações cutâneas, número de *tender points*, cervicalgia, lombalgia e cefaléia) (9). No entanto, os atuais critérios do ACR (1990) para FM não estavam estabelecidos.

Outro estudo de Wolfe comparou pacientes com AR isolada e associada à FM. A prevalência de FM neste grupo de pacientes com AR foi de 13,6%, em sua grande maioria, mulheres (97,4%) e não casadas. O grupo que tinha FM concomitante à AR tinha mais dor, ansiedade, depressão, incapacidade e fadiga. Entretanto, não houve diferença na severidade da AR entre os 2 grupos. Porém, mesmo que o conceito de FM seja o mesmo, este trabalho foi realizado em 1984 e os critérios do ACR para classificação da doença ainda não estavam publicados (12).

Em 1994, Urrows *et al* conduziram um estudo que avaliou a relação dos *tender points* da FM com manifestações de AR. Somente 7% dos pacientes preencheram os critérios de classificação de FM. Foi encontrada uma relação de *tender points* positivos com estresse emocional, mesmo excluindo os pacientes com diagnóstico de FM. Dor articular não apresentou a mesma relação, sugerindo que o estresse e sintomas dolorosos, em pacientes com AR, podem ser influenciados pela presença de FM. Já,

em 1994, acreditava-se que os pacientes com AR e FM concomitante corriam o risco de serem tratados excessivamente (70).

Um artigo de revisão de Wolfe *et al* de 1997 sugere que os médicos devem estar atentos às alterações de dor, gravidade geral, força de preensão e artralgia causadas por desordens não-inflamatórias em pacientes com AR. Embora estes parâmetros possam ser, diretamente, influenciados pela atividade inflamatória, são medidas que podem ser afetadas por estados dolorosos associados, como FM. Na presença de edema articular, a contagem de articulações dolorosas é a medida mais simples e confiável de inflamação provocada pela AR. Na ausência de edema ou na presença de apenas poucas articulações edemaciadas, a contagem de juntas dolorosas pode não ser uma medida adequada, já que pode representar uma resposta 'fibromiálgica'. As medidas de VSG ou proteína C reativa podem ser úteis nestes casos, indicando se há processo inflamatório subjacente (74)

Um estudo de 2002 comparou pacientes com AR e pacientes com AR e FM associada. Dos pacientes com AR, 14,8%, preenchiam critérios para FM e não houve diferença em idade ou duração da doença entre os 2 grupos. No grupo com AR associada à FM, houve maior percentagem de mulheres ($p = 0,03$) e houve índices HAQ significativamente mais altos ($p = 0,002$). Entre os 2 grupos, não houve diferença estatística na prevalência de manifestações extra-articulares (serosite, pneumonite, síndrome de Sjögren), positividade para fator reumatóide e presença de nódulos reumatóides. Entretanto, o grupo de pacientes com AR e FM tinha recebido mais DMARDs ao longo do tempo ($p = 0,04$) (8).

A FM, freqüentemente, acompanha a AR e o resultado é a piora das medidas de atividade de doença e de capacidade funcional (8, 12). A dor e a fadiga da FM também parecem influenciar os instrumentos de avaliação de atividade de doença em outras doenças reumáticas, como espondilite anquilosante (75) e lúpus eritematoso sistêmico (76).

Há poucos estudos avaliando a prevalência de FM em pacientes com AR. Wolfe *et al* realizaram um estudo com milhares de pacientes com AR retirados de um banco de dados nacional nos Estados Unidos (7). O estudo avaliou pacientes com doenças reumáticas diversas a cada 6 meses com diversos instrumentos de avaliação. O diagnóstico de FM foi feito através dos critérios sugeridos por Wolfe *et al*, num trabalho de 2003, que consiste no registro de uma Escala de Dor Regional (Regional Pain Scale – RPS) e na EAV (0-10) de fadiga (77). Foram considerados fibromiálgicos os pacientes que tivessem uma EAV ≥ 6 associada a um RPS ≥ 8 (de 19 áreas dolorosas não-articulares). Dos 11866 pacientes com AR do estudo, 17,5% preencheram critérios para FM. Das características epidemiológicas e demográficas, a maior e mais significativa diferença ocorreu na renda familiar total, que se mostrou estatisticamente menor nos pacientes com AR e FM associada. Ainda, no grupo com FM, a idade era 1,9 anos menor e a duração da AR era 0,7 anos maior. O grau de escolaridade também foi menor no grupo com FM, que também teve maiores custos médicos diretos com medicamentos, hospitalizações e consultas ambulatoriais. Outro dado interessante nos pacientes com FM associada à AR foi a incapacidade laborativa, em todas as idades, que foi maior (OR 3,3; IC95%), bem como o recebimento de benefício financeiro por incapacidade foi mais prevalente (OR4,3; IC 95%). Ao se analisar as medidas de gravidade clínica, o grupo com FM teve piores resultados no escores de gravidade global da doença e dor, HAQ, SF-36. Também houve outras diferenças importantes: pacientes com FM associada usaram 25% mais glicocorticóide, tiveram aumento discreto no uso de biológicos e antiinflamatórios inibidores seletivos da COX2 e o dobro do uso de analgésicos e opióides. Estes pacientes com patologias sobrepostas tinham maior desvantagem sócio-econômica (menor nível educacional, maiores índices de divórcio, menor renda doméstica e maiores taxas de pobreza). Além disso, estes pacientes tinham mais dor, mais ansiedade, mais fadiga e maior incapacidade para o trabalho do que os pacientes com AR sem FM (7).

3. JUSTIFICATIVA

Em pacientes acometidos por dor crônica, vários fatores influenciam a percepção da intensidade dos sintomas e do curso da doença (6).

Pacientes com síndromes dolorosas crônicas, mas com baixa atividade da AR, podem ser classificados erroneamente como tendo alta atividade de doença devido aos altos escores de dor (articulações dolorosas e EAV), podendo causar impacto na avaliação da capacidade funcional, da qualidade de vida e da atividade inflamatória (78).

A presença de FM piora a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes com AR. Ainda não há estudos publicados com registros em população brasileira.

Ainda não é conhecido o quanto a FM contribui para a piora de um dos principais escores de atividade de doença em AR, o DAS28.

Este estudo foi planejado com a finalidade de avaliar a associação da FM com os resultados dos principais instrumentos de avaliação de doença em AR. A possível influência da FM afetaria os valores destes escores nos pacientes com as doenças associadas, induzindo a uma interpretação equivocada do estado geral do paciente, tanto na prática clínica quanto em nível de pesquisa.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar a associação da presença de fibromialgia com os valores dos escores dos instrumentos de avaliação de atividade de doença (DAS28), de capacidade funcional (HAQ) e de qualidade de vida (SF-36) em uma amostra de pacientes com artrite reumatóide.

4.2. Objetivos específicos

Verificar e quantificar a associação de FM com os resultados do escore de atividade de doença DAS28 em uma amostra de pacientes portadores de AR.

Comprovar a associação da piora dos escores HAQ e SF-36 nos pacientes com AR e FM concomitante, quando comparados a pacientes apenas com AR.

Comparar fatores demográficos, clínicos e terapêuticos entre paciente com AR isolada e com FM associada.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Haun MV, M.B. Ferraz, Pollak D.F. Validação dos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (1990) para a classificação da fibromialgia, em uma população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1999 Jul/Ago;39(4):221-30.
2. Hawley DJ, Wolfe F. Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. *J Rheumatol.* 1991 Oct;18(10):1552-7.
3. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol.* 1995 Feb;22(2):270-4.
4. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1571-9.
5. Viitanen JV, Kautiainen H, Isomaki H. Pain intensity in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):131-5.
6. Gustafsson M, Gaston-Johansson F. Pain intensity and health locus of control: a comparison of patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns.* 1996 Nov;29(2):179-88.
7. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004 Apr;31(4):695-700.
8. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erasquin C, Rua-Figueroa I, Rodriguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jul;61(7):660-1.
9. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol.* 1983 Dec;10(6):965-8.
10. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S14-8.
11. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S93-9.

12. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1984 Dec;11(6):814-8.
13. Gardiner PV, Bell AL, Taggart AJ, Wright G, Kee F, Smyth A, et al. A potential pitfall in the use of the Disease Activity Score (DAS28) as the main response criterion in treatment guidelines for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):506-7.
14. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1504-7.
15. Harth M, Pope J. The measure of our measures. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Dec;43(12):1465-7.
16. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S77-84.
17. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72.
18. Bennett RM. Fibromyalgia: the commonest cause of widespread pain. *Compr Ther*. 1995 Jun;21(6):269-75.
19. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):169-76.
20. Cavalcante AB, J.F. Sauer, S.D. Chalot, A. Assumpção, L.V. Lage, L.A.Matsutani, A.P. Marques. A prevalência de fibromialgia: uma revisão de literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2006 Jan/Fev;46(1):40-8.
21. Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bulow PM, Danneskiold-Samsøe B, Kamper-Jørgensen F. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study. *Scand J Rheumatol*. 1993;22(5):233-7.
22. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):19-28.
23. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999 Jul;26(7):1570-6.

24. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60(11):1040-5.
25. Cardiel MH, Rojas-Serrano J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Sep-Oct;20(5):617-24.
26. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004 Mar;31(3):594-7.
27. Haq SA, Darmawan J, Islam MN, Uddin MZ, Das BB, Rahman F, et al. Prevalence of rheumatic diseases and associated outcomes in rural and urban communities in Bangladesh: a COPCORD study. *J Rheumatol.* 2005 Feb;32(2):348-53.
28. Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Physician.* 2007 Jul 15;76(2):247-54.
29. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr;67(4):536-41.
30. Kievit W, Welsing PM, Adang EM, Eijsbouts AM, Krabbe PF, van Riel PL. Comment on the use of self-reporting instruments to assess patients with rheumatoid arthritis: the longitudinal association between the DAS28 and the VAS general health. *Arthritis Rheum.* 2006 Oct 15;55(5):745-50.
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 Mar;31(3):315-24.
32. Ofluoglu D, Berker N, Guven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2005 Sep;24(5):490-2.
33. Marques Neto JF G, H.T. et al. Estudo multicêntrico da prevalência da Artrite Reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33:169-73.

34. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VP, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2625-36.
35. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo IM, et al. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):151-9.
36. Haroon N, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. *Mod Rheumatol*. 2007;17(4):290-5.
37. Martinez JE, Barauna Filho IS, Kubokawa K, Pedreira IS, Machado LA, Cevasco G. Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia, through the medical outcome survey 36 item short-form study. *Disabil Rehabil*. 2001 Jan 20;23(2):64-8.
38. Rupp I, Boshuizen HC, Dinant HJ, Jacobi CE, van den Bos GA. Disability and health-related quality of life among patients with rheumatoid arthritis: association with radiographic joint damage, disease activity, pain, and depressive symptoms. *Scand J Rheumatol*. 2006 May-Jun;35(3):175-81.
39. Nicolau G, Yogui MM, Vallochi TL, Gianini RJ, Laurindo IM, Novaes GS. Sources of discrepancy in patient and physician global assessments of rheumatoid arthritis disease activity. *J Rheumatol*. 2004 Jul;31(7):1293-6.
40. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S1-9.
41. Fransen J, Uebelhart D, Stucki G, Langenegger T, Seitz M, Michel BA. The ICDH-2 as a framework for the assessment of functioning and disability in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Mar;61(3):225-31.
42. Zatarain E, Strand V. Monitoring disease activity of rheumatoid arthritis in clinical practice: contributions from clinical trials. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Nov;2(11):611-8.
43. Strand V, Cohen S, Crawford B, Smolen JS, Scott DL. Patient-reported outcomes better discriminate active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 May;43(5):640-7.

44. Vrijhoef HJ, Diederiks JP, Spreeuwenberg C, Van der Linden S. Applying low disease activity criteria using the DAS28 to assess stability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):419-22.
45. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan;38(1):44-8.
46. Sokka T, Pincus T. Quantitative joint assessment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S58-62.
47. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Oct;43(10):1252-5.
48. Den Broeder AA, Creemers MC, van Gestel AM, van Riel PL. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-alpha. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jun;41(6):638-42.
49. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):375-82.
50. Pocock JM, Vasconcelos JC, Ostor AJ. Assessment of anti-TNF-alpha efficacy in rheumatoid arthritis: is 3 months sufficient? *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul;47(7):1073-6.
51. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1096-103.
52. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PL, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):177-81.

53. Drossaers-Bakker KW, de Buck M, van Zeben D, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Long-term course and outcome of functional capacity in rheumatoid arthritis: the effect of disease activity and radiologic damage over time. *Arthritis Rheum.* 1999 Sep;42(9):1854-60.
54. Welsing PM, Landewe RB, van Riel PL, Boers M, van Gestel AM, van der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal analysis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2082-93.
55. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease activity score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol.* 2007 Dec;34(12):2382-7.
56. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980 Feb;23(2):137-45.
57. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S43-52.
58. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003 Jan;30(1):167-78.
59. 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 Jun;17(6):813-7.
60. Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Sep;44(9):1169-75.
61. Strand CV, Russell AS. WHO/ILAR Taskforce on quality of life. *J Rheumatol.* 1997 Aug;24(8):1630-3.
62. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(1):20-8.
63. Birtane M, Uzunca K, Tastekin N, Tuna H. The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clin Rheumatol.* 2007 May;26(5):679-84.

64. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, 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 Mai/Jun;39(3):143-50.
65. Martinez JE, I.S.Barauna, K.M. Kubokawa, G. Cevalco, I.S. Pedreira, L.A.M. Machado Avaliação da qualidade de vida de pacientes com fibromialgia através do "Medical Outcome Survey 36 Short-form Study". Rev Bras Reumatol. 1999 Nov / Dez;38(6):312-16.
66. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.
67. Ruta DA, Hurst NP, Kind P, Hunter M, Stubbings A. Measuring health status in British patients with rheumatoid arthritis: reliability, validity and responsiveness of the short form 36-item health survey (SF-36). Br J Rheumatol. 1998 Apr;37(4):425-36.
68. Tander B, Cengiz K, Alayli G, Ilhanli I, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2008 Jul;28(9):859-65.
69. Walker JG, Littlejohn GO. Measuring quality of life in rheumatic conditions. Clin Rheumatol. 2007 May;26(5):671-3.
70. Urrows S, Affleck G, Tennen H, Higgins P. Unique clinical and psychological correlates of fibromyalgia tender points and joint tenderness in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994 Oct;37(10):1513-20.
71. Russell IJ, Fletcher M, Tsui M, Michalek. Comparisons of rheumatoid arthritis and fibrositis/fibromyalgia syndrome using functional outcome measures. Arthritis Rheum. 1989;32(4 Suppl):S46.
72. Magro C, Guidollin F, Silva MB, Skare TL. Estudo comparativo de qualidade de vida entre portadores de fibromialgia e artrite reumatóide. Rev Soc Bra Clín Med. 2004;2(2):33-7.
73. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. J Rheumatol. 1993 Mar;20(3):475-9.
74. Wolfe F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease activity and disease severity in the clinic. Am J Med. 1997 Dec 29;103(6A):12S-8S.

75. Heikkila S, Ronni S, Kautiainen HJ, Kauppi MJ. Functional impairment in spondyloarthropathy and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1415-9.
76. Morand EF, Miller MH, Whittingham S, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1994 Jun;3(3):187-91.
77. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol.* 2003 Feb;30(2):369-78.
78. Wells GA, Boers M, Shea B, Brooks PM, Simon LS, Strand CV, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol.* 2005 Oct;32(10):2016-24.

6. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS

**ASSOCIATION OF CONCOMITANT FIBROMYALGIA WITH WORSE
DAS28, HAQ AND SF-36 SCORES IN PATIENTS WITH RHEUMATOID
ARTHRITIS**

**Aline Ranzolin¹, MD; João Carlos Tavares Brenol¹, MD, PhD; Markus
Bredemeier¹, MD, PhD; Jairo Guarienti¹, Medical Student; Marcele Rizzatti¹,
Medical Student; Daniel Feldman², MD, PhD; Ricardo Machado Xavier¹, MD,
PhD.**

¹Division of Rheumatology of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Division of Rheumatology of the Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP,
Brazil.

Supported in part by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Address reprint requests to Dr. Aline Ranzolin, Serviço de Reumatologia, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 645, Porto Alegre, RS,
90035-003, Brazil. E-mail: aliranzolin@hotmail.com

Address correspondence to Ricardo M. Xavier, Serviço de Reumatologia, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350 sala 645, Porto Alegre, RS,
90035-003, Brazil.

Telephone number: 55 51 21018340. Fax number: 55 51 33313834

E-mail address: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

Word count: 2617

ABSTRACT

Objective. To study the association of the presence of fibromyalgia (FM) with the *Disease Activity Score (DAS28)*, *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* and *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36)* in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Two hundred seventy outpatients with RA were enrolled in a prospective cross-sectional study. Patients underwent clinical evaluation, application of HAQ and SF-36 questionnaires. Disease activity was evaluated using the DAS28 score, and FM diagnosis was performed according to *American College of Rheumatology (ACR)* criteria.

Results. The overall prevalence of FM was 13.4%. This group of patients had a higher prevalence of female sex, older mean age, higher functional class and longer morning stiffness than RA only patients. DAS28 scores were significantly higher in patients with RA plus FM (5.36 ± 0.99) than in RA only (4.03 ± 1.39 ; $p < 0.001$). In a multivariable linear regression analysis, FM was an important predictor of the DAS28 score, even after adjusting for the erythrocyte sedimentation rate, number of swollen joints, functional class, number of disease modifying antirheumatic drugs currently in use, current use of steroids and articular erosions. HAQ and SF-36 scores were worse in patients with RA and associated FM than in RA only patients.

Conclusion. FM is related to worse scores of DAS28, HAQ and SF-36 in RA patients. The presence of FM may have major implications in the interpretation of the DAS28 score, since it is related to higher scores independently of objective evidence of RA activity.

Fibromyalgia (FM) has a significant impact on health status, functional capacity and quality of life (1-5). In patients with rheumatoid arthritis (RA), concomitant FM has been reported in 14 to 17% of cases (6, 7) and may represent an additional factor worsening pain and physical, social and emotional limitations in these patients.

Several instruments are used to evaluate the outcomes in RA. Among them, the *Disease Activity Score* (DAS28), for disease activity, the *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) for functional status and the *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey* (SF-36) for quality of life are most commonly used (8, 9). There is evidence showing that the presence of FM is associated with a significant increase of the HAQ score in RA patients (7, 10). A study showed that FM patients have DAS28 scores similar to RA patients (11), which is an interesting finding, since this instrument was created exclusively for the evaluation of RA (11, 12). Wolfe et al showed lower SF-36 scores in patients with RA and FM, when compared to patients with RA only (6). We are not aware of studies evaluating the association of FM with the DAS28 score in patients with RA.

The aim of the present study is to analyze the association of FM with the DAS28 score and to further study the association of FM with worse HAQ and SF-36 scores in patients with RA.

PATIENTS AND METHODS

Patients. A prospective cross-sectional study was conducted between March 2006 and June 2007. A total of 270 consecutive RA patients attending the outpatient clinic of the Rheumatology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) were evaluated. To be included in the study, the patients had to fulfill at least 4 of the 7 classification criteria of the *American College of Rheumatology* (ACR) for the diagnosis

of RA (13). Exclusion criteria were refusal to sign the written informed consent, missing results for erythrocyte sedimentation rate (ESR) at the evaluation visit, clinical or laboratory evidence of infection, and overlapping with other connective tissues diseases (except for secondary Sjögren's syndrome). However, patients initially excluded from the study (due to missing lab results or active infection) could be included in another visit if no exclusion criteria were present at that time.

Clinical and laboratory evaluations. The patients were evaluated in four sequential stages which occurred during a single visit.

First, the SF-36 questionnaire validated for Portuguese (Brazil) (14) was applied. In a second stage, the same interviewer carried out the specific procedures of the study protocol. Demographic, clinical and therapeutic aspects of the patients were recorded by interview and chart review. The presence of erosive joint disease was defined according to the evaluation of X-rays of hands and feet performed by an experienced radiologist or rheumatologist. Simple questions (yes or no answers) about symptoms commonly associated with FM were asked: daytime fatigue (*"Do you feel tired during the day, even without physical effort?"*), dry mouth (*"Do you have the feeling that your mouth is dry?"*), dry eyes (*"Do you have the feeling your eyes are dry or that you have sand in them?"*), paresthesias (*"Do you usually feel tingling, burning, have pins and needles or body numbness"?*), headache (*"Do you usually have headache?"*), mood alterations (*"Do you have symptoms of depression or feel anxious, nervous, worried or irritated?"*) and non-refreshing sleep (*"Do you wake up tired?"*). After that, the evaluation of the presence of diffuse pain according to ACR criteria (15) was made.

In a third stage, the patients completed the HAQ questionnaire validated for application to Brazilians patients (16). Then a trained doctor, blinded for SF-36, study

protocol and HAQ data, counted the tender and swollen joints to calculate DAS28 and recorded his clinical impression of disease activity using a Visual Analog Scale (VAS).

In the final step of evaluation, patients were examined for the presence of pain in 18 fibromyalgia *tender points*, as recommended by the ACR criteria (15). This exam was performed by a single examiner (AR), who was blinded for the results of all other previous tests. FM was diagnosed according to the fulfillment of ACR criteria (15).

ESR was measured in the first hour by the Westergren method using samples collected within 10 days of the evaluation visit. Serum rheumatoid factor was measured by nephelometry, where a value ≥ 40 IU/mL was considered positive.

This study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA and all patients signed a written informed consent before entering the study.

Calculation of sample size. Estimating an FM prevalence of about 17% in RA (6) and an average DAS28 score of 4.23 ± 1.5 in patients with RA without FM (11), with a difference of 20% between RA and FM patients being considered clinically significant, a sample of 250 patients would have an 89.1% power to detect a significant statistical difference ($p \leq 0.05$) in DAS28 between the groups.

Statistical analysis. The data were analyzed using EPI-INFO version 6 (17) and SPSS for Windows version 11.0 (18). The association between categorical variables was tested using Pearson chi-square, Yates corrected chi-square or Fisher's exact test. Quantitative variables were tested graphically and statistically (with the Kolmogorov-Smirnov goodness-of-fit test) for normality of distribution. Variables with a normal distribution were presented as mean and standard deviation (SD), and the between-group comparisons were performed using the Student's t test. Non-normal quantitative variables were presented as median plus (25th, 75th) percentiles and the between-group

comparisons were performed using the Mann-Whitney test. Values of $p \leq 0.05$ were considered statistically significant (all presented p values are two-tailed).

A multivariable linear regression model was built to evaluate the influence of the presence of FM on the DAS28 score, adjusting for the presence of confounding variables. The selection of independent variables to the model was based on the capacity of the variable to objectively represent disease activity and/or severity (no automatic method of variable selection was used). Confounding variables that were considered to be significantly influenced by the patients' perception (and therefore directly related to FM itself) were not included. The assumptions of the regression model were assessed by the Kolmogorov-Smirnov test for normality of residuals, White's test for heteroscedasticity, the evaluation of variance inflation factors (VIF) for detection of collinearity, and tests for nonlinear associations with the aid of the Gretl software (19). Residual analysis was performed to detect Y-dimension outliers, which were defined as cases with studentized deleted residuals with absolute values greater than 3.0. The presence of X-dimension outliers was evaluated analyzing the weighted leverage values (a value $> 2p/n$ was considered high, where n is the number of cases and p is the number of parameters being estimated). Highly influential cases were identified as those with Cook's distances $> 4/(n - k - 1)$ (where k is the number of independent variables). The logarithmic transformation of independent variables was tried before exclusion of the case when an extreme outlier was detected. Partial regression coefficients and 95% confidence intervals were estimated for the independent variables included in the model.

RESULTS

Among 270 patients with RA, 32 (13.4%) fulfilled criteria for the diagnosis of FM (RA-FM group). The demographic and clinical characteristics of patients with and

without FM are compared in table 1. The mean age was higher and women were more prevalent in the RA-FM group. There was no statistically significant difference between the 2 groups concerning marital status or educational level. Patients with RA-FM had higher functional classes and longer morning stiffness than RA patients, and tended to use prednisone more frequently.

Table 2 compares the prevalence of the most common clinical symptoms of FM between the groups. All symptoms were more frequent in RA-FM patients. The prevalence of diffuse pain was very low (around 2%) in RA patients without FM.

The DAS28 was 1.33 (95% CI: 0.82 to 1.83) higher in RA patients with associated FM when compared to isolated FM patients (table 3). The difference was related to the subjective components of the DAS28 (tender joints and VAS for disease status), while there was no significant difference in the ESR and swollen joint count. High activity disease was more prevalent in the RA-FM group. This group also had a very small prevalence of low activity disease and did not have any patient in remission. The median of the HAQ, patients' VAS of pain and physician's VAS were also higher in the RA-FM group.

In table 4, values for the SF-36 scales are demonstrated. There was a significantly worse quality of life in the RA-FM group in all aspects, except emotional role, where there was no difference between patients with or without FM.

A model of multivariable linear regression with the DAS28 score as the dependent variable is shown in table 5. In this model, it can be seen that FM can be considered as an independent predictor of the DAS28 associated with a mean adjusted increase of 0.885 point (95% CI: 0.551 to 1.219) in the DAS28 score. The inclusion of the variables sex and age in the model produced virtually no change in the overall coefficient of determination and partial regression coefficients. When 24 cases

identified as outliers or highly influential cases were removed from this model, the multiple coefficient of determination (R^2) increased to 0.72 (adjusted $R^2 = 0.71$) and the partial regression coefficient of the FM increased to 0.987 (95% CI: 0.669 to 1.305).

DISCUSSION

In the present study, we analyzed the association of the coexistence of fibromyalgia with the scores of important instruments of evaluation of rheumatoid arthritis patients. Our results have shown that FM has a significant negative influence on DAS28, HAQ and SF-36 scores in RA patients. Although DAS28 is one of the main instruments of evaluation of RA activity in clinical trials, we found no previous studies evaluating the association of FM with the results of this scale.

In our sample, 13.4% of patients met the ACR classification criteria for RA and FM simultaneously, which is similar to the previously reported prevalence (6, 7). Differently from published data, our concomitant FM patients had a higher mean age than those without FM. However, as expected based on FM epidemiology, the RA-FM had a greater prevalence of women (6, 7, 10).

Confirming the results of a previous study (7), we observed an association between FM and a higher degree of functional limitation. RA-FM patients had a median HAQ scores of 2.0 compared with 1.12 of patients with isolated RA; this difference seems relevant since a variation of 0.22 is considered clinically important (22). FM per se has been described to cause a reduction of the functional capacity similar to that of RA patients (1, 2, 23). Interestingly FM, which usually is not associated with prolonged morning stiffness, was related to a longer duration of this symptom in RA patients. Possibly, pain, fatigue and sleep disturbance, present in FM, can prolong RA typical

morning stiffness sensation in patients with both conditions. Wolfe et al demonstrated similar outcomes related to morning stiffness in RA patients (10).

Patients with FM and RA had a mean DAS28 score 1.33 (95% CI, 0.82-1.83) higher than those without it. Analyzing the DAS28 components individually, the objective components (swollen joints and ESR) were not significantly different between the groups. There were also no significant differences in disease duration, number disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) used, and rheumatoid factor positivity between the groups. Articular erosions tended to be more frequent in non-FM patients. However, the ESR was slightly higher and the number of swollen joints tended to be greater in FM patients. This may indicate the FM-RA patients have actually a more active disease than RA only patients, but we were not able to (statistically) detect such difference possibly due to the size of our sample. Patients with FM also had higher functional class and tended to use prednisone more frequently.

Differently from the objective components, the subjective ones of the DAS28 score (number of tender joints and patient's VAS) showed a great disproportion between the study groups. The small difference in objective components and large disproportion in the subjective ones suggests that the coexistence of FM is related to an increase in the DAS28 score more than would be explained by the activity of the disease. Therefore, when FM is present, it is probable that the DAS28 does not reflect exclusively the inflammatory activity of RA. This conclusion was corroborated by the results of multiple linear regression model, which observed an association of FM with higher DAS28 score independently of several variables that reflect activity and severity (including the ESR, number of swollen joints, functional status, and prednisone dose) of the disease. This association was maintained at a clinically and statistically significant level (partial regression coefficient 0.668, 95% CI 0.407-0.907; $p < 0.001$) even when

the variables physician's VAS of disease activity and duration of morning stiffness were simultaneously added to the model presented in table 5.

In the model of multiple linear regression FM was related to a mean increase of approximately 1.0 point in the DAS28 score when outliers and highly influential cases were excluded. This increase in DAS28 score may have an important impact on the classification of the patients. For example, in our study, in the RA-FM group, initially 19 (59.4%) patients had DAS28 indicative of high activity disease ($DAS28 > 5.1$), while in RA only patients this index was 21.8%. Excluding the estimated influence of FM (1.0 point), more than a half of these patients (11/19) would have been reclassified as presenting moderate activity disease ($3.2 < DAS28 \leq 5.1$). Another patient, initially included in the low activity disease group ($DAS28 \leq 3.2$), would have achieved remission criteria for RA ($DAS28 < 2.6$) (9).

The DAS28 score is considered essential to evaluate therapeutic response in clinical trials and routine clinical care (20), and is also a strong predictor of physical capacity and radiological progression (21). Therefore, the possibility that FM affects the interpretation of this score may have important implications. In routine clinical practice, misclassification of disease activity may lead to unnecessary change in the therapy of RA. In clinical trials, it may affect the selection of patients, since a high DAS28 score is frequently used as one of the inclusion criteria. The interpretation of results may also be affected, considering that FM symptoms are not expected to respond to therapeutics directed to RA.

Interesting results were related to the physician's global assessment of disease activity, which was higher in FM-RA patients. The disproportion between objectives evidences of disease activity and the physician's evaluation possibly suggests that the presence of FM affects not only the patient's perception of his/her illness, but may also

influence the physician's evaluation. Studies using SF-36 and other measures of quality of life have found that FM has a negative impact similar to that of RA (24-27). In the present study, most components of the SF-36 were negatively affected by the presence of FM, except for the impact on psychological aspects in well-being (emotional role), indicating the worse quality of life in this group. These results are similar to those obtained by Wolfe et al (6).

The data from this study demonstrated that the presence of FM is related to higher DAS28 scores, and confirmed the association of FM with worse HAQ and SF-36 scores in RA patients. The increase in the DAS28 score in RA-FM may lead to significant misclassification of disease activity status. A significant contrast between objective evidences of disease activity and the patient's perception of pain may raise the suspicion of coexistence of FM. When evaluating and monitoring RA patients, the presence of associated FM should be considered. In these cases, it seems reasonable to give a more cautious interpretation to the instruments of rheumatoid arthritis evaluation.

REFERENCES

1. Hawley DJ, Wolfe F. Pain, disability, and pain/disability relationships in seven rheumatic disorders: a study of 1,522 patients. *J Rheumatol* 1991;18:1552-7.
2. Martinez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol* 1995;22:270-4.
3. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study. *Arthritis Rheum* 1997;40:1571-9.
4. Viitanen JV, Kautiainen H, Isomaki H. Pain intensity in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:131-5.
5. Gustafsson M, Gaston-Johansson F. Pain intensity and health locus of control: a comparison of patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1996;29:179-88.
6. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:695-700.
7. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erasquin C, Rua-Figueroa I, Rodriguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis* 2002;61:660-1.
8. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 Suppl 39:14-8.
9. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 Suppl 39:93-9.
10. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11:814-8.

11. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1504-7.
12. Harth M, Pope J. The measure of our measures. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1465-7.
13. 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.
14. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, 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;39:143-50.
15. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
16. 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;17:813-7.
17. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. Epi Info, Version 6: A Word Processing, Database, and Statistics Program for Epidemiology on Microcomputers. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention 1994.
18. Norusis MJ. *SPSS 11.0 Guide to Data Analysis*. Upper Saddle River: Prentice Hall 2002.
19. Cottrell A. *Gretl Manual: Gnu Regression, Econometrics and Time-series Library*. Department of Economics, Wake Forest University. <http://gretl.sourceforge.net/manual.pdf> (accessed 18 July 2005). 2004.

20. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23 Suppl 39:1-9.
21. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:26-34.
22. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20:557-60.
23. Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* 1997;59:565-71.
24. Ofluoglu D, Berker N, Guven Z, Canbulat N, Yilmaz IT, Kayhan O. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2005;24:490-2.
25. Birrell FN, Hassell AB, Jones PW, Dawes PT. How does the short form 36 health questionnaire (SF-36) in rheumatoid arthritis (RA) relate to RA outcome measures and SF-36 population values? A cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2000;19:195-9.
26. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol* 1993;20:475-9.
27. Martinez JE, Barauna Filho IS, Kubokawa K, Pedreira IS, Machado LA, Cevasco G. Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia,

through the medical outcome survey 36 item short-form study. *Disabil Rehabil* 2001;23:64-8.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with and without FM.*

<i>Characteristics</i>	<i>RA (n = 238)</i>	<i>RA-FM (n = 32)</i>	<i>p **</i>
Age, years - mean (SD)	55 (12.4)	60.2 (12.8)	0.029
Sex, female	197 (82.8)	31 (96.9)	0.038
Married	124 (52.1)	12 (37.5)	0.173
Educational status			
Illiterate	9 (3.8)	2 (6.3)	0.830
ES (incomplete)	123 (51.7)	18 (56.3)	
ES (complete) / HS / University	106 (44.5)	12 (37.5)	
Functional Class			
I	100 (42.0)	4 (12.5)	0.009
II	86 (36.1)	20 (62.5)	
III	40 (16.8)	6 (18.8)	
IV	12 (5.0)	2 (6.3)	
Duration of RA (diagnosis) §	10.0 (6.0-16.0)	10.0 (6.25-13.75)	0.713
Duration of RA (symptoms) §	14.0 (10.0-21.0)	14.5 (8.25-22.75)	0.998
Number of DMARDs used † §	2.0 (2.0-3.0)	2.5 (2.0-3.0)	0.208
Current use of prednisone	126 (52.9)	23 (71.9)	0.057
Rheumatoid factor, positive	200 (84.0)	26 (81.3)	0.884
Presence of joint erosions	204 (85.7)	23 (71.9)	0.080
Morning stiffness ≥ 60 minutes	76 (31.9)	19 (59.4)	0.004

* Data are presented as number (percentage) of patients, except when indicated

otherwise.

** Pearson chi-square, Yates corrected chi-square, Fisher's exact test, Student's t test or Mann-Whitney test according to the nature and distribution of data.

§ Values are median (percentiles 25,75).

£ Cumulative number of DMARDs used since the diagnosis.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; RA-FM, rheumatoid arthritis-fibromyalgia; SD, standard deviation; ES, elementary school; HS, high school; DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs.

Table 2. Prevalence of common symptoms of FM in the 2 groups. *

<i>Symptoms</i>	<i>RA (n =238)</i>	<i>RA-FM (n = 32)</i>	<i>p **</i>
Headache	91 (38.2)	24 (75.0)	<0.001
Fatigue	113 (47.5)	28 (87.5)	<0.001
Paresthesias	94 (39.5)	25 (78.1)	<0.001
Dry eyes	100 (42.0)	23 (71.9)	0.003
Dry mouth	108 (45.4)	28 (87.5)	<0.001
Sleep disturbance	98 (41.2)	28 (87.5)	<0.001
Mood disturbance	122 (51.3)	24 (75.0)	0.019
Diffuse pain	5 (2.1)	32 (100)	<0.001
Number of tender points – median (percentiles 25, 75)	4 (1-9)	14 (13-16)	<0.001

* Data are presented as number (percentage) of patients, except when indicated otherwise.

** Yates corrected chi-square, Fisher's exact test or Mann-Whitney test according to the nature and distribution of data.

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; RA-FM, rheumatoid arthritis-fibromyalgia.

Table 3. Values of DAS28 (and correlated variables), HAQ, patient pain VAS and physician VAS in RA with and without FM.*

<i>Evaluation measures of RA</i>	<i>RA (n = 238)</i>	<i>RA-FM (n = 32)</i>	<i>p **</i>
DAS28, mean (SD)	4.03 (\pm 1.39)	5.36 (\pm 0.99)	<0.001
ESR	25 (13.75-40.0)	29 (16.0-49.0)	0.343
Swollen joints	2.0 (0.0-5.0)	3.5 (1.0-5.0)	0.119
Tender joints	3.0 (0.0-8.0)	9.5 (4.5-16.0)	<0.001
VAS (disease activity)	32.0 (14.0-53.2)	56.5 (42.5-89.5)	<0.001
Activity of disease [€]			
High (DAS28 > 5.1)	52 (21.8)	19 (59.4)	
Moderate (3.2 < DAS28 \leq 5.1)	111 (46.6)	12 (37.5)	0.001
Low (DAS28 \leq 3.2)	35 (14.7)	1 (3.1)	
Remission (DAS28 < 2.6)	40 (16.8)	0 (0)	
HAQ	1.12 (0.62-2.0)	2.00 (1.37-2.44)	<0.001
VAS (patient pain)	40.0 (16.0-66.0)	76.0 (52.0-87.25)	<0.001
VAS (physician)	23.50 (8.75-52.25)	53.50 (23.50-67.75)	0.001

* Numbers are median and percentiles (25, 75), except when indicated otherwise.

** Student's t test, Fisher's exact test or Mann-Whitney test according to the nature and distribution of data. The statistical tests applied in each case were in accordance with the distribution of the values.

[€] Absolute number (percentage)

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; RA-FM, rheumatoid arthritis-fibromyalgia; ESR, erythrocyte sedimentation rate; VAS, visual analog scale; SD, standard deviation.

Table 4. Values of SF-36 scales in patients with isolated RA and with concomitant FM.*

<i>SF-36 scales</i>	<i>RA (n = 238)</i>	<i>RA-FM (n = 32)</i>	<i>p **</i>
<i>Physical functioning</i>	50 (20.0-75.0)	20 (10.0-45.0)	<0.001
<i>Physical role</i>	25 (0.0-100.0)	0 (0.0-18.75)	0.002
<i>Bodily pain</i>	41 (31.0-61.0)	22 (22.0-32.0)	<0.001
<i>General health</i>	55 (40.0-72.0)	47.5 (26.25-52.0)	<0.001
<i>Vitality</i>	60 (40.0-75.0)	30 (20.0-50.0)	<0.001
<i>Social functioning</i>	75 (50.0-100.0)	50 (25.0-87.5)	0.006
<i>Emotional role</i>	66.7 (0.0-100.0)	66.7 (0.0-100.0)	0.829
<i>Mental health</i>	68 (44.0-84.0)	52 (21.0-71.0)	0.004

* Data are presented as median and percentiles (25, 75).

** Mann-Whitney test

Abbreviations: RA, rheumatoid arthritis; RA-FM, rheumatoid arthritis-fibromyalgia.

Table 5. Multivariable linear regression model having the DAS28 score as dependent variable.

<i>Independent variables</i>	<i>Partial regression coefficients</i>	
	<i>(95%CI) †</i>	<i>p</i>
Fibromyalgia*	0.885 (0.551,1.219)	<0.001
Logarithm of the ESR (log ₁₀ ESR)	1.615 (1.333, 1.896)	< 0.001
Number of swollen joints	0.344 (0.268, 0.421)	< 0.001
(Number of swollen joints) ²	-0.014 (-0.020, -0.008)	< 0.001
Functional class II or higher*	0.398 (0.171, 0.626)	0.001
Number of DMARD	0.062 (-0.084, 0.209)	0.404
Current dose of prednisone (mg)	0.014 (-0.004, 0.032)	0.131
Articular erosions*	-0.088 (-0.376, 0.199)	0.546
Constant†	0.789 (0.283, 1.294)	0.002

$R^2 = 0.64$; adjusted $R^2 = 0.63$; $n=270$. Kolmogorov-Smirnov test of residuals = 0.764, $p = 0.604$. White's test = 54.461, $p = 0.090$. The variable ESR was logarithmically transformed to reduce the influence of outliers and improve the multiple coefficient of determination (R^2). A quadratic term of the number of swollen joints was suggested during the process of model construction by the nonlinearity test. The variance-inflation factors (VIF) of the variables number of swollen joints and its quadratic term were 6.87 and 7.08, respectively. Other variables presented VIF <1.15.

* Variables defined numerically as follows: yes = 1, no = 0.

† Constant is the value of the dependent variable when all independent variables are equal to zero.

Abbreviations: ESR, erythrocyte sedimentation rate; DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs.

7. CONSIDERAÇÕES GERAIS

Tanto a artrite reumatóide quanto a fibromialgia têm impacto importante na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes acometidos. A associação entre as duas doenças pode representar um fator adicional na piora da dor e das limitações físicas, sociais e emocionais quando comparamos a pacientes que tenham apenas AR.

Instrumentos de avaliação de atividade de doença (DAS28), capacidade funcional (HAQ) e qualidade de vida (SF-36) têm tido importante papel na avaliação de pacientes com AR na prática médica e em pesquisa clínica.

Este estudo avaliou a presença FM em pacientes com AR e sua associação com a alteração dos resultados dos principais escores de avaliação de doença, agregando valiosas informações ao conhecimento científico atual.

A presença de FM tem influência negativa significativa nos resultados dos instrumentos DAS28, HAQ e SF-36 em pacientes com AR.

Foram confirmados, em população brasileira, dados da literatura que demonstram piora dos escores de capacidade funcional (HAQ) e de qualidade de vida (SF-36) nos pacientes com FM associada à AR quando comparados a pacientes apenas com AR.

Um dado inédito revelado por este estudo foi a associação de FM com piora dos resultados do escore DAS28 em pacientes com AR. A diferença estatística ocorreu nos componentes subjetivos (articulações dolorosas e escala analógica visual) do DAS28, ressaltando a importância da percepção do paciente na avaliação de sua doença. Quando a FM está presente, o DAS28 não reflete exclusivamente a atividade inflamatória da AR. Mesmo quando controladas as variáveis que refletem atividade e gravidade de doença, através de um modelo de regressão linear múltipla, a presença de FM modificou em quase 1,0 ponto o resultado final do DAS28 dos pacientes com AR.

Considerando que o DAS28 é um importante instrumento de avaliação em AR, tanto nas rotinas dos ambulatórios quanto em grandes estudos randomizados, a presença de FM nestes casos pode levar a uma abordagem equivocada dos pacientes.

Com base nas conclusões deste estudo, maior atenção e cautela devem ser dadas à interpretação dos resultados dos escores de avaliação DAS28, HAQ e SF-36 em pacientes que tenham FM associada ao quadro de AR.

8. ANEXOS

7.1. HAQ

HAQ

Por favor, marque com um X a resposta que melhor descreve sua capacidade habitual

DURANTE A SEMANA PASSADA:

Categorias	Atividade	Sem dificuldade	Pouca dificuldade	Muita dificuldade	Não consegue
1	1. Vestir-se (inclusive abotoar a camisa e amarrar os sapatos)				
	2. Lavar a cabeça e os cabelos				
2	3. Levantar-se de maneira reta de uma cadeira com encosto e sem os braços				
	4. Deitar-se e levantar-se da cama				
3	5. Cortar pedaços de carne				
	6. Levantar até a boca um copo ou xícara cheios				
4	7. Abrir uma caixa de leite comum				
	8. Caminhar em lugares planos				
5	9. Subir 5 degraus de escada				
	10. Lavar e secar o corpo após o banho				
6	11. Tomar banho de banheira ou agachar-se				
	12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário				
7	13. Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos posicionado acima da cabeça				
	14. Curvar-se para pegar roupas no chão				
8	15. Abrir as portas de um carro				
	16. Abrir potes ou vidros que já tenham sido abertos				
8	17. Abrir e fechar torneiras				
	18. Fazer compras ou ir ao banco				
	19. Entrar e sair de um carro				
	20. Fazer tarefas como varrer ou cuidar do jardim				

7.2. SF-36

Nome: _____ Data: ___ / ___ / ___

SF-36

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
- 2 Um pouco melhor
- 3 Quase a mesma
- 4 Um pouco pior
- 5 Muito pior

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

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

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

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

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

6. Durante **as últimas 4 semanas**, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à 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

8. Durante **as últimas 4 semanas**, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo o trabalho, fora de casa e dentro de casa)? (Circule uma)

- 1 De maneira alguma
- 2 Um pouco
- 3 Moderadamente
- 4 Bastante
- 5 Extremamente

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as **últimas 4 semanas**. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação **às últimas 4 semanas**. (Circule um número para cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A. Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C. Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D. Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
E. Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F. Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G. Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H. Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
I. Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

7.3. Protocolo de pesquisa

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO PESQUISA DE FIBROMIALGIA EM ARTRITE REUMATÓIDE

Nome: _____ Idade: _____ DN: ___ / ___ / ___

Reg: _____ Sexo: () F () M Cor: () B () P () mista () outra: _____

Endereço: _____

Telefones contato: _____

Estado civil: () solteiro () casado () c/ companheiro(a) () viúvo () divorciado

Grau de instrução: _____ Ano dx AR: _____

Critérios: 1 2 3 4 5 6 7 Classe funcional: I II III IV FR: _____

Drogas em uso para AR (atual):

Drogas no passado	
AINEs	
Prednisona	> dose diária:
Metotrexato	
Cloroquina	
Sulfassalazina	
Leflunomide	
Ouro	
Azatioprina	
Pulsoterapia CE	
Pulsoterapia CTx	
Ciclosporina	
Biológico	

Rigidez matinal (minutos): _____

Quanto tempo fica com as juntas endurecidas após acordar?

Cefaléia () S () N

Costuma ter dor de cabeça?

Fadiga diurna () S () N

Sente cansaço durante o dia, mesmo sem esforço físico?

Parestesias () S () N

Costuma ter formigamento, queimação, agulhadas ou dormência no corpo?

Xerofthalmia () S () N

Tem sensação de olho seco ou de areia nos olhos?

Xerostomia () S () N

Tem sensação de boca seca?

Sono não reparador () S () N

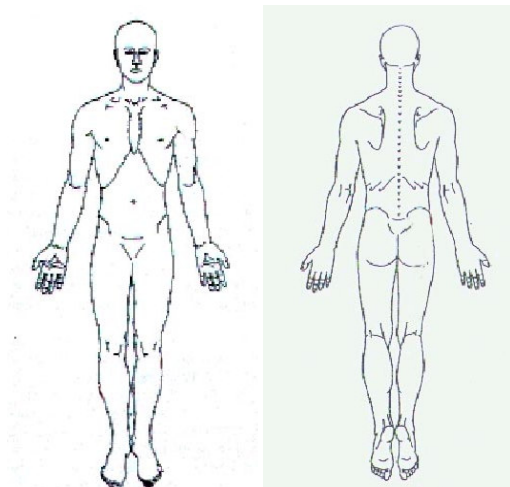
Você acorda cansado (a)?

Alteração de humor () S () N

Tem depressão (sintomas depressivos) ou se sente uma pessoa ansiosa, nervosa, preocupada ou irritada?

Marcar locais do corpo onde teve dor muscular por mais de 3 meses:

Tem dor no corpo sem ser da artrite? Marque os locais onde teve dor ao redor das juntas (e não apenas nelas) e nas costas, que tenha durado mais de 3 meses.



VAS paciente: dor _____ mm

doença _____ mm

VAS médico: _____ mm

DAS28: _____

HAQ: _____

7.4. TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO

O impacto da fibromialgia nas medidas de DAS28, HAQ e SF-36 em pacientes com artrite reumatóide.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

Os portadores de artrite reumatóide podem apresentar, junto com sua doença, um quadro de dores musculares, caracterizando a presença de fibromialgia.

Este estudo está sendo realizado para identificar a fibromialgia em pacientes com artrite reumatóide e mostrar que tipo de influência essa condição tem nos seus sintomas e em sua qualidade de vida.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Ele consta de uma consulta (com entrevista e exame físico), do preenchimento, pelo paciente ou entrevistador treinado, de questionários sobre atividades diárias e a coleta de exame de sangue comum que foi realizada antes da consulta.

O exame de sangue é para detectar um dos valores necessários (VSG) para a determinação do índice de atividade da artrite reumatóide. O uso sangue coletado para quaisquer outras finalidades é vetado.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Avaliar a presença de fibromialgia nos pacientes com artrite reumatóide, permitindo analisar sua influência no quadro clínico

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Comparecer ao hospital em sua consulta de rotina.

Realizar punção venosa para coleta de sangue (coleta simples), podendo causar dor temporária e coleção de sangue na pele (equimose ou hematoma).

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.

A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.

A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento normal dos pacientes no ambulatório, na emergência ou na internação do Hospital de Clínicas.

O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, marque SIM ou NÃO para a questão abaixo:

Autorizo o uso dos dados da entrevista, do exame físico e dos exames complementares para a análise da influência da fibromialgia no quadro clínico de artrite reumatóide. _____ (sim ou não)

Paciente: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis: Prof. Dr. João C. T. Brenol / Aline Ranzolin
Telefone: (051) 2101 8340; FAX: (051) 3331 3834
Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde:
Telefone: (051) 2101 8304