

***AVALIAÇÃO GLOBAL PELO DOENTE COM ARTRITE  
REUMATÓIDE: COMO INTERPRETAR?***

José Pedro Pais Borges Lopes de Sousa<sup>1</sup>

1

Alma mater: Universidade de Coimbra – Faculdade de Medicina;

Endereço: Av. Fernão de Magalhães, 465b, 4ºF-4ºE;

Correio eletrónico: josesousa9195@gmail.com.

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMO.....	5
ABSTRACT .....	8
INTRODUÇÃO .....	10
DOENTES E MÉTODOS .....	13
RESULTADOS .....	17
DISCUSSÃO .....	19
ANEXOS .....	23
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

- RA – Artrite Reumatóide;
- ACR – Colégio Americano de Reumatologia;
- EULAR – Liga Europeia Contra o Reumatismo;
- DAS – *Score* de Atividade da Doença;
- DAS28 – *Score* de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações;
- CDAI – Índice Clínico de Atividade da Doença;
- SDAI – Índice Simplificado de Atividade da Doença;
- PRO – Resultado Reportado pelo Doente;
- PtGA – Avaliação Global pelo Doente;
- PhGA – Avaliação Global pelo Médico;
- CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;
- ClinROs – Resultados Reportados pelos Médicos;
- EuroQoL – Qualidade de Vida Europeia;
- EQ-5D – Questionário de 5 Dimensões da Qualidade de Vida Europeia;
- HAQ – Questionário de Avaliação de Saúde;
- RAID – Impacto da Doença de Artrite Reumatóide;
- SHS – Escala de Felicidade Subjetiva;
- HADS – Escala de Ansiedade e de Depressão Hospitalares;
- VAS – Escala Visual Analógica;
- JC – Contagem de Articulações;
- TJC – Contagem de Articulações Dolorosas;
- SJC – Contagem de Articulações Tumefactas;
- TJC28 – Contagem de 28 Articulações Dolorosas;

- SJC28 – Contagem de 28 Articulações Tumefactas;
- TJC44 – Contagem de 44 Articulações Dolorosas;
- SJC44 – Contagem de 44 Articulações Tumefactas;
- ESR – Velocidade de Sedimentação Eritrocitária;
- CRP – Proteína C-Reativa;
- DAS28-ESR – *Score* de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações e

Velocidade de Sedimentação Eritrocitária;

- DAS28-CRP – *Score* de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações e

Proteína C-Reativa;

- IBM – Máquinas de Negócio Internacional;
- SPSS – Pacote Estatístico para as Ciências Sociais;
- SD – Desvio Padrão;
- $r$  – Coeficiente de Correlação de Pearson;
- B – Coeficiente Não *Standardizado*;
- IC 95% – Intervalo de Confiança a 95%;
- $r^2$  – Coeficiente de Determinação;

## RESUMO

**Objetivo.** Averiguar se, na Artrite Reumatóide (RA), a Avaliação Global pelo Doente (PtGA), um dos Resultados Reportados pelos Doentes (PROs) mais empregues na sua monitorização, é suscetível a fatores não inflamatórios e sobreponível com outros índices de atividade da doença, extraindo-se os seus preditores independentes.

**Doentes e Métodos.** Foram submetidos a este estudo observacional transversal pacientes consecutivos, seguidos no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), com o diagnóstico de RA de acordo com os critérios de classificação de 1987 do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) ou de 2010 do ACR e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR). Os dados foram colhidos mediante a aplicação de um questionário *standardizado* e/ou, secundariamente, de revisão do processo único. As variáveis investigadas foram, para além da PtGA: a idade, o ano de diagnóstico (deduzindo-se a duração da doença), o género, o nível de escolaridade, o Questionário de 5 Dimensões da Qualidade de Vida Europeia (EQ-5D), o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ), os componentes “sono”, “bem-estar físico” e “bem-estar emocional” do Impacto da Doença de RA (RAID), a Escala de Felicidade Subjetiva (SHS), a Escala de Ansiedade e de Depressão Hospitalares (HADS), as Escalas Visuais Analógicas (VASS) de deformação e de limitação da mobilidade articulares (julgadas pelo participante), de dor e de fadiga, determinados Resultados Reportados pelos Médicos (ClinROs), designadamente as Contagens de Articulações Dolorosas e Tumefactas de 28 e de 44 elementos (TJC28/TJC44 e SJC28/SJC44) e a Avaliação Global pelo Médico (PhGA), as comorbilidades de artrose, osteoporose (com ou sem fratura(s) patológica(s)), lombalgia crónica, fibromialgia e depressão e os doseamentos laboratoriais da Velocidade de Sedimentação Eritrocitária (ESR) e da Proteína C-Reactiva (CRP). Foram calculados o *Score* de Atividade da Doença com contagem de 28 articulações (DAS28), utilizando quer a ESR

(DAS28-ESR), quer a CRP (DAS28-CRP), o Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI) e o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI). Quanto ao processamento estatístico, considerou-se  $p < 0.05$  como significativo.

**Resultados.** Foram abrangidos 101 indivíduos, com idade média de  $58.76 \pm 12.42$  anos e  $13.04 \pm 8.63$  de decurso de RA, verificando-se predomínio do sexo feminino (82.2%) e do grau académico de 1º ciclo (46.5%). A entidade comórbida mais prevalente foi a artrose (44.6%), por oposição à fibromialgia, a menos frequente (14.9%). 25.7% dos doentes sofria também de osteoporose (11.9% já com fractura(s) patológica(s)), outros 25.7% de lombalgia crónica e 19.8% de depressão. A análise univariada auferiu diferentes padrões de correlação: inexistente (valor- $p \geq 0.05$ ), para a idade, a duração da patologia, a osteoporose, a fibromialgia, a CRP e o DAS28-ESR; negativa ( $r < 0$ ), para a VAS do EQ-5D e a SHS; fraca ( $0.1 < r \leq 0.3$ ), para as SJC's e a ESR; moderada ( $0.3 < r \leq 0.7$ ), para o HAQ, os componentes “sono”, “bem-estar físico” e “bem-estar emocional” do RAID, a HADS, a VAS de deformação articular, as TJC's, a PhGA, o DAS28-CRP, o CDAI e o SDAI; forte ( $0.7 < r \leq 1$ ), para as VAS's de mobilidade articular, dor e fadiga; de valor  $r$  não especificado mas estatisticamente significativo (valor- $p < 0.05$ ), para o estrato educacional, a artrose, a lombalgia crónica e a depressão. A análise multivariada apurou um modelo preditor independente que, explicando 0.831 da variação da PtGA, incluiu a VAS de dor, a parcela “bem-estar emocional” do RAID e a VAS de mobilidade articular.

**Conclusão.** A PtGA está sujeita a condições extrínsecas à atividade inflamatória objetiva, afigurando-se sobretudo como um marcador de qualidade de vida. Assim, sugere-se que: a) a sua interpretação imponha particular prudência, fazendo-se acompanhar pela pesquisa sistemática de determinantes conflitantes; b) o tratamento atualmente preconizado para a RA possa não ser suficientemente holístico e ambicioso.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatóide; Avaliação Global pelo Doente; Resultados Reportados pelos Doentes; fatores não inflamatórios; índices de atividade da doença; Resultados Reportados pelos Médicos;

## ABSTRACT

**Aim.** To ascertain whether, in Rheumatoid Arthritis (RA), Patient Global Assessment (PtGA), one of the most commonly used Patient-Reported Outcomes (PROs) on the subject of its follow-up, is prone to non-inflammatory factors and overlapping with other disease activity measures, having its independent predictors drawn.

**Patients and methods.** Consecutive patients, followed at Coimbra's University Hospital Center (CHUC), diagnosed with RA according to 1987 American College of Rheumatology (ACR) and 2010 ACR and European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria, submitted to this transversal observational study. Data were collected through the application of a standardized questionnaire and/or, secondarily, unique medical record revision. Beyond PtGA, searched variables included: age, year of diagnosis (for disease duration deduction), gender, educational level, European Quality of Life 5-Dimension Questionnaire (EQ-5D), Health Assessment Questionnaire (HAQ), RA Impact of Disease's (RAID) "sleep", "physical well-being" and "emotional well-being" components, Subjective Happiness Scale (SHS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Visual Analog Scales (VASs) for joint deformation and mobility limitation (judged by the patient), pain and fatigue, certain Clinician-Reported Outcomes (ClinROs), namely Tender and Swollen Joint Counts of 28 and 44 elements (TJC28/TJC44 and SJC28/SJC44) and Physician Global Assessments (PhGA), osteoarthritis, osteoporosis (with or without pathological fracture(s)), chronic lumbar pain, fibromyalgia and depression comorbidities and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) laboratory measurements. The 28-joint count Disease Activity Score (DAS28), using both ESR (DAS28-ESR) and CRP (DAS28-CRP), the Clinical Disease Activity Index (CDAI) and the Simplified Disease Activity Index (SDAI) were calculated.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results.** 101 individuals were assembled, whose average age and RA duration were  $58.76 \pm 12.42$  and  $13.04 \pm 8.63$  years, respectively, exhibiting female (82.2%) and primary school level of education (46.5%) predominance. The most prevalent comorbid entity was osteoarthritis (44.6%), opposing that of fibromyalgia, the least frequent (14.9%). 25.7% of patients also suffered from osteoporosis (11.9% of whom had already experienced pathological fracture(s)), other 25.7% from chronic lumbar pain and 19.8% from depression. The univariate analysis attained different patterns of correlation: inexistent ( $p\text{-value} \geq 0.05$ ), for age, disease duration, osteoporosis, fibromyalgia, CRP and DAS28-CRP; negative ( $r < 0$ ), for EQ-5D's VAS and SHS; weak ( $0.1 < r \leq 0.3$ ), for SJC's and ESR; moderate ( $0.3 < r \leq 0.7$ ), for HAQ, RAID's "sleep", "physical well-being" and "emotional well-being" constituents, HADS, joint deformation VAS, TJC's, PhGA, DAS28-CRP, CDAI and SDAI; strong ( $0.7 < r \leq 1$ ), for joint mobility limitation, pain and fatigue VASs; of non specified  $r$  but, yet, statistically relevant ( $p\text{-value} < 0.05$ ), for educational level, osteoarthritis, chronic lumbar pain and depression. The multivariate analysis accomplished an independent predictor model that accounts for 0.831 of PtGA's variation, including pain VAS, RAID's "emotional well-being" element and joint mobility limitation VAS.

**Conclusion.** PtGA is subjected to objective inflammatory activity-unrelated conditions, appearing mainly as a quality of life measure. It is, therefore, suggested that: a) its interpretation should be careful and escorted by a systematic research of conflicting determinants; b) RA current standard of care might not be sufficiently holistic and ambitious.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis; Patient Global Assessment; Patient-Reported Outcomes; non-inflammatory factors; disease activity measures; Clinician-Reported Outcomes.

## INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (RA) é uma patologia reumática, de predomínio articular, inflamatória e idiopática que afeta entre 0.3 e 1.5% da população mundial, fazendo das mulheres com idades compreendidas entre os 35 e os 50 anos o seu grupo demográfico dominante em termos de incidência<sup>1,2,3,4</sup>. De evolução crónica, tende a assumir um curso flutuante em termos de intensidade<sup>5,6,7,8,9</sup>, pelo que o seu seguimento médico beneficia da estimativa, reiterada, da atividade patente<sup>10,11,12</sup>. Num esforço de abarcar este conceito, numerosos índices foram formulados e, subsequentemente, validados<sup>10,11,12,13,14</sup>, oferecendo aplicação não só na prática clínica corrente<sup>10,11,12,13</sup>, singularmente nas definições de remissão<sup>15,16,17</sup> e de resposta terapêutica<sup>18,19</sup> (possibilitando, inclusivamente, a abordagem *treat-to-target*<sup>20,21,22,23</sup>), mas também em investigação<sup>12,13,20,22,23,24</sup>. Em virtude da natureza multissistémica e multifacetada da doença<sup>25</sup>, nenhum parâmetro logrou, isoladamente, afirmar-se como *gold standard* e representar, de modo holístico, a sua realidade, pelo que se confere primazia a medições compostas<sup>12,26,27,28</sup>. Entre estas, destacam-se os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR)<sup>29,30</sup>, o *Score* de Atividade da Doença (DAS), nomeadamente na sua variante com contagem de 28 articulações (DAS28)<sup>31,32,33</sup>, o Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI)<sup>34,35</sup> e o Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI)<sup>34,35,36</sup>. No que toca às suas parcelas integrantes, todos os referidos instrumentos de mensuração incluem um Resultado Reportado pelo Doente (PRO), classe de informações que vem assumindo, de facto, ao longo dos anos, amplo emprego na enfermidade em causa<sup>37,38,39,40</sup>, acrescentando maior rigor na previsão de efeitos a longo prazo<sup>41,42,43,44</sup>. Concretamente, o PRO em questão é a Avaliação Global pelo Doente (PtGA), cômputo selecionado pelas suas aplicabilidade fácil e responsividade/sensibilidade à mudança<sup>26,45</sup>. Todavia, impõe-lhe realce negativo a ausência de

recomendações internacionais relativas à sua técnica de colheita, sobretudo no que concerne ao seu fraseamento<sup>46,47,48</sup>, potenciando a sua propensão a influência por fatores externos à RA<sup>49,50,51</sup>. Efetivamente, os seus valores diferem (por excesso, usualmente) dos de itens não dependentes do julgamento do paciente e, por isso, mais objetivos, designadamente a Avaliação Global pelo Médico (PhGA)<sup>52,53,54,55,56,57,58</sup> (também ela componente do CDAI e do SDAI), e demonstram correlação pobre com os do DAS28<sup>53,57,59</sup>, o que fundamenta a sua aceção como indicador de qualidade de vida e nem tanto de atividade inflamatória<sup>60,61</sup>. Por este prisma, a sua incorporação nos supracitados métodos instrumentais de monitorização acarreta sérias implicações terapêuticas e prognósticas, das quais o exemplo mais paradigmático será, porventura, a sua preponderância *major* na não inclusão de um doente adequadamente controlado, com farmacoterapia biológica, no estado-alvo<sup>62,63</sup> de remissão<sup>50,64,65</sup>.

Diversos são os elementos exógenos comprovadamente interventivos na PtGA, podendo ser comodamente organizados sob os domínios demográfico, social e nosológico, este último sob a forma de consequências semiológicas apenas indiretamente imputáveis à RA (algumas correspondendo, mesmo, a outros PROs) e de comorbilidades. No que à esfera populacional diz respeito, emergem, como dados intrusivos basilares, o género<sup>66,67</sup> e determinantes étnicos e culturais<sup>68,69,70</sup>. Com inserção na pragmática social, relatam-se a sobrestimativa da PtGA devido a níveis reduzidos de conhecimento sobre a RA e, em geral, de literacia em saúde<sup>55,71</sup>, muito comuns e mais ou menos subordinados ao grau de formação académica<sup>71,72,73</sup>, e a sua mitigação pela participação em grupos de suporte convenientes<sup>74</sup>. Determinados sintomas e complicações, como a fadiga<sup>49,50,51,75,76,77,78</sup>, a dor<sup>49,50,60,75,76</sup> e a incapacidade funcional<sup>44,49,50,76</sup>, porventura não advindos, pelo menos na sua totalidade, da RA, patenteiam, também, forte interdependência com este marcador, posicionando-se no âmago dos resultados esperados pelos pacientes de intervenções farmacológicas<sup>79,80</sup>. Contudo,

enquanto a segunda e a terceira estão já estabelecidas como PROs, mediante a sua integração, pelo ACR, nas medidas de atividade nucleares preliminares<sup>26</sup>, a primeira tem apenas mais recentemente sido apontada como um dado digno de apreciação rotineira, precipitando o desenvolvimento de métodos de avaliação específicos<sup>81,82,83,84</sup>. Quanto às patologias associadas, o seu impacto parece, de igual modo, inegável<sup>55,85,86</sup>. As entidades mórbidas invocadas, com maior frequência, pela literatura, neste contexto, são extraídas dos foros reumático e psiquiátrico. No primeiro, despontam a osteoartrose<sup>56</sup>, a lombalgia crónica<sup>87,88</sup> e a fibromialgia<sup>51,56,89,90,91,92,93</sup>. No segundo, é ao binómio ansiedade-depressão que é atribuído maior interesse<sup>51,54,94,95,96,97</sup>.

Baseando-se numa amostra de utentes portugueses com RA, os objetivos deste trabalho são os de avaliar se um conjunto pré-selecionado de variáveis não inflamatórias evidencia interferência na PtGA e, concomitantemente, se esta manifesta concordância com outras ferramentas de uso comum na aferição da severidade do processo inflamatório subjacente. Almeja-se, ainda, a identificação dos seus preditores independentes.

## DOENTES E MÉTODOS

### *Tipo de estudo:*

Observacional transversal.

### *Doentes:*

Foram abrangidos, mediante aceitação de participação sustentada em consentimento informado, 101 doentes consecutivos com o diagnóstico de RA de acordo com os critérios de classificação de 1987 da ACR<sup>98</sup> ou de 2010 da ACR e da EULAR<sup>99</sup>, seguidos em regime de consulta no Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC). A capacidade para ler e interpretar na Língua Portuguesa foi também considerada preceito de elegibilidade.

### *Variáveis:*

Os dados, de natureza sociodemográfica e clínica, foram obtidos através de um protocolo *standardizado* e/ou, secundariamente, de revisão do processo único, durante os meses de Setembro e Outubro de 2014. No que à primeira modalidade respeita, os pacientes foram convidados a preencher questionários enquanto aguardavam pela sua consulta, previamente agendada. No mesmo dia, o médico assistente foi solicitado a completar outro conjunto de inquirições, neste caso de índole exclusivamente clínica, incluindo-se, neste âmbito, notavelmente, o levantamento de entidades comórbidas.

As informações encerradas na esfera civil colhidas foram o género, a idade e o nível de escolaridade. Adicionalmente, para cada participante, avançou-se para o registo do ano de diagnóstico (permitindo inferir a duração do curso da patologia), de variados PROs, de Resultados Reportados pelos Médicos (ClinROs), de doenças agremiadas e de marcadores

laboratoriais de resposta inflamatória. Os PROs circunscreveram-se à aplicação de, por um lado, itens certificados internacionalmente e validados em Português para a aferição da influência da RA em vários domínios vitais, designadamente o Questionário de 5 Dimensões da Qualidade de Vida Europeia (EuroQoL) (EQ-5D)<sup>100,101,102</sup>, o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ)<sup>103,104,105,106,107</sup>, os componentes “sono”, “bem-estar físico” e “bem-estar emocional” do Impacto da Doença de Artrite Reumatóide (RAID)<sup>108,109,110</sup>, a Escala de Felicidade Subjetiva (SHS)<sup>111</sup> e a Escala de Ansiedade e de Depressão Hospitalares (HADS)<sup>112,113,114,115</sup> e, por outro, de Escalas Visuais Analógicas (VASs). Delimitadas entre 0 e 100 milímetros (mm), estas compreenderam não só a PtGA (“Relativamente à forma como a doença o perturba, como se sentiu na última semana?”, com 0 como “Não perturba” e 100 como “Perturba muito”), mas também outras direcionadas para os graus de deformação (“Relativamente à deformação das articulações causada pela artrite, como considera a sua doença?”, com 0 como “Nada deformante” e 100 como “Muito deformante”) e de limitação da mobilidade articulares (“Relativamente à alteração da mobilidade das articulações causada pela artrite, como considera a sua doença?”, com 0 como “Mobilidade normal em todas as articulações” e 100 como “Todas as articulações imóveis”), para a presença e intensidade de dor (“Relativamente à dor, como se sentiu na última semana?”, com 0 como “Sem dor” e 100 como “Dor intensa”) e para a presença e intensidade de fadiga (“Relativamente à fadiga, como se sentiu na última semana?”, com 0 como “Sem fadiga” e 100 como “Fadiga intensa”). Os ClinROs incidiram sobre o número de articulações afetadas, por dor e tumefação, utilizando contagens de 28 (TJC28 e SJC28) e de 44 (TJC44 e SJC44) unidades<sup>116,117,118</sup>, e na PhGA<sup>83,119</sup> (“Escala Visual Analógica da Atividade Global da Doença”, com 0 como “Inativa” e 100 como “Muito ativa”), VAS que, à semelhança das empregues nos PROs, também encontrou contenção entre 0 e 100mm. As comorbilidades ativamente pesquisadas cingiram-se à artrose, à osteoporose (tendo já, ou não, complicado com fratura(s)

patológica(s)), à lombalgia crónica, à fibromialgia e à depressão. No que toca aos exames complementares analíticos, os valores dos reagentes de fase aguda usuais, isto é, a Velocidade de Sedimentação Eritrocitária (ESR) e a Proteína C-Reativa (CRP), obtidos no último controlo dosimétrico, mereceram inclusão no estudo.

Tendo em conta as informações adquiridas, alguns dos mais recomendados índices compostos de mensuração da atividade inflamatória da doença, nomeadamente o DAS28 (contabilizando quer a ESR (DAS28-ESR), quer a CRP (DAS28-CRP)), o CDAI e o SDAI, foram calculados, tendo-se recorrido, para tal, à plataforma informática “Reuma.pt”.

#### *Análise estatística:*

Foi efetuada na versão 21.0 do *software* IBM (Máquinas de Negócio Internacional) SPSS (Pacote Estatístico para as Ciências Sociais), incluindo, dos intervenientes, os que responderam adequadamente à VAS da PtGA.

As variáveis quantitativas contínuas foram examinadas sob a forma de médias  $\pm$  desvio-padrão, medianas ou intervalos interquartis, enquanto as nominais detiveram representação por proporções. A normalidade das distribuições de dados foi avaliada pelos testes de Shapiro-Wilk ou de Kolmogorov-Smirnov, conforme apropriado.

Procedeu-se a uma análise univariada, na qual a interdependência entre a PtGA e os restantes parâmetros contínuos foi quantificada por intermédio do Coeficiente de Correlação de Pearson ( $r$ ), ao passo que a apreciação da sua sujeição às classes categóricas impôs a utilização do teste paramétrico T de Student, em agregados amostrais normalmente distribuídos, ou, em situação antagónica, dos meios não paramétricos de Kruskal-Wallis ou de Mann-Whitney. As variáveis com significância estatística foram envolvidas num modelo multivariado de regressão linear, com método de *stepwise*.

No que concerne ao  $r$ , a valores de  $]0.1;0.3]$  foi atribuída conexão fraca, com vínculos de moderado a forte para  $]0.3;0.7]$  e  $]0.7;1]$ , respetivamente. Em todos os procedimentos, o nível de significância considerado foi de 0,05 (*two-sided*).

## RESULTADOS

Foram abrangidos 101 indivíduos, com uma média de idades de  $58.76 \pm 12.42$  anos e  $13.04 \pm 8.63$  de decurso médio de RA. A maioria pertenceu ao género feminino (83, 82.2%), enquanto o nível de escolaridade mais frequente foi o de 1º ciclo (47, 46.5%). No que reporta às comorbilidades perscrutadas, a artrose foi a mais prevalente (45, 44.6%), contrapondo-se à fibromialgia, a menos comum (15, 14.9%). A osteoporose esteve presente em 26 doentes (25.7%), sendo que, destes, 12 (11.9%) tinham já sofrido fratura(s) patológica(s), não se fazendo distinção no número destas ocorrências. Foram enumerados também 26 casos (25.7%) de lombalgia crónica e 20 (19.8%) de depressão. A tabela nº 1 inclui, mais pormenorizadamente, as características sociodemográficas e clínicas da amostra obtida.

A correlação entre a PtGA e as restantes variáveis quantitativas contínuas está escalpelizada na tabela nº 2. Com associação forte ( $0.7 < r \leq 1$ ), sobressaíram 3 das 4 demais VASs dos PROs: mobilidade articular, dor e fadiga; com concordância moderada ( $0.3 < r \leq 0.7$ ), emergiram o HAQ, as parcelas “sono”, “bem-estar físico” e “bem-estar emocional” do RAID, a HADS, em ambas as suas formulações (“ansiedade” e “depressão”), a VAS de deformação articular, as TJC<sub>s</sub> (28 e 44), a PhGA e os índices compostos de monitorização DAS28-CRP, CDAI e SDAI; com um grau fraco ( $0.1 < r \leq 0.3$ ), advieram as SJC<sub>s</sub> (28 e 44) e a ESR; em sentido contrário, demonstraram correlação negativa ( $r < 0$ ) a VAS do EQ-5D e a SHS; a idade (valor-p = 0.073), a duração da doença (valor-p = 0.791), a CRP (valor-p = 0.526) e o DAS28-ESR (valor-p = 0.168) não patentearam significância estatística com a PtGA. No que diz respeito à análise entre categorias, mediante emprego do modelo paramétrico T de Student para amostras independentes, verificou-se que o item em questão apresentou *scores* mais elevados nos pacientes com artrose ( $61.27 \pm 27.681$  vs.  $44.57 \pm$

29.751 – valor-p = 0.006), lombalgia crónica ( $63.00 \pm 27.306$  vs.  $48.44 \pm 29.771$  – valor-p = 0.032) e depressão ( $71.10 \pm 23.808$  vs.  $46.83 \pm 28.913$  – valor-p = 0.001), o que já não sucedeu com o de fibromialgia ( $57.73 \pm 25.409$  vs.  $51.00 \pm 30.353$  – valor-p = 0.421). Também a diferenciação em género não revelou, por esta metodologia, diferença realçável ( $53.42 \pm 30.193$ , para o sexo feminino vs.  $45.94 \pm 26.372$ , para o sexo masculino – valor-p = 0.333). Estes resultados encontram-se elencados, com superior minúcia, na tabela nº 3. O teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, aplicado às diferentes classes do estrato educacional, permitiu inferir que este fator assume influência na PtGA (valor-p = 0.028), contrapondo-se, assim, ao de Mann-Whitney, para o qual a concomitância de osteoporose não levou à modificação da avaliação da atividade da RA segundo a perspetiva do doente (valor-p = 0.11).

Da análise multivariada, remanesceram, como preditores independentes da PtGA, as VASs de mobilidade articular (Coeficiente Não *Standardizado* (B) = 0.185, com Intervalo de Confiança a 95% (IC 95%) entre 0.017 e 0.353 e valor-p = 0.031) e de dor (B = 0.726, com IC 95% entre 0.575 e 0.878 e valor-p = 0.000) e o componente “bem-estar emocional” do RAID (B = 2.084, com IC 95% entre 0.777 e 3.390 e valor-p = 0.002). Tomados em conjunto, estes elementos explicaram 0.831 da sua variação (Coeficiente de Determinação ( $r^2$ ) = 0.831), com  $r = 0.911$  e valor-p = 0.000. Estes dados encontram-se mais detalhadamente compilados na tabela nº 4.

## DISCUSSÃO

Numa amostra de doentes reumatóides portugueses maioritariamente constituída por mulheres de meia-idade, com baixa escolaridade e padecendo de outras entidades nosológicas, a PtGA revelou-se dependente de alguns fatores extrínsecos à RA, designadamente o grau de escolaridade e a presença de doenças acrescentes. Destas, sublinhar-se-ia a influência evidenciada pela artrose, pela lombalgia crónica e pela depressão. A PtGA demonstrou maior conformidade com PROs do que com cálculos objetivos. Das escalas de preenchimento pelo participante, destaque para a correlação forte com instrumentos de natureza semelhante: as VASs de mobilidade articular, de dor e de fadiga. Refletindo a sua diminuta conciliação com os ClinROs e com os marcadores analíticos de resposta aguda, aparecem os níveis não mais do que moderados de concordância com os índices compostos de aferição da atividade da RA abraçados, não obstante estando a PtGA neles encerrada. Da análise multivariada, despontaram a VAS de dor, a fração “bem-estar emocional” do RAID e a VAS de mobilidade articular (ou seja, unicamente PROs) como elementos do seu modelo preditor, conjunto, respondendo por 0.831 da variação.

Alguns dos resultados alcançados por esta investigação estão em estreita harmonia com a generalidade dos dados que vêm sendo, progressivamente, compilados na literatura científica. É o caso da minimidade da idade<sup>120</sup> e da preponderância da educação académica<sup>71,72,73</sup>, esta pela quantidade de informação médica ativamente recolhida e pela adoção de comportamentos condicentes com o estrato de literacia em saúde, no condicionamento do julgamento próprio da severidade do processo inflamatório vigente<sup>55,71</sup>. Também a interferência assumida por condições semiológicas e complicações relativamente autónomas no que toca à RA, nomeadamente a dor<sup>49,50,60,75,76</sup>, a fadiga<sup>49,50,51,75,76,77,78</sup> e, num patamar levemente inferior, a incapacidade funcional<sup>44,49,50,76</sup> (abordada pelo HAQ, pelo

componente “bem-estar físico” do RAID e, inversamente, pela VAS do EQ-5D) sai, com este artigo, reforçada. De um modo análogo, à intercessão na PtGA de outras unidades comórbidas, especificando-se a osteoartrose<sup>56</sup>, a lombalgia crónica<sup>87,88</sup> e o constructo ansiedade-depressão<sup>51,54,94,95,96,97</sup> (com a vertente “ansiedade” da HADS representando, neste trabalho, a primeira parcela, ao passo que a segunda reclama, em adição às cifras da patologia em si, as correspondentes ao tema “depressão” do mesmo meio, à porção “bem-estar emocional” do RAID e, com relação negativa, à SHS), é imputada superior probabilidade de ocorrência. O período de evolução da RA e o grosso dos ClinROs levantados viram, igualmente, a convicção que sobre si recai na bibliografia internacional reproduzida, visto não se ter alcançado importância estatística com os determinantes cronológicos<sup>121,122</sup> e se ter estipulado ténue proximidade do item em questão com as JCs (apesar de maior com as TJs do que com as SJs)<sup>60</sup> e com a PhGA<sup>52,53,54,55,56,57,58</sup>. Estas observações cimentam a posição preferencial da PtGA como preditora de qualidade de vida e não de intensidade inflamatória<sup>60,61</sup>. Neste sentido, acresce, ainda, a sua parca consonância com os doseamentos laboratoriais dos reagentes de fase aguda, também ela em sintonia com os relatos de outros autores<sup>123</sup>, e a sua frugal concórdia com o DAS28<sup>53,57,59</sup> (o DAS28-ESR não mostrou, de todo, correlação), embora nem tanto com o CDAI e com o SDAI.

No entanto, certas deduções deste estudo são surpreendentes. Uma delas é a inexistência de associação entre a ferramenta em debate e o domínio demográfico do género, se se levar em linha de conta a profusão de investigadores garantindo a sobrestimativa da PtGA em mulheres<sup>66,67</sup>. A explicação para este fenómeno poderá residir na exiguidade da proporção de homens do agregado participante (18, 17.8%), exagerada quando confrontada com as grandezas epidemiológicas consagradas<sup>1,2,3</sup>, fazendo supor que a população de pacientes com RA não foi fielmente reeditada. Outra inferência digna de menção, porventura ainda mais contraintuitiva, é a de que a fibromialgia não é responsável por um incremento

artificial na PtGA, afirmação que se perfilha em colisão com a quase totalidade dos trabalhos publicados neste âmbito<sup>51,56,89,90,91,92,93</sup>. A justificação que se afigura como mais plausível para esta presumível incoerência será, talvez, e novamente, a não representatividade amostral, sustentada pela circunstância de esta ter sido a doença mais raramente agremiada (15, 14.9%). Esta constatação pode, inclusivamente, levantar a possibilidade de subdiagnóstico clínico. O mesmo resultado, mas atribuído à osteoporose, não merece sobressalto, pois o corpo de evidência é, neste contexto, muito mais rarefeito.

No balanço final do projeto e da sua execução, reconhecem-se pontos fortes mas, concomitantemente, fraquezas. De positivo, salienta-se o facto de este esforço se consubstanciar na primeira tentativa, à escala nacional, de conhecer as origens dos vieses que afrontam a PtGA dos doentes portugueses com RA. Todavia, é-lhe, simultaneamente, atribuída relevância internacional, em virtude de incorporar dimensões verdadeiramente originais no escrutínio relatado, citando-se, a título de exemplo, três temáticas do RAID (compreendendo a distinta categoria do “sono”) e a SHS. Adicionalmente, a contraposição do PRO em questão com as VASs de deformação e de mobilidade articulares, com o CDAI e com o SDAI parecem ser, também, em certa extensão, novidades. Por outro lado, não devem passar despercebidas as limitações identificadas. Em primeira instância, o próprio desenho da investigação, isto é, a sua tipologia observacional transversal, impossibilita a avaliação do entremetimento das variáveis selecionadas na PtGA ao longo do tempo, desperdiçando-se a oportunidade de averiguar se tal interposição é, ou não, oscilante. Em seguida, a soma de participantes abarcados contrasta, por defeito, com a de outros estudos recorrentemente citados. Por fim, e abrangendo-se, agora, o conteúdo, mencionar-se-ia a relativa escassez de informações pesquisadas. Teoricamente, outras condições conjeturais, como a atmosfera e a dinâmica familiares, os traços individuais de personalidade e o protocolo terapêutico adotado, poderão ter prejudicado a especificidade e a reprodutibilidade exata das ilações estabelecidas,

sob a hipótese de se concretizarem, também elas, como elos atuantes na PtGA. Por este prisma, solicita-se o interesse da comunidade científica para a sua mais pormenorizada indagação.

Em suma, na amostra em causa, a PtGA, um dos mais valorizados representantes dos PROs, corroborou suscetibilidade veemente a outros determinantes que não os diretamente advindos da problemática inflamatória objetiva, refletindo uma aceção mais holística do impacto da enfermidade em contenda do que, por exemplo, a da PhGA. Assim, pela sua inclusão nos mais abonados parâmetros de monitorização da intensidade da RA, depreender-se-á a cautela exigível à sua aplicação na definição de estados como os de resposta terapêutica e remissão. Não obstante, a conclusão extraída enforma também a conceção de que a abordagem terapêutica deve ir além do controlo estrito da atividade de base. Em todo o caso, incita-se o rastreio ativo dos fatores intrusivos supracitados, previamente à interpretação deste índice.

## **ANEXOS**

Tabela 1. Variáveis sociodemográficas e clínicas da amostra.

Dados Sociodemográficos	Género (% ♀)		82.2	
	Idade (anos; média ± SD)		58.76 ± 12.42	
	Grau de Escolaridade	Sem Escolaridade (%)		1
		1º Ciclo (%)		46.5
		2º Ciclo (%)		11.9
		3º Ciclo (%)		10.9
		Ensino Secundário (%)		14.9
Ensino Superior (%)		11.9		
Duração da Doença (anos; média ± SD)			13.04 ± 8.63	
PROs	EQ-5D – Escala (média ± SD)		56.00 ± 21.791	
	HAQ (média ± SD)		1.19 ± 0.72	
	SHS (média ± SD)		4.54 ± 1.04	
	RAID	Sono (média ± SD)		4.36 ± 2.88
		Bem-Estar Físico (média ± SD)		5.02 ± 2.18
		Bem-Estar Emocional (média ± SD)		4.77 ± 2.49
	HADS	Depressão (média ± SD)		7.04 ± 3.95
		Ansiedade (média ± SD)		8.60 ± 4.17
	VASs	<b>PtGA</b> (média ± SD)		52.09 ± 29.56
		Deformação Articular (média ± SD)		53.08 ± 29.28
		Mobilidade Articular (média ± SD)		51.71 ± 26.74
		Dor (média ± SD)		48.97 ± 29.38
		Fadiga (média ± SD)		51.60 ± 30.70
ClinROs	PhGA (média ± SD)		14.21 ± 15.75	
	JCs	SJC28 (média ± SD)		1.61 ± 2.39
		SJC44 (média ± SD)		1.78 ± 2.67
		TJC28 (média ± SD)		1.88 ± 3.96
		TJC44 (média ± SD)		2.49 ± 5.55
Reagentes de Fase Aguda		ESR (mm/h; média ± SD)	16.60 ± 16.41	
		CRP (mg/dl; média ± SD)	1.70 ± 5.09	
Índices Compostos		DAS28-ESR (média ± SD)	3.06 ± 1.36	
		DAS28-CRP (média ± SD)	2.88 ± 1.20	
		CDAI (média ± SD)	9.87 ± 7.78	
		SDAI (média ± SD)	10.87 ± 9.24	

Comorbilidades	Artrose (%)	44.6
	Osteoporose (%)	25.7
	Lombalgia Crónica (%)	25.7
	Fibromialgia (%)	14.9
	Depressão (%)	19.8

Tabela 1. PROs – Resultados Reportados pelos Doentes; ClinROs – Resultados Reportados pelos Médicos; ♀ – Género feminino; SD – Desvio-Padrão; EQ-5D – Questionário de 5 Dimensões da Qualidade de Vida Europeia; HAQ – Questionário de Avaliação de Saúde; SHS – Escala de Felicidade Subjetiva; RAID – Impacto da Doença de Artrite Reumatóide; HADS – Escala de Ansiedade e de Depressão Hospitalares; VASs – Escalas Visuais Analógicas; **PtGA** – Avaliação Global pelo Doente; PhGA – Avaliação Global pelo Médico; JCs – Contagens de Articulações; TJC – Contagem de Articulações Dolorosas; SJC – Contagem de Articulações Tumefactas; ESR – Velocidade de Sedimentação Eritrocitária; CRP – Proteína C-Reactiva; DAS28 – Score de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações; CDAI – Índice Clínico de Atividade da Doença; SDAI – Índice Simplificado de Atividade da Doença.

Tabela 2. Análise univariada – Correlação entre a PtGA e as restantes variáveis quantitativas contínuas.

Variáveis Quantitativas Contínuas		<i>r</i>	
Idade		0.179	
Duração da Doença		- 0.027	
PROs	EQ-5D – Escala		- 0.462***
	HAQ		0.568***
	SHS		- 0.304**
	RAID	Sono	0.550***
		Bem-estar físico	0.643***
		Bem-estar emocional	0.568***
	HADS	Depressão	0.466***
		Ansiedade	0.568***
	VASs	Deformação Articular	0.536***
		Mobilidade Articular	0.709***
		Dor	0.875***
		Fadiga	0.763***
ClinROs	PhGA	0.326**	
	JCs	SJC28	0.250*
		SJC44	0.247*
		TJC28	0.381***
		TJC44	0.333**
Reagentes de Fase Aguda	ESR	0.256*	
	CRP	- 0.064	
Índices Compostos	DAS28-ESR	0.138	
	DAS28-CRP	0.455***	
	CDAI	0.686***	
	SDAI	0.647***	

Tabela 2. PtGA – Avaliação Global pelo Doente; EQ-5D – Questionário de 5 Dimensões da Qualidade de Vida Europeia; HAQ – Questionário de Avaliação de Saúde; SHS – Escala de Felicidade Subjetiva; HADS – Escala de Ansiedade e de Depressão Hospitalares; RAID – Impacto da Doença de Artrite Reumatóide; VASs – Escalas Visuais Analógicas; PhGA – Avaliação Global pelo Médico; JCs – Contagens de Articulações; TJC – Contagem de Articulações Dolorosas; SJC – Contagem de Articulações Tumefactas; ESR – Velocidade de Sedimentação Eritrocitária; CRP – Proteína C-Reactiva; DAS28 – Score de Atividade da Doença com Contagem de 28 Articulações; CDAI – Índice Clínico de Atividade da Doença; SDAI – Índice Simplificado de Atividade da Doença; *r* – Coeficiente de Correlação de Pearson; \* – Valor-*p* < 0.05; \*\* – Valor-*p* < 0.01; \*\*\* – Valor-*p* < 0.001.

Tabela 3. Análise univariada – Aplicação do Teste paramétrico T de Student para amostras independentes a categorias com distribuição normal.

			IC 95%		
Categorias com Distribuição Normal		Diferença de Média	Diferença de Erro Padrão	Limite Inferior	Limite Superior
Gênero (M/F)		7.477	7.689	- 7.779	22.734
Comorbilidades	Artrose (C/S)	- 16.695**	5.942	- 28.497	- 4.894
	Lombalgia Crônica (C/S)	- 14.563*	6.680	- 27.826	- 1.301
	Fibromialgia (C/S)	- 6.733	8.334	- 23.278	9.811
	Depressão (C/S)	- 24.271**	7.026	- 38.221	- 10.321

Tabela 3. M/F – Sexo masculino vs. Sexo feminino; C/S – Com vs. Sem; IC 95% – Intervalo de Confiança da diferença, a 95%; \* – Valor-p < 0.05; \*\* – Valor-p < 0.01.

Tabela 4. Análise multivariada.

							IC 95%		
Varáveis Predictoras Independentes da PtGA		R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Erro Padrão	B	Erro Padrão	Limite Inferior	Limite Superior
VAS	Dor	0.911***	0.831	0.823	12.526	0.726***	0.076	0.575	0.878
RAID	Bem-Estar Emocional					2.084**	0.655	0.777	3.390
VAS	Mobilidade Articular					0.185*	0.084	0.017	0.353

Tabela 4. PtGA – Avaliação Global pelo Doente; VAS – Escala Visual Analógica; RAID – Impacto da Doença de Artrite Reumatóide; R – Coeficiente de Correlação; R<sup>2</sup> – Coeficiente de Determinação; B – Coeficiente Não *Standardizado*; IC – Intervalo de Confiança da diferença, a 95%; \* – Valor-p < 0.05; \*\* – Valor-p < 0.01; \*\*\* – Valor-p < 0.001.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Silva JAP. Poliartrite crónica, aditiva, simétrica e periférica. *Reumatologia Prática* (2nd ed., 2005). Coimbra; Diagnóstico. p.19.1-19.22.
2. Wilder RL. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. *Rheumatic diseases* (10th ed., 1993). Atlanta, GA; Arthritis Foundation. p. 86-9.
3. Felson DT. Epidemiology of rheumatic diseases. *Arthritis and allied conditions* (12th ed., 1993). Washington; Lea. p.17-47.
4. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions* (12th ed., 1993). Washington; Lea. p.723-36.
5. Bingham CO III, Pohl C, Alten R, Christensen R, Choy EH, Hewlett S, et al. “Flare” and disease worsening in rheumatoid arthritis: time for a definition. *Int J Adv Rheumatol* 2009;7:85-91.
6. Bingham CO III, Pohl C, Woodworth TG, Hewlett SE, May JE, Rahman MU, et al. Developing a standardized definition for disease “flare” in rheumatoid arthritis (OMERACT 9 Special Interest Group). *J Rheumatol* 2009;36:2335-41.
7. Bingham CO III, Alten R, Bartlett SJ, Bykerk VP, Brooks PM, Choy EH, et al. Identifying preliminary domains to detect and measure rheumatoid arthritis flares: report of the OMERACT 10 RA Flare Workshop. *J Rheumatol* 2011;38:1751-8.
8. Alten R, Pohl C, Choy EH, Christensen R, Furst DE, Hewlett SE, et al. Developing a construct to evaluate flares in rheumatoid arthritis: a conceptual report of the OMERACT RA Flare Definition Working Group. *J Rheumatol* 2011;38:1745-50.
9. Hewlett S, Sanderson T, May JE, Alten R, Bingham CO III, Cross M, et al. “I’m hurting, I want to kill myself”: rheumatoid arthritis flare is more than a high count joint – an

international patient perspective on flare where medical help is sought. *Rheumatology* 2012;51:69-76.

10. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res* 2011;63:S14-S36.

11. Anderson JJ, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res* 2012;64:640-7.

12. Pincus T, Sokka T. Quantitative measures for assessing rheumatoid arthritis in clinical trials and clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:753-81.

13. Dougados M. Can we combine patient's and doctor's perspective when assessing rheumatoid arthritis disease activity? *J Rheumatol* 2007;34:1949-52.

14. Dougados M, Schmidely N, Le Bars M, Lafosse C, Shiff M, Smolen JS, et al. Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data. *Ann Rheum Dis* 2009;68:484-9.

15. Mireau M, Schoels M, Gonda G, Fuchs J, Aletaha D, Smolen JS. Assessing remission in clinical practice. *Rheumatology* 2007;46:975-9.

16. Aletaha D, Smolen JS. Remission of rheumatoid arthritis: should we care about definitions? *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S45-S51.

17. Khanna D, Oh M, Furst DE, Ranganath V, Gold RH, Sharp JT. Evaluation of the preliminary definitions of minimal disease activity and remission in an early seropositive rheumatoid arthritis cohort. *Arthritis Care Res* 2007;57:440-7.

18. Fransen J, van Riel PLCM. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S39-S99.

19. Gülfe A, Geborek P, Saxne T. Response criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: how useful are they? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1186-9.

20. Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra M, Haagsma CJ, Posthumus MD, Brus HLM. Implementation of a treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis. Results of the dutch rheumatoid arthritis monitoring remission induction cohort study. *Arthritis Rheum* 2011;63:2865-72.
21. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
22. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy to Tight Control for Rheumatoid Arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-9.
23. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1443-9.
24. Paulus HE, Egger MJ, Ward JR, Williams HJ and the Cooperative Systematic Studies of Rheumatic Diseases Group. Analysis of improvement in individual rheumatoid arthritis patients treated with Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, based on the findings in patients treated with placebo. *Arthritis Rheum* 1990;33:477-84.
25. Bombardier C, Tugwell P. A methodological framework to develop and select indices for clinical trials: statistical and judgement al approaches. *J Rheumatol* 1982;9:753-7.
26. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 1993;36:729-40.
27. Goldsmith CH, Smythe HA, Helewa A. Interpretation and power of a pooled index. *J Rheumatol* 1993;20:575-8.

28. 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;51:177-81.
29. van Gestel AM, Anderson JJ, van Riel PLCM, Boers M, Haagsma CJ, Rich B, et al. ACR and EULAR Improvement Criteria have comparable validity in rheumatoid arthritis trials. *J Rheumatol* 1999;26:705-11.
30. Zhang B, Combe B, Rincheval N, Felson DT. Validation of ACR/EULAR definition of remission in rheumatoid arthritis from RA practice: the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R156. doi:10.1186/ar3896.
31. van der Heijde DM, van't Hof MA, van Riel PLCM, van de Putte LBA. Development of a disease activity score based on judgement of clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993;20:579-81.
32. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
33. van der Heijde DM. The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable. *Arthritis Rheum* 1998;41:942-3.
34. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S100-8.
35. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S75-S79.
36. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology* 2003;42:244-57.

37. Her M, Kavanaugh A. Patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:327-34.
38. Bingham CO, Alten R, de Wit MP. The importance of patient participation in measuring rheumatoid arthritis flares. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1107-9.
39. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Patient-reported improvement in rheumatoid arthritis is associated with different measures of arthritis activity when assessed prospectively versus retrospectively. *Arthritis Care Res* 2014. doi:10.1002/acr.22509.
40. van Tuyl L, Smolen J, Wells G, Scholte-Voshaar M, Hoogland W, Boers M. Patient perspective on remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1735-38.
41. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7.527 patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2750-62.
42. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
43. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1.600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1072-82.
44. Wolfe F, Hawley DJ. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis. Work disability: a prospective 18-year study of 823 patients. *J Rheumatol* 1998;25:2108-17.
45. Smedstad LM, Kvien TK, Moum T, et al. Correlates of Patients' Global Assessment of arthritis impact. A 2-year study of 216 patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1997;26:259-65.
46. French T, Hewlett S, Kirwan J, Sanderson T. Different wording of the Patient Global Visual Analogue Scale (PG-VAS) affects rheumatoid arthritis patients' scoring and the

overall Disease Activity Score (DAS28): a cross-sectional study. *Musculoskeletal Care* 2013;11:229-37.

47. Lati C, Guthrie LC, Ward MM. Comparison of the construct validity and sensitivity to change of the visual analog scale and a modified rating scale as measures of patient global assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:717-22.

48. Fries JF, Ramey DR. "Arthritis specific" global health analog scales assess "generic" health-related quality-of-life in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24:1697-702.

49. Vermeer M, Kuper HH, van der Bijl AE, Baan H, Posthumus MD, Brus HLM, et al. The provisional ACR/EULAR definition of remission in RA: a comment on the Patient Global Assessment criterion. *Rheumatology* 2012;51:1076-80.

50. Masri KR, Shaver TS, Shahouri SH, Wang S, Anderson JD, Busch RE, et al. Validity and reliability problems with Patient Global as a component of the ACR/EULAR Remission Criteria as used in clinical practice. *J Rheumatol* 2012;39:1139-45.

51. Inanc N, Yilmaz-Oner S, Can M, Sokka T, Direskeneli H. The role of depression, anxiety, fatigue and fibromyalgia on the evaluation of the remission status in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:1755-60.

52. Suarez-Almazor ME, Conner-Spady B, Kendall CJ, Russell AS, Skeith K. Lack of congruence in the ratings of patients' health status by patients and their physicians. *Med Decis Making* 2001;21:113-21.

53. Leeb BF, Sautner J, Leeb BA, Fassel C, Rintelen B. Lack of agreement between patients and physicians' perspectives of rheumatoid arthritis disease activity changes. *Scand J Rheumatol* 2006;35:441-6.

54. Barton JL, Imboden J, Graf J, Glidden D, Yelin EH, Schillinger D. Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:857-64.

55. 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;31:1293-6.

56. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, et al. Determinants of discordance in patients' and physicians' rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res* 2012;64:206-14.

57. Janta I, Naredo E, Martínez-Estupiñán L, Nieto JC, de la Torre I, Valor L. Patient self-assessment and physician's assessment of rheumatoid arthritis activity: which is more realistic in remission status? A comparison with ultrasonography. *Rheumatology* 2013;52:2243-2250.

58. Aletaha D, Machold KP, Nell VP, Smolen JS. The perception of rheumatoid arthritis core set measures by rheumatologists: results of a survey. *Rheumatology* 2006;45:1133-9.

59. Wolfe F, Michaud K, Pincus T, Furst D, Keystone E. The Disease Activity Score is not suitable as the sole criterion for initiation and evaluation of anti-tumor necrosis factor therapy in the clinic: discordance between assessment measures and limitations in questionnaire use for regulatory purposes. *Arthritis Rheum* 2005;52:3873-9.

60. Khan NA, Spencer HJ, Abda EA, Alten R, Pohl C, Ancuta C, et al. Patient's Global Assessment of Disease Activity and Patient's Assessment of General Health for rheumatoid arthritis activity assessment: are they equivalent? *Ann Rheum Dis* 2012;71:1942-9.

61. Dougados M, Ripert M, Hilliquin P, Fardellone P, Brocq O, Brault Y, et al. The influence of the definition of the Patient Global Assessment of Disease Activity according to the Disease Activity Score (DAS28) in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:2326-8.

62. Emery P, Salmon M. Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* 1995;54:944-7.

63. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492-509.

64. Studenic P, Smolen JS, Aletaha D. Near misses of ACR/EULAR criteria for remission: effects of Patient Global Assessment in Boolean and index-based definitions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1702-5.

65. Thiele K, Radner H, Bischoff S, Späthling-Mestekemper S, Backhaus M, Aringer M, et al. Performance of the 2011 ACR/EULAR preliminary remission criteria compared with DAS28 remission in unselected patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1194-9.

66. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics and treatments in the QUEST-RA Study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R7.

67. Ahlmén M, Svensson B, Albertsson K, Forslind K, Hafström I and the BARFOT Study Group. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage. *Ann Rheum Dis* 2010;69:230-3.

68. Yazici Y, Kautiainen H, Sokka T. Differences in clinical status measures in different ethnic/racial groups with early rheumatoid arthritis: implications for interpretation of clinical trial data. *J Rheumatol* 2007;34:311-5.

69. Vlaar AP, ten Klooster PM, Taal E, Gheith RE, El-Garf AK, Rasker JJ, et al. A cross-cultural study of pain intensity in Egyptian and Dutch women with rheumatoid arthritis. *J Pain* 2007;8:730-6.

70. Celik S, Fresko I, Sut N, Batumlu NM, Yazici H, Yazici Y. Differences in pain and fatigue perception among a group of rheumatoid arthritis patients in the United States and in Turkey who have similar disease activity and functional status. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:884-7.

71. Swearingen CJ, McCollum L, Daltroy LH, Pincus T, Dewalt DA, Davis TC. Screening for low literacy in a rheumatology setting: more than 10% of patients cannot read “cartilage”, “diagnosis”, “rheumatologist” or “symptom”. *J Clin Rheumatol* 2010;16:359-64.

72. Pytel A, Wrzosek Z. Estimation of patient knowledge on rheumatoid arthritis in the range of their own disease – preliminary study. *Adv Clin Exp Med* 2012;21:343–51.

73. Hirsh JM, Boyle DJ, Collier DH, Oxenfeld AJ, Nash A, Quinlanos I, et al. Limited health literacy is a common finding in a public health hospital’s rheumatology clinic and is predictive of disease severity. *J Clin Rheumatol* 2011;17:236-41.

74. Baker PR, Groh JD, Kraag GR, Tugwell P, Wells GA, Boisvert D. Impact of patient with patient interaction on perceived rheumatoid arthritis overall disease status. *Scand J Rheumatol* 1996;25:207-12.

75. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology* 2006;45:885–9.

76. Grøn KL, Ørnbjerg LM, Hetland ML, Aslam F, Khan NA, Jacobs JWG, et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA programme. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:869-77.

77. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1407-17.

78. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in Rheumatoid Arthritis (RA)? Analyses of fatigue, osteoarthritis and fibromyalgia *J Rheumatol* 2009;36:2788-94.

79. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S, PhD studentship from Arthritis Research Campaign. What outcomes from pharmacological treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. *Arthritis Care Res* 2010;62:640-6.

80. Patient perspective of measuring treatment efficacy: the Rheumatoid Arthritis Patient Priorities for Pharmacological Interventions (RAPP-PI) outcomes. *Arthritis Care Res* 2010;62:647-56.

81. Bianchi WA, Elias FR, Pinheiro GRC, Gayer CRM, Carneiro C, Grynzpan R, et al. Analysis of the association of fatigue with clinical and psychological variables in a series of 371 Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:200–7.

82. Kirwan JR, Hewlett S. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1171-3.

83. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient-centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1174-7.

84. Singh H, Arya S, Talapatra P, Lather K, Mathur R, Singhania A, et al. Assessment of fatigue in rheumatoid arthritis (by functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue Score) and its relation to disease activity and anemia. *J Clin Rheumatol* 2014;20:87-90.

85. Harrington JT. The uses of disease activity scoring and the Physician Global Assessment of Disease Activity for managing rheumatoid arthritis in rheumatology practice. *J Rheumatol* 2009;36:925-9.
86. Radner H, Smolen JS, Aletaha. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:381-8.
87. Neva MH, Häkkinen A, Isomäki P, Sokka T. Chronic back pain in patients with rheumatoid arthritis and in a control population: prevalence and disability – A 5-year follow-up. *Rheumatology* 2011;50:1635-9.
88. Hagen KB, Kvien TK, Bjørnadal A. Musculoskeletal pain and quality of life in patients with noninflammatory joint pain compared to rheumatoid arthritis: a population survey. *J Rheumatol* 1997;24:1703-9.
89. Andersson MLE, Svensson B, Bergman S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *J Rheumatol* 2013;40:1977-85.
90. Wolfe F, Michaud K, Busch RE, Katz RS, Rasker JJ, Shahouri SH, et al. Polysymptomatic distress in patients with rheumatoid arthritis: understanding disproportionate response and its spectrum. *Arthritis Care Res* 2014;66:1465-71.
91. Vilaseca DR, Otero CH. Effect of the co-existence of fibromyalgia in the DAS28 index in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin* 2008;4:96-9.
92. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol* 2009;36:58-62.

93. Toms J, Soukup T, Bradna P, Hrnčir Z. Disease activity composite indices in patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010;37:468; author reply 469.
94. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology* 2009;48:1152-4.
95. Katz PP, Yelin EH. Prevalence and correlates of depressive symptoms among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:790-6.
96. Cordingley L, Prajapati R, Plant D, Maskell D, Morgan C, Ali FR. Impact of psychological factors on subjective disease activity assessments in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;66:861-8.
97. Rathburn AM, Harrold LR, Reed GW. The temporal effect of depressive symptoms on the longitudinal evolution of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res* 2014; doi:10.1002/acr.22515.
98. 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.
99. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
100. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQoL (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997;36:551-9.
101. Obradovic M, Lal A, Liedgens H. Validity and responsiveness of EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) versus Short Form-6 Dimension (SF-6D) questionnaires in chronic pain. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:110.

102. Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Carmona L, Ruiz-Montesinos MD, Ballina J, Navarro-Sarabia and the Costs and Quality of Life in Rheumatoid Arthritis Study Group. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between Time Trade-Off and the EuroQol. *Arthritis Care Res* 2006;55:751-6.
103. Wolf F. The determinations and measurement of functional disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2002;4:S11-S15.
104. Fries JF, Bruce B. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S14-S18.
105. Greenwood MC, Doyle DV, Ensor M. Does the Stanford Health Assessment Questionnaires have potential as a monitoring tool for subjects with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2001;60:344-8.
106. Hawley D, Wolfe F. Sensitivity to change of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and other clinical and health status measures in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1992;5:130-6.
107. Ferraz MB, Oliveira LM, Araújo PMP, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17:813-7.
108. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1680–5.
109. Gullick NJ, Scott DL. Clinical utility of the RAID (RA Impact of Disease) score. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:499-500.
110. Dougados M, Brault Y, Logeart I, van der Heijde D, Gossec L, Kvien T. Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores for patient-reported

outcomes: the example of the Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID). *Arthritis Res Ther* 2012;14:R129.

111. Lyubomirsky S, Lepper H. A measure of subjective happiness: preliminary reliability and construct validation. *Soc Indic Res* 1999;46:137–55.

112. Zigmond AP, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983;67:361-370.

113. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med*, 2007;12:225-37.

114. Covic T, Cumming SR, Pallant JF, Manolios N, Emery P, Conaghan PG. Depression and anxiety in patients with rheumatoid arthritis: prevalence rates based on a comparison of the Depression, Anxiety and Stress Scale (DASS) and the Hospital, Anxiety and Depression Scale (HADS). *BMC Psychiatry* 2012;12:6.

115. Covic T, Pallant JF, Tennant A, Cox S, Emery P, Conaghan PG. Variability in depression prevalence in early rheumatoid arthritis: a comparison of the CES-D and HADS-D Scales. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:18.

116. Scott IC, Scott DL. Joint counts in inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S7-S12.

117. Cheung PP, Gossec L, Mak A, March L. Reliability of joint count assessment in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:721-9.

118. Alarcon GS, Tilley BC, Li S, Fowler SE, Pillemer SR. Self-administered joint counts and standard joint counts in the assessment of rheumatoid arthritis. MIRA (Minocycline In Rheumatoid Arthritis) Trial Group. *J Rheumatol* 1999;26:1065-7.

119. Choy T, Bykerk VP, Boire G, Haraoui BP, Hitchon C, Thorne C, et al. Physician Global Assessment at 3 months is strongly predictive of remission at 12 months in early rheumatoid arthritis: results from the CATCH cohort. *Rheumatology* 2014;53:482-90.

120. Roma I, Almeida ML, Mansano NS, Viani GA, Assis MR, Barbosa PMK. Qualidade de vida de pacientes adultos e idosos com artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:279-86.

121. Innala L, Berglin E, Möller B, Ljung L, Smedby T, Södergren A, et al. Age at onset determinates severity and choice of treatment in early rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R94.

122. Martin WJ, Shim M, Paulus HE, Chaudhari S, Feng JY, Elashoff D, et al. Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less Health Assessment Questionnaire – Disability Index and Clinical Disease Activity Index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. *J Clin Rheumatol* 2014;20:301-5.

123. Silva I, Mateus M, Branco JC. Assessment of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) and C-Reactive Protein (CRP) on rheumatoid arthritis activity prediction. *Acta Reumatol Port* 2010;35:456-62.