



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

VERA ANAÍSA ALMEIDA ABREU

***Prevalência de comorbilidades numa coorte de doentes com  
Artrite Reumatóide***

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE REUMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ ANTÓNIO PEREIRA DA SILVA

DRA. CÁTIA CRISTINA MARQUES DUARTE

MAIO 2020

# PREVALÊNCIA DE COMORBILIDADES NUMA COORTE DE DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Vera Anaísa Almeida Abreu<sup>1</sup>, Cátia Cristina Marques Duarte<sup>2,3</sup>, José António Pereira da Silva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Departamento de Reumatologia - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Praceta Prof. Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal

<sup>3</sup> Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (ICBR) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Azinhaga Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra, Portugal

## **Autor correspondente:**

Vera Anaísa Almeida Abreu

E-mail: vera\_anaisa@hotmail.com

## ÍNDICE GERAL

<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>3</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>10</b>
DESENHO DO ESTUDO.....	10
<i>OUTCOME</i> DE INTERESSE .....	10
VARIÁVEIS AVALIADAS.....	10
ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	12
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>13</b>
CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	13
PREVALÊNCIA DE COMORBILIDADES .....	13
ÍNDICE DE COMORBILIDADE DA DOENÇA REUMÁTICA (RDCI).....	15
QUALIDADE DE VIDA E FATORES ASSOCIADOS.....	15
COMPARAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA ENTRE OS VÁRIOS GRUPOS.....	16
<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>18</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>22</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Prevalência individual das comorbilidades em estudo. ....	14
<b>Figura 2</b> Percentagem de doentes com determinado número de patologias estudadas. ....	14
<b>Figura 3</b> Prevalência do Índice de Doença Reumática (RDCI) calculado para os 184 doentes em estudo. ....	15

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela I</b> Caracterização sociodemográfica e clínica dos doentes em estudo (n=184) .....	13
<b>Tabela II</b> Correlação entre EQ-5D e as variáveis contínuas em estudo. ....	15
<b>Tabela III</b> Comparação entre qualidade de vida entre os vários grupos .....	16

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACR</b>	American College of Rheumatology
<b>AHT</b>	Arterial hypertension
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CRP</b>	C-reactive protein
<b>CVA</b>	Cerebrovascular accident
<b>CVD</b>	Cardiovascular disease
<b>DAS28-ESR-4v</b>	Disease Activity Score-28 for Rheumatoid Arthritis with erythrocyte sedimentation rate and four (4) measures
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EQ-5D</b>	Euro Quality of Life - 5-Dimensional Descriptive System
<b>ESR</b>	Erythrocyte Sedimentation Rate
<b>EULAR</b>	European League Against Rheumatism
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>HAQ</b>	Health Assessment Questionnaire
<b>HRQoL</b>	Health-related quality of life
<b>MI</b>	Myocardial infarction
<b>PGA</b>	Patient Global Assessment of disease activity
<b>PhGA</b>	Physician's assessment of disease activity
<b>RA</b>	Rheumatoid arthritis
<b>RDCI</b>	Rheumatic Disease Comorbidity Index
<b>Reuma.pt</b>	National Registry of Rheumatic Patients
<b>SD</b>	Standard deviation

<b>SJ28</b>	Swollen joints, in a 28-joint count
<b>TJ28</b>	Tender joints, in a 28-joint count
<b>VAS</b>	Visual analogue scale
<b>VAS Pain</b>	Visual analogue scale for pain

## RESUMO

*Introdução:* A artrite reumatoide é uma doença inflamatória autoimune sistémica crónica, em que cerca de dois terços dos doentes apresentam multimorbilidade. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência de comorbilidades numa coorte de doentes com RA e avaliar o seu impacto na qualidade de vida.

*Métodos:* Foi efetuado um estudo observacional, transversal, unicêntrico que incluiu 184 doentes com artrite reumatoide, segundo os critérios ACR/EULAR 2010 ou os critérios ACR de 1983, seguidos no serviço de Reumatologia dos CHUC e registados em Reuma.pt. Foram colhidos dados sociodemográficos (género e idade) e informação clínica dos doentes (SJ28, TJ28, CRP e ESR, atividade da doença, terapêutica, comorbilidades, impacto da doença e qualidade de vida) e calculado o RDCI (de acordo com a fórmula descrita na literatura recente). A correlação entre a qualidade de vida e as variáveis contínuas foi avaliada através do coeficiente de correlação de Pearson e a comparação entre grupos determinada através de testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. A associação entre as variáveis e o EQ-5D foi analisada através de regressão linear multivariada.

*Resultados:* Dos 184 doentes estudados, a maioria era do género feminino (81,5%) e a idade média de  $63,80 \pm 11,55$  anos. O score obtido para o *Health Assessment Questionnaire* (relacionado com o impacto da doença) foi de  $1,18 \pm 0,71$ , o RDCI médio de  $1,36 \pm 1,13$  e o score do EQ-5D (que permite avaliar a qualidade de vida) de  $0,46 \pm 0,27$ . Cerca de 80,7% dos doentes apresentou uma ou mais comorbilidades, sendo as mais prevalentes a hipertensão arterial (55,40%), a dislipidémia (41,80%), a depressão e a artrose (26,60% para ambas). Apenas a capacidade funcional ( $\beta = -0.214$ , 95% CI: -0.236 a -0.165) e a dor na perspetiva do doente ( $\beta = -0.02$ , 95% CI: -0.03 a -0.01) permaneceram como fatores independentes associados à qualidade de vida.

*Conclusão:* A incapacidade funcional e a dor são os fatores independentes associados a pior qualidade de vida. Assim sendo, acreditamos que uma avaliação frequente e criteriosa dos aspetos que afetem a capacidade funcional e a qualidade de vida devem fazer parte do seguimento destes doentes.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide, comorbilidades, índice de comorbilidade da doença reumática, qualidade de vida

## ABSTRACT

*Introduction:* Rheumatoid arthritis is a chronic autoimmune inflammatory disease, with about two-thirds of the patients presenting multimorbidity. The aim of this study is to determine the prevalence of comorbidities in a cohort of RA patients and to assess their impact on quality of life.

*Methods:* An observational, cross-sectional, single-center study was carried out, including 184 patients with rheumatoid arthritis, according to ACR/EULAR 2010 criteria or ACR 1983 criteria, followed at CHUC Rheumatology department and registered at Reuma.pt. Sociodemographic data (gender and age) and clinical data (SJ28, TJC28, CRP and ESR, disease activity, therapy, comorbidities, disease impact, and quality of life) were collected and RDCI was calculated using the formula described in recent literature. The correlation between quality of life and continuous variables was assessed using Pearson's correlation coefficient and the comparison between specific groups was performed using Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests. The association between the variables and EQ-5D was analyzed by multivariate linear regression.

*Results:* The majority of the included patients were female (81.5%) and the average age was  $63.80 \pm 11.55$  years. The score obtained for the Health Assessment Questionnaire (related to the impact of the disease) was  $1.18 \pm 0.71$ , the mean RDCI was  $1.36 \pm 1.13$  and the EQ-5D score (which allows to assess quality of life) was  $0.46 \pm 0.27$ . About 80.7% of the patients had one or more comorbidities, being the most common hypertension (55.40%), dyslipidemia (41.80%), depression and arthrosis (26.60% for both). Only functional capacity ( $\beta=-0.214$ , 95% CI: -0.236 to -0.165) and pain in patient's perspective ( $\beta=-0.02$ , 95% CI: -0.03 to -0.01) remained as independent factors associated with quality of life.

*Conclusion:* Functional disability and pain are the independent factors associated with lower quality of life. Therefore, we believe that a frequent and prudent screening for conditions that affect functional ability and quality of life should be part of the standard evaluation for these patients.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, comorbidities, rheumatic disease comorbidity index, quality of life



## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (RA, do inglês *rheumatoid arthritis*) é uma doença inflamatória autoimune sistêmica crônica que afeta a sinovial das pequenas e médias articulações levando à destruição articular, incapacidade funcional e pior qualidade de vida dos doentes.<sup>1</sup>

A introdução de novos agentes terapêuticos (como o metotrexato e os agentes biológicos) levou a que se observassem melhorias acentuadas no prognóstico a longo prazo da RA nas últimas décadas.<sup>2,3</sup> Para tal, tem também muito contribuído o diagnóstico precoce assim como a estratégia “treat-to-target”,<sup>4</sup> cujo objetivo é a remissão, ou pelo menos a baixa atividade da doença, através da monitorização apertada e ajuste terapêutico até que tal objetivo seja alcançado.

Contudo, a presença de diversas comorbidades, comuns na RA, podem condicionar o prognóstico destes doentes a longo prazo.<sup>5</sup> Uma comorbidade é uma condição médica que coexiste com a doença, podendo estar ligada ao processo patológico e/ou ao seu tratamento ou ser completamente independente deste.<sup>6</sup> Estima-se que, em média, a presença de comorbidades é aproximadamente 1,6 vezes superior nos doentes com RA, razão que aumenta com a idade e com a duração e atividade da doença.<sup>7</sup> Doença cardiovascular, osteoporose e depressão são as comorbidades mais frequentes, mas outras, como infeções ou neoplasias, podem também ocorrer. A multimorbidade (associação de duas ou mais comorbidades) não é incomum, afetando aproximadamente dois terços dos doentes com RA, associando-se a um excesso de mortalidade, utilização de recursos de saúde e a pior qualidade de vida.<sup>8</sup>

A avaliação de comorbidades e o seu adequado tratamento devem assim assumir um papel importante na abordagem do doente com RA. No sentido de assegurar e otimizar a abordagem destas comorbidades, diversas recomendações e orientações têm sido publicadas.<sup>9,10</sup> A EULAR (do inglês, *European League Against Rheumatism*) propôs medidas específicas para a deteção e gestão de determinadas comorbidades e, até mesmo, prevenção do seu desenvolvimento. Estas recomendações incluem, por exemplo, a vacinação contra o vírus *Influenza* e *Streptococcus pneumoniae* e avaliação anual do risco cardiovascular.<sup>11,12</sup>

Dada a conhecida coexistência de múltiplas comorbidades e reconhecendo que a sua combinação pode ter um efeito cumulativo, eventualmente potenciador, no prognóstico a longo prazo destes doentes, é importante, para além da sua avaliação individual, integrá-las numa perspetiva global. Nesse sentido, diversos índices de comorbidades têm sido

desenvolvidos.<sup>13-18</sup> Tais índices permitem aferir com maior acuidade o seu impacto geral, sendo que não existe ainda um índice *gold standard*.<sup>19</sup> Michaud e Wolfe conceberam um índice de comorbilidade para uso específico em patologia reumatológica, de forma a prever vários *outcomes*, incluindo mortalidade, hospitalização, limitação funcional e incapacidade para o trabalho.<sup>20</sup> Este Índice de Comorbilidade da Doença Reumática (RDCI, do inglês *Rheumatic Disease Comorbidity Index*) foi desenvolvido com base no autorrelato de doentes com RA, artrose, lúpus eritematoso sistémico e fibromialgia. Consiste numa escala de 0 a 9, envolvendo 11 comorbilidades (incluindo fratura, depressão, cancro, entre outras)<sup>21</sup> e demonstrou ser um bom indicador de status funcional e mortalidade.<sup>19,22</sup>

O presente estudo tem como objetivo determinar a prevalência de comorbilidades numa coorte de doentes com RA e avaliar o seu impacto na qualidade de vida.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal, unicêntrico que incluiu doentes com RA, de acordo com os critérios ACR (do inglês, *American College of Rheumatology*) de 1983<sup>23</sup> ou os critérios ACR/EULAR 2010<sup>11</sup>, seguidos no serviço de Reumatologia do Centro Hospital e Universitário de Coimbra e registados no Registo Nacional de Doentes Reumáticos (Reuma.pt). Do total de doentes registados e com dados disponíveis sobre qualidade de vida na última consulta (n=597), foram selecionados 200 doentes (através de um processo de amostragem aleatória com recurso à ferramenta “aleatório” do Microsoft® Office Excel 2016), assegurando igual número de doentes com e sem terapêutica biotecnológica. Os participantes foram divididos inicialmente em dois grupos (de acordo com o esquema terapêutico – “com biológico” e “sem biológico”), tendo sido selecionados 100 doentes de cada grupo. Todos os doentes que foram incluídos aceitaram participar no registo Reuma.pt e assinaram o seu consentimento informado.

### Outcome de interesse

A qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL, do inglês *Health-Related Quality of Life*) foi avaliada através do auto-questionário EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System (EQ-5D), utilizando a versão traduzida e validada em português (de Portugal).<sup>24</sup>

O EQ-5D descreve a saúde em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal-estar e ansiedade/depressão. Cada uma destas dimensões tem três níveis de gravidade associados, correspondendo a sem problemas (nível 1), alguns problemas (nível 2) e problemas extremos (nível 3), vividos ou sentidos pelo indivíduo. É pedido ao doente que registre a avaliação que faz do seu estado de saúde em geral numa escala visual analógica (VAS, do inglês *visual analogue scale*) de 0 (pior estado de saúde imaginável) a 100 (melhor estado de saúde imaginável), denominada frequentemente por termómetro EQ-VAS. A pontuação total do EQ-5D varia entre -0.496 a 1.000, em que resultados mais baixos correspondem a pior HRQoL.

### Variáveis avaliadas

Variáveis sociodemográficas e clínicas foram colhidas a partir dos registos do Reuma.pt e, sempre que necessário, com recurso a revisão de processo único hospitalar do doente, à data da última consulta registada no Reuma.pt.

A. *Variáveis sociodemográficas*: género e idade (anos).

B. *Variáveis clínicas*: Número de articulações tumefactas (SJ28, do inglês *Swollen joints in a 28-joint count*) e dolorosas (TJ28, do inglês *Tender joints in a 28-joint count*) (em contagem de 28 articulações), marcadores inflamatórios (proteína C reativa (CRP, do inglês *C-reactive protein*) (mg/dl) e velocidade de sedimentação (ESR, do inglês *erythrocyte sedimentation rate*) (mm/h)), avaliação da atividade da doença (PGA, do inglês *Patient Global Assessment*) e da dor (VAS Pain, do inglês *visual analogue scale for pain*) na perspetiva do doente e avaliação da atividade da doença na perspetiva do médico (PhGA, do inglês *Physician Global Assessment*), através de VAS (0-100mm), na qual 0 corresponde ao melhor estado possível e 100 ao pior. A atividade da doença foi avaliada utilizando o *Disease Activity Score - 28 articulações - 4 variáveis* (DAS28-ESR-4v) e categorizada em: doença com Atividade elevada >5.1; Atividade moderada [3.2 -5.1]; Baixa atividade [2.6 to 3.2] e Remissão <2.6.<sup>25</sup>

O impacto da doença foi avaliado através do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), questionário de autopreenchimento validado em português<sup>26</sup> com 20 itens que cobrem oito áreas de atividades de vida diária (vestir, levantar, comer, caminhar, higiene pessoal, alcançar preensão e atividades comuns). O *score* final é calculado através da média das pontuações mais altas de cada área e a pontuação final varia de 0 a 3, correspondendo a pontuação mais elevada a maior incapacidade.

Dados sobre a medicação crónica de ambulatório, com particular destaque para terapêutica modificadora da doença (incluindo agentes biotecnológicos), foram recolhidos através dos registos do Reuma.pt. A restante medicação foi ainda verificada através dos registos do processo único, com o objetivo de identificar possíveis comorbilidades de interesse. A presença de comorbilidades foi também avaliada através das diversas fontes acima referidas, tendo sido consideradas: hipertensão arterial (AHT, do inglês *arterial hypertension*), doença cardiovascular (CVD, do inglês *cardiovascular disease*), dislipidémia, história de enfarte agudo do miocárdio (MI, do inglês *myocardial infarction*) e de acidentes vascular cerebral (CVA, do inglês *cerebrovascular accident*), doença pulmonar, diabetes mellitus (DM), história de depressão, neoplasia, artrose e fratura osteoporótica. O índice de comorbilidades foi avaliada através do RDCI, o qual considera 11 comorbilidades (doença pulmonar, MI, CVD, CVA, AHT, DM, depressão, cancro, fratura osteoporótica, patologia gástrica e úlcera gastrointestinal (GI)), variando entre 0 e 9 (sendo que 0 indica melhor status funcional e menor mortalidade e 9 indica pior status funcional e maior mortalidade).<sup>21</sup> O RDCI foi então calculado através da seguinte fórmula<sup>22</sup>:

$$\text{RDCI} = 2 \times \text{doença pulmonar} + [2 \times (\text{MI, CVD ou CVA}) \text{ ou } 1 \times \text{AHT}] + \text{DM} + \text{depressão} + \text{cancro} + \text{fratura} + (\text{patologia gástrica ou úlcera GI})$$

## Análise estatística

As variáveis contínuas são apresentadas sob a forma de média  $\pm$  desvio padrão (SD, do inglês *standard deviation*) e as variáveis categóricas sob a forma de frequências absoluta e relativa (%). Não foi aplicado qualquer método de imputação de dados em falta.

A correlação entre o EQ-5D e variáveis contínuas foi avaliada através do coeficiente de correlação de Pearson, e os intervalos de confiança a 95% (95% CI, do inglês *confidence interval*) obtidos por método de *bootstrapping*. A correlação foi considerada fraca se  $r:0,3-0,5$ , moderada se  $r:0,5-0,7$  ou forte se  $r>0,7$ . A comparação entre grupos foi avaliada através de testes não paramétricos de Mann-Whitney (2 grupos) ou Kruskal-Wallis (>2grupos), conforme adequado.

Variáveis com  $p<0,1$  na análise univariada ou clinicamente relevantes na perspectiva dos investigadores, com base na evidência disponível, foram incluídas na análise de regressão linear multivariada (método *stepwise*), sendo definida como variável dependente o EQ-5D.

A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM® SPSS® *Statistics* versão 24 e  $p<0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

### Caracterização da amostra

No total, dos 200 doentes seleccionados (100 sob terapêutica biotecnológica e 100 sem terapêutica biotecnológica), 16 foram excluídos por falta de dados de interesse disponíveis (5 do grupo “com biológico” e 11 do grupo “sem biológico”).

As características sociodemográficas e clínicas da amostra estão sumariadas na Tabela I.

**Tabela I** Caracterização sociodemográfica e clínica dos doentes em estudo (n=184)

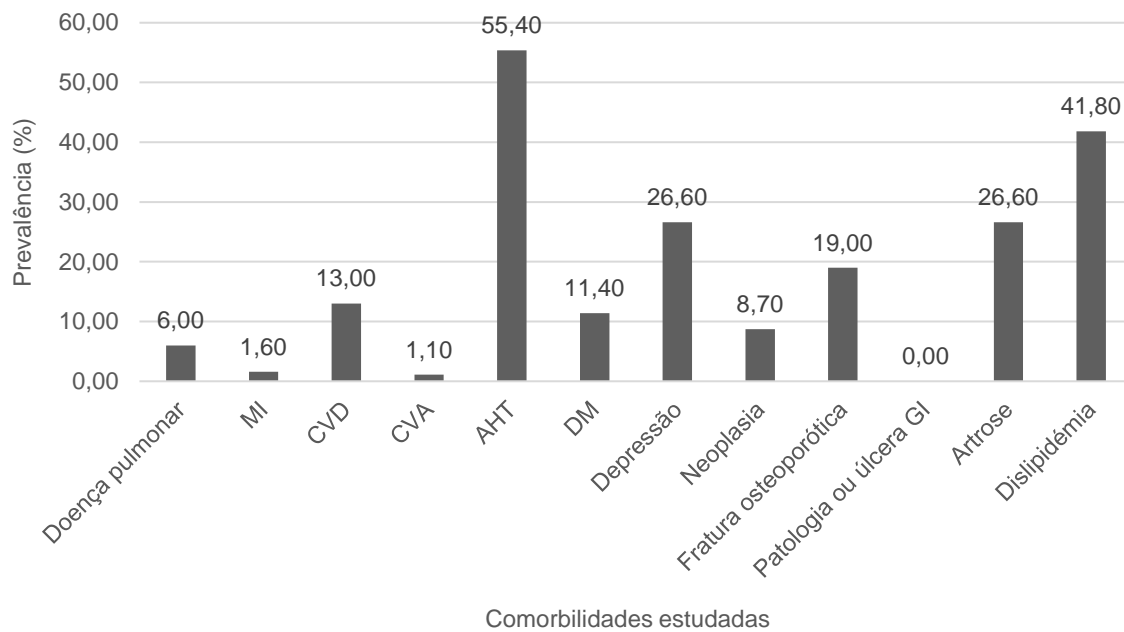
Variável	Resultado
Idade (anos), média±SD	63,80±11,55
Género feminino, n (%)	150 (81,50)
SJ28, média±SD	1,15±2,25
TJ28, média±SD	1,03±2,12
CRP (mg/dL), média±SD	6,71±9,56
ESR (mm/h), média±SD	15,42±14,64
PGA, média±SD	46,46±27,37
VAS Pain, média±SD	48,21±29,33
PhGA, média±SD	15,38±20,84
DAS28-ESR-4v, média±SD	2,75±1,11
HAQ, média±SD	1,18±0,71
RDCI, média±SD	1,36±1,13
EQ-5D, média±SD	0,46±0,27

CRP, proteína C reativa; DAS28-ESR-4v, *Disease Activity Score* - 28 articulações - 4 variáveis; EQ-5D, *EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System*; ESR, velocidade de sedimentação dos eritrócitos; HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; PGA, *Patient Global Assessment*, PhGA, *Physician Global Assessment*, RDCI, Índice de Comorbilidade da Doença Reumática; SD, desvio padrão; SJ28, Número de articulações tumefactas em contagem de 28 articulações; TJ28, Número de articulações dolorosas em contagem de 28 articulações; VAS Pain, avaliação da dor na perspetiva do doente, através de escala visual analógica.

### Prevalência de comorbilidades

A prevalência das comorbilidades estudadas é demonstrada na Figura 1. Pela sua análise, percebemos que a comorbilidade mais prevalente é a AHT (55,40%). A dislipidémia é a segunda comorbilidade mais frequente (41,80%), seguida da depressão e da artrose, ambas observadas em 26,60% dos doentes. A ocorrência de fratura osteoporótica estava descrita em 19,00% dos doentes, 13,00% dos doentes apresentava algum tipo de CVD e 11,40% apresentava DM. Cerca de 8,70% dos doentes estudados tinha história de neoplasia e 6,00% dos doentes apresentava história de doença pulmonar crónica. Das comorbilidades

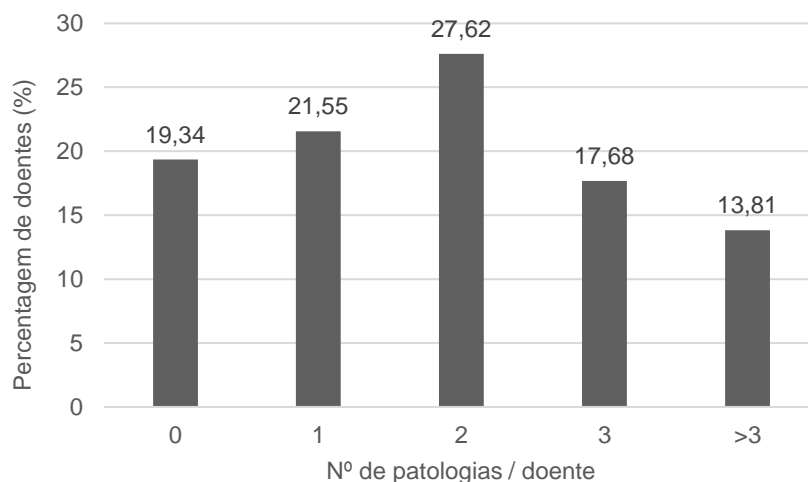
estudadas, o MI e o CVA foram as menos observadas (1,60% e 1,10%, respetivamente). Não foram observados registos de história de patologia gástrica e/ou de úlcera GI.



**Figura 1** Prevalência individual das comorbilidades em estudo.

CVA, acidente vascular cerebral; CVD, doença cardiovascular; DM, diabetes mellitus; MI, enfarte agudo do miocárdio; GI, gastrointestinal; AHT, hipertensão arterial.

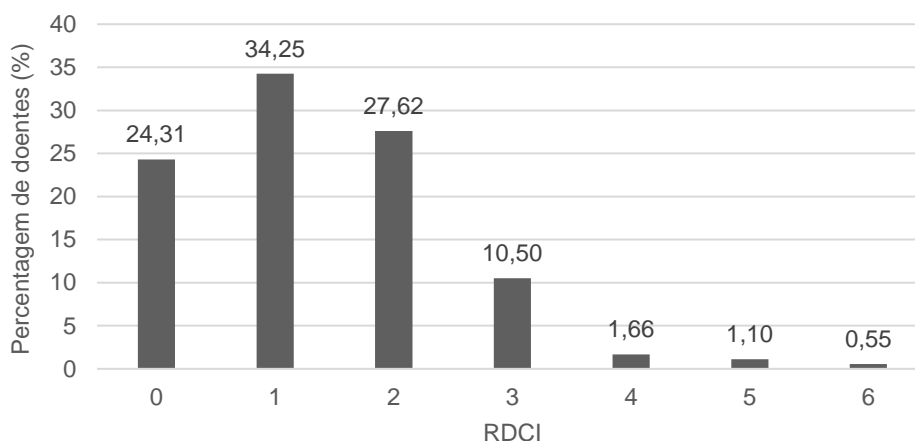
Mais de um quarto dos doentes (27,62%) apresenta duas das comorbilidades estudadas e 21,55% apresenta uma (Figura 2). Existem ainda 17,68% dos doentes com três das patologias estudadas e 13,81% apresenta mais de três. De assinalar que 19,34% dos doentes em estudo não apresentava nenhuma das comorbilidades avaliadas.



**Figura 2** Percentagem de doentes com determinado número de patologias estudadas.

## Índice de Comorbilidade da Doença Reumática (RDCI)

O RDCI foi calculado para os 184 doentes e os resultados obtidos estão representados na Figura 3. O valor máximo obtido para o RDCI foi de 6. Cerca de 34,25% dos doentes apresenta um RDCI igual a 1, aproximadamente um quarto dos doentes (27,62%) obteve um RDCI de 2 e para 10,50% dos doentes calculou-se um RDCI de 3. Os valores de RDCI de 4 e 5 foram obtidos, para 1,66% e 1,10% dos doentes, respetivamente. Apenas 0,55% dos doentes apresentou um RDCI de 6. De notar que 24,31% dos doentes em estudo apresentaram um RDCI igual a zero.



**Figura 3** Prevalência do Índice de Doença Reumática (RDCI) calculado para os 184 doentes em estudo.

## Qualidade de vida e fatores associados

Nesta amostra, o EQ-5D correlacionou-se fortemente com o HAQ ( $r=-0,732$ ) e moderadamente com a PGA e a dor sentida pelo doente ( $r=-0,530$  e  $r=-0,565$ , respetivamente). Quanto à idade e o RDCI mostraram estar fracamente correlacionados com o EQ-5D ( $r=-0,314$  e  $r=-0,298$ , respetivamente), como é referido na Tabela II.

**Tabela II** Correlação entre EQ-5D e as variáveis contínuas em estudo.

Variáveis contínuas	Correlação com EQ-5D (r)	95% CI
Idade	-0,314	-0,458 a -0,157
HAQ	-0,732	-0,816 a -0,624
PGA	-0,530	-0,647 a -0,390
VAS Pain	-0,565	-0,681 a -0,433
RDCI	-0,298	-0,432 a -0,175

Intensidade da correlação: **fraca** se  $r:0,3-0,5$ ; **moderada** se  $r:0,5-0,7$ ; **forte** se  $r>0,7$ .

HAQ, *Health Assessment Questionnaire*; PGA, *Patient Global Assessment*; RDCI, Índice de Comorbilidade da Doença Reumática; VAS Pain, avaliação da dor na perspetiva do doente.



## Comparação da qualidade de vida entre os vários grupos

Relativamente ao género, não se verificou diferenças no EQ-5D ( $0,44\pm 0,30$  para o género feminino vs  $0,52\pm 0,26$  para o género masculino,  $p=0,05$ ).

No que diz respeito à atividade da doença (DAS28-ESR-4v), o teste de Kruskal-Wallis revelou diferenças estatisticamente significativas ( $p<0,001$ ).

Quando avaliadas as doenças separadamente, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no EQ-5D dos doentes com artrose, depressão e hipertensão. Quanto à CVD, MI, DM e osteoporose, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no EQ-5D entre os doentes que têm ou não a patologia. A relação entre o EQ-5D com a presença de neoplasia não foi avaliada, devido ao reduzido número de casos.

Estes resultados são apresentados de forma sumária na Tabela III.

**Tabela III** Comparação entre qualidade de vida entre os vários grupos

	EQ-5D (média±SD)	Significância (p)
<b>Género</b>		
Feminino	0,44±0,30	ns
Masculino	0,52±0,26	
<b>Atividade da doença</b>		
Remissão	0,57±0,25	<0,001**
Baixa	0,47±0,23	
Moderada	0,33±0,21	
Elevada	0,21±0,15	
<b>Doenças</b>		
<b>Artrose</b>		
Sim	0,35±0,22	<0,05*
Não	0,50±0,28	
<b>Depressão</b>		
Sim	0,36±0,22	<0,05*
Não	0,49±0,28	
<b>AHT</b>		
Sim	0,39±0,25	<0,001*
Não	0,54±0,27	

\*Teste de Mann-Whitney para amostras independentes; \*\*Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes.

AHT, hipertensão arterial; EQ-5D, EuroQoL 5-Dimensional Descriptive System; ns – não significativo; SD, desvio padrão.

Na análise multivariada, apenas a capacidade funcional (aqui avaliada através do HAQ;  $\beta=-0.214$ , 95% CI: -0.236 a -0.165) e a dor na perspetiva do doente ( $\beta=-0.02$ , 95% CI: -0.03 a -0.01) permaneceram como fatores independentes associados à qualidade de vida ( $R^2= 0.567$ ,  $p<0,001$ ). A presença de comorbilidades, quer de forma independente, quer em combinação (RDCI), não foram preditores de qualidade de vida nesta amostra.

## DISCUSSÃO

No presente estudo, a prevalência de comorbilidades foi de 80,7%, sendo a AHT, a dislipidémia, a depressão e a artrose as mais frequentes. A qualidade de vida relacionada com a saúde (medida através do EQ-5D) neste estudo foi de  $0,46 \pm 0,27$ , não aparentando estar associada à presença de comorbilidades.

A prevalência das várias comorbilidades nesta coorte foi superior à encontrada no estudo COMORA<sup>27</sup>. Uma possível justificação para estas diferenças pode ser o facto de a idade média da nossa coorte ser superior (63,8 anos versus 56 anos no estudo COMORA).

No presente estudo, a AHT foi a comorbilidade mais frequente, sendo que os valores obtidos estão acima dos descritos na literatura (55,4% vs 40,4% no estudo COMORA e 41,0% no estudo de Balsa *et al.*)<sup>27,28</sup>. O mesmo pode ser dito em relação aos valores encontrados para a dislipidémia (41,8% vs 31,7% no estudo COMORA)<sup>27</sup>. Quanto à DM, os valores encontrados parecem estar ligeiramente abaixo dos descritos por outros autores (11,4% vs 14%)<sup>7</sup>. Sabe-se que a prevalência de CVD é elevada em doentes com RA.<sup>29</sup> No entanto, a prevalência exata da CVD em cada população depende da idade, região e da patologia estudada,<sup>7,27</sup> não sendo assim possível uma comparação direta dos resultados obtidos neste estudo com os de outras publicações. Ainda assim, importa referir que, segundo um estudo de Chung e colaboradores, de todos os fatores de risco CV avaliados, a hipertensão parece ser o único que é mais prevalente nos doentes com RA do que nos controlos.<sup>30</sup>

Uma vez mais, no que diz respeito às comorbilidades psiquiátricas, em particular à depressão, a prevalência nos nossos doentes foi superior à reportada no estudo COMORA (26,6% na nossa coorte vs 15% no estudo de Dougados *et al.*)<sup>27</sup>. No entanto, estes valores variam muito entre os países e com as ferramentas usadas para o *screening*. Sabe-se que a combinação de uma doença reumática e uma perturbação psiquiátrica pode piorar os sintomas de ambas as doenças, influenciando as taxas de remissão e de sucesso do tratamento.<sup>31</sup> Isto torna então premente o reconhecimento precoce de depressão em doentes com RA.

A osteoporose é uma das comorbilidades mais bem estabelecidas como relevante em reumatologia. No estudo realizado, os doentes que tivessem descrito no seu processo único a presença de osteoporose e/ou fratura osteoporótica, foram agregados numa só categoria, dada a estreita relação destes processos patológicos entre si e com a RA.<sup>32</sup> A prevalência de fratura osteoporótica obtida para a população em estudo foi de 19,0%, não comparáveis com a literatura existente, uma vez que normalmente é avaliada a presença de osteoporose e não de fratura osteoporótica.

Relativamente à artrose, esta foi documentada em 26,6% dos doentes estudados. Na literatura existente, os números são discordantes entre si. Por um lado, Ramos e colegas encontraram, numa população de doentes com RA com média de idades e percentagem de géneros semelhantes à nossa, uma prevalência de artrose de 44%.<sup>29</sup> Já no estudo de Grøn *et al.*, que envolvia doentes de 34 países diferentes com uma idade média de 54,9 anos, a prevalência de artrose foi de 15,5%.<sup>33</sup> No entanto, ambos os estudos foram baseados em autorrelatos, podendo isto explicar as diferenças encontradas. De qualquer das formas, a artrose deve então ser tida em conta na avaliação do doente com RA, uma vez que pode afetar o exame articular e o *status* funcional do doente.

No que diz respeito às neoplasias, os números encontrados são ligeiramente superiores aos descritos por Radner *et al* (8,7 vs 5%).<sup>7</sup> No entanto, esse estudo considera apenas tumores sólidos, podendo explicar assim esta diferença. Klidzinski e colegas não encontraram qualquer relação entre a atividade e/ou duração da doença e a incidência de neoplasia.<sup>34</sup> Contudo, outros estudos com amostras maiores, mostraram que essa relação pode existir,<sup>35,36</sup> havendo autores que estabeleceram a relação entre alguns fármacos usados no tratamento da RA e o aumento do risco de neoplasia.<sup>37,38</sup>

É de assinalar que neste estudo, perto de um quarto dos doentes (24,3%) apresentou RDCI igual a zero, indicando que não apresentava qualquer uma das comorbilidades tidas em conta para o cálculo deste índice. Estes números podem dever-se, em parte, à idade dos doentes (uma vez que o número de comorbilidades está também relacionado com este fator).<sup>29</sup> O valor máximo calculado para o RDCI foi de 6, sendo que a maioria dos doentes obteve valores entre 1 e 3 (72,4%). A ausência de informação sobre história de patologia gástrica e de úlcera GI é, sem dúvida, uma das limitações deste estudo, podendo resultar num viés de informação. Contudo, torna-se difícil avaliar este grupo de patologias nestes doentes, uma vez que o doente com RA se encontra normalmente polimedicado, apresentando queixas gástricas frequentes, fazendo, por isso, protetor gástrico ou inibidor da bomba de prótons diariamente.

A qualidade de vida dos doentes com RA mostrou estar correlacionada com o HAQ, PGA e a dor sentida pelo doente. Sendo que todos estes parâmetros resultam do autorrelato do doente e da sua noção do estado da doença, é normal e expectável que exista relação entre eles.

Os doentes com artrose, hipertensão e/ou depressão, apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos valores do EQ-5D, podendo isto denotar a importância da avaliação e seguimento destas comorbilidades nos doentes com RA, não permanecendo, contudo, como fatores independentes na análise multivariada.

No nosso estudo, o principal determinante de qualidade de vida nos doentes com RA foi a capacidade funcional (medida através do HAQ). Assim, o seguimento do doente com RA deve ter sempre em conta o seu grau de incapacidade e o que é que pode ser feito para melhorar a sua capacidade funcional (quer através de medicação, quer da prescrição de tratamentos, como fisioterapia). A avaliação destes doentes deve também incluir a pesquisa de comorbilidades que afetem diretamente a sua capacidade funcional, como é o caso da artrose. A dor na perspetiva do doente parece também ter o seu contributo como fator independente associado à qualidade de vida.

A presença de comorbilidades de forma independente não foi preditora de qualidade de vida nesta amostra. Apesar de ter sido descrito como um bom indicador de incapacidade funcional, o RDCI não parece ser um bom preditor para a qualidade de vida dos doentes com RA. Os nossos resultados estão em discordância com o descrito por Villaverde e seus colegas,<sup>39</sup> que após uma revisão sistemática de 18 artigos, concluíram que os doentes com RA com  $\geq 2$  comorbilidades apresentariam pior qualidade de vida e uma maior progressão anual no score HAQ que aqueles que não tivessem qualquer comorbilidade.

Sendo um estudo unicêntrico, a amostra é representativa de todos os doentes com RA e até da população portuguesa. No entanto, importantes limitações devem ser reconhecidas neste estudo. As comorbilidades estudadas foram selecionadas de acordo com os dados necessários para o cálculo do RDCI, podendo não ter sido avaliadas algumas comorbilidades importantes, como, por exemplo, a ocorrência de infeção. É de referir que a avaliação das comorbilidades foi realizada através do registo em Reuma.pt ou da revisão do processo único, podendo condicionar um viés de notificação. Para além disso, a prevalência de algumas doenças pode ser sobrestimada devido ao viés do diagnóstico (uma vez que doente com RA são mais vezes avaliados para a presença de determinadas comorbilidades) ou ao viés de notificação (doentes com RA têm maior probabilidade de ser diagnosticados com comorbilidades que se sabem estar associados à sua doença inflamatória).

Em conclusão, este estudo demonstrou uma elevada prevalência de comorbilidades, sendo as mais frequentes a AHT, a dislipidémia, a depressão e a artrose, reforçando a necessidade de uma avaliação global dos doentes e monitorização destas comorbilidades. A qualidade de vida nestes doentes está francamente afetada, sendo a incapacidade funcional e a dor os fatores independentes associados a pior qualidade de vida. A identificação e o controlo de elementos que afetem a capacidade funcional dos doentes deve fazer parte da sua avaliação, de modo a melhorar a sua qualidade de vida. Devem ainda ser realizados mais estudos, que incluam outras comorbilidades também frequentes nos doentes com RA.

## AGRADECIMENTOS

Enquanto estudante e futura médica quero aproveitar este espaço para agradecer, especialmente em momentos complicados como o que vivemos, a todos os que me ajudaram a chegar até aqui. A ti, Melchior, por estares sempre do meu lado e por me apoiares nesta aventura de abandonar um mestrado e ingressar numa segunda licenciatura, sabendo que “ser médica” não será uma simples profissão, mas sim uma forma e estilo de vida, que nunca poderei negar. À minha mãe, que me amparou e acreditou sempre em mim, obrigada por tudo, de coração! À minha avó e ao meu tio, agradeço com todas as forças por me receberem sempre com um sorriso e por terem sempre uma palavra de alento. Aos meus amigos, obrigada pelo carinho que demonstram sempre, mesmo após longos períodos de ausência da minha parte.

Não posso deixar de agradecer à minha equipa de orientação, a Dra. Cátia Duarte e o Professor Doutor José António Pereira da Silva, pela ajuda e disponibilidade, contribuindo muito para a qualidade científica deste trabalho. Um grande obrigada à Dra. Liliana Saraiva e ao Dr. Flávio Costa, por tudo o que me ensinaram e por estarem sempre disponíveis para me ajudar ao longo da recolha dos dados. Uma última palavra de agradecimento aos doentes que tornaram este trabalho possível, pois são eles que dão sentido a tudo o que fazemos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. da Silva JAP. Reumatologia Prática. 3ª ed. Diagnóstico, Lda; 2016.
2. Shourt CA, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Orthopedic Surgery Among Patients with Rheumatoid Arthritis 1980–2007: A Population-based Study Focused on Surgery Rates, Sex, and Mortality. *J Rheumatol.* 2012;39(3):481–5.
3. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1100–4.
4. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
5. Nakajima A, Inoue E, Shimizu Y, Kobayashi A, Shidara K, Sugimoto N, et al. Presence of comorbidity affects both treatment strategies and outcomes in disease activity, physical function, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(3):441–9.
6. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(4):469–83.
7. Radner H. Multimorbidity in rheumatic conditions. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21–22):786–90.
8. Jani BD, Hanlon P, Nicholl BI, McQueenie R, Gallacher KI, Lee D, et al. Relationship between multimorbidity, demographic factors and mortality: findings from the UK Biobank cohort. *BMC Med.* 2019;17(1):74.
9. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):948–59.
10. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;annrheumdis-2019-216655.

11. Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, Dijkmans BAC, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325–31.
12. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
14. Groll D, To T, Bombardier C, Wright J. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(6):595–602.
15. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis.* 1974;27(7–8):387–404.
16. Miller MD, Parrdis CF. Rating Chronic Medical Illness Burden in Geropsychiatric Practice and Research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992;(41):237–48.
17. Elixhauser A, Steiner C, Harris DR, Coffey RM. Comorbidity Measures for Use with Administrative Data. *Med Care.* 1998;36(1):8–27.
18. Von Korff M, Wagner EH, Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data. *J Clin Epidemiol.* 1992;45(2):197–203.
19. Aslam F, Khan NA. Tools for the Assessment of Comorbidity Burden in Rheumatoid Arthritis. *Front Med.* 2018;5:39.
20. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(5):885–906.
21. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. Chronic Conditions and Health Problems in Rheumatic Diseases: Comparisons with Rheumatoid Arthritis, Noninflammatory Rheumatic Disorders, Systemic Lupus Erythematosus, and Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2010;37(2):305–15.



22. England BR, Sayles H, Mikuls TR, Johnson DS, Michaud K. Validation of the Rheumatic Disease Comorbidity Index: RDCI Validation. *Arthritis Care Res.* 2015;67(6):865–72.
23. Decker JL, Esdaile J, Hathaway DE, Levinson JE, Liang MH, McShane DJ, et al. American rheumatism association nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (1983). *Arthritis Rheum.* 1983;26(8):1029–32.
24. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a Validação da Versão Portuguesa do EQ-5D. *Acta Med Port.* 2013;13.
25. DAS28 - Alternative validated formulae [Internet]. [citado 23 de Março de 2020]. Disponível em: <https://www.das-score.nl/das28/en/difference-between-the-das-and-das28/how-to-measure-the-das28/how-to-calculate-the-das28/alternative-validated-formulae.html>
26. Santos RA, Reis P, Rebelo L, Costa Dias F, Rosa CM, Viana de Queiroz M. «Health assessment questionnaire» (versão curta: adaptação para língua portuguesa e estudo da sua aplicabilidade. *Acta Reumatol Port.* 1996;XXI(76):15–20.
27. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62–8.
28. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: the spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clínica.* 2017;15(2):102–8.
29. Luque Ramos A, Redeker I, Hoffmann F, Callhoff J, Zink A, Albrecht K. Comorbidities in Patients with Rheumatoid Arthritis and Their Association with Patient-reported Outcomes: Results of Claims Data Linked to Questionnaire Survey. *J Rheumatol.* 2019;46(6):564–71.
30. Chung CP, Giles JT, Petri M, Szklo M, Post W, Blumenthal RS, et al. Prevalence of Traditional Modifiable Cardiovascular Risk Factors in Patients with Rheumatoid Arthritis: Comparison with Control Subjects from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(4):535–44.
31. Michelsen B, Kristianslund EK, Sexton J, Hammer HB, Fagerli KM, Lie E, et al. Do depression and anxiety reduce the likelihood of remission in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis? Data from the prospective multicentre NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1906–10.

32. Clynes MA, Jameson K, Prieto-Alhambra D, Harvey NC, Cooper C, Dennison EM. Impact of Rheumatoid Arthritis and Its Management on Falls, Fracture and Bone Mineral Density in UK Biobank. *Front Endocrinol.* 2019;10:817.
33. 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(6):869-877.
34. Kłodziński Ł, Wiśłowska M. Comorbidities in rheumatic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology.* 2018;56(4):228–33.
35. Wilton KM, Matteson EL. Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Ther.* 2017;4(2):333–47.
36. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):212.
37. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MCM, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis a 20-year followup study. *Arthritis Rheum.* 1995;38(8):1120–7.
38. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):794–9.
39. Villaverde V, Loza E, Ortiz A, Martínez-López JA, Toledano E, Lajas C, et al. FRI0102 A Systematic Literature Review of the Impact of Comorbidity on Quality of Life and Costs in Patients with Rheumatoid Arthritis. the Gecoar Study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):418.