

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

RELAÇÃO ENTRE PERCEPÇÃO DE FADIGA E FADIGA MUSCULAR EM  
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

RAFAELA CAVALHEIRO DO ESPÍRITO SANTO

PORTO ALEGRE, 2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

RELAÇÃO ENTRE PERCEPÇÃO DE FADIGA E FADIGA MUSCULAR EM  
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

RAFAELA CAVALHEIRO DO ESPÍRITO SANTO

ORIENTADOR: PROF. DR. CLAITON  
VIEGAS BRENOL

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

PORTO ALEGRE, 2014

***BANCA EXAMINADORA***

Prof.Dra.Cíntia Mussi Alvim Stocchero

Profa. Dra. Lidiane Isabel Fillipin

Prof. Dr. Odirlei André Monticielo

Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

## ***DEDICATÓRIA***

Dedico a ela que esteve sempre ao meu lado, me apoiando em todos os momentos e que sempre torceu e torcerá por mim: minha mãe Ionara Cavalleiro.

## *AGRADECIMENTOS*

Agradeço, em especial, à minha família, por serem à base da minha vida, pelo apoio, dedicação e amor incondicional.

Ao Prof. Dr. Claiton Viegas Brenol, meu orientador, por ter me aceito e orientado neste trabalho, por sua compreensão e exemplo científico.

Aos colegas do Laboratório de Doenças Autoimunes e Infecciosas, em especial à Eduarda Freitas, Paulo Alabarse, Vivian Teixeira e Priscila Lora pelo apoio e incentivo.

Aos colegas Marcelo Gava da Escola de Educação Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Rodrigo Bini da Escola de Educação Física do Exército pelo apoio científico.

À minha irmã, Luisa Cavalheiro, pelo apoio científico.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por ter disponibilizado o laboratório de Reabilitação e Exercício Físico para execução deste estudo.

À Fundação de Incentivo a Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoas de Nível Superior (CAPES), pelo apoio financeiro.

A todas as pessoas que contribuíram de forma direta ou indireta para a conclusão deste trabalho.

## **RESUMO**

**Introdução:** Fadiga é uma manifestação clínica importante na artrite reumatoide (AR). Atualmente, a avaliação de fadiga em AR é realizada através de questionários subjetivos, incluindo aspectos emocionais e sociais. No entanto, sabe-se que a fadiga pode estar acentuada no plano periférico e esta abordagem é pouco estudada nestes pacientes.

**Objetivo:** Avaliar a relação entre a percepção de fadiga e fadiga muscular em pacientes com artrite reumatoide.

**Métodos:** Trinta e oito pacientes do sexo feminino com AR foram incluídos. Os pacientes foram estratificados por DAS-28 e por três grupos etários (grupo I: 32-48 anos; grupo II: 49-54 anos de idade, e grupo III: 55-65 anos de idade). A fadiga muscular [avaliado por mudanças na magnitude (root mean square-RMS) e frequência (média de frequência-MDF) de ativação muscular durante os 60s do teste de força de quadríceps] e percepção de fadiga (FACIT-F) foram avaliadas. Além disso, dados demográficos [duração idade e doença, calculado pelo tempo decorrido a partir de diagnóstico], hemoglobina (g/ dL), DAS-28, HAQ, qualidade de vida (SF-36) e International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, versão longa) foram medidos. A significância foi assumida quando  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** Nenhuma associação foi observada quando os pacientes foram estratificados por DAS-28 e quando os pacientes foram estratificados por idade no grupo III. Moderada correlações estatisticamente significativas entre MDF e FACIT-F e FACIT-TOI ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,03$  e  $r = 0,5$ ;  $0,04$ , respectivamente) foram encontrados no grupo I. No grupo II foram encontradas moderadas correlações estatisticamente significativas entre FACIT-TOTAL e RMS e MDF ( $r = 0,6$ ;  $p = 0,01$  e  $r = -0,5$ ;  $p = 0,04$ , respectivamente).

**Conclusão:** Moderada relação entre fadiga muscular e percepção de fadiga sugere que ambas as estratégias de avaliação podem ser complementares e têm um efeito benéfico sobre comorbidades AR.

**Palavras-chave:** artrite reumatoide; percepção de fadiga; fadiga muscular.



## ***ABSTRACT***

**Introduction:** Fatigue is a major clinical manifestation in rheumatoid arthritis (RA). Actually, the assessment of fatigue in RA is realized through to subjective questionnaires, including emotional and social aspects. However, known to that fatigue may be sharp in peripheral plane and this approach is little studied in these patients.

**Objective:** To assess the relationship between perception of fatigue and muscle fatigue in patients with RA.

**Methods:** Thirty eight female patients with RA were included. Patients were stratified by DAS-28 and by three age groups (group I: 32-48 years old; group II: 49-54 years old; group III: 55-65 years old). Muscle fatigue [assessed by changes in magnitude (i.e. root mean square-RMS) and frequency (i.e. median frequency-MDF) of muscle activation during a 60-s quadriceps strength test] and perception of fatigue (FACIT-F) were assessed. In addition, demographic data [age and disease duration, calculated by elapsed time from diagnostic], hemoglobin (Hb-g/dL), DAS-28, HAQ, quality of life (SF-36) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, long version) were measured. Significance was assumed when  $p \leq 0.05$ .

**Results:** No association was observed when patients were stratified by DAS-28 and when patients were stratified by age in group III. Moderate statistically significant correlations between MDF and FACIT-F e FACIT-TOI ( $r=0.6;p=0.03$  and  $r=0.5;0.04$ , respectively) were found in group I. In group II moderate statistically significant correlations were found between FACIT-TOTAL and RMS and MDF ( $r=0.6;p=0.01$  and  $r=-0.5;p=0.04$ , respectively).

**Conclusion:** Moderate relationship between muscle fatigue and perception of fatigue suggests that both evaluation strategies can be complementary and have a beneficial effect on RA comorbidities.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; perception of fatigue; muscle fatigue.

*“As nuvens mudam sempre de posição, mas são sempre nuvens no céu. Assim devemos ser todo dia, mutantes, porém leais com o que pensamos e sonhamos; lembre-se, tudo se desmancha no ar, menos os pensamentos”.*

*Paulo Beleki*

## ***LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA***

<b><i>FIGURA 1</i></b>	Esquema de uma articulação normal (a) e uma articulação acometida (b) por processo inflamatório de AR.....	21
<b><i>FIGURA 2</i></b>	Modelo conceitual da fadiga em portadores de AR (modificado de HEWLET e colaboradores).....	28
<b><i>FIGURA 3</i></b>	Desenho esquemático do desenvolvimento da fadiga em pacientes com AR.....	32

## ***LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO***

<b><i>FIGURE I</i></b>	Mean ( $\pm$ SD) of RMS (composite from three quadriceps muscles) during the 60s fatigue test.....	53
<b><i>FIGURE II</i></b>	Mean ( $\pm$ SD) of MDF (composite from three quadriceps muscles) during the 60s fatigue test.....	54

## ***LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA***

<b>TABELA 1</b>	Critérios classificatórios para diagnóstico de AR modificado a partir de Aletaha e colaboradores.....	23
<b>TABELA 2</b>	Critérios de classificação funcional da AR conforme Hochberg e colaboradores.....	24

## ***LISTA DE TABELAS DO ARTIGO***

<b><i>TABLE I</i></b>	Clinical and demographic features of RA patients .....	51
<b><i>TABLE II</i></b>	Questionnaire data of RA patients.....	52
<b><i>TABLE III</i></b>	Anthropometric and maximal strength data from RA patients.....	52
<b><i>TABLE IV</i></b>	Correlation between perception of fatigue and muscle fatigue in RA patients.....	55

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

APC	Anticorpos antiproteína/ peptídeo citrulinados
IL-1 $\beta$	Interleucina 1-beta
AR	Artrite Reumatoide/ <i>Rheumatoid Arthritis</i>
CDAI	Índice clínico de atividade da doença/ <i>Clinical disease activity index</i>
CMTC	Carpometacarpiana
DAS28	Escore de atividade da doença com vinte e oito articulações/ <i>Disease activity score with twenty eight joints</i>
EVA	Escala visual analógica
FACIT-F	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
FR	Fator Reumatóide
HAQ	Questionário de avaliação da saúde/ <i>Health assesment questionnaire</i>
HPA	Eixo hipotálamo – hipófise – adrenal
IFDs	Articulações interfalangeanas distais
IL-6	Interleucina- 6
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física/ <i>Instrumental physical assessment questionnaire</i>
LSN	Limite superior normal
MAF	Avaliação multidimensional de fadiga/ <i>Multidimensional Assessment of Fatigue</i>
MHC	Complexo maior de histocompatibilidade
MTCF	Articulações metacarpofalangeana
MTF	Articulações metatarsofalangeanas
OMERACT	Medidas dos Resultados em Ensaio Clínicos de Artrite Reumatoide/ <i>Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials</i>
PCR	Proteína C-reativa

POMS	<i>Profile of Mood States</i>
SDAI	Índice simplificado de atividade da doença/ <i>Simplified disease activity index</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Survey</i>
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor-alfa
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UI	Unidade Internacional
VAS	Escala analógica visual/ <i>Visual analog scales</i>
VHS	Teste de Velocidade de Hemossedimentação/ <i>Erythrocyte sedimentation rate</i>

## ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	18
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES.....	19
2.2	ARTRITE REUMATÓIDE.....	19
2.2.1	CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA.....	19
2.2.2	FISIOPATOLOGIA.....	20
2.2.3	DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL.....	21
2.2.4	MÉTODOS CLÍNICOS DE MONITORAMENTO DA AR.....	25
2.2.5	COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES COM AR.....	26
2.3	FADIGA.....	27
2.3.1	CONCEITOS E MECANISMOS.....	27
2.3.2	FADIGA NA AR.....	28
2.3.3	MÉTODOS DE MENSURAÇÃO DA FADIGA.....	29
2.3.4	TRATAMENTO DA FADIGA NA AR.....	31
3	MARCO TEÓRICO.....	32
4	JUSTIFICATIVA.....	33
5	OBJETIVOS.....	34
5.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	34
5.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	34
6	REFERÊNCIAS.....	35
7	ARTIGO: Relationship between perception of fatigue and muscle fatigue in patients with Rheumatoid Arthritis: a cross-sectional study.....	42
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66



9	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	67
10	ANEXOS.....	68
	ANEXO I. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68
	ANEXO II. ANAMNESE.....	71
	ANEXO III. FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY-FATIGUE SCALE (FACIT-F).....	72
	ANEXO IV. ESCORE DE ATIVIDADE DA DOENÇA 28 (DAS28).....	75
	ANEXO V. QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE FÍSICA (HAQ).....	76
	ANEXO VI. QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36).....	77
	ANEXO VII.QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ) (versão 6).....	83

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial de pequenas e grandes articulações de maneira simétrica. AR apresenta prevalência de 0,5% a 1% da população mundial, em todos os grupos étnicos, predominantemente no sexo feminino (1).

A fadiga é um sintoma muito relatado pelos pacientes com AR, relatada pelos pacientes com a mesma intensidade e severidade da dor que caracteriza o acometimento articular (2). Existem diversas maneiras de avaliar fadiga de forma subjetiva (questionários) ou objetiva (dinamometria, eletromiografia, entre outros).

O grupo que estuda e desenvolve medidas dos resultados em ensaios clínicos de artrite reumatoide (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials - OMERACT) vem discutindo a importância do processo de fadiga como um dos principais desfechos que devem ser avaliados, bem como, a validação de medidas objetivas. Desta forma, compreender os sintomas da fadiga na AR, identificar formas de reduzi-la e melhorar a qualidade de vida dos pacientes possui relevância clínica, e implica em uma série de possíveis novas intervenções não farmacológicas para esta manifestação clínica.

A fadiga atualmente é avaliada de forma subjetiva (através de questionários). Entretanto, a avaliação da fadiga periférica pode aprimorar o diagnóstico deste sintoma. Assim, para melhor elucidar a fadiga, há a necessidade de estudos que identifiquem suas diferentes dimensões (emocional, periférica e central), utilizando medidas específicas desenvolvidas para AR.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados à fadiga central e periférica em pacientes com artrite reumatoide. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: *SciELO*, PubMed e banco de teses da CAPES, publicado no período de 1873 a 2014.

Foram realizadas buscas através dos termos: “*Rheumatoid Arthritis*”, “*physiopathology*”, “*body composition*”, “*fatigue*”, “*Mechanism of central and peripheral fatigue*”, “*fatigue in Rheumatoid Arthritis*”; bem como suas combinações.

### 2.2 ARTRITE REUMATOIDE

#### 2.2.1 CONCEITO E EPIDEMIOLOGIA

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica. Tem evolução crônica e progressiva, que acomete a cartilagem articular de pequenas e grandes articulações diartrodiais de maneira simétrica e aditiva (3), causando dor, edema, rigidez matinal e deformidades articulares (4).

A AR tem prevalência de 0,5% a 1% da população mundial e aproximadamente 1.300.000 da população adulta no Brasil, em todos os grupos étnicos, tendo uma maior prevalência no sexo feminino (razão de 4:1) (1).

### 2.2.2 FISIOPATOLOGIA

A etiologia da AR é ainda desconhecida, entretanto, sabe-se que fatores ambientais, imunológicos e genéticos podem desencadear o processo inflamatório. Neste contexto, os fatores imunológicos são os mais bem elucidados na fisiopatologia da doença e, portanto, existem evidências que a apresentação de antígenos na AR seja modificada por determinados alelos do MHC (5).

Após a apresentação antigênica ocorre secreção de citocinas pelos anticorpos antiproteína/ peptídeo citrulinados (APC) que atuam nos linfócitos. O desequilíbrio entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias induz a inflamação e destruição da articulação.

A inflamação tem seu evento inicial na membrana sinovial, que se caracteriza por hiperplasia, proliferação, angiogênese e infiltrado leucocitários (linfócitos e macrófagos) que podem adquirir uma estrutura similar ao de tecidos linfoides secundários com predomínio de linfócitos T CD4+, mas também com a presença de linfócitos B.

Estes processos celulares na membrana sinovial levam à formação de um tecido proliferativo conhecido como *pannus* e este se caracteriza por ser um tecido inflamatório neoformado proveniente da sinóvia que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular com destruição progressiva (7).

As perdas focais e destruição progressiva do osso marginal e subcondral são ocasionadas principalmente pela ação dos osteoclastos. A ativação e recrutamento de tais células são influenciados por citocinas e mediadores inflamatórios (8). As citocinas pró-inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas (IL), IL-1B, IL-6 e recentemente descoberta IL-17 tem um papel na condução da inflamação e do processo destrutivo progressivo (6).

O desenho esquemático adaptado do corte transversal de uma articulação apresenta os principais aspectos de uma articulação normal (figura 1a) e uma articulação acometida (b) por processo inflamatório característico de um paciente com AR (figura 1b) (9).

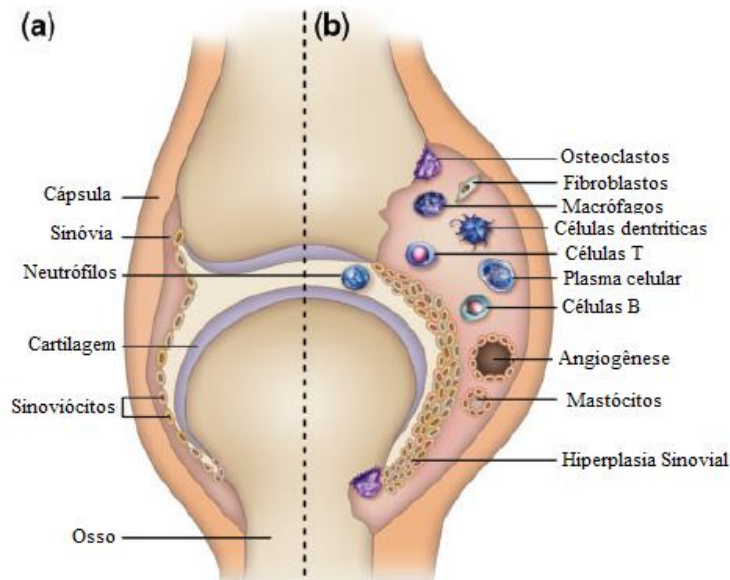


Figura 1 – Desenho esquemático adaptado do corte transversal de uma articulação apresenta os principais aspectos de uma articulação normal (figura 1a) e uma articulação acometida (b) por processo inflamatório característico de um paciente com AR (figura 1b). Figura permitida para uso por Smolen and Steiner (9).

### 2.2.3 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL

O diagnóstico de AR é realizado através da análise da associação de uma série de sintomas e sinais característicos, bem como exames laboratoriais e por imagens. Os critérios de classificação de diagnóstico de Arnett e colaboradores (10) e Aletaha e colaboradores (11) são validados cientificamente, sendo o último mais apropriado para classificar a doença inicial.

Os critérios de classificação de Arnett e colaboradores (10) incluem: (I) rigidez articular com duração de pelo menos 1 hora; (II) artrite de três ou mais áreas: pelo menos três

áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico; (III) Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpo/falangeanas); (IV) artrite simétrica; (V) nódulos reumatoídes; (VI) fator reumatoide sérico positivo; (VII) alterações radiográficas: erosões ou descalcificações periarticulares localizadas em radiografias de mãos e punhos. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas; quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, enquanto que pacientes com dois ou três critérios não são excluídos da possibilidade de desenvolvimento da doença.

Já o estudo de Aletaha e colaboradores (11) propôs uma modificação nos critérios de classificação para AR, para os seguintes critérios: população alvo constituída de pacientes com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema) e que não seja mais bem explicada por outra doença, envolvimento articular, sorologia (fator reumatoide ou anti-CCP positivo), reagentes de fase aguda (proteína C-reativa – PCR – e/ou velocidade de hemossedimentação elevados) e duração de sintomas. Para que um paciente seja classificado de forma definitiva como tendo AR, este deve responder a uma série de critérios conforme a tabela 1 e atingir pontuação maior ou igual a 6.

Tabela 1 – Critérios classificatórios para diagnóstico de AR modificado a partir de Aletaha et al (11).

<b><i>Envolvimento articular<sup>a</sup></i></b>	0-5
1 grande articulação <sup>b</sup>	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas <sup>c</sup> articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações <sup>d</sup> (pelo menos uma pequena articulação)	5
<b><i>Sorologia<sup>e</sup> (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)</i></b>	0-3
FR negativo e AAPC negativo	0
FR positivo em título baixo ou AAPC positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AAPC positivo em título alto	3
<b><i>Provas de fase aguda<sup>f</sup> (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)</i></b>	0-1
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
<b><i>Duração dos sintomas<sup>g</sup></i></b>	0-1
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

<sup>a</sup> O envolvimento articular se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa ao exame físico e pode ser confirmado por evidências de sinovite detectada por um método de imagem. As articulações interfalangeanas distais (IFDs), primeira carpometacarpiana (CMTC) e primeira metatarsofalangeana (MTF) são excluídos da avaliação. As diferentes categorias de acometimento articular são definidas de acordo com a localização e o número de articulações envolvidas (padrão ou distribuição do acometimento articular). A pontuação ou colocação na categoria mais alta possível é baseada no padrão de envolvimento articular.<sup>b</sup> São consideradas grandes articulações: ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos.

<sup>c</sup> São consideradas pequenas articulações: punhos, MTFC, IFP, interfalangeana do primeiro quirodáctilo e articulações MTF.

<sup>d</sup> Nesta categoria, pelo menos uma das articulações envolvidas deve ser uma pequena articulação; as outras articulações podem incluir qualquer combinação de grandes e pequenas articulações, bem como outras não especificamente mencionadas em outros lugares (por exemplo, temporomandibular, acromioclavicular e esternoclavicular).

<sup>e</sup> Negativo refere-se a valores (Unidade Internacional-UI) menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método e laboratório. Título positivo baixo corresponde aos valores (UI) maiores que o LSN, mas menores ou

iguais a três vezes o LSN para o método e laboratório. Título positivo alto: valores maiores que 3 vezes o o LSN para o método e laboratório. Quando o FR só estiver disponível como positivo ou negativo, um resultado positivo deve ser marcado como “positivo em título baixo”.

<sup>f</sup> Normal / anormal é determinado por padrões laboratoriais locais (*Outras causas de elevação das provas de fase aguda devem ser excluídas*).

<sup>g</sup> Duração dos sintomas se refere ao relato do paciente quanto a duração dos sintomas ou sinais de sinovite (por exemplo, dor, inchaço) nas articulações que estão clinicamente envolvidas no momento da avaliação, independentemente do status do tratamento.

FR = fator reumatoide; AAPC = anticorpos antiproteína/ peptídeo citrulinados; LSN = limite superior do normal; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa.

Subsequente ao diagnóstico é realizado uma classificação funcional do paciente. O estudo de Steinbrocker e colaboradores (12) sugeriu a criação do índice funcional, em que a doença é classificada de I a IV. Entretanto, Hochberg e colaboradores (13) realizou uma revisão dos critérios de classificação funcional conforme a tabela 2, sendo atualmente a mais utilizada.

Tabela 2 – Critérios de classificação funcional da AR conforme Hochberg e colaboradores (13)

---

<b>Classe I</b>	Completamente capaz de desempenhar atividades usuais da vida diária;
<b>Classe II</b>	Capaz de realizar atividades usuais de cuidados pessoais e vocacionais (trabalho, escola), porém, limitado nas atividades recreativas
<b>Classe III</b>	Capaz de realizar atividades usuais de cuidados pessoais, porém limitado nas atividades vocacionais e recreativas;
<b>Classe IV</b>	Limitado na habilidade de realizar atividades usuais de cuidados pessoais vocacionais e recreativas

---



#### 2.2.4 MÉTODOS CLÍNICOS DE MONITORAMENTO DA AR

A partir do diagnóstico e classificação funcional é possível realizar um monitoramento da atividade da doença através do escore de atividade da doença 28 (DAS28), do índice de atividade da doença simplificada (SDAI) e do índice clínico de atividade da doença (CDAI).

O DAS28 utiliza 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos), e avaliação global do paciente por escala visual de 0 a 100. Existem dois marcadores inflamatórios utilizados na equação do DAS28 que são PCR ou velocidade de hemossedimentação (VSG) A partir destas informações, faz-se um cálculo que é interpretado como: remissão ( $DAS < 2,6$ ), baixo ( $2,6 \leq DAS < 3,2$ ), moderado ( $3,2 \leq DAS \leq 5,1$ ), e alto ( $DAS > 5,1$ ) (14).

O SDAI é calculado através da soma das articulação edemaciadas e dolorosas, as mesmas avaliadas no DAS28. Estes são adicionados à avaliação global do paciente, à avaliação global do médico, e com o PCR (15-17).

O CDAI é o instrumento mais simples do que o SDAI e DAS28. Este é calculado através da soma das articulações edemaciadas e dolorosas, as mesmas avaliadas no DAS28 e SDAI, entretanto, não se inclui os marcadores inflamatórios PCR e VSG (15-17).

Outro método de monitoramento da doença é o questionário de capacidade funcional (HAQ). Trata-se de um questionário com 20 perguntas sobre a vida cotidiana do paciente, em que se avaliam oito áreas de atividades funcionais habituais. Seu score é calculado através da média aritmética do maior escore de cada uma das oito áreas avaliadas (18).

Todos estes métodos auxiliam no planejamento de estratégias de tratamento para modificar a atividade da doença. Desta forma, tem por objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente.

### 2.2.5 COMPOSIÇÃO CORPORAL DE PACIENTES COM AR

Segundo Rocha e colaboradores aproximadamente 66% dos pacientes com AR apresentam caquexia reumatoide (19). A primeira descrição de caquexia em portadores de AR foi em 1893 por Paget (20), a qual foi caracterizada por alterações hormonais, metabólicas e comportamentais que influenciam na diminuição da massa magra, com manutenção ou leve elevação da massa gorda (total de tecido adiposo), resultando em limitada ou nenhuma perda de peso (massa total) (21-24).

O modelo de diagnóstico para caquexia mais recente é perda de peso (superior a 5% nos últimos 12 meses ou menos), seguindo por mais três dos cinco critérios a seguir: índice de massa corporal (IMC)  $<20 \text{ kg/m}^2$  diminuição de força muscular, fadiga, anorexia, baixo índice de massa livre de gordura, exames laboratoriais alterados: aumento de marcadores inflamatórios ( PCR , IL-6 ), anemia (Hb  $<12 \text{ g/dL}$ ) e baixa albumina no soro ( $<3,2 \text{ g/dL}$ ) (25). Há outros métodos de avaliação corporal e de classificação da caquexia reumatoide que podem ser realizados através de ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada, bioimpedância, ultrassonografia, densitometria óssea de corpo total e medidas antropométricas (19).

Dada importância à caquexia reumatoide e sua prevalência nos pacientes, há necessidade de diagnóstico desta complicação. Com o devido acompanhamento desta síndrome, facilita-se o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras mais eficazes que resultam em melhor qualidade de vida dos pacientes. Considerando a fadiga como um importante componente da caquexia, a correta identificação deste sintoma torna-se imprescindível para a definição da síndrome caquética nestes pacientes. No entanto, neste trabalho vamos avaliar somente a variável fadiga.

## 2.3 FADIGA

### 2.3.1 CONCEITOS E MECANISMOS

A fadiga é a incapacidade de manter o nível normal da capacidade funcional devido a uma percepção ampliada do esforço (26) e apresenta duas formas. A primeira manifestação de fadiga é a de sensação abrangente de falta de energia, corporal ou sistêmica denominada fadiga central. A segunda é a incapacidade muscular para desenvolver um trabalho denominada fadiga periférica (27).

No plano central, a fadiga está associada com diminuição na motivação, no prejuízo da transmissão dos impulsos nervosos para a medula espinhal e na diminuição do recrutamento dos moto-neurônios (28). Segundo Tajima e colaboradores (29) o córtex órbito-frontal medial do cérebro é associada com sensação de fadiga central. A redução da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações do sistema nervoso autônomo (caracterizado por hiperatividade simpática) e baixo tônus vagal, bem como alterações imunológicas, podem contribuir para a expressão da fadiga central (30).

No plano periférico, a fadiga pode prejudicar a função dos nervos, da junção neuromuscular, da atividade elétrica das fibras musculares ou o processo de ativação da fibra muscular (31) e representa um decréscimo na capacidade do músculo para gerar força durante o exercício (32-34). Seu mecanismo pode incluir o acúmulo intramuscular de metabólitos, lesão muscular, depleção de substratos energéticos, e distúrbio no acoplamento excitação-contração distal à junção neuromuscular (35,36).

### 2.3.2 FADIGA NA ARTRITE REUMATOIDE

A fadiga é um sintoma relatado por cerca de 40-80% dos pacientes com AR (37,38), sendo tão grave e frequente quanto a dor e consistentemente priorizada pelos pacientes (2). Um modelo hipotético conceitual sobre fadiga foi proposto por Hewlett e colaboradores (39). Este modelo postula que há interações entre três fatores: processo de doença (AR); pensamentos, sentimentos e comportamentos (cognitiva comportamental); e questões de vida pessoal. Apesar da complexidade e abrangência deste modelo, a fadiga e suas interligações continuam sendo um enigma (40) dado à diferença entre os pacientes.

Hewlett e colaboradores (41) afirmam que os fatores que podem influenciar na fadiga são a falta de condicionamento físico e o aumento do esforço muscular (resultante de lesões articulares, incapacidade e redução da atividade física), anemia, medicação e sono perturbado por dor. Outro fator que pode influenciar a fadiga é o processo inflamatório, está associado com uma resposta anormal do cortisol através do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Essa alteração hormonal pode apresentar correlação com o nível de fadiga nos pacientes.

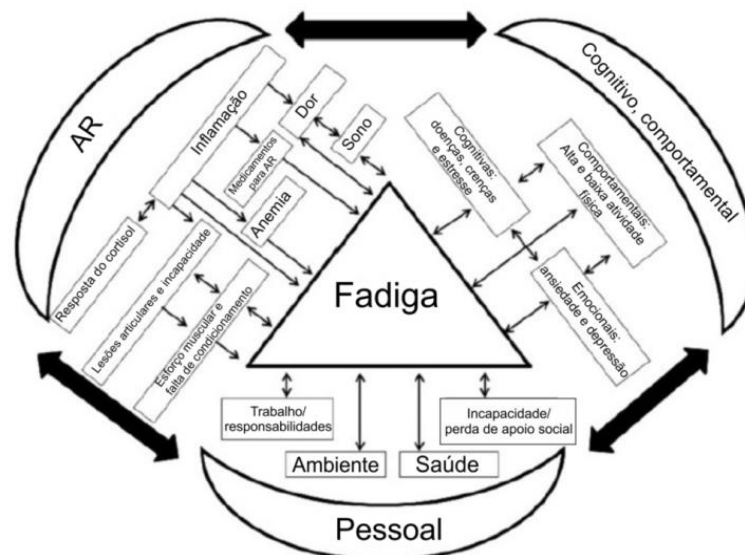


Figura 2 – Modelo conceitual da fadiga em portadores de AR (modificado de HEWLETT e colaboradores) (39).

Ainda há fatores cognitivos e comportamentais que são as interações entre pensamentos, sentimentos, comportamentos e sintomas. Destes, questões comportamentais, tais como, atividades físicas persistentes até chegar à exaustão ou descansar em excesso também podem influenciar fadiga (42).

Além disso, existem fatores de outra dimensão, relacionados com a saúde como comorbidades, padrões dietéticos e demográficos, tais como idade ou sexo, que também podem influenciar na fadiga e sua percepção. Todas estas variáveis podem predispor à fadiga, precipitar um episódio de fadiga ou aumentar a fadiga já existente (41).

### 2.3.3 MÉTODOS DE MENSURAÇÃO DE FADIGA NA AR

Nos últimos anos, descobertas e discussões estão sendo realizadas nas conferências do OMERACT. Estas conferências resultaram em um consenso internacional de que a fadiga deve ser medida como desfecho em todos os ensaios clínicos junto com os instrumentos de monitoramento da doença (43).

Os métodos de avaliação da percepção de fadiga utilizados em portadores de AR são baseados em questionários e/ou escalas. As escalas com fortes evidências para mensuração da fadiga em AR são: avaliação multidimensional de fadiga (MAF, do inglês, *multidimensional assessment of fatigue*), avaliação funcional de fadiga em doenças crônicas (FACIT-F, do inglês *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), escalas ordinais, subescala de vitalidade do questionário multidimensional (SF-36, do inglês *Medical Outcomes Study 36-Item Short- Form Health Survey*), escala visual analógica (VAS, do inglês *Visual analog scales*) e estado de humor (POMS, do inglês *Profile of Mood States*) (41).

A MAF é constituída por 16 questões relativas à quantidade, ao grau, à angústia, ao impacto e ao tempo de fadiga (44). O FACIT-F é um dos questionários mais utilizados em

pesquisas sobre fadiga na AR, sendo uma escala de 13 itens originalmente desenvolvida para medir a fadiga, onde sua resposta indica o que se aplica aos últimos sete dias e tem como objetivo verificar o nível de fadiga central (45, 46). O POMS verifica o perfil do estado de humor e é subdividido em sete itens. O POMS foi elaborado para medir o humor, mas pode avaliar alguns dos elementos cognitivos e a fadiga dos pacientes com AR (47). O SF-36 é um questionário multidimensional formado por 35 itens, englobando oito domínios: capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, limitação por aspectos emocionais e saúde mental. Este questionário inclui ainda uma questão que se refere ao estado de saúde comparativo atual e de um ano antes. Ao final do questionário, pode-se obter um escore que compreende de 0-100, em que 0 corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 ao melhor (48). Por fim, há o VAS, que é uma escala analógica visual onde 0 representa nenhum e 100 mm representa pior perturbação de fadiga possível. Esta escala visual é referida sempre como do período recente, ou seja, “nestes últimos sete dias” (49).

A eletromiografia e dinamometria são métodos de mensuração da fadiga periférica padrão-ouro. A eletromiografia é um monitoramento de medição mioelétrica da atividade dos músculos e é um método não invasivo, com aplicabilidade e monitorização em tempo real durante o exercício estabelecido, obtendo correlação com mudanças bioquímicas e fisiológicas durante os testes (50).

A dinamometria é um método que permite a medição das forças musculares em condições dinâmicas e isométricas. Os parâmetros mais utilizados são o torque máximo e a posição angular, a saída de torque em diferentes velocidades angulares de movimento, a relação de torque dos grupos musculares recíprocos e a produção de torque durante as contrações repetidas. Através destes dados é possível mensurar também a fadiga muscular. A aquisição e análise de dados são realizadas por um sistema informatizado interligado ao

dinamômetro e estes sistemas fornecem correção de erro gravitacional e inercial, cálculo preciso dos parâmetros e visualização em tempo real (51,52).

#### 2.3.4 TRATAMENTO DA FADIGA NA AR

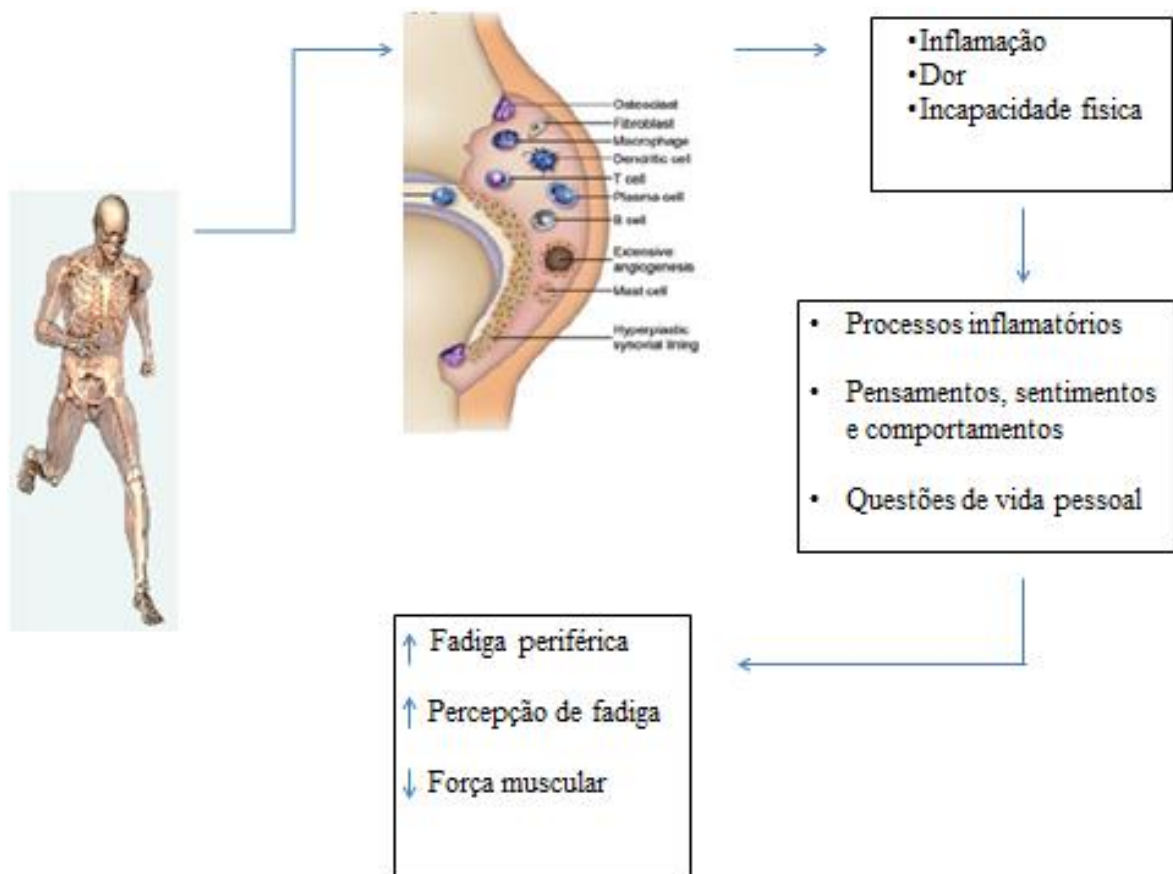
Devido ao interesse de pesquisadores em entender, mensurar e tratar a fadiga na AR, vem crescendo as publicações sobre este assunto. O tratamento pode ser farmacológico e/ou não farmacológico (53).

A terapia anti-TNF- $\alpha$  parece melhorar substancialmente a fadiga na AR (54), porém os resultados precisam ser reproduzidos em maior número de publicações. Como tratamento não farmacológico, estudos têm encontrado evidências razoáveis que intervenções com exercício físico de 12 semanas com frequência de 2 a 3 vezes por semana envolvendo exercício aeróbico de baixo impacto, exercício baseado em dança e/ou programa cardiopulmonar condicionado usando uma bicicleta estacionária diminui a fadiga sem exacerbar a atividade da doença (55-57).

Finalmente, a combinação do tratamento com biológico e reabilitação pode ser eficaz na melhora da função e da fadiga em pacientes com AR estabelecida (58). Houve melhora dos desfechos relacionados à fadiga independente dos níveis de atividade de doença.

### 3 MARCO TEÓRICO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória, crônica e progressiva que acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações, acarretando dramáticos impactos nos aspectos físicos (dor e incapacidade física), psicológicos (ansiedade e depressão) e sociais. Os processos inflamatórios da AR, bem como pensamentos, sentimentos e comportamentos e questões pessoais, podem influenciar no aumento da fadiga periférica, na percepção de fadiga e diminuição da força muscular, ocasionando uma diminuição de qualidade de vida destas pacientes.



**Figura 3** - Desenho esquemático do desenvolvimento da fadiga em pacientes com AR



#### **4 JUSTIFICATIVA**

Os mecanismos da fadiga na AR ainda são pouco estudados. Fatores como alterações no sistema nervoso central e periférico podem estar envolvidos, assim como aqueles relacionados ao sistema musculoesquelético. Não temos estratégias terapêuticas eficazes especificamente voltadas para a fadiga. Considerando as alterações descritas no músculo esquelético que são observadas na AR, é fundamental um melhor entendimento da relação entre a percepção de fadiga e fadiga muscular. Há necessidade de mais informações que permitirão o desenvolvimento de métodos de avaliação eficazes e estratégias terapêuticas inovadoras para abordar a fadiga nos pacientes com AR.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é relacionar percepção de fadiga e fadiga muscular de quadríceps em pacientes com AR.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a fadiga periférica através do teste de fadiga muscular.
- Avaliar percepção de fadiga através do questionário Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue(FACIT-F)
- Avaliar a atividade da doença através do DAS-28.
- Avaliar a capacidade funcional através Health Assessment Questionnaire (HAQ).
- Avaliar a qualidade de vida através do SF-36.
- Avaliar o nível de atividade física através do Instrumental Physical Assessment Questionnaire (IPAQ)

## 6 REFERÊNCIAS

1. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM de, et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev bras Reum.* 1993;33(5):169–73.
2. Minnock P, Bresnihan B. Pain outcome and fatigue levels reported by women with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(9):471-71
3. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(3):199–219.
4. Luyster FS, Chasens ER, Wasko MCM, Dunbar-Jacob J. Sleep quality and functional disability in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7(1):49–55.
5. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322(18):1277–89.
6. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2010; ;376:1094–1108
7. Harris ED. *Rheumatoid Arthritis.* Philadelphia WB Saunders;1997
8. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2002 Jul;14(4):406-10
9. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(6):473–88.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.

11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
12. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1949;140(8):659–62.
13. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):498–502
14. Aletaha D, Funovits J, Wards MM, Smolen JS, Kvien TK. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. *Arthritis Rheum* 2009; 61(3):313-20. .
15. Aletaha D, Smolen JS. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(4):663–75.
16. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Cl. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 1(November):S14–36.
17. Farheen K, Agarwal S. Assessment of Disease Activity and Treatment Outcomes in Rheumatoid Arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9):S9–13
18. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire ( HAQ ). 2005; 23(5 Suppl 39):S14-8.

19. Rocha OM da, Batista A de AP, Maestá N, Burini RC, Laurindo IMM. Sarcopenia da caquexia reumatoide: conceituação , mecanismos , consequências clínicas e tratamentos possíveis. *Ver Bras Reumatol.* 2009;49(3).
20. Paget J. Clinical Lectures: On The Nervous Mimicry of Organic Diseases. *Lancet.* 1873;102(2615):511–3.
21. Roubenoff R, Roubenoff R a, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2379–86.
22. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(4):444–8.
23. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med.* 2000;133:622-634.
24. Teixeira VON, Filippin LI, Viacava PR, Oliveira PG and Xavier RM. Muscle wasting in collagen-induced arthritis and disuse atrophy *Experimental Biology and Medicine* 2013; 238: 1421–30.
25. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793–9.
26. Hawley JA, Reilly T. Fatigue revisited. *J Sports Sci.* 1997;15(3):245–6. 26.
27. Gandevia SC, Enoka RM, McComas AJ, Stuart DG, Thomas CK. Neurobiology of muscle fatigue. *Advances and issues. Adv Exp Med Biol.* 1995;384:515–25.
28. Bompa TO, Haff GG. *Periodização: teoria e metodologia do treinamento.* 5th ed. São Paulo: Phorte. 2012.

29. Tajima S, Yamamoto S, Tanaka M, Kataoka Y, Iwase M, Yoshikawa E, et al. Medial orbitofrontal cortex is associated with fatigue sensation. *Neurol Res Int*. 2010;2010:671421.
30. Silverman MN, Heim CM, Nater UM, Marques AH, Sternberg EM. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM R*. 2010;2(5):338–46.
31. Lehmann M, Foster C, Keul J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(7):854–62.
32. Rahnama N, Reilly T, Lees A, Graham-Smith P. Muscle fatigue induced by exercise simulating the work rate of competitive soccer. *J Sports Sci*. 2003;21(11):933–42.
33. Baroni BM, Leal Junior ECP, Geremia JM, Diefenthaler F, Vaz MA. Effect of light-emitting diodes therapy (LEDT) on knee extensor muscle fatigue. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(5):653–8.
34. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*. 2004;363(9413):978–88.
35. Fitts RH. The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol*. 2008;104(2):551–8.
36. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Ver*. 2001;81(4):1725–89.
37. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol*. 1996;23(8):1407–17.
38. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2007;16(11C):377–83

39. Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E, et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1004–6.
40. Rasker JJ. The enigma of fatigue. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2630–2.
41. Hewlett S, Hehir M, Kirwan JR. Measuring fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review of scales in use. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):429–39.
42. Sage N, Sowden Mi, Chorlton E, Edeleanu A. Cognitive behavioural therapy for chronic illness and palliative care: A Workbook and Toolkit. London: J Wiley & Sons Ltd;2008.
43. 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(5):1174–7.
44. Tack BB. Dimensions and correlates of fatigue in older adults with rheumatoid arthritis [Dissertation]. San Francisco: University of California;1991.
45. Katz PP. Introduction to special patient outcomes in rheumatology issue of *Arthritis Care & Research*. *Arthritis & Research*,2003;49 Suppl5:51-4.
46. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32: 811–9.
47. Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995;22:639-43002E
48. Ciconelli, RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução par a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol* 1999; 39(3):143-50

49. Novaes GS, Perez MO, Beraldo MBB, Pinto CRC, Gianini RJ. Correlação de fadiga com dor e incapacidade na artrite reumatoide e na osteoartrite, respectivamente. *Rev. Bras. Reumatol.* 2011 Oct; 51( 5 ): 451-455
50. Ostojic S, Cifrek M, Medved V, Tonkovic S. Clinical Biomechanics Surface EMG based muscle fatigue evaluation in biomechanics. *Clin Biomech.* 2009;24:327–40
51. Baltzopoulos V, Brodie DA. Isokinetic dynamometry. Applications and limitations. *Sports Med.* 1989;8(2):101–16.
52. Osternig LR. Isokinetic dynamometry: implications for muscle testing and rehabilitation. *Exerc Sport Sci Rev.* 1986;14:45–80.
53. Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD008322
54. Druce KL, Jones GT, Macfarlane GJ, Basu N. Patients receiving anti-TNF therapies experience clinically important improvements in RA-related fatigue: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Oct 13
55. Balsamo S, Diniz LR, dos Santos-Neto LL, da Mota LM. Exercise and fatigue in rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2014 Jan;16(1):57-60
56. Noreau L, Martineau H, Roy L, Belzile M. Effects of a modified dance-based exercise on cardiorespiratory fitness, psychological state and health status of persons with rheumatoid arthritis. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (1): 19-27.



57. Neuberger GB, Press AN, Lindsley HB, et al. Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Res Nursing Health* 1997; 20 (3): 195-204
58. Di Gioia L, Zincarelli C, Di Minno MN, Rengo G, Peluso R, Spanò A, Iervolino S, Pappone N. Effectiveness of a rehabilitative programme in improving fatigue and function in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):285-8.

**7 ARTIGO**

Relationship between perception of fatigue and muscle fatigue in patients with  
Rheumatoid Arthritis: a cross-sectional study

**Authors:**

Graduate student Rafaela Cavalheiro do Espírito Santo-

Graduate student Marcelo Gava Pompermayer

Dr. Rodrigo Rico Bini

Undergraduate student Vanessa Olszewski

Undergraduate student Elton Gonçalves Teixeira

Dr. Rafael Chakr

Prof. Claiton Viegas Brenol

**Corresponding author:**

Claiton Viegas Brenol

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rheumatology Division

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – CEP 90035-003

Bairro Rio Branco – Porto Alegre – Rio Grande do Sul – Phone (55-51) 3359.8340

Email: claiton.brenol@gmail.com

**Running title:** Fatigue in rheumatoid arthritis

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the relationship between perception of fatigue and muscle fatigue in patients with RA.

**Methods:** Thirty eight female patients with RA were included. Patients were stratified by DAS-28 and by three age groups (group I: 32-48 years old; group II: 49-54 years old; group III: 55-65 years old). Muscle fatigue [assessed by changes in magnitude (i.e. root mean square-RMS) and frequency (i.e. median frequency-MDF) of muscle activation during a 60-s quadriceps strength test] and perception of fatigue (FACIT-F) were assessed. In addition, demographic data [age and disease duration, calculated by elapsed time from diagnostic], hemoglobin (Hb-g/dL), DAS-28, HAQ, quality of life (SF-36) and International Physical Activity Questionnaire (IPAQ, long version) were measured. Significance was assumed when  $p \leq 0.05$ .

**Results:** No association was observed when patients were stratified by DAS-28 and when patients were stratified by age in group III. Moderate statistically significant correlations between MDF and FACIT-F e FACIT-TOI ( $r=0.6;p=0.03$  and  $r=0.5;0.04$ , respectively) were found in group I. In group II moderate statistically significant correlations were found between FACIT-TOTAL and RMS and MDF ( $r=0.6;p=0.01$  and  $r=-0.5;p=0.04$ , respectively).

**Conclusion:** Moderate relationship between muscle fatigue and perception of fatigue suggests that both evaluation strategies can be complementary and have a beneficial effect on RA comorbidities.

**Keywords :** rheumatoid arthritis; perception of fatigue; muscle fatigue

## SIGNIFICANCE AND INNOVATIONS

- To our knowledge, this study is the first to examine the relationship between perception of fatigue (assessed by the Questionnaire FACIT-F) and muscle fatigue (by electromyography measurements) in RA patients.
- Assessment of muscle fatigue (neuromuscular responses) is important to improve the accuracy of subjective evaluations in RA patients.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease characterized by chronic, symmetric and erosive synovitis (1,2). Fatigue is an important clinical manifestation reported by up to 70% of patients with RA (3-5). However, no association between age and/or disease duration has been observed, which indicates that age related changes and disease duration may be less important for RA fatigue than other factors (6).

Fatigue is a complex and disabling symptom in which motor performance is constrained by the interaction between perception of fatigue and fatigability itself. By means of standardization, we referred the former as perception of fatigue (PF) and the latter as muscle fatigue (MF). PF is the enduring, subjective sensation of generalized tiredness or exhaustion (7) and MF can be described as alterations in neuromuscular transmission and muscle action potential propagation and decreases in the contractile strength of the muscle fibers (8). Interestingly, in RA patients little is known about the mechanisms underlying muscle fatigue. A conceptual model of fatigue developed by Hewlett et al (9) suggests interactions between three factors: I) disease processes (inflammatory processes), II) thoughts, feelings and behaviors (interaction of the three items) and III) personal life issues (income, environments and social support), although little experimental evidence to support these theoretical models has come to our knowledge, especially when it comes to PF and MF.

Dissociation occurs between perception and muscle fatigue in sedentary individuals (10) and this dissociation may be amplified in RA patients because of exercise-related pain. If that assumption holds true, questionnaires to assess PF in RA patients may be limited as they would not reflect MF, considering that subjects with muscle pain have inhibitory mechanisms that could limit performance and strength production (11). However this is only speculation based on literature and it needs further investigation due to a lack in the understanding of fatigue in RA (12).

PF and peripheral fatigue were studied by Weinstein et al (13) in RA patients through a maximum cycle ergometer test-induced fatigability. Subjects' PF presented no significant correlation with  $VO_2$  peak assessed on the test which indicates that reported PF was not related to fatigability during exercise. Nevertheless, this finding should be carefully interpreted, since the requested task involves complex interactions between different systems (e.i. cardiovascular, neuromuscular) and  $VO_2$  peak may not represent a reliable measure of peripheral fatigue.

In the present study, we used a simple task (isometric knee extension) and a different measurement tool (surface electromyography - sEMG) to evaluate MF. sEMG is a validated non-invasive method for muscle fatigue assessment that records the electrical activity associated with muscle activation and measures the interferential summation of tissue-filtered motor unit action potentials (14-17). Time domain analysis (root mean square, RMS) and frequency domain analysis (median frequency, MDF) were the parameters used in the present study to quantify MF (18). A more objective measurement of MF are needed in the literature on RA patients in order to elucidate the complex interactions between PF and MF and how these phenomena are related to clinical features.

Therefore, given the lack of understanding and the clinical importance of a better management of fatigue in RA patients, the aim of the present study was to assess the correlation between PF and MF in RA patients. In addition, to assess the relationship between MF and clinical disease features of these patients.

## PATIENTS AND METHODS

*Study design.* Cross-sectional study.

*Patient sample.* The sample size was determined by a study in which the authors attempted to correlate a questionnaire of perception of fatigue and aerobic capacity in patients with rheumatoid arthritis, polymyositis, and chronic fatigue (13). The present study was based on a significance level of 5% and a power of 80%, resulting in a sample size of 38 patients. All patients with rheumatoid arthritis were recruited at the Rheumatology Division of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). All patients enrolled in the study were female, at age between 18 and 65 years, with medical diagnostic of rheumatoid arthritis according to the criteria of the American College of Rheumatology 1987 and functionally classified with class I and II (19, 20). Patients received an informed consent form explaining the risks and benefits of participating in the project and the protocols involved in the study. Patients were excluded if they had other rheumatic diseases (e.i. fibromyalgia and other diffuse connective tissue diseases), a history of lower extremity joint replacement, cardiovascular disease, high cardiovascular risk or were unable to finish the muscle fatigue test. This study was approved by the Ethics Committee of the HCPA / Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) under registration number 130052. Registered aiming appropriateness of its methodology to the resolution n. 196/96 of the National Health Board on research involving humans.

*Medical assessment.* Demographic data (age, gender, and disease duration that was calculated by elapsed time from diagnostic) and information on treatment were collected in the medical records of patients.

*Self-report measures.* Fatigue was measured using Functional Assessment of Chronic Illness Therapy fatigue scale (FACIT-F). Moreover, was calculated FACIT-TOI (the sum of the physical well-being, functional well-being and fatigue scale) and FACIT-Total score (the sum

of all domains). In addition, Disease Activity Score for 28-joint (DAS-28), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Medical Outcomes Study 36 – Item Short - Form Health Survey (SF-36) and International Physical Activity Questionnaire adaptation to Portuguese (IPAQ, long version) also were measured (21-25).

*Anthropometric Data.* Anthropometric measurements were obtained from each patient (i.e. body mass and standing height, arm, waist, hip, thigh and calf circumferences and triceps, front thigh and medial calf skinfolds). To take body mass measurements, an anthropometric scale was used with a resolution of 100g (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brazil) and a stadiometer with a resolution of 1mm (Filizola S.A. Pesagem e Automação, São Paulo, Brazil). Circumferences were measured using anthropometric tape (Sanny, TR-4010 with 200 cm, Brazil). Triceps skinfold thickness, medial calf and front thigh were measured using a caliper (Compass Innovare 2, 1mm of resolution, Cescorf ®, Brazil). Anthropometric data were used to calculate body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR) and skeletal muscle mass index (SMI) (26,27) in order to assess obesity, risk of coronary disease and weight loss. The anthropometric measurements followed recommendations from the International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK) (28).

*Strength Test.* Patients were positioned on a knee extensor machine with their knees at an angle of 60° of knee flexion (zero = full extension). A load cell was attached to the loading cable and connected to an analog-to-digital converter (Miotool 400, Porto Alegre, Brazil). Each patient performed three maximal isometric voluntary contractions (MIVC) holding the load for five seconds each. Between each MIVC a range of 3-min rest was secured. Verbal encouragement was provided to each patient during MIVCs for maximal exertion. The maximal force achieved by the subjects during MIVC trials was used as reference for the analysis of maximal isometric strength and to determine relative load for the muscle fatigue test.



*Muscle Fatigue Test.* The protocol involved one isometric contraction at 60% of MIVC lasting 60s at an angle of 60° of knee flexion. Muscle activation was measured using a sEMG with electrodes in bipolar configuration 22 mm apart (Meditrace 100, 3M Kendall, Canada) positioned at the belly of the right rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL) and vastus medialis (VM) with ground electrode placed at the anterior tibial tuberosity (29). sEMG data were collected using a 4-channel electromyographic system (Miotool 400, Miotec. Porto Alegre, RS, Brazil) with gain of 100 and sampling rate per channel of 2kHz using a commercial software (Miograph, Miotec. Porto Alegre, RS, Brazil). Noise in EMG signals was attenuated by a band-pass zero lag Butterworth digital filter with cut-off frequencies of 20-500 Hz. After filtering, time domain analysis (root mean square, RMS) and frequency domain analysis (median frequency, MDF) for each muscle (RF, VL and VM) was conducted. Signals collected throughout the 60s of the test were converted into RMS and MDF for each 1s epoch. The EMG signal processing was conducted using a custom made script in Matlab (MathworksInc, Natick, USA). After the signal processing, RMS and MDF values were normalized by the mean value taken at the 10-15s epoch to reduce non-uniform distribution of data due to potential differences in the electrodes position on the patients (30). Mean value of epoch computed at 55-60s was subtracted from mean values of epoch computed at 16-20s, in order to assess the changes in sEMG data for each variable (RMS and MDF) for each subject. Percentage changes in RMS and MDF were grouped for the three assessed muscles in order to compute composite fatigue indices for each subject.

*Statistical Analysis.* SPSS version 21.0 (Armonk, New York, USA) was used in the analysis. Kolmogorov–Smirnov assessment test of normality was used. Results are presented as mean values and standard errors (SE). Correlation between perception of fatigue (computed from FACIT-Fatigue scale, FACIT –TOI (the sum of the physical well-being, functional well-being and fatigue scale) and FACIT-TOTAL SCORE (the sum of the physical-well, social/family-

well, emotional-well, functional-well and fatigue scale), muscle fatigue (computed from changes in RMS and MDF) and clinical disease features was assessed using the Pearson correlation coefficients. The correlations were ranked following methods from Dancey and Reidy (31) [i.e.  $r = 1.0$  indicates perfect association,  $r$  between 0.7- 0.9 indicates strong association,  $r$  between 0.4 - 0.6 indicates moderate association,  $r$  0.1 - 0.3 indicates weak association and 0 indicates to none association]. Secondary analysis was developed using stratification of DAS-28 [remission ( $DAS < 2.6$ ), low ( $2.6 \leq OF < 3.2$ ), moderate ( $3.2 \leq OF \leq 5.1$ ), and high ( $DAS > 5.1$ )] and age (group I: 32-48 years old; group II: 49-54 years old; group III: 55-65 years old) to assess the correlation between perception of fatigue, muscle fatigue and clinical disease features. This secondary analysis was conducted to assess potential influence from activity disease and aging. A significance level was set at  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

Forty-four patients were eligible, however thirty-eight were able to complete the tests (1 patient did not reach the minimum strength required for the fatigue test, 1 patient was pregnant during the assessment and 4 patients were unable to finish the fatigue test of 60 seconds). At the secondary analysis, our patients were divided into remission (n=17), low (n=6) and moderate (n=15) by stratification of DAS-28. In stratification of age, our patients were divided into group I (n=13), group II (n=13) and group III (n=12). Clinical and demographic disease features, questionnaires, anthropometric and maximal strength test data are summarized in table I, II and III, respectively.

**Table I- Clinical and demographic disease features of RA patients.**

	DAS-28				Age		
	Total (n=38)	Remission (n=17)	Low (n=6)	Moderate (n=15)	Group I (n=13)	Group II (n=13)	Group III (n=12)
Age (years)	51.0±8.2	49.6±2.6	52.6±1.5	52.3±1.6	41.8 ± 5.5	52.3 ± 1.4	59.6 ± 3.0
Onset of symptoms (years)	12.2±7.0	11.5±1.7	14.8±3.9	12.5±1.8	11.8 ± 8.3	12.0 ± 6.3	12.8 ± 6.7
Disease Duration (years)	11.5±7.1	10.6±1.7	14.4±4.2	11.9±1.8	11.2 ± 8.2	11.1 ± 7.3	12.3 ± 6.3
Hemoglobin	13.0±1.0	13.2±0.3	12.9±0.3	12.9±0.3	12.6±1.0	13.4±1.0	13.1±1.0
<b>DAS-28</b>	3.0±1.0	2.0±0.1	3.0±0.0	4.1±0.1	2.7 ± 1.1	3.1 ± 1.3	3.2 ± 0.8
Tender joints	2.5±2.4	1.0±0.3	2.4±1.4	4.3±0.5	1.6 ± 1.9	3.2 ± 2.7	2.6 ± 2.4
Swollen joints	2.1±2.6	0.5±0.2	1.0±0.5	4.3±0.7	1.7 ± 2.1	1.7 ± 2.2	3.0 ± 3.3
General health, VAS, mm	31.2±25.9	20.7±4.3	22.0±11.2	47.2±7.1	35.6 ± 31.0	30.0 ± 24.0	27.7 ± 23.3
ESR, mm/h	14.5±14.0	8.7±2.0	18.4±4.1	20.0±4.7	12.1 ± 12.4	16.5 ± 18.4	15.0 ± 10.6
CRP, mg/dl	8.0±7.8	5.2±0.5	8.2±2.7	11.2±2.9	6.7 ± 4.0	11.0 ± 12.0	6.2 ± 4.0
<b>MEDICATIONS (%)</b>							
Biologics	16(42.1)	6(35.3)	2(11.8)	8(47.1)	7(53.8)	5(38.5)	4(33.3)
Corticoid	20(52.6)	7(41.2)	4(23.5)	9(52.9)	6(46.2)	8(61.5)	6(50.0)
Methotrexate	29(76.3)	14(82.4)	5(29.4)	10(58.8)	7(53.8)	11(84.6)	11(91.7)
Non steroidal anti inflammatory	7(18.4)	4(23.5)	0(0.0)	3(17.6)	3(23.1)	2(15.4)	2(16.7)
Others Synthetic Dmard's	10(26.3)	6(35.3)	1(5.9)	3(17.6)	3 (23.1)	3 (23.1)	4(33.3)

\*Values with mean ± SD. DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C reactive protein

Table II – Questionnaires data of RA patients.

	DAS-28				Age		
	Total (n=38)	Remission (n=17)	Low (n=6)	Moderate (n=15)	Group I (n=13)	Group II (n=13)	Group III (n=12)
<b>FACIT</b>							
Fatigue scale	14.7±7.2	13.5±1.7	14.0±1.4	16.3±2.2	13.8 ±6.1	12.8 ±5.2	17.7 ±9.5
Facit-TOI	39.4±10.8	39.6±2.2	39.6±5.2	39.5±3.4	39.6 ±7.5	35.7 ±8.0	43.3 ±15.2
Facit-Total Score	65.5±17.2	67.4±2.7	65.6±9.9	63.7±5.7	67.7 ±13.6	57.6 ±12.9	71.8 ±22.2
<b>HAQ</b>	0.73±0.6	0.43±0.1	0.65±0.2	1.1±0.2	0.78 ± 0.58	0.82 ± 0.51	0.58 ± 0.77
<b>SF-36</b>							
Physical Functioning	57.0±26.4	63.2±6.5	68.0±4.9	46.3±7.2	57.7 ± 28.7	63.5 ± 25.9	49.2 ± 24.7
Role-Physical	60.5±37.9	73.5±9.0	60.0±20.3	45.0±8.9	57.7 ± 42.6	61.5 ± 33.3	62.5 ± 40.6
Body Pain	57.5±23.7	56.9±6.3	68.0±13.1	54.9±5.3	49.5 ± 23.7	66.8 ± 23.3	56.1 ± 22.7
General Health	51.7±19.0	51.8±4.4	66.6±8.7	47.5±4.9	44.5 ± 17.6	54.5 ± 20.4	56.4 ± 18.1
Vitality	61.4±18.6	68.2±4.7	63.0±8.0	54.0±4.1	64.6 ± 21.1	65.4 ± 17.0	53.8 ± 16.3
Social Functioning	72.9±21.9	78.1±5.9	82.8±8.4	64.3±4.7	67.5 ± 24.8	78.2 ± 22.2	73.1 ± 18.4
Role-Emotional	58.8±42.5	74.5±9.7	73.4±19.4	40.0±10.4	66.7 ± 38.5	58.9 ± 47.5	50.1 ± 46.1
Mental Health	67.2±19.7	71.8±5.5	72.0±5.4	59.7±4.4	68.3 ± 23.6	67.4 ± 21.5	65.7 ± 14.0
<b>IPAQ (min/week)</b>	145.4±159.5	160.0±49.4	105.0±34.2	140.7±33.9	186.5 ± 219.1	146.5 ± 120.5	99.6 ± 114.4

\*Values with mean ± SD. Facit-TOI, the sum of the physical well-being, functional well-being and fatigue scale; Facit-Total Score, the sum of the physical-well, social/family-well, emotional-well, functional-well and fatigue scale; HAQ, Health Assessment Questionnaire; SF-36, Medical Outcomes Study 36 - Item Short - Form Health Survey; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire.

Table III – Anthropometric and maximal strength data from RA patients.

ANTHROPOMETRIC DATA	DAS-28				Age		
	Total (n=38)	Remission (n=17)	Low (n=6)	Moderate (n=15)	Group I (n=13)	Group II (n=13)	Group III (n=12)
Body weight (kg)	66.7±9.4	66.7±2.6	69.8±3.5	66.6±2.1	68.5 ± 8.7	68.7 ± 10.7	62.8 ± 8.2
Height (m)	1.57±0.0	1.57±0.1	1.59±0.0	1.56±0.0	1.60 ± 0.0	1.60 ± 0.1	1.50 ± 0.0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32.7±4.3	32.4±1.1	33.4±2.7	33.2±0.9	33.1 ± 3.8	32.8 ± 5.2	32.1 ± 4.2
Waist circumference (mm)	83.7±9.5	82.4±2.1	87.9±6.8	84.4±2.2	83.6 ± 8.8	83.2 ± 11.1	84.3 ± 9.0
Hip circumference (mm)	99.9±6.4	99.6±1.7	100.5±1.9	100.4±1.6	101.2 ±6.1	100.6 ± 6.2	97.7 ± 6.8
WHR	0.83±0.1	0.82±0.01	0.87±0.06	0.84±0.02	0.83 ± 0.07	0.83 ± 0.09	0.86 ± 0.08
Muscle mass (kg)	22.7±3.1	23.0±0.9	22.4±1.0	22.6±0.8	23.5 ± 2.8	23.6 ± 4.0	20.8 ± 1.3
Muscle mass index (kg/h <sup>2</sup> )	9.2±1.1	9.2±0.2	9.0±0.7	9.3±0.3	9.4 ± 1.0	9.3 ± 1.5	8.8 ± 0.6
<b>STRENGTH TEST</b>							
MIVC (kg)	25.6±7.0	26.5±1.7	25.1±1.8	24.6±2.1	27.3 ± 6.1	26.3 ± 8.7	22.9 ± 4.3
60% MIVC (kg)	15.3±4.3	15.9±1.0	15.0±1.1	14.7±1.3	16.3 ± 4.3	15.8 ± 5	13.8 ± 2.6

\*Values with mean ± SD. BMI, body mass index; WHR, waist-hip ratio; MIVC, maximal isometric voluntary contraction.

Changes in RMS and MDF during the 60s test were 8.5±25.8 % and -5.4±6.3 % in our patients. When patients were stratified by DAS-28, we found changes in RMS 5.4±5.3 %,

5.0±5.0 % and 16.3±8.4 % in remission, low and moderate activity groups, respectively. Changes in MDF were -4.5±1.3 %, -7.1±3.4 % and -5.0±1.8 % in remission, low and moderate activity groups, respectively. When patients were divided by age, changes in RMS and MDF were 20.4±33.0 % and -8.9±6.5 %, respectively in group I. In group II, we found -2.9±17.3 % and -3.6±5.4 % for changes in RMS and MDF, respectively. In group III, changes in RMS and MDF were 7.9±20.1 % and -3.1±5.6 %, respectively. For illustrative purposes the temporal results found by the electromyography at the 60s fatigue test are shown in Figures I (RMS) and II (MDF).

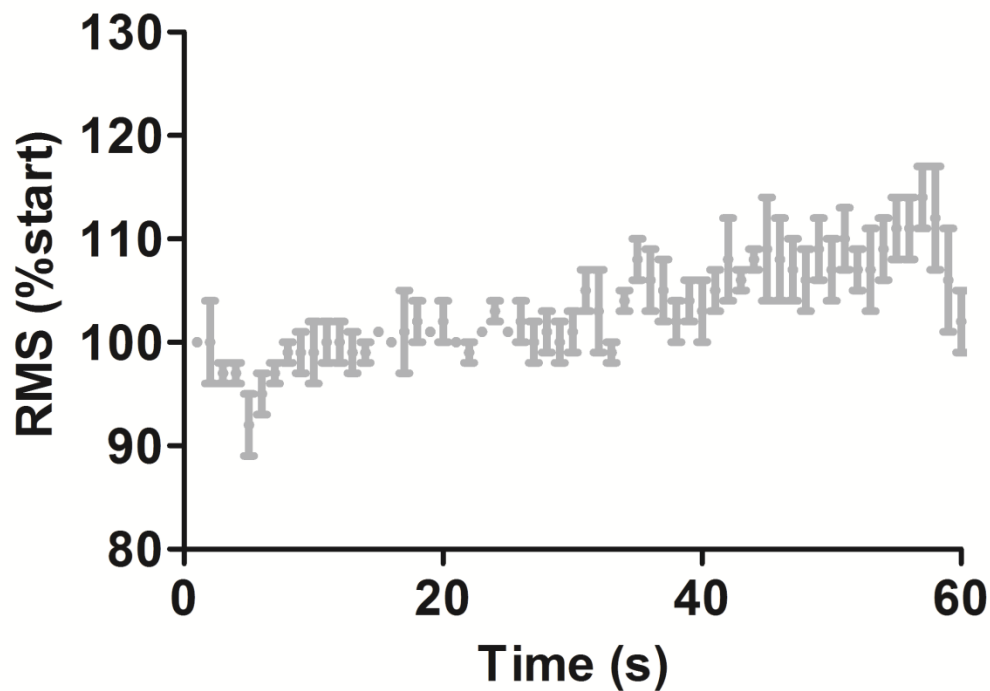


Figure I – Mean ( $\pm$ SD) of RMS (composite from three quadriceps muscles) during the 60s fatigue test.

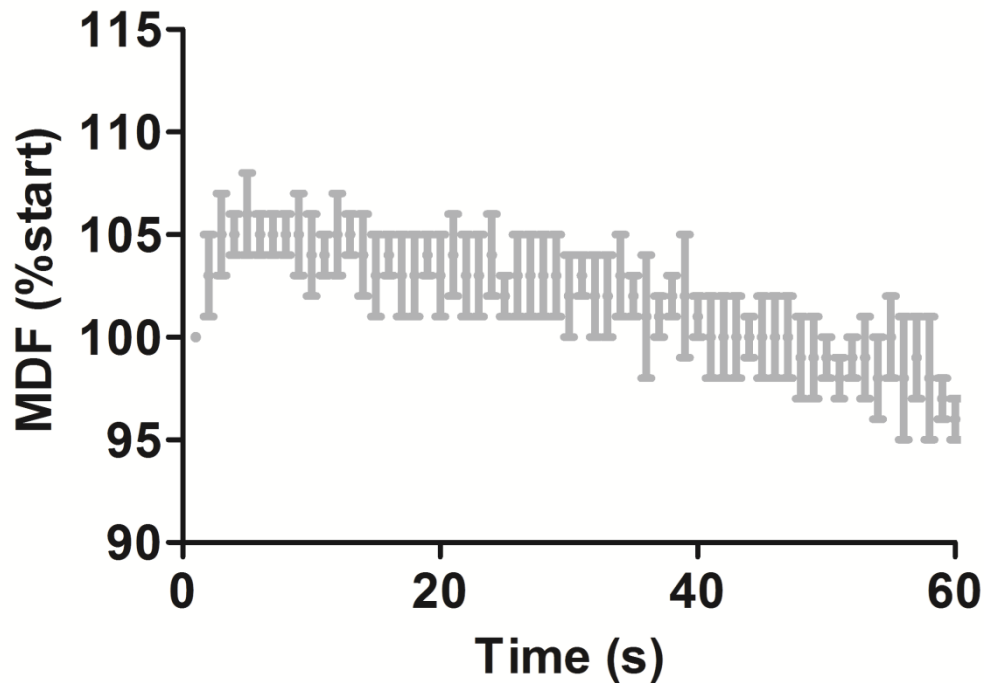


Figure II – Mean ( $\pm$ SD) of MDF (composite from three quadriceps muscles) during the 60s fatigue test.

The association between PF and MF are described in Table III. Some association between MF and clinical disease features was found. A moderate association between MDF with age ( $r=0.5, p<0.01$ ) were observed for all patients. When patients were separated by DAS-28, we found a strong association between MDF and age ( $r=0.7, p<0.01$ ) and moderate association between MDF and swollen joints ( $r=-0.6, p=0.01$ ) in remission group. In low activity group we found a strong association between RMS and swollen joints ( $r=0.8, p=0.05$ ), MDF with physical well-being scale ( $r=-0.8, p=0.03$ ) and emotional well-being scale of FACIT and ( $r=0.8, p=0.02$ ). In moderate activity group we found a moderate association between MDF and vitality domain of SF-36 ( $r=-0.6, p=0.01$ ). When stratified by age, we found a moderate association between RMS and social well-being scale ( $r=-0.5, p=0.04$ ) in group I. In group II we found a moderate association between physical well-being scale of

FACIT ( $r=-0.6, p=0.03$ ). In group III we found a moderate association between MDF with emotional well-being scale of FACIT and general health domain in SF-36 ( $r=0.6, p=0.03$  and  $r=-0.6, p=0.03$ , respectively).

**Table IV – Correlation between perception of fatigue and muscle fatigue in RA patients.**

		DAS-28								Age					
		Total		Remission		Low		Moderate		Group I		Group II		Group III	
		RMS	MDF	RMS	MDF	RMS	MDF	RMS	MDF	RMS	MDF	RMS	MDF	RMS	MDF
<b>FACIT- Fatigue scale</b>	r	-0.2	0.3	0.0	0.4	0.2	-0.4	-0.5	0.2	-0.1	0.6*	-0.1	0.4	-0.4	0.0
	p	0.36	0.10	0.91	0.12	0.74	0.45	0.08	0.51	0.77	0.03	0.82	0.23	0.17	0.98
<b>FACIT-F TOI</b>	r	-0.1	0.1	0.1	0.5	0.1	-0.5	-0.3	-0.1	-0.1	0.5*	0.3	-0.3	-0.3	0.1
	p	0.48	0.38	0.64	0.07	0.83	0.29	0.35	0.86	0.75	0.04	0.32	0.37	0.29	0.76
<b>FACIT- Total score</b>	r	-0.2	0.1	0.2	0.4	0.1	-0.6	-0.2	0.0	-0.4	0.5	0.6*	-0.5*	-0.4	0.2
	p	0.26	0.41	0.48	0.15	0.91	0.20	0.48	0.92	0.19	0.08	0.01	0.04	0.25	0.53

\* indicates difference statistically significant ( $p= 0.05$ )

## DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first to examine the association between perception of fatigue (assessed by the Questionnaire FACIT-F) and muscle fatigue (by electromyography measurements) in RA patients. The results showed a moderate correlation between PF and MF in patients from groups I and II, when stratification was conducted by age.

The combination between chronic inflammation and inactive lifestyle may cause alterations in body composition in RA patients (32-34). Overweight and obesity presents a risk to health (35) and in RA patients overweight at diagnosis significantly decreases the chance of achieving good disease control during the early phase of RA (36). Our results demonstrated that for all analyses, patients showed obesity combined with moderate to high risk of coronary disease (35), presenting a risk to health.

Besides the increase in fat mass, the decreased lean body mass and muscle strength in RA patients is observed. The progress of disease, instability of the joint structures, the decreased lean body mass, the decreased muscle strength, and prolonged periods of physical inactivity may be related to the reduction of activities of daily living, contributing to the onset of fatigue (37,38). The cutoff point for skeletal muscle mass and for muscle strength is 6,37kg/m<sup>2</sup> and <20Kg, respectively (39-41). Although our patients do not show decreased lean body mass, decreased muscle strength and showed slight deficiency of physical capacity by HAQ, they show reduced levels of physical activity with increasing age and with worsening of disease. The lower level of daily physical activity may be associated with increased levels of fatigue, corroborating with study of Rongen-van Dartel et al (42) that found inverse correlation of physical activity and fatigue.

High level of perception of fatigue by the FACIT-F was seen in all analyses in accordance to Webster et al(43). This data is relevant because, since regardless of disease activity and age, patients suffer from high level of fatigue, which represents a unique opportunity to study the associations between PF, MF and clinical parameters given that independently of stratification, groups were similar in PF.

sEMG commonly shows that RMS gradually increases while MDF gradually decreases in all groups during the 60-s test corresponding to the development of localized muscle fatigue (44-47). Only one study was found with EMG measurements in RA patients (48). In this research, it was concluded that in RA patients MF develops more rapidly than in healthy individuals, suggesting an abnormality within the muscle. However it was beyond the scope of the authors to investigate the relationship between MF and PF, which make it difficult to draw parallels with our study. Additionally the protocol to induce MF was different between studies. Nevertheless taken these findings together it is clear that RA patients develop MF, yet to our knowledge, no systematic research exists addressing whether



MF is related to clinical manifestations in RA.

We found high level of PF and mild MF in our patients, although we did not find statistically significant correlation between perception and peripheral fatigue for all patients or when patients were stratified by DAS- 28 possibly because MF presented was not as significant. However, moderate statistically significant correlations were found when stratifying by age, demonstrating the contribution of age for both fatigue routes in group I and II. Nevertheless, in group III (older patients), we did not find statistically significant correlations possibly because MDF during the test showed greater variability compared to the other groups. A possible explanation could be that older patients in group III have an impaired neuromuscular coordination which may affect results. Other possible explanation could be the difficulty of older individuals to develop a maximum force. In fact, Wallerstein et al (49) found that older subjects needed more familiarization sessions than younger subjects in order to perform a maximum strength test.

These results demonstrate that patients could be reporting a perception of severe fatigue through questionnaire and this fatigue lead, at least in part, to physical limitation owing to peripheral fatigue. Therefore, we demonstrated that questionnaires to assess PF in RA patients are limited to assess MF, since they may not reflect the electrophysiological responses associated with fatigue observed in muscles.

According to Hewlett et al (9), factors like thoughts, feelings, behaviors and personal life issues may influence the fatigue in RA patients. This model was developed based on questionnaires and scales. In our study we used an objective measurement of MF (i.e. EMG activity) in addition to fatigue questionnaires and clinical disease data. Interestingly we also found associations between MF and swollen joints, physical well-being, emotional well-being, social well-being, vitality and general health in some groups (see results). Thus, it could be argued that MF have at least some influence not only in PF but further on different

aspects of health status and it should be taken into account in the development of models to explain the etiology and consequences of fatigue in RA patients.

A possible constraint in this study might be the difficulty in assessing MF in patients due to the complications of the disease. Another difficulty that might have affected results is that patients had difficulty to understand the parameter used to monitor PF. In order to determinate the load for MF test, patients underwent a maximal isometric contraction, however it is possible that they did not develop maximum force, due to fear of pain after doing the exercise without a previous session of familiarization. These limitations open a field for another study with electric stimulation protocol to assess MF in RA.

Our findings are important to clinical applications because when the diagnosis of fatigue is conducted in RA patients, a multidisciplinary approach is of utmost importance given that reported fatigue seems to be related to many aspects such as MF, clinical features and health status. Further investigation should seek the extent at which both PF and MF contributes to functional impairments observed in RA patients in order to design possible interventions and more accurate models of fatigue in RA.

Finally, the present study demonstrated that all patients showed severe perception of fatigue and mild signs of muscle fatigue. In addition, correlations were found between some parameters of perception of fatigue through the FACIT-F and neuromuscular characteristics during muscle fatigue test in younger patients, showing that muscle fatigue is also present in RA patients. More studies are needed to evaluate the impact of muscle fatigue in RA and the relevance of the inclusion of muscle fatigue tests in daily practice care of RA patients.

**ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank the Laboratory of Rehabilitation and Exercise the Department of Pulmonology of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

All author were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published.

**FINANCIAL SUPPORT**

The study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Evento (FIPE-HCPA).

**COMPETING INTERESTS**

The authors declare that they have no competing interests.

## REFERENCES

- 1.Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903-11.
- 2.Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol* 2012;52:135-174
- 3.Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD008322
- 4.Balsamo S, Diniz LR, dos Santos-Neto LL, da Mota LM. Exercise and fatigue in rheumatoid arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2014;16:57-60.
- 5.Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996, 23: 1407-1417.
- 6.Staud R. Peripheral and Central Mechanisms of Fatigue in Inflammatory and Non-Inflammatory Rheumatic Diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:539-48.
- 7.Belza B. The impact of fatigue on exercise performance. *Arthritis Care Res.* 1994;7 :176-80.
8. Boyas S, Guevel A. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms. *Ann Phys Rehabil Med* 2011;54:88–108
- 9.Hewlett S, Chalder T, Choy E, Cramp F, Davis B, Dures E et al. Fatigue in rheumatoid arthritis: time for a conceptual model. *Rheumatology (Oxford).* 2011 ;50:1004-6.
- 10.Vieira D, Madrid B, Pires F, Tajra V, Farias D, Teixeira T et al. Ratings of Perceived Exertion in an Incremental Test in Elderly Women. *Brazilian Journal Of Kinanthropometry And Human Performance* 2014;16:106-115
- 11.Ben-Yishay A, Zuckerman JD, Gallagher M, Cuomo F. Pain inhibition of shoulder strength in patients with impingement syndrome. *Orthopedics* 1994;17:685-8.

12. Rasker JJ. The enigma of fatigue. *J Rheumatol* 2009;36:2630-2.
13. Weinstein AA, Drinkard BM, Diao G, Furst G, Dale JK, Straus SE, et al. Exploratory analysis of the relationships between aerobic capacity and self-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis, polymyositis, and chronic fatigue syndrome. *PM R* 2009;1:620-8.
14. Basmajian JV, de Luca CJ. *Muscles Alive: Their Functions Revealed by Electromyography*. Baltimore, Md, USA: Williams and Wilkins; 1985.
15. R. Merletti and S. Roy, "Myoelectric and mechanical manifestations of muscle fatigue in voluntary contractions," *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 1996;6:342–353.
16. T. J. Dartnall, M. A. Nordstrom, and J. G. Semmler, "Motor unit synchronization is increased in biceps brachii after exercise induced damage to elbow flexor muscles," *Journal of Neurophysiology*. 2008;2:1008–1019.
17. Arjunan SP, Kumar DK, Naik G. Computation and evaluation of features of surface electromyogram to identify the force of muscle contraction and muscle fatigue. *Biomed Res Int*. 2014;2014
18. Tarata MT. Mechanomyography versus Electromyography, in monitoring the muscular fatigue. *Biomed Eng Online*. 2003; 11; 2:3.
19. 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.
20. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 498-502.

- 21.Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:811-9.
- 22.Strand V, Rentz AM, Cifaldi MA, Chen N, Roy S, Revicki D. Health-related quality of life outcomes of adalimumab for patients with early rheumatoid arthritis: results from a randomized multicenter study. *J Rheumatol.* 2012;39:63-72
- 23.Bruce B, Fries JF .The Health Assessment Questionnaire (HAQ) *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: S14-S18.
- 24.Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, Scott DL et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44: 123-130.
- 25.Matsudo S, Timóteo A,Matsudo V,Andrade D,Andrade E,Oliveira LC et al. International physical activity questionnaire (IPAQ): study of validity and reability in Brazil . *Rev. bras. ativ. fís. saúde* 2001; 6:05-18.
- 26.Gobbo LA, Cyrino ES, Petroski EL, Cardoso JR, Carvalho FO, Romanzini M et al. Validation of Anthropometric Equations for the Estimation of Muscular Mass by Dual Energy X-ray Absorptiometry In Male College Students. *Rev Bras Med Esporte* 2008;14: 376-380.
- 27.Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol.* 2004: 15;159:413-21.
- 28.Baroni BM, Leal Junior EC, De Marchi T, Lopes AL, Salvador M, Vaz MA. Low level laser therapy before eccentric exercise reduces muscle damage markers in humans. *Eur J Appl Physiol* 2010;110:789-96.
- 29.Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol.* 2000;10:361-74.

30. Beck TW, Housh TJ, Cramer JT, Weir JP. The effects of interelectrode distance over the innervation zone and normalization on the electromyographic amplitude and mean power frequency versus concentric, eccentric, and isometric torque relationships for the vastus lateralis muscle. *J Electromyogr Kinesiol* 2009;19:219-31.
31. Dancy CP, Reidy J. *Statistics without maths for psychology*. Harlow: Pearson Education Limited, 2004.
32. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF et al. New resting energy expenditure prediction equations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:500–6.
33. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93:2379–86.
34. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Nevill AM, Douglas KM, Jamurtas A, et al. Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1316-2
35. World Health Organization. *Health Topics: Obesity*. Geneva: World Health Organization (2011). Available from: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
36. Sandberg ME, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, Saevarsdottir S. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73:2029-33.
37. de Oliveira Nunes Teixeira V, Filippin LI, Viacava PR, de Oliveira PG, Xavier RM. Muscle wasting in collagen-induced arthritis and disuse atrophy. *Exp Biol Med* (Maywood). 2013 ;238:1421-30.

38. Bianchi WA, Elias FR; Pinheiro GRC, Gayer CRM, Carneiro C, Grynspan 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;54:200-20727.
39. Delmonico MJ, Harris TB, Lee J-S, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:769-74.
40. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003 ;51:1602-9.
41. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin F, Michel JP et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing, London*, 2010;39: 412–423.
42. Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, van Hoogmoed D, Knoop H, Bleijenberg G, van Riel PL, Fransen J Relationship between objectively assessed physical activity and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: inverse correlation of activity and fatigue. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jun;66:852-60.
43. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79
44. Ohashi J. Changes in relations between surface electromyogram and fatigue level by repeating fatiguing static contractions. *Ann Physiol Anthropol* 1993;12:285-96.
45. Krogh-Lund C, Jorgensen K. Myo-electric fatigue manifestations revisited: power spectrum, conduction velocity, and amplitude of human elbow flexor muscles during isolated and repetitive endurance contractions at 30% maximal voluntary contraction. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1993;66:161-73.



46. Stulen FB, DeLuca CJ. Frequency parameters of the myoelectric signal as a measure of muscle conduction velocity. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1981;28:515-23.
47. Tarata MT. Mechanomyography versus Electromyography, in monitoring the muscular fatigue. *Biomed Eng Online.* 2003; 11; 2:3.
48. Lenman JAR, Potter JL. Electromyographic measurement of fatigue in rheumatoid arthritis and neuromuscular disease. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:76-84
49. Wallerstein LF, Barroso R, Tricoli V, Mello MT, Ugrinowitsch C. The influence of familiarization sessions on the stability of ramp and ballistic isometric torque in older adults. *J Aging Phys Act* 2010;18:390-400.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No nosso conhecimento, este estudo foi o primeiro a examinar a relação entre a percepção de fadiga (avaliação do Questionário FACIT - F) e fadiga muscular (por meio de medições de eletromiografia em pacientes com AR).

Este trabalho demonstrou alto nível de percepção de fadiga pela FACIT -F em todas as análises realizadas. Este dado é relevante, pois, uma vez que, independentemente da atividade da doença e idade, os pacientes sofrem de alto nível de fadiga, comprovando a gravidade desta manifestação clínica.

Quanto à fadiga periférica foram encontradas alterações neuromusculares dos extensores de joelhos em ambos os grupos estudados, indicando uma possível fadiga muscular. Quanto ao objetivo principal deste estudo, foi encontrada relação moderada entre alguns parâmetros de percepção de fadiga e características neuromusculares durante o teste de fadiga muscular em pacientes do grupo grupos I e II, quando foi realizada a estratificação por idade.

Nossas descobertas são importantes para aplicações clínicas porque quando o diagnóstico de fadiga é realizado em pacientes com AR, uma abordagem multidisciplinar é de extrema importância, uma vez que relataram fadiga parece estar relacionada a muitos aspectos, tais como fadiga muscular, aspectos clínicos e estado de saúde.

## **9 PERSPECTIVAS FUTURAS**

A partir deste trabalho deu-se origem a uma nova linha de pesquisa dentro do Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre voltada a manifestações clínicas extra-articulares.

Ainda, como perspectiva deste trabalho, estenderemos esta pesquisa para outras doenças reumáticas, como fibromialgia e lúpus eritematoso sistêmico, com o propósito de avaliarmos fadiga e assim, planejar intervenções não farmacológicas específicas para esta manifestação extra-articular.

## 10 ANEXOS

### ANEXO I

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### ***TÍTULO***

*A relação da fadiga sensorial com a fadiga periférica de portadores de artrite reumatoide.*

##### **POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?**

A fadiga é um sintoma importante de pacientes com artrite reumatoide. Ela pode causar bastante limitação na vida dessas pessoas. Não se sabe bem a causa da fadiga na artrite reumatoide. Este estudo pretende avaliar a fadiga e também outras características que influenciem nas atividades do dia-a-dia das pessoas com artrite reumatoide. Portanto, convidamos você a participar do estudo sobre a relação da sensação de fadiga/cansaço e a fadiga muscular.

##### **O QUE SERÁ FEITO NESTE NOVO ESTUDO?**

As seguintes informações serão obtidas: nome, telefone, idade, dados antropométricos (peso e altura, circunferências de: braço, cintura, abdômen, quadril, coxa e panturrilha; dobras cutâneas: tríceps, coxa e panturrilha) e história clínica.

As medidas de físicas dos músculos da coxa serão obtidas através de contrações voluntárias (esforços voluntários), utilizando uma cadeira de extensão de joelho. As medidas de ativação muscular serão realizadas com a colocação de eletrodos na sua pele, bem como depilação e limpeza da pele no local de teste. Além disto, serão aplicados 3 questionários sobre atividades do dia-a-dia. Os testes serão realizados em um único dia. Estes testes serão realizados no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O tempo de permanência no laboratório neste dia será de aproximadamente uma hora.

##### **QUAIS SÃO AS VANTAGENS E DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?**

**Riscos e benefícios:** Não existem benefícios diretos pela sua participação neste estudo. No entanto, participando deste estudo você estará ajudando a conhecer melhor a relação da fadiga com outros sintomas da artrite reumatoide. Como potenciais benefícios de participação nesse estudo, os resultados da aplicação questionários e avaliação física serão disponibilizados a

vocês e poderão ser utilizados para auxiliar em um futuro programa de recuperação funcional, assim resultando em uma melhora na fadiga apresentada devida a artrite reumatoide. Não há também nenhuma desvantagem maior pela sua participação neste estudo. Este estudo poderá acarretar uma fraqueza ou cansaço temporários, além de um desconforto muscular devido ao esforço não familiar, e vermelhidão na pele devido à colocação dos eletrodos na mesma. A força muscular deverá retornar espontaneamente e a vermelhidão deverá desaparecer em seguida, sem qualquer comprometimento da pele. Existe um risco teórico de algumas perguntas trazerem mal-estar ou constrangimento, mas nenhuma informação coletada aqui será divulgada a ninguém e, caso haja alguma situação de desconforto, você é livre para não responder à pergunta.

#### **DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DAS PARTICIPANTES**

- A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, e não serão revelados dados que permitam identificar as participantes.
- B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada participante é livre para decidir não participar.
- C. A decisão de não participar não interferirá no atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- D. A participante é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.
- E. A participante receberá uma (1) via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- F. Não haverá qualquer tipo de custos relacionados ao estudo.

**COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO**

Depois de ler este termo e de esclarecer as minhas dúvidas, aceito participar deste estudo.

Participante: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Claiton Brenol

Telefone: (051) 3359 - 8340

Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde:

**ANEXO II**  
**ANAMNESE**

**DATA DA AVALIAÇÃO:**

**NOME COMPLETO:**

**TEMPO DE DOENÇA:**

**MEDICAÇÕES:**

**DATA DE NASCIMENTO:**

**IDADE:**

**PESO:**

**ALTURA:**

<b>PERIMETRIA</b>			
	1ª MEDIDA	2ª MEDIDA	3ª MEDIDA
BRAÇO			
CINTURA			
QUADRIL			
COXA MEDIA			
PANTURRILHA			
<b>PREGAS CUTÂNEAS</b>			
TRICIPTAL			
COXA			
PANTURRILHA			

## ANEXO III

FUNCTIONAL ASSESSMENT OF CHRONIC ILLNESS THERAPY-FATIGUE  
SCALE

## FACIT-F (Versão 4)

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<b><u>BEM-ESTAR FÍSICO</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
GP1	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a .....	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores.....	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento .....	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente.....	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a .....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos ....	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família.....	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos .....	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio) .....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independentemente do seu nível a(c)tual de a(c)tividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima se(c)ção.</i>					
GS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual .....	0	1	2	3	4



Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u></b>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitis- simo
GE1	Sinto-me triste .....	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença .....	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença .....	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso/a.....	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado/a com a idéia de morrer.....	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar .....	0	1	2	3	4

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

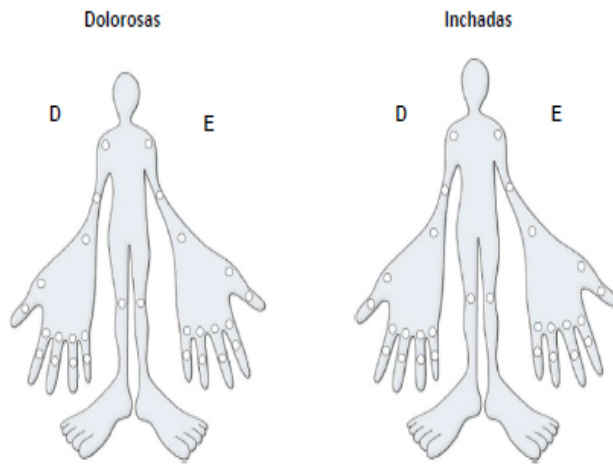
<b><u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b>Muitis- simo</b>
HI 7	Sinto-me fatigado/a .....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada .....	0	1	2	3	4
An 1	Sinto-me sem forças (sem vontade para nada).....	0	1	2	3	4
An 2	Sinto-me cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 3	Tenho dificuldade em <u>começar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 4	Tenho dificuldade em <u>acabar</u> as coisas porque estou cansado/a.....	0	1	2	3	4
An 5	Tenho energia.....	0	1	2	3	4
An 7	Sou capaz de fazer as minhas a(c)tividades habituais .....	0	1	2	3	4
An 8	Preciso (de) dormir durante o dia.....	0	1	2	3	4
An 12	Estou cansado/a demais para comer.....	0	1	2	3	4
An 14	Preciso de ajuda para fazer as minhas a(c)tividades habituais.....	0	1	2	3	4
An 15	Estou frustrado/a por estar cansado/a demais para fazer as coisas que quero .....	0	1	2	3	4
An 16	Tenho que limitar as minhas a(c)tividades sociais por estar cansado/a .....	0	1	2	3	4

**ANEXO IV**

**ESCORE DE ATIVIDADE DA DOENÇA 28 (DAS28)**

**AValiação Articular**

**FOLHA DE AVALIAÇÃO ARTICULAR**

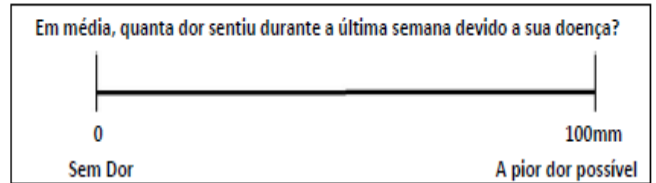


Dolorosas (0-28)	<input type="text"/>
Inchadas (0-28)	<input type="text"/>
Eritrossedimentação	<input type="text"/>
VAS atividade da doença segundo o paciente (0-100mm)	<input type="text"/>
DAS28	<input type="text"/>

**ESCALA VISUAL ANALÓGICA**

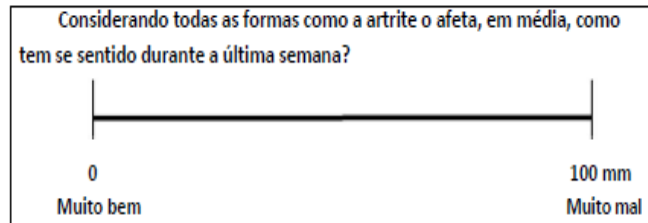
**AValiação DO PACIENTE**

**DOR**

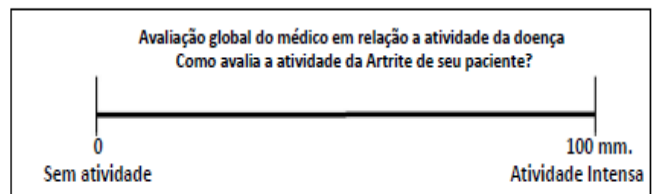


Avaliação global do paciente em relação à atividade da doença

**VAS**



**AValiação DO MÉDICO**



## ANEXO V

## QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE FÍSICA (HAQ)

VERSÃO BRASILEIRA DO QUESTIONÁRIO DE CAPACIDADE FUNCIONAL HAQ-20				
	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01 Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
02 Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
03 Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
04 Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
05 Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
06 Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
07 Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
08 Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
09 Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10 Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11 Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12 Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13 Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?	0	1	2	3
14 Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
15 Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?	0	1	2	3
16 Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17 Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18 Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19 Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20 Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?	0	1	2	3

## ANEXO VI

## QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA (SF-36)

**1-Em geral você diria que sua saúde é:**

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

**2- Comparada há um ano, como você se classificaria sua saúde em geral, agora?**

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

**3-Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?**

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a)Atividade Rigorosa, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b)Atividade Moderada, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c)Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3

f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

**4-Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

**5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?**

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2

b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

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

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

**7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?**

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

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

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

**9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.**

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6



c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido 6que nada pode anima- lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se	1	2	3	4	5	6

sentido cansado?						
------------------	--	--	--	--	--	--

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

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

**11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?**

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

## ANEXO VII

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ) (versão 6)

**Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.**

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentam LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

1b. Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA?

- (a) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2a . Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos , que façam você suar BASTANTE ou aumentem MUITO sua respiração ou batimentos do coração, como correr e nadar rápido ou fazer jogging:

- (a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA
- (b) Não quero responder
- (c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA?

- (a) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

### **ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO**

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

Sim ( ) Não ( )

1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha? \_\_\_\_\_ dias

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta:

1c . Andando rápido: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves:  
\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar: \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### **ATIVIDADE FÍSICA EM CASA**

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito em casa durante uma semana normal:

2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar: (a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como varrer, rastelar, podar:

(a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço vigoroso ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

(a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA? \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### **ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE**

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

(a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

(a) \_\_\_\_\_ dias por SEMANA

(b) Não quero responder

(c) Não sei responder

3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício) \_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos