

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE**

**VIVÊNCIA DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E  
SUA CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS BIOPSISSOCIAIS E  
BIOMARCADORES PLASMÁTICOS**

**LETICIA MEDA VENDRUSCULO FANGEL**

**BRASÍLIA - DF  
DEZEMBRO DE 2018**

Leticia Meda Vendrusculo Fangel

**VIVÊNCIA DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE E SUA CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS BIOPSISSOCIAIS E BIOMARCADORES PLASMÁTICOS**

Tese apresentada à Banca para exame final de Doutorado, como requisito para a conclusão do trabalho.

**Área de Concentração:** Mecanismos Básicos e Tecnologias em Saúde

**Linha de Pesquisa:** Mecanismos Moleculares e Funcionais da Saúde Humana

**Orientação:** Profa. Dra. Rita de Cássia Marqueti Durigan

Brasília  
Dezembro de 2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

MV453v

Meda Vendrusculo-Fangel, Leticia  
VIVÊNCIA DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES COM ARTRITE  
REUMATOIDE E SUA CORRELAÇÃO ENTRE ASPECTOS BIOPSISSOCIAIS  
E BIOMARCADORES PLASMÁTICOS / Leticia Meda Vendrusculo  
Fangel; orientador Rita de Cássia Marqueti Durigan. --  
Brasília, 2018.  
178 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências e Tecnologias em  
Saúde) -- Universidade de Brasília, 2018.

1. Dor crônica. 2. Impacto Psicossocial. 3.  
Biomarcadores. 4. Artrite reumatoide. I. Marqueti Durigan,  
Rita de Cássia, orient. II. Título.

Leticia Meda Vendrusculo Fangel

Vivência da Dor Crônica em Pacientes com Artrite Reumatoide e sua Correlação  
entre Aspectos Biopsicossociais e Biomarcadores Plasmáticos

Tese apresentada à Banca para exame final de  
Doutorado, como requisito para a conclusão do  
trabalho, sob orientação da Profa. Dra. Rita de  
Cássia Marqueti Durigan

Brasília, 14 de dezembro de 2018

Banca Examinadora

---

Profª Drª. Rita de Cássia Marqueti Durigan  
(Presidente)  
(UnB)

---

Prof. Dr. Jorge Luis Lopes Zeredo  
(UnB)

---

Prof. Dr. Felipe Reis  
(UFRJ)

---

Prof Dr. Pedro H. Q. Tavares de Almeida  
(UnB)

---

Prof Dr. Otávio T. Nóbrega  
(UNB) (Suplente)

### **Soneto de Nenhuma Dor**

*Nenhuma dor dói mais que dor nenhuma,  
Nenhuma palavra pode até ser um soneto,  
Nenhum sorriso não quer dizer tristeza,  
Nenhuma verdade torna o silêncio obsoleto.*

*Nenhuma dor me traz a solidão,  
Nenhuma ausência me faz sentir sozinho,  
Tanta paixão me deu nenhum amor,  
A solidude amplia meu caminho.*

*Nenhum ocaso me faz pensar que é tarde,  
Nenhuma verdade me faz refém do medo,  
Nenhum perdão me ameniza a mágoa.*

*Nenhuma lembrança é a dor que ainda arde,  
Nenhuma saudade tem o gosto azedo,  
Nenhuma agrura me arranha a alma.*

**Tadeu Memória**



Frida Kahlo, 1945. Sem esperanças. Fonte: google Arts&culture

## DEDICATÓRIA

O presente é dedicado a TODAS as mulheres que vivenciam o processo de dor crônica, muitas vezes minimizado pela família, sociedade e profissionais de saúde. Que este trabalho, possa fortalece-las a enfrentar as limitações e dificuldades. E ainda, que sirva de um caminho para novas propostas de cuidados integrais a estas mulheres.

## AGRADECIMENTO

Realizar uma pesquisa é um desafio enorme. Realizar uma pesquisa inovadora e de tamanha responsabilidade torna-se um desafio de vida. E este desafio só é possível com parcerias de vida e de alma e são estas pessoas que eu homenageio e agradeço aqui.

Agradeço ao meu amado esposo, Renan Fangel. Meu incentivador e companheiro de jornada. Parceiro de vida, de trabalho e de alma. Sem ele, este trabalho não seria possível. Agradeço a cada “puxão de orelha”, cada palavra de apoio e claro, cada “eu te amo, estou com você”.

Agradeço à minha família, meu pai Valter, minha mãe Bel, meus irmãos Tatiane e Leonardo. Vocês são a pedra fundamental da minha existência. São vocês a base da minha ética e formação pessoal. Vocês que me ensinaram que os valores e a ética são maiores que qualquer dificuldade. Sem vocês eu não estaria onde estou e não conseguiria alcançar o que alcancei, mesmo a distância estamos sempre juntas. Amo vocês. E claro, agradeço aos cunhados Marisa e Gratão, que junto com o Renan, complementaram a nossa família e trouxeram mais sorrisos e cumplicidade!

Agradeço aos meus avós, tios e primos. Em especial, minha avó Ivone, querida inspiração doce companhia em minha vida toda. E *in memoriam* aos meus avós Maria, João e Walter. Vocês que na simplicidade de alma, marcaram minha existência para toda vida.

Agradeço também aos meus sogros Eduardo e Ercínia, que me acolheram em sua família e que cuidam de mim com todo carinho, incentivando a continuar a caminhada. E agradeço aos meus cunhados e sobrinhos por participarem deste processo e por acalantar a minha vida.

Outro agradecimento importante, é à minha princesa Giovana, fonte de pureza e força a continuar caminhando. Ser sua madrinha é a maior missão da minha vida.

À minha família toda, meu muito obrigada por compreender a minha ausência nestes anos de desenvolvimento da pesquisa. Foram muitos momentos importantes que estivemos longe fisicamente, mas sempre estivemos de coração junto.

Agradeço muito à minha família brasileira. Minha amiga, irmã de alma, Flávia. Só posso dizer obrigada. Obrigada por ajudar nas dificuldades técnicas deste trabalho, mas principalmente por ser colo nos momentos difíceis vivenciados, pelos chocolates e sorvetes de alívio. A minha parceira, meu complemento, Carol Alves, obrigada pelo alento, pelo companheirismo. Por sempre dividir comigo os sorrisos e as lágrimas. Admiração que iniciou no dia do concurso para docente da UnB e que a cada dia aumenta mais. Aos amigos, Hudson, Viviane, Vivi, Beth, Carô, Cris, Tati, Pedro, Nazareth, Grasi e Dani. A cada um de vocês muito obrigada especial. Vocês tornam meus dias e minha vida mais completa.

Não poderia faltar neste momento um agradecimento mais que especial aos amigos que ganhei no desenvolvimento desta pesquisa. Meus alunos e parceiros no desenvolvimento desta pesquisa: Tiago e Lilian, presentes desde o início deste trabalho, que desbravaram a vida do laboratório comigo, que resolveram comprar a ideia de pipetar, centrifugar e congelar sangue. Ana Paula, Jordana, Fernanda e Poliana pelo auxílio técnico na coleta dos sangues. E obrigada pelos sorrisos, brincadeiras e descobertas coletivas. Ainda, as minhas meninas Carla, Flavia, Giovana, Gleyci, Aline e Cissy, muito obrigada pelo carinho e dedicação as coletas dos dados deste trabalho, sem vocês nada disso seria possível. Obrigada por vocês existirem na minha vida!!!! Obrigada por me permitirem participar da formação de vocês!!!

Gostaria de agradecer também ao programa de pós-graduação, em especial as Profas Silvana e Andrea pelo acolhimento nas dificuldades e, principalmente por serem luz nos momentos que já não previa saídas.

Há também gratidão enorme aos colegas de Colegiado de Terapia Ocupacional, que inúmeras vezes se solidarizaram com meus sofrimentos, angústias e não mediram esforços para me substituir nos momentos de maior fardo. Um agradecimento especial a permissão pelos meses de afastamento para o término da coleta dos dados deste estudo.

Deixo um abraço enorme e com grande carinho aos alunos da graduação em Terapia Ocupacional que dividiram estes 4 anos de ansiedade e dedicação ao doutorado. E aos residentes do HUB, que não me permitiram me afastar da prática profissional



nestes anos. Aos alunos da LATOHCP, um beijo especial com muita *OÃDITARG*, vocês que muito me fizeram chorar e sorrir, obrigada pela parceria.

E, ainda, gostaria de agradecer aos amigos e companheiros de ATOHOSP, que compreenderam minha ausência na diretoria, neste momento, mas que me mantem firme em defesa da Terapia Ocupacional. Um agradecimento mais que especial a minha eterna chefinha, Marysia, que foi alento, colo e exemplo na construção deste projeto.

Gostaria de agradecer aos parceiros na construção deste trabalho que de alguma forma auxiliaram para a construção e finalização. Agradeço ao Ivo, ao Jeaser, ao Professor Otávio e a Adriane, a Profa Dulce e a Lilian pela realização das análises biológicas, mundo tão distante para mim inicialmente, mas que me cativou de forma inimaginável. E ao Breno, pela realização da estatística deste trabalho, que transformou possível uma ideia tão grandiosa.

Agradeço imensamente à Profa Ana Cristina e ao Prof Jorge pela contribuição impecável na minha qualificação. As colocações me permitiram chegar aqui hoje com uma tese de qualidade. E agradeço aos professores, Otávio, Pedro, Felipe Reis e Jorge, por aceitarem participar desta banca de defesa.

E, sem dúvida alguma, o agradecimento mais especial, à minha orientadora Profa Rita. Por inicialmente, comprar a ideia de um projeto distante de sua zona de conforto. Por acreditar na possibilidade de realização deste trabalho e por acreditar em mim. As divergências são essenciais para o fortalecimento e enriquecimento deste trabalho e, principalmente, desta parceria. Muito Obrigada de coração.

E, por último, um agradecimento a Deus, por ser minha fortaleza nos momentos difíceis e minha luz no caminho a seguir. E ao meu anjo, que partiu antes que eu pudesse o conhecer, mas que modificou a minha vida, me tornou mais forte ao me permitir perceber minha fragilidade. Sempre amaremos e lembraremos de você.

## Sumário

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	1
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	2
<b>1.1 Artrite Reumatoide</b> .....	3
<b>1.2 Dor Crônica</b> .....	6
<b>1.3 Dor Crônica e Artrite Reumatoide</b> .....	9
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>2.1 Objetivo Geral:</b> .....	11
<b>2.2 Objetivos específicos:</b> .....	11
<b>3. CAPÍTULO 1- Modificações nos aspectos psicossociais em mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide.</b> .....	12
<b>3.1 Introdução:</b> .....	13
<b>3.2 Objetivo geral:</b> .....	15
<b>3.3 Objetivos específicos:</b> .....	15
<b>3.4 Materiais e métodos:</b> .....	15
<b>3.5 Resultados:</b> .....	21
<b>3.6 Discussão:</b> .....	32
<b>3.7 Conclusão:</b> .....	35
<b>4. CAPÍTULO 2- Papel dos biomarcadores plasmáticos em mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide.</b> .....	36
<b>4.1 Introdução:</b> .....	37
<b>4.2 Objetivo Geral:</b> .....	40
<b>4.3 Objetivos específicos:</b> .....	40
<b>4.4 Materiais e métodos:</b> .....	40
<b>4.5 Resultados:</b> .....	44
<b>4.6 Discussão:</b> .....	46
<b>4.7 Conclusão:</b> .....	51
<b>5. CAPÍTULO 3- Determinantes de proteção para a vivência da dor crônica em mulheres com artrite reumatoide: Modelagem com Equações Estruturais</b> .....	52
<b>5.1 Introdução:</b> .....	53
<b>5.2 Objetivo Geral:</b> .....	54
<b>5.3 Objetivos específicos:</b> .....	54
<b>5.4 Materiais e métodos:</b> .....	54
<b>5.5 Resultados:</b> .....	55
<b>5.6 Discussão:</b> .....	59
<b>5.7 Conclusão:</b> .....	62
<b>6. CONCLUSÃO GERAL</b> .....	63

**7. REFERÊNCIAS.....65**  
**8. APÊNDICES E ANEXOS.....76**

## LISTA DE FIGURAS

Frida Khalo, 1939. *“Las Dos Fridas”*.

Frida Khalo, 1944. *'A Coluna Partida'*.

**Gráfico 1.** Apresentação dos quantitativos de pontos dolorosos identificados pelo Grupo AR.

**Gráfico 2.** Apresentação dos Desempenhos dos papéis ocupacionais e comparação entre os grupos dos padrões de desempenhos.

**Gráfico 3.** Apresentação dos Níveis de Importância de cada um dos papéis ocupacionais.

Frida Khalo, 1940. *'O sonho. A cama'*.

Frida Khalo, 1946. *'A árvore da Esperança'*.

**Figura 4:** Modelo estrutural da pesquisa

Frida Khalo, 1946. *“Autorretrato dedicado ao Dr. Eloesser e Filhas”*.

Frida Khalo, 1940 *“Autorretrato com Colar de Espinhos e Beija-Flor”*.

*Frida Khalo, 1949. Foto.*

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Caracterização da amostra e dados clínicos de Grupo AR e Grupo C. Comparação entre os grupos.

**Tabela 2.** Apresentação dos dados psicossociais do Grupo AR e Grupo C. E comparação das médias entre os dois grupos (Teste T=  $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 3.** Correlação entre os aspectos psicossociais.

**Tabela 4.** Uso de medicamentos pelos grupos de níveis de dor do grupo AR.

**Tabela 5.** Apresentação dos resultados dos grupos com diferença estatística na comparação entre os grupos de níveis de dor, do grupo AR.

**Tabela 6.** Apresentação das análises descritivas e de comparação das médias de AR e C (Teste T=  $p \leq 0,05$ ).

**Tabela 7.** Correlação entre os biomarcadores plasmáticos.

**Tabela 8.** Comparação entre os grupos de níveis de dor do Grupo AR.

**Tabela 9:** Estimativas do Modelo Estrutural.

**Tabela 10:** Índices de ajuste do presente modelo estrutural

## LISTA DE ANEXOS

**Anexo 1:** END- Escala Numérica de Dor

**Anexo 2:** Inventário Breve de Dor

**Anexo 3:** Questionário Roland – Morris de Incapacidade

**Anexo 4:** HADS– Escala de Medida de Ansiedade e depressão

**Anexo 5:** Questionário Breve de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde

**Anexo 6:** Protocolo da Lista de Identificação de Papéis Ocupacionais.

**Anexo 7:** Questionário de Aceitação da Dor Crônica

**Anexo 8:** Escala de Auto-eficácia do Paciente com Dor

**Anexo 9:** Escala de Modos de Enfrentamento de Problemas

**Anexo 10:** Normas da Revista: Cadernos Brasileiro de Terapia Ocupacional

**Anexo 11:** Normas da Revista: *Brazilian Journal of Pain*

**Anexo 12:** Aprovação Comitê de Ética de Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

## LISTA DE APÊNDICES

**Apêndice 1:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Apêndice 2:** Ficha de dados gerais e clínicos

**Apêndice 3:** Artigo 1: Modificações dos Papéis Ocupacionais de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide, comparadas as mulheres saudáveis.

**Apêndice 4:** Artigo 2: *Systemic alterations in plasma biomarkers from patients with chronic pain: Scoping Review*

## LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Graus Centrígrados
<b>ACEITAÇÃO-</b>	Aceitação em conviver com a Dor;
<b>AFA -</b>	Anticorpos anti-filagrina
<b>AINE -</b>	Anti-inflamatório não esteroide
<b>AKA -</b>	Anticorpos antiqueratina
<b>Anti-CCP -</b>	Anticorpos Anti-peptídeo Citrulinado
<b>ANVISA-</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>AR -</b>	Artrite Reumatoide
<b>ARI -</b>	Artrite Reumatoide Inicial
<b>CAAE -</b>	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
<b>CaCl</b>	Cloreto de Cálcio
<b>CDAI -</b>	Clinical Disease Activity Index
<b>CEP -</b>	Comitê de Ética em Pesquisa
<b>CFI-</b>	Coeficiente de confirmação
<b>CMIN/DF-</b>	Discrepância mínima
<b>cNOS -</b>	Isoformas constitutivas
<b>CPAQ-</b>	Questionário de Aceitação da Dor Crônica
<b>CR -</b>	<i>Critical Ratio</i>
<b>DAS28-</b>	Disease Activity Score 28
<b>MMCD -</b>	Medicamentos modificadores do Curso da Doença
<b>DORMAXIBD-</b>	Inventário Breve de dor – Dor Máxima;
<b>DORMEDIBD-</b>	Inventário Breve de dor – Dor Média;
<b>DORMINIBD-</b>	Inventário Breve de dor – Dor Mínima;
<b>DORNOMOMENTIBD-</b>	Inventário Breve de dor – Dor no momento;
<b>DP -</b>	Desvio Padrão
<b>E -</b>	Erro padrão
<b>EDTA -</b>	Ácido etilenodiamino tetra-acético
<b>ELISA -</b>	Ensaio de imunoabsorção enzimática
<b>EMEP-</b>	Escala de Modos de Enfrentamento de Problemas
<b>ESR -</b>	Taxa de sedimentação de eritrócitos
<b>END-</b>	Escala Numérica de Dor
<b>FCE-</b>	Faculdade de Ceilândia,
<b>FFA -</b>	Fator anti-perinuclear
<b>FR -</b>	Fator Reumatoide
<b>FTC -</b>	Fator Transformador de Crescimento
<b>GLADAR -</b>	Grupo Latino-Americano de Estudos de Artrite Reumatoide
<b>Grupo AR-</b>	Grupo Artrite Reumatoide
<b>Grupo C-</b>	Grupo Controle
<b>HADS –</b>	Escala de Medida de Ansiedade e depressão
<b>HPA -</b>	Eixo Hipotálamo Hipófise Adrenal
<b>HUB -</b>	Hospital Universitário de Brasília
<b>IASP -</b>	<i>International Association for the Study of Pain</i>
<b>IBD -</b>	Inventário Breve de Dor
<b>IBDATIVGERAL -</b>	Inventário Breve de dor – impacto na Atividade Geral;



<b>IBDDISPOSICAO-</b>	Inventário Breve de dor – impacto da dor na disposição;
<b>IBDRELAÇÃO -</b>	Inventário Breve de dor – impacto da dor na relação com outras pessoas;
<b>IBDSONO -</b>	Inventário Breve de dor – impacto da dor no Sono;
<b>IBDTRABALHO-</b>	Inventário Breve de dor – impacto da dor no trabalho;
<b>IL -</b>	Interleucina
<b>M -</b>	Média
<b>MB-</b>	Marcadores Biológicos;
<b>MEC</b>	matriz extracelular
<b>Min</b>	Minuto
<b>MI</b>	Mililitro
<b>MMP-</b>	Matriz de Metaloproteinase
<b>N-</b>	Número de participantes
<b>NA -</b>	Não se Aplica
<b>NaN<sub>3</sub></b>	Azida de Sódio
<b>NO -</b>	Óxido Nítrico
<b>NOS1 -</b>	Isoformas endotelial
<b>NOS3 -</b>	Isoformas neuronal
<b>OMS -</b>	Organização Mundial de Saúde
<b>pH</b>	Potencial Hidrogeniônico
<b>PSEQ -</b>	Escala de Auto-eficácia do Paciente com Dor
<b>Qui<sup>2</sup>-</b>	Qui-quadrado;
<b>QV-</b>	Qualidade de Vida
<b>Rpm</b>	Rotação por Minuto
<b>SBED-</b>	Sociedade Brasileira de Estudos da Dor
<b>SDAI -</b>	Simplified Disease Activity Index
<b>SE -</b>	Erro da Média
<b>SEM -</b>	<i>Structural Equations Modeling</i> – SEM
<b>SNC -</b>	Sistema Nervoso Central
<b>TCLE-</b>	Termo de Consentimento Livre e esclarecido
<b>TNF-</b>	Fator de Necrose Tumoral
<b>uL</b>	Microlitro
<b>UNB -</b>	Universidade de Brasília
<b>VIVDOR-</b>	Vivência da dor;
<b>WHOQOLAMBIENTE-</b>	Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio meio ambiente.
<b>WHOQOL-Bref-</b>	Questionário Breve de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde
<b>WHOQOLEMOCIONAL-</b>	Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio psicológico
<b>WHOQOLFISICO-</b>	Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio físico
<b>WHOQOLSOCIAL-</b>	Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio social;
<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	Cloreto de Zinco

## RESUMO

**Introdução:** Os portadores de dor crônica apresentam alterações físicas, emocionais e sociais. **Objetivo:** Identificar fatores associados a melhor vivência da dor crônica, por meio da correlação entre aspectos psicossociais e os biomarcadores plasmáticos: cortisol, interleucinas pró-inflamatórias, metaloproteinases (MMP) e óxido nítrico (NO), em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Materiais e métodos:** Os participantes foram divididos em dois grupos: AR e Controle, pareados em sexo e idade, condição social. A coleta de dados foi realizada em dois momentos, primeiramente a avaliação psicossocial e clínica composta por questionários. E em seguida coleta de sangue de metade dos participantes de cada grupo, sendo esta amostra aleatória. Foram analisados biomarcadores e testes estatísticos de média e desvio padrão para a análise do perfil dos pacientes, teste-T para comparação entre os grupos, teste anova para a comparação pelos níveis de dor, Teste de Correlação de Person e ainda, a análise de modelagem de equação estrutural para a identificação das relações e influências entre as variáveis. **Resultados:** Na comparação entre os grupos, as mulheres com AR apresentam dor moderada, piora na qualidade de vida, perda nos papéis ocupacionais relacionados ao trabalho e estudante, porém mantem os papéis ocupacionais de cuidador, serviço doméstico e membro da família; apresentam menor capacidade funcional e usam o enfrentamento religioso. Apresentam altos índices inflamatórios e maiores concentrações de MMPs, apresentam diminuição dos níveis séricos de NO e não apresentam alterações no cortisol. Na comparação do grupo AR entre nível de dor, verificou-se que os aspectos psicossociais sofrem alteração pelo nível de dor, porém o biomarcadores não, independentemente do nível de dor apresentam altas taxas de marcadores inflamatórios. A partir destes dados tem-se um modelo teórico, comprovando as relações e influências para a vivência da dor. Neste modelo, encontrou-se que o constructo dor e a percepção da dor, são compostos pela intensidade da dor percebida, com o impacto da dor na funcionalidade, modulado pelos biomarcadores. Este constructo, causa uma influência na maneira que a mulher aceita conviver com a dor e na auto-eficácia, que formam a vivência da dor, que explica a qualidade de vida destas mulheres. **Conclusão:** A vivência da dor, então, é explicada pela dor, em sua percepção e impacto na vida funcional do portador de AR, modulada pelo processo inflamatório. E é esta vivência que causa uma melhora ou piora da qualidade de vida, dependendo da percepção da dor, da forma que aceita conviver com a dor e nas crenças de capacidade de realizar suas atividades independente da dor.

**Palavras-chave:** Dor crônica, Impacto Psicossocial, Biomarcadores Modelagem de Equação Estrutural, Artrite Reumatoide.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic pain patients has physical, emotional and social changes. **Objective:** To identify factors associated with a better experience of chronic pain by correlating psychosocial aspects with plasma biomarkers: cortisol, proinflammatory interleukins, metalloproteinases (MMP) and nitric oxide (NO), in patients with rheumatoid arthritis (RA). **Materials and methods:** Participants were divided into two groups: AR and Control, matched for sex and age, social status. The data collection was performed in two moments, first the psychosocial and clinical evaluation composed by questionnaires. Then, blood samples were taken from half of the participants in each group, and this random sample. We analyzed biomarkers and psychosocial with statistical tests of mean and standard deviation for the analysis of the patient profile, T-test for comparison between groups, anova test for comparison by pain levels, Person's Correlation Test and modeling analysis of structural equation for the identification of the relations and influences between the variables. **Results:** In the comparison between the groups, women with RA present moderate pain, worsen quality of life, loss of occupational roles related to work and student, but maintain the occupational roles of caregiver, domestic service and family member; have less functional capacity and use religious for coping. They present high inflammatory indexes and higher concentrations of MMPs, present a decrease in serum NO levels and do not present changes in cortisol. In the comparison of the AR group between pain level, it was verified that the psychosocial aspects are altered by the level of pain, however the biomarkers, regardless of the level of pain, have high rates of inflammatory markers. From these data we do a theoretical model, proving the relationships and influences for the experience of pain. In this model, pain construct and pain perception were found to be composed of the intensity of perceived pain, with the impact of pain on functionality, modulated by biomarkers. This construct causes an influence on the way women accept to live with pain and self-efficacy, which form the experience of pain, which explains the quality of life of these women. **Conclusion:** The experience of pain, then, is explained by pain, in its perception and impact on the functional life of the RA carrier, modulated by the inflammatory process. And it is this experience that causes an improvement or worsening of the quality of life, depending on the perception of pain, the way it agrees to live with pain and on the beliefs of capacity to perform their activities independent of pain.

**Key words:** Chronic Pain, Psychosocial Impact, Biomarkers, Structural Equation Modeling, Rheumatoid Arthritis.

## APRESENTAÇÃO

A presente tese tem por objetivo identificar possíveis determinantes de promoção saúde para a proteção da vivência da dor crônica em mulheres com artrite reumatoide. Para isso, foram analisados aspectos psicossociais e biomarcadores plasmáticos e, posteriormente, foram correlacionados.

Na literatura nacional e internacional encontra-se dados que identificam que os pacientes com artrite reumatoide e dor crônica, tem importante impacto psicossocial e funcional na vida do sujeito. Por ser uma condição persistente apresenta alto impacto nas condições físicas, biomecânicas, emocionais e sociais, tais como, modificação em padrão do sono, apetite, vida sexual, labilidade emocional, na capacidade funcional e de trabalho, gerando importantes gastos públicos com a reabilitação, absenteísmo e tratamento medicamentoso.

A fim de melhorar os aspectos de prevenção secundária e terciária junto a esta população é necessário compreender quais aspectos psicossociais e biomarcadores plasmáticos podem gerar influências negativas e positivas para a vivência da dor. Estas correlações não são encontradas na literatura.

Para alcançar tais objetivos, esta tese utilizou como metodologia, questionários validados que avaliam fatores psicossociais, bem como, a correlação destes fatores com biomarcadores plasmáticos.

A tese foi estruturada em 3 capítulos. O primeiro apresenta os dados referentes aos aspectos psicossociais. São apresentadas as comparações entre pacientes com AR e dor crônica e indivíduos saudáveis, bem como, os dados de comparação entre os pacientes, classificados por nível de dor. O segundo capítulo segue com a mesma metodologia do capítulo 1, porém, com foco nos biomarcadores plasmáticos. Por fim, o terceiro capítulo se preocupa em responder a principal pergunta deste trabalho relacionando os aspectos psicossociais x biomarcadores plasmáticos na identificação das determinantes do processo saúde-doença e suas relações.

As escolhas das ilustrações dos capítulos referem-se a vivência da dor crônica pela pintora Frida Kahlo. Esta mulher utilizava da arte para alcançar conforto e transformar sua trajetória de dor física, social e emocional, refletindo em sua existência (SIQUEIRA-BATISTA et al, 2014).

## 1. INTRODUÇÃO GERAL



Frida Kahlo, 1939. "Las Dos Fridas". Fonte: google Arts&culture

## 1.1 Artrite Reumatoide

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, crônica e progressiva, que acomete a membrana sinovial, principalmente articulações periféricas e, também apresenta manifestações extra-articulares (RODRIGUES, DAL BÓ, TEIXEIRA, 2005; MOTA et al, 2012). A principal característica da AR é o acometimento simétrico de pequenas e/ou grandes articulações, podendo gerar deformidades irreversíveis e importante limitação funcional (CICONELLI, 2004).

A AR tem uma incidência que varia de 0,8% a 2% da população mundial, com maior prevalência entre os 35-65 anos e acomete três vezes mais mulheres do que homens. Encontra-se, ainda, uma modificação na epidemiologia com o envelhecimento populacional, no qual ocorre um aumento da prevalência e diminuição na diferença entre os sexos. (LAURINDO et al, 2002; RODRIGUES, DAL BÓ, TEIXEIRA, 2005; MOTA et al, 2010; MOTA et al, 2012; MA et al., 2012). Estima-se que, anualmente tem-se de 0,1 a 0,2/1000 casos novos em homens e de 0,2 a 0,4/1000 casos novos em mulheres no mundo (CICONELLI, 2004).

Em relação ao Brasil, alguns estudos mostram que se mantêm as relações mundiais. Por exemplo, Louzada-Junior, et al (2007), realizaram uma caracterização demográfica e clínica de pacientes com AR no estado de São Paulo. Este estudo mostrou que dos 1.381 pacientes avaliados, 86% eram do sexo feminino, com uma relação de 6:1 entre mulheres e homens acompanhados. Já no trabalho de Abreu et al (2006) observou-se que de 1.424 pacientes incluídos na pesquisa, 96% destes eram mulheres, com idade média de 52 anos. Ainda, no estudo de Mota (2010) identificou-se 65 pacientes de AR com uma média de idade de 45,64 anos, variando de 26 a 71 anos e predominância sexo feminino com 86,15%. Em consideração a América Latina, o GLADAR (Grupo Latino-Americano de Estudos de Artrite Reumatoide) em seu estudo, incluiu 1.093 pacientes, sendo 85% de mulheres e 76% com Fator Reumatoide (FR) positivo, com tempo de início dos sintomas de 5,8 meses (CARDIEL et al., 2012).

A etiologia da AR é desconhecida e por isso há grande empenho para o desenvolvimento do conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos desta doença, a fim de favorecer os tratamentos e diagnóstico (MOTA et al 2012). Sabe-se que a AR tem influência de fatores genéticos, hormonais, ambientais e imunológicos e que a associação destes sintomas é essencial para o desenvolvimento da doença. A literatura estima que a contribuição genética para o desenvolvimento da AR é de

aproximadamente 60%, sendo o principal fator genético relacionado a presença do anticorpo anti-peptídico cíclico citrulinado (anti-ccp) (TAN et al, 2010, TEHLIRIAN, BATHON, 2006; GOELDNER et al, 2011). Sendo este anticorpo, juntamente com o fator reumatoide, fator importante para o diagnóstico e prognóstico da doença (KROCK, JURCZAK, SVENSSON, 2018). Porém, a Anti-CCP não é um exame coberto pelo sistema de saúde brasileiro, sendo necessário, além do FR, que apresenta baixa especificidade, incluir outros marcadores biológicos e psicossociais que favoreçam a compreensão de prognóstico (MOTA et al, 2011).

Outro fator importante é o imunológico, resultante da ação das células T autorreativas a membrana sinovial. Esse fato acarreta a sinovite, ocasionando infiltração celular a processo desorganizado de remodelamento e possível destruição óssea, causada pelo *pannus*, ou seja, uma projeção de tecido proliferativo invadindo a cavidade articular, cartilagem e tecido ósseo, modulado por citocinas pró-inflamatórias, que tem como principal fonte a membrana sinovial (GOELDNER et al, 2011).

A AR, também pode ser caracterizada com o acometimento de pequenas e grandes articulações, de forma simétrica, crônica e limitante. A cronicidade da doença pode gerar deformidades de estruturas ósseas que quando associadas a outros fatores extra-articulares acarreta importantes alterações no dia-a-dia destes pacientes, comprometendo a capacidade funcional e promovendo a perda dos papéis sociais. Nessas condições os pacientes deixam de realizar as atividades anteriormente desempenhadas e passam a apresentar alteração na qualidade de vida e independência (MOTA et al, 2012; MCINNES e O'DELL 2010).

As manifestações extra-articulares estão relacionadas ao acometimento de outros órgãos e tecidos, sendo mais frequentes em pacientes com doenças mais graves e com sorologia positiva ao FR. Os acometimentos mais comuns são quadros cutâneos, oculares, pulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos (MOTA et al., 2011).

Na AR as manifestações articulares têm como característica primordial a sinovite com queixa de dor, edema e limitação da amplitude dos movimentos nas articulações acometidas, que pode acometer qualquer parte do corpo. Estas manifestações podem ser tratadas se identificadas precocemente, porém na presença de destruição articular, torna-se um processo com menor resposta ao tratamento (MOTA et al, 2011).

Dessa forma, a identificação de marcadores inflamatórios e de fatores relacionados aos danos articulares na AR precoce pode auxiliar na identificação da

doença e no planejamento do tratamento. Certamente, a identificação desses fatores está diretamente relacionada com a diminuição dos danos articulares irreversíveis e no controle da dor, por meio de um correto manejo terapêutico, devido ao tratamento precoce. Porém, estes fatores ainda são pouco conhecidos e por isso, para a prática clínica, necessita de um diagnóstico diferencial e a para isso uma classificação diagnóstica (ALAMANOS, VOULGARI, DROSOS, 2006)

A classificação da AR era baseada nos critérios estabelecidos pelo *American College of Rheumatology* em 1957 e revisados 1987, sendo estes: rigidez matinal, artrite de três ou mais áreas articulares, artrite simétrica, nódulos reumatoides, FR sérico positivo e alterações radiográficas, mas para a confirmação diagnóstica o paciente deve apresentar quatro dos sete critérios. (MOTA et al., 2012b). Esses critérios classificatórios foram desenvolvidos com base em indivíduos em estágios mais crônicos da doença, com 7,7 anos de sintomas. Tais critérios apresentavam sensibilidade de 91%-94%, ou seja, a chance de o indivíduo realmente estar doente verdadeiramente e especificidade de 89%, sendo este a probabilidade de o indivíduo apresentar um falso positivo (ALAMANOS, VOULGARI, DROSOS, 2006).

Essa classificação apresenta dificuldades em determinar a AR no período inicial da doença, devido a dois critérios, alterações radiográficas e nódulos reumatoides, considerados subótimos para a identificação de indivíduos com artrite reumatoide inicial (ARI), sensibilidade de 40%-90% e especificidade de 50%-90% (MOTA et al, 2012). Mas estes dados se correlacionam a cronicidade da AR. Atualmente, para o melhor diagnóstico foi criada uma nova classificação para identificar ARI. A ARI é definida pela fase precoce da AR, que compreende as primeiras semanas ou meses da presença de sintomas, com duração menor do que 12 meses, e sendo crítico o período das primeiras 12 semanas. Esta identificação é necessária, pois permitirá a contenção da inflamação, diminuindo a progressão do dano articular ao portador de AR, porém é necessária uma busca por tratamentos efetivos e sem risco aos pacientes (MOTA, LAURINDO, SANTOS NETO, 2010).

A identificação precoce da AR tornou-se possível com o desenvolvimento de testes laboratoriais mais sensíveis e específicos para a identificação da ARI, como por exemplo, testes para o Anti-CCP (LIAO et al., 2008). Outras substâncias estão sendo testadas para determinar a possibilidade de uma identificação mais precisa e precoce, além de pesquisarem a associação dessas substâncias com o pior prognóstico da doença (INALA et al, 2008).



Para a identificação e avaliação inicial da ARI, o consenso de especialistas (MOTA et al, 2011) formulou dez recomendações básicas, sendo elas: 1) Considerar achados clínicos e exames complementares. 2) Observar os diagnósticos diferenciais com outras causas. 3) O teste de FR é importante, mas, devido a sua sensibilidade e especificidade limitadas, ele precisa inserir-se no contexto diagnóstico. 4) Por ter maior especificidade do FR na fase inicial da doença, o Anti-CCP é recomendado no caso de suspeita clínica de AR e FR negativos. 5) Necessidade de realização de provas inflamatórias, mesmo inespecíficas, para ajudar no diagnóstico. 6) Solicitação de radiografia convencional para avaliação do diagnóstico e prognóstico da doença. 7) Recomenda-se utilizar os critérios de classificação da AR da ACR/EULAR (2010) como guia de diagnóstico. 8) Utilizar índice compostos (DAS28, SDAI e CDAI) para avaliação da atividade da doença. 9) Necessidade de uso regular de instrumentos que o monitorem a capacidade funcional do paciente. 10) Observar, na avaliação inicial, presença de fatores de pior prognóstico.

Estas diretrizes tornaram possível uma classificação precoce da AR, que promoveu a formação de uma nova população em acompanhamento nos serviços de saúde, os pacientes com ARI. A identificação precoce da AR é importante para evitar prejuízos aos indivíduos que muitas vezes já apresentam degenerações articulares, alterações sistêmicas bem estabelecidas, tais como deformidades, fatores biomecânicos, psicossociais alterados e dor. (ABREU et al, 2006).

## **1.2 Dor Crônica**

A dor é um problema de saúde pública por sua prevalência e por ser altamente incapacitante, no Brasil é cerca de 30% e é responsável por um terço das consultas médicas, gerando importantes gastos ao sistema de saúde e previdenciário (SBED,2010). A dor é considerada um mecanismo de proteção a lesão potencial ou real, bem como, um sinal de alerta para algum problema evidenciado (LOESER, TREEDE,2008).

“A Dor também é definida como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a um dano real ou potencial dos tecidos, ou descrita em termos de tal dano (IASP, 1994). A dor pode ser classificada de diferentes maneiras: por localização como, no ombro direito e na coluna lombar; por severidade, sendo avaliada

como leve, moderada ou intensa; também pode ser classificada pela sua duração: dor aguda ou dor crônica, sendo crônica quando com duração maior que 12 semanas; e, ainda, pela patofisiologia: dor nociceptiva, dor neuropática e dor nociplástica (FERNANDES, GODOY, 2011; AYDEDE, SHRIVER, 2018).

Já a dor nociceptiva é a dor com característica de preservação e segurança do paciente, acontece pela estimulação de nociceptores presentes no epitélio. Essa estimulação acontece por meio de substâncias químicas liberadas nas terminações, tais como a bradicinina, substância P, prostaglandinas e outras que por sua vez, desencadeiam potenciais de ação no neurônio aferente primário até a medula espinal, para estimulação do neurônio de segunda ordem para a comunicação com o córtex cerebral (PURVES et al, 2012; PRADO, 2001). Esta comunicação pode ser dar por condução rápida, por via mielinizada (fibra A $\delta$ ) ou por condução lenta (fibra C). A maior parte dos neurônios de segunda ordem da via rápida ativam diferentes regiões do tálamo e córtex sensorial para identificar a intensidade e local da dor. Já a condução lenta tem grande parte dos seus terminais direcionados ao hipotálamo, sistema límbico e tálamo, que tem um caráter mais afetivo da dor, gerando percepções de sofrimento e embotamento (PURVES et al, 2012; PRADO, 2001). No SNC, estas estruturas estimuladas geram nos estímulos, agora inibitórios que descendem pelos tratos de dor para o controle e modulação da dor. No caso da dor crônica, quando se tem uma sensibilização nociceptiva, há uma redução do limiar de dor, amplificação da resposta com alteração da modulação da dor (APKARIAN, 2018).

Já a dor nociplástica é a dor que se percebe na nocicepção alterada apesar de não evidenciar uma lesão real do tecido ou ameaça de lesão periférica ou, ainda que não apresenta lesão do sistema somatossensorial (AYDEDE, SHRIVER, 2018).

Desta forma, para compreender a dor em sua multidimensionalidade é necessária uma abordagem biopsicossocial, que amplia o olhar sobre as relações saúde-doença, pois percebe o corpo humano como um ser biológico, emocional e social que organiza, armazena e atribui significados aos processos vivenciados, produzindo diferentes formas de se portar frente ao adoecimento. Na vivência da dor crônica, sabe-se que cognição, humor, ambiente e comportamento estão diretamente ligados ao papel da dor e sofrimento na vida do sujeito (FLORES, COSTA, 2008; SARDA et al, 2012).

Na dor crônica, devido ao grande período de convivência com a dor, os pacientes relatam exacerbação destes fatores, gerando comprometimento no seu cotidiano, fato

que altera a realização das atividades rotineiras, sociais e de vida diária, que impacta diretamente a qualidade de vida dos sujeitos, prejudicando os parâmetros psicossociais (SALAFFI, et al,2009; ROBINSON et al,2011). Os altos níveis de estresse podem promover o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, interferindo na secreção de cortisol, e alteram a expressão de citocinas e o fator de necrose tumoral (KRAYCHETE et al, 2006; KRAYCHETE et al,2009).

Os fatores emocionais, cognitivos e sociais medem a experiência subjetiva da dor. Mas, este não é um fenômeno único e igualitário entre todos os pacientes, pois alguns podem tornar-se adaptados a condição atual. Assim, necessita-se compreender de forma mais abrangente possível os fatores que promovem esta adaptação para que se possa intervir nestes aspectos a fim de diminuir o impacto negativo na vida dos pacientes (KEEFE et al, 2004, SARDA et al, 2010, SARDA et al, 2012).

Os aspectos biopsicossociais da dor crônica sugerem a existência de uma correlação entre as alterações biológicas, biomecânicas, o estado emocional e o contexto social, identificando papéis distintos na incapacidade e no ajuste pessoal frente o adoecimento (SARDA et al, 2012).

Com o intuito de melhor compreender, incluir e caracterizar indivíduos na magnitude da dor crônica ocasionada por AR, este estudo visa avaliar os pacientes em seus diversos aspectos, tais como: impacto da dor na qualidade de vida, participação social, capacidade funcional, auto-eficácia, papéis ocupacionais, ansiedade e depressão. Pretende-se assim, avaliar os fatores que possibilitem uma melhor convivência com a dor crônica e fatores que impossibilitem esta vivência. Estes aspectos podem ser considerados determinantes de saúde.

Determinantes de saúde são compreendidos como fatores sociais, econômicos, étnicos, psicológicos e comportamentais que influenciam a ocorrência de problemas de saúde, desta forma, identificam fatores de risco para o desenvolvimento dos processos de adoecimento de um sujeito ou população (PELLEGRINI, 2012).

As avaliações relacionadas aos fatores de risco e proteção também contribuirão com a gestão do SUS no que se refere ao planejamento de suas ações, direcionando o paciente à assistência e favorecendo o cuidado integral a esta população. Estas medidas são prioritárias, considerando o envelhecimento da população brasileira, e o aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis (LESSA, 2004), dentre elas a dor crônica (TEIXEIRA et al, 2001).

É importante enfatizar a existência PORTARIA Nº 1.083, DE 2 DE OUTUBRO DE 2012 do Ministério da saúde (BRASIL, 2012), que aprova o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas da dor crônica no Brasil. Esta regulamentação apresenta possibilidades terapêuticas, contudo, relaciona-se apenas ao tratamento farmacológico sem incluir determinantes psicossociais que podem influenciar na percepção da dor, proposta do atual estudo.

Além disso, a dor crônica influencia no aumento dos gastos públicos, uma vez que os pacientes apresentam tempo prolongado de acompanhamento clínico, uso de medicamentos de alto custo, altos índices de afastamentos e baixa produtividade (BENTO, PAIVA, SIQUEIRA, 2009). Fatores protetivos e de risco, quando investigados e correlacionados com a dor crônica, poderão ser utilizados como colaboradores ou ferramentas para diagnósticos precoces, desonerando os cofres públicos e o funcionamento do sistema único de saúde nesses pacientes.

### **1.3 Dor Crônica e Artrite Reumatoide**

Sabe-se que devido as manifestações articulares da AR, bem como o intenso processo inflamatório presente na fisiopatologia da doença, observa-se uma alta prevalência de dor crônica nos pacientes com AR. Na literatura, 80% dos pacientes com AR terão dor crônica após 5 anos do diagnóstico, com piora na funcionalidade, na capacidade de trabalho, bem como um importante sofrimento psíquico associado a experiência dolorosa (ANDERSSON et al, 2013, SOKKA et al, 2013; RICE et al 2016).

No estudo de ANDERSSON et al, (2013) observou-se que 34% dos pacientes referiram dor crônica difusa, 46% referiram dor crônica regionalizada, com maior prevalência em mulheres. O impacto da dor crônica generalizada foi maior em relação a saúde global e funcionalidade e com a atividade da doença, sendo necessário compreender que a dor crônica não é apenas um sintoma da AR e sim uma doença associada, devido ao contexto biopsicossocial mais amplo e maior impacto na vida cotidiana.

A dor crônica em sua definição é complexa e envolve diversos aspectos neurobiológicos, afetivos, cognitivos e comportamentais e por isso, tem relação direta com a depressão e outros transtornos emocionais. Na AR há presença de diferentes fatores afetivos, cognitivos, comportamentais e físicos e por isso há uma relação aparentemente complicada entre AR e dor crônica (LYKESTSOS et al, 2006; MASAYO

et al, 2009). A dor crônica relacionada a AR tem como caracterização componentes de dor nociceptiva, pois relaciona-se à mecanismos associados a um aviso adaptativo à lesão do corpo e ao processo inflamatório (WILLIANS, PHILLIPIS, CLAUW, 2016).

Na dor relacionada a inflamação e a nociceptiva, como a relacionada com a AR, tem liberação de uma grande quantidade de substâncias neuroquímicas, como a bradicinina, com efeito pró-inflamatório e uma das substâncias endógenas mais potentes para induzir dor (SWIFT et al., 1998). As prostaglandinas, que são liberadas através de uma cascata de reações; histamina, liberadas pelos mastócitos; serotonina, das plaquetas e substância P, que são liberados nas terminações nervosas, e são modulados por biomarcadores (WILLIANS, PHILLIPIS, CLAUW, 2016).

Os biomarcadores são moléculas bioquímicas que auxiliam no diagnóstico e no acompanhamento de doenças. Na dor, a relação entre biomarcadores pró-inflamatórios e dor foi avaliada em pacientes com dor advinda da inflamação, compreendida como característica patológica fundamental do processo de desenvolvimento da doença (DEVON et al, 2014). Nesses casos, níveis elevados de estresse podem comprometer o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, interferir na secreção de cortisol e alterar a expressão de citocinas e o fator de necrose tumoral (KRAYCHETE et al, 2006; KRAYCHETE et al, 2009).

As citocinas inflamatórias, assim como o óxido nítrico (NO), desempenham papel fundamental na patogênese dos estados algícos persistentes e exacerbados (KOCH et al, 2007). Há publicações que apresentam a relação desses biomarcadores com dor oncológica e dor neuropática (MARCHI et al, 2009). No entanto, as relações entre biomarcadores e dor crônica causada pela AR não são muito discutidas até o momento. Além disso, não se sabe as influências entre os biomarcadores e os aspectos psicossociais para a piora ou melhora da dor em mulheres com AR.

Estes aspectos são escassos na literatura científica, o que dificulta o manejo da dor crônica no contexto biopsicossocial que ainda não é disseminado na atenção em saúde. Assim, a hipótese desse estudo é que com a identificação de fatores protetivos, ocorra a intervenção precoce no âmbito biopsicossocial em pacientes com AR. A associação do contexto biopsicossocial aos marcadores plasmáticos pode ser útil não apenas para caracterizar do indivíduo em seu diagnóstico, mas também indicar o prognóstico e progressão da doença estimando a eficácia do tratamento e possibilita a prevenção terciária e promoção de saúde.

## **2. OBJETIVOS**

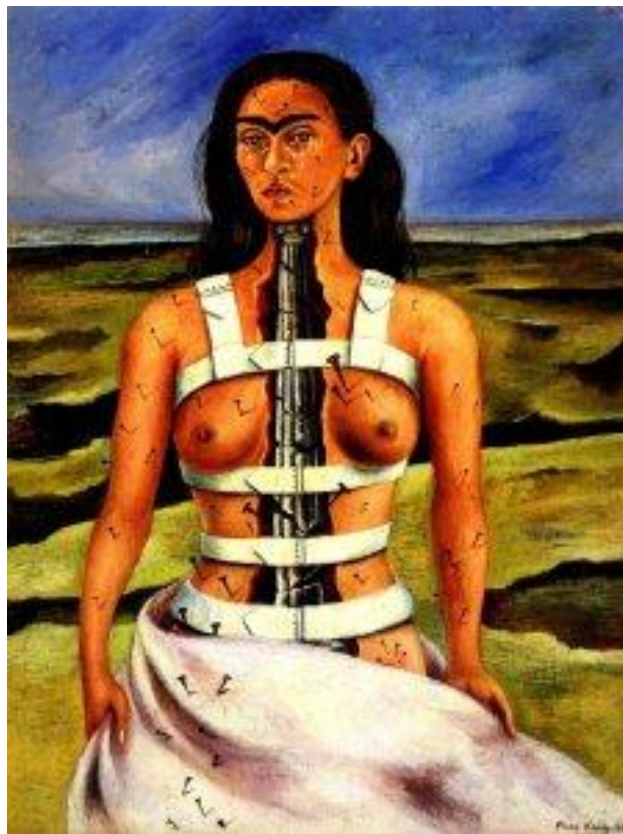
### **2.1 Objetivo Geral:**

Identificar fatores para a promoção de saúde na convivência da dor crônica, por meio da correlação entre aspectos biopsicossociais e biomarcadores plasmáticos em pacientes com artrite reumatoide.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- Avaliar aspectos psicossociais e culturais, tais como: qualidade de vida, auto-eficácia, papéis ocupacionais, modos de enfrentamento.
- Avaliar os biomarcadores plasmáticos dentre eles: citocinas, bradicinina, cortisol, óxido nítrico e MMP's destes participantes
- Elencar, por meio da correlação dos aspectos avaliados, fatores protetivos para pacientes com dor crônica causada pela artrite reumatoide.

**3. CAPÍTULO 1-** Modificações nos aspectos psicossociais em mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide.



Frida Kahlo, 1944. 'A Coluna Partida'. Fonte: google Arts&culture

### 3.1 Introdução:

O processo saúde-doença se modificou ao longo da história do mundo. Cada civilização compreendia este processo por meio de características locais e tecnológicas. No período pré-histórico, tem-se a concepção da doença advinda de espíritos do mal, e eram tratadas com trepanação (incisão no crânio que possibilitava a saída dos espíritos malignos). Na Grécia antiga, a doença era vista, como um desequilíbrio dos humores do corpo, sendo tratada com boa alimentação e moderações na vida. Com o desenvolvimento tecnológico, na Renascença, a doença era uma condição física, separada da mente, e seu tratamento era por meio das primeiras cirurgias. Esta percepção foi complementada no século XIX, com a descoberta dos microrganismos e os tratamentos pelas vacinações. Apenas nos anos de 1920, que a mente é integrada ao processo de doença, e identifica-se a interação e, a influência da mente no corpo. Porém, os tratamentos, ainda se restringiam aos aspectos físicos e clínicos (STRAUB, 2014).

Porém, com o desenvolvimento das pesquisas, tornou-se essencial compreender as relações entre o corpo e a mente, no desenvolvimento do processo saúde-doença, sendo assim, desenvolvida a percepção biopsicossocial das doenças. A perceptiva biopsicossocial compreende um paradigma de que a saúde e outros comportamentos são influenciados pela interação entre os mecanismos biológicos, processos psicológicos e aspectos socioculturais (STRAUB, 2014). Nesta perspectiva, no período pós-guerras, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em sua constituição define que “Saúde é o estado completo de bem-estar físico, mental e social, e não mera ausência de moléstia” (OMS, 1948).

A partir deste processo, modelos são fundamentados para a percepção do cuidado em saúde. Dentre eles, a teoria sistêmica de comportamento. Nesta teoria, a saúde é compreendida como uma hierarquia de sistemas. No qual, um sistema em um nível é afetado por outros sistemas em outros níveis e também os afeta (STRAUB, 2014).

Desta forma, no paradigma biopsicossocial, os aspectos biológicos são a perspectiva das estruturas anatômicas e funções fisiológicas identificadas ou alteradas pelo processo de adoecimento. Já em relação aos aspectos psicológicos correspondem as formas de adaptação, interpretação e crenças sob o processo de saúde-doença. E, por fim, os aspectos socioculturais relacionam-se aos estratos socioeconômicos,



grupos étnicos e gêneros que qualificam a pessoa em seu contexto (STRAUB, 2014; PUTINNI et al, 2010). Desta forma neste paradigma biopsicossocial, verifica-se que o processo saúde-doença é mediado pelos aspectos psicossociais (SAWAIA, 1994).

Entre os problemas de saúde atuais, a dor tem grande importância como sinal de emergência, bem como, diagnóstico clínico, na perspectiva da dor crônica, sendo a dor o principal problema para a procura do serviço médico, pois estimativas apresentam que 80% da população mundial procure um serviço clínico por dor (KERNS et al, 2003). No Brasil, a estimativa é que entre 30 e 40% da população apresentará um problema crônico de dor (SBED,2010; RUVIARO, FILIPIN, 2012).

A dor crônica, além da perspectiva temporal, se relaciona com a sua severidade e impacto na funcionalidade do sujeito. E ainda, por ser compreendido como um processo cíclico, com períodos de maior severidade e em momentos de melhora. Estas características pioram a percepção psicossocial do seu processo de adoecimento, levando a medos, fragilidades e incapacidades (LINTON, FLINK, VLAEYEN, 2018).

Sabe-se que na AR, a dor crônica torna-se um problema associado, indo além de um sintoma da AR, gerando importante impacto na vida de portadores de AR (RICE et al, 2016). A literatura, aponta que somente a atividade da doença não são capazes de descrever o sofrimento psicossocial vivenciado com a AR, mas sim, associados a perspectivas de crenças, modos de enfrentamentos e auto-eficácia (CURTIS et al, 2005; DURES et al 2012). Desta forma, é importante compreender as mudanças psicossociais vivenciadas por mulheres com AR e suas diferenças com mulheres sem dor crônica e sem AR, para verificar os impactos e mudanças sofridas, após a cronificação da dor e da AR.

A vivência da AR, agravada pela convivência da dor crônica, tem sido considerada para o cuidado psicossocial, pela ocorrência de depressão, piora da imagem corporal, da auto-eficácia (ANDERSSON et al., 2013).

No estudo de Ryan e Mcguire (2016), os resultados mostraram que a autodeterminação, a autonomia e a forma que se relacionam com a doença favorece a promoção do bem-estar e desempenho dos seus papéis sociais, porém este estudo avaliou apenas sujeitos com AR e dor crônica, não comparando os dados com sujeitos saudáveis.

Assim, o presente estuda busca compreender as relações psicossociais de pacientes com dor crônica e AR e compara-los a sujeitos sem dor crônica ou AR, para compreender quais as modificações vividas por estes pacientes.

### **3.2 Objetivo geral:**

Verificar o perfil dos fatores psicossociais de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide.

### **3.3 Objetivos específicos:**

- Descrever os aspectos psicossociais de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide.

- Correlacionar estes fatores entre eles a fim de compreender a interação entre os aspectos psicossociais e a dor crônica

- Comparar os aspectos psicossociais de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide com sujeitos sem AR e sem dor crônica.

### **3.4 Materiais e métodos:**

Por se tratar de um estudo de caracterização dos pacientes com artrite reumatoide e portadores de dor crônica, tem-se um estudo transversal, exploratório, e descritivo, com análise quantitativa dos dados.

O presente estudo teve aprovação no Comitê de Ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, número CAAE: 1013314.3.3001.5553, sob parecer no 1.020.803 de 08 de abril de 2014. Foram respeitadas todas condições éticas previstas na resolução 466/12.

Após a aprovação do CEP, iniciou-se o processo de recrutamento dos participantes. Os participantes deste estudo foram divididos em dois grupos, sendo o GRUPO AR (AR) composto de pacientes com diagnóstico clínico de AR e com presença de dor crônica. E o GRUPO CONTROLE (C), sendo este um grupo de mulheres saudáveis pareadas por idade e nível sociodemográfico.

Os critérios de inclusão para o GRUPO AR foram: ter idade maior que 18 anos, realizar acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do HUB, com diagnóstico clínico de artrite reumatoide, apresentar mais de três episódios de dor nos últimos seis

meses e dor com duração maior que 12 semanas, ter capacidade de preencher o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Já para o GRUPO C foram: ter idade e sexo pareados ao participante do grupo AR. Não apresentar dor crônica de nenhuma espécie.

Já os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: apresentar dor aguda, transtorno psiquiátrico ou cognitivo grave, descritos em prontuários médicos, diagnóstico de doença infecciosa crônica, doença subjacente aguda ou crônica altamente incapacitante: câncer, doença neuromusculares, acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, entre outros.

A coleta de dados se deu em locais diferentes. O grupo AR teve a coleta no ambulatório de AR do Hospital Universitário de Brasília. As coletas foram feitas por equipe treinada, sempre anteriormente a consulta médica, em sala reservada e protegida. Já o grupo C, teve a coleta em dois diferentes locais, em sala reservada na Faculdade de Ceilândia da UnB e em sala reservada no Hospital Universitário. Para ambos os grupos, todos os questionários foram lidos por equipe treinada.

O recrutamento dos participantes do Grupo AR, se deu no próprio ambulatório de Artrite Reumatoide da equipe de reumatologia do Hospital Universitário. Anteriormente, ao convite de participação eram verificados os prontuários médicos, a fim de identificar os critérios de inclusão e exclusão. Os participantes que se enquadravam nestes critérios eram convidados a participar. Após a concordância, os que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (APENDICE 1) em duas vias com esclarecimentos e objetivos da pesquisa. E após a assinatura eram encaminhados a sala para a realização da coleta dos dados.

Já a seleção dos integrantes do grupo C, foi realizado por meio mutirões com funcionários e comunidade da Faculdade de Ceilândia, acompanhantes de pacientes do ambulatório, entre outros. Estes participantes eram selecionados a partir do pareamento com um participante do grupo AR. Para o recrutamento, mulheres destes locais eram questionadas quanto a idade e presença de dor crônica. Após estas respostas, assinavam o TCLE e eram encaminhadas para sala reservada, para responderem os questionários. Era realizado primeiramente a ficha geral, para a continuidade ou não da pesquisa, pois as participantes que não se enquadravam a proposta do Grupo C, era finalizada a coleta.

A coleta dos dados para o grupo AR aconteceu no dia da consulta médica, no mesmo horário e local. Inicia-se com o convite, após o aceite foi aplicado uma ficha

com dados gerais, perfil sociodemográficos e dados clínicos. Em seguida, foram aplicados os questionários de avaliação dos aspectos psicossociais destes pacientes. Todos estes questionários são padronizados e validados para o Brasil. A coleta foi feita em sala reservada e por uma equipe, composta por 5 pesquisadores treinados, e foram lidos para todos os participantes, independentemente do nível de escolaridade.

A breve descrição de cada instrumento realizado e dos parâmetros medidos será relatada abaixo na ordem de aplicação:

- Cadastro de dados gerais e clínicos (APÊNDICE 2)

Este formulário foi preenchido incluindo os dados pessoais, perfil socioeconômico, tempo de doença, tempo de sintomas, critério de inclusão e exclusão, dados gerais da doença. Sendo, os dados clínicos referentes ao diagnóstico e comorbidades, tipo de medicamento e outros tratamentos e número de episódios de dor.

- Escala Numérica Dor (END) (ANEXO 1)

Este é um instrumento mais utilizado para mensurar quantitativamente a dor, tanto em trabalhos científicos quanto na prática clínica pois, é de fácil e rápida aplicação. Trata-se de um olhar unidimensional da dor, por só avaliar a intensidade da mesma. Refere-se a uma linha de 10 cm, numeradas de 0 a 10. Na extremidade da esquerda, na qual se encontra o numeral 0, tem-se escrito “nenhuma dor” e na outra extremidade, além do número 10, encontra-se a frase “pior do possível”. Para a aplicação pede-se para que o paciente escolha e marque o número de referência da sua dor naquele momento.

- Inventário Breve de Dor (IBD) (ANEXO 2)

Trata-se de um questionário multidimensional da dor, que se destaca na literatura por ser curto, autoexplicativo, rápido e, por abranger diversos aspectos da dor. Este instrumento é dividido em cinco partes, tem-se como parte integrantes questões sobre a relação entre a dor e o diagnóstico da doença, um diagrama corporal para a localização dos pontos doloridos, descrição dos tratamentos realizados para alívio da dor e impressão do paciente quanto a dor percebida. O questionário também aborda à

interferência da dor nas atividades cotidianas dos participantes, tais como atividades de vida diária, sono, humor, marcha e, ainda de seu impacto na participação social. Os escores de cada questão foram avaliados individualmente, pela somatória em cada grupo de questão (PIMENTA, TEIXEIRA, CORREIA, 1995).

- Questionário Roland – Morris de Incapacidade (ANEXO 3)

O questionário Roland – Morris de Incapacidade é uma medida para avaliar a incapacidade física em pacientes com dor geral. Foi validado a esta população por Sardá Jr. et al (2010) e inicialmente foi desenvolvido para medir a incapacidade física em forma de auto relato para pacientes com dor na coluna. Possui 24 itens afirmativos com pontuação de 0 a 1 (sim ou não) e com escore final de 0 (nenhuma incapacidade) e 24 (incapacidade grave).

Este instrumento é considerado clinicamente importante, pois leva cerca de 5 minutos para a sua aplicação e apresenta pontuação fácil de calcular e analisar (SARDÁ et al, 2010).

Este questionário é considerado com boa validade, confiabilidade e responsividade para avaliar a medida de incapacidade física quando comparado a outras escalas de incapacidade. Já foi validado em 12 idiomas diferentes e tem boa aplicabilidade para o Brasil (SARDÁ Jr et al 2012). Apesar de seu principal uso ser para pacientes com dor crônica lombar, há validação para pacientes com dor crônica geral.

- Escala de Medida de Ansiedade e depressão (HADS) (ANEXO 4)

A escala HADS é composta por 14 questões de múltipla escolha, dividida em duas subescalas uma de ansiedade e uma de depressão, com 7 questões em cada. A pontuação total de cada subescala varia de 0 a 21 pontos e busca detectar graus leves de transtornos afetivos em ambiente não psiquiátrico. Para a classificação utiliza-se que 0 a 8 sem sintoma e a cima de 9 com sintoma. É de fácil aplicabilidade, e nesta o paciente solicita-se que o paciente responda o que sentiu na última semana antes a aplicação. Esta não é uma escala autoaplicável, quem lê as perguntas é o entrevistador. No trabalho de validação para o Brasil, encontrou-se um tempo médio de aplicação de quatro minutos e mostrou-se sensível para a identificação dos transtornos de ansiedade e depressão (CASTRO et al, 2006).

- Questionário Breve de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (*WHOQOL-Bref*) (ANEXO 5)

Quando se fala em instrumentos de avaliação de qualidade de vida, a maioria dos instrumentos é desenvolvida em um único país e depois, traduzido e validado para demais países. A fim de criar um instrumento com especificidades locais de diferentes países a Organização Mundial da Saúde desenvolveu o *WHOQOL*, desenvolvido em 15 centros selecionados, dentre eles tem-se o grupo da Universidade Federal do Rio Grande do Sul que desenvolveu este instrumento para o Brasil (FLECK et al, 2000).

Com a intenção de facilitar a aplicabilidade do instrumento foi desenvolvido o *WHOQOL-bref* que é composto por 4 domínios, são eles Físico, Psicológico, Relações Sociais e Meio ambiente, pontuados separadamente. Estes domínios são compostos por 24 questões referentes a cada domínio e mais 2 questões de avaliação global de qualidade de vida.

O cálculo dos escores dos domínios é realizado multiplicando-se a média de todos os itens incluídos dentro de um domínio por quatro. Dessa forma, o escore pode variar de zero a 100 ou de zero a 25 pontos, sendo que quanto maior o valor, melhor é o domínio de qualidade de vida avaliado (FLECK et al, 2000).

Este instrumento considera a percepção do indivíduo sobre como ele está se sentindo, nas duas últimas semanas em relação a aspectos de sua saúde global.

O *WHOQOL-bref* não possui escores indicando as faixas de melhor classificação de qualidade de vida. Há apenas um dimensionamento do quanto mais próximo elas se apresentam em relação ao valor máximo maior será a qualidade de vida em determinado domínio.

- Protocolo da Lista de Identificação de Papéis Ocupacionais. (ANEXO 6)

Para a análise das modificações dos papéis ocupacionais, foi utilizado o Protocolo da Lista de Identificação de Papéis Ocupacionais (CORDEIRO et al., 2007). Os dados foram agrupados de acordo com perdas, ganhos, mudanças, ausência e/ou continuidade de papéis e foram analisados considerando-se todas as combinações possíveis entre papéis desempenhados no passado, presente e futuro, configurando-se em oito tipos de padrões de desempenho possíveis.

- Questionário de Aceitação da Dor Crônica (CPAQ) (ANEXO 7)

Foi desenvolvido para avaliar a aceitação do paciente portador de dor crônica acerca de sua dor. É composta por 20 afirmativas com resposta em escala Likert de 0 (nunca verdadeiro) e 6 (sempre verdadeiro). Estudos realizados comprovam sua concordância e correlação com depressão, ansiedade e incapacidade. Este é um questionário ainda pouco utilizado no Brasil devido a sua recente criação e validação (McCRACKEN, ECCLESTON, 2005, SARDÁ, 2007, SARDÁ et al 2012). O CPAQ possui três domínios possíveis: 1) Engajamento nas atividades que avalia o nível da manutenção das atividades independente da presença da dor, com escore que varia de 0 a 66 sendo que, quanto mais alto o escore melhor o engajamento; 2) Disposição em conviver com a dor, identificando a acomodação do sujeito frente a vivência da dor, com escore de 0 a 54, sendo o mais próximo de 54 é a maior disposição; 3) Aceitação da dor crônica, com pontuação variando de 0 a 120, seguindo o padrão das demais.

- Escala de Auto-eficácia do Paciente com Dor (PSEQ). (ANEXO 8)

Esta é uma escala específica para avaliar a percepção de auto-eficácia e a forma de lidar com a dor, em pacientes específicos de dor crônica. Esta escala possui 10 itens pontuados numa escala do tipo *Likert* (0 a 6), associado às palavras nem um pouco confiante e completamente confiante. Os itens descrevem diversas tarefas referidas como problemáticas por pacientes com dores crônicas. A auto-eficácia é definida como a capacidade de percebida pelas pessoas em relação ao esforço investido para persistir frente a uma experiência aversiva. (NICHOLAS, 2007).

- Escala de Modos de Enfrentamento de Problemas (EMEP). (ANEXO 9)

A EMEP foi validada para o Brasil por SEILD et al (2001). E tem como objetivo avaliar as estratégias de enfrentamento cognitivo e/ou comportamentais adotadas frente a um agente estressor, neste caso a dor crônica.

As respostas são oferecidas em Escala *Likert* de cinco pontos, sendo entre 1= eu nunca faço isso e 5= eu sempre faço isso. É composta de 45 itens que forma 4 fatores (1- Enfrentamento localizado no problema, 2- Enfrentamento localizado na emoção, 3- Busca de prática religiosa e pensamento fantasioso e 4- Busca por suporte social).

Os escores são calculados para cada um dos fatores e a caracterização do enfrentamento a partir da comparação das médias em cada fator.

Para o grupo C, não foram aplicados os instrumentos validados para populações doentes, o que inviabiliza a utilização dos mesmos a sujeitos saudáveis. Desta forma, foram aplicados no grupo C: a ficha geral de identificação, o END, o Questionário Roland – Morris de Incapacidade, o WHOQOL, a Lista de Papéis Ocupacionais e o EMEP.

Para a definição do número de participantes, foi realizado o cálculo amostral, por meio de dados encontrados na literatura (TAYLOR et al, 2004; HAROON et al 2007), dos dados referentes a qualidade de vida e capacidade funcional, bem como dos biomarcadores de pacientes com dor crônica. Após esse levantamento na literatura fez-se o cálculo amostral para esse trabalho e, para isso, utilizou-se o software G \* Power (versão 3.1.3; Universidade de Trier, Trier, Alemanha) e com significância  $p=0,05$  e um  $power (1 - \beta) = 0,95$ , a fim de detectar um grande efeito ( $f^2 > 0,1$ ).

Após o cálculo amostral, encontrou-se que o número de participantes deveriam ser de no mínimo 42 em cada grupo. Devido a variabilidade de análises, definiu-se a amostra 84 participantes com AR e 84 controles pareado.

Após a coleta dos dados, os dados foram agrupados e planilhados em EXCEL®, para os cálculos dos escores conforme apresentados pelos autores de cada um dos instrumentos. Com o escores finais, os dados foram colocados em banco de dados no SPSS-23® para a realização das análises estatísticas. As análises utilizadas foram:

- Análises descritivas e de frequência: Média, Desvio Padrão e Porcentagem dos escores de todos os instrumentos.

- Análise de Correlação: Realizado o teste de Correlação de Person entre todos instrumentos.

- Análise Comparativa entre os grupos AR e C: Utilizou-se o teste T para comparação entre os grupos

- Análise Comparativa entre o grupo AR, por nível de dor: Teste *Oneway Anova*, com *post Hoc* de *Tukey*.

### **3.5 Resultados:**

Observou-se que as mulheres do grupo AR apresentaram  $56 \pm 11,25$  anos, 39% eram casadas, com baixo nível de escolaridade. A maioria é católica, não realiza



exercício físico e não refere trabalho remunerado. Com relação ao item “trabalho” a maior parte encontra-se aposentada, ou deixou de trabalhar em consequência do adoecimento. Já o grupo C, apresentou média de  $53 \pm 12,82$  anos, não havendo diferença entre os grupos, devido ao pareamento das participantes. O grupo C, também relatou baixo grau de escolaridade e 39% eram casadas. Em relação ao trabalho a maioria das participantes do grupo C não trabalhavam (54%), pois estavam aposentadas, porém em quantidade menor do que o grupo AR (74%), tanto que houve diferença significativa entre os grupos. Destas, 65% mulheres estavam afastadas ou aposentadas pelo INSS, e 25% deixaram de trabalhar devido a dor ou o adoecimento e 10% nunca trabalharam.

Também foi observada diferença estatística na realização de exercício físico (70%) e atividades de lazer (63%) no grupo C quando comparado com o grupo AR para nesses 2 itens (51% e 44%, respectivamente). Estas informações podem ser observadas na Tabela 1.

Em relação aos aspectos clínicos do grupo AR, encontrou-se que apenas 9 participantes apresentaram diagnósticos de outras doenças crônicas. Ao serem questionadas em quantos dias dos últimos três meses as participantes sentiram dor, as mulheres apresentaram em média  $55,9 \pm 38,99$  dias de episódios de dor.

Em relação aos tratamentos, todas realizam acompanhamento médico regular, com uso de medicamentos. Os medicamentos mais utilizados foram os modificadores do curso da doença sintético, depois os modificadores do curso da doença biológico, seguido pelos anti-inflamatórios e analgésicos. Estes dados são apresentados na tabela 1.

**Tabela 1.** Caracterização da amostra e dados clínicos de GAR e GC. Comparação entre os grupos.

		<b>AR (84)</b>	<b>C (84)</b>	
		<b>%(N)</b>	<b>%(N)</b>	
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	9% (7)	5% (4)	
	Ensino Fundamental Incompleto	45% (37)	32% (26)	
	Ensino Fundamental Completo	14% (11)	7% (6)	
	Ensino Médio Incompleto	12% (10)	10% (8)	
	Ensino Médio Completo	16% (14)	18% (15)	
	Ensino Superior Completo	1% (1)	12% (10)	
	Outro	3% (2)	16% (13)	
	<b>Estado Civil</b>	Casada	39% (32)	39% (32)
Solteira		27% (22)	39% (32)	
Viúva		18% (15)	14% (12)	
Divorciada		10% (8)	5% (4)	
Amasiada		6% (5)	3% (2)	
<b>Trabalho Remunerado</b>	Sim	26% (21)	46% (38)	
	Não	<b>74% (61)*</b>	<b>54% (44)</b>	
<b>Atividade de Lazer</b>	Sim	<b>51% (42)*</b>	<b>70% (42)</b>	
	Não	49% (40)	30% (40)	
<b>Atividade Física</b>	Sim	<b>44% (36)*</b>	<b>63% (52)</b>	
	Não	56% (46)	37% (30)	
<b>Religião</b>	Católica	55% (45)	57% (47)	
	Evangélica	30% (25)	26% (21)	
	Espírita	7% (6)	11% (9)	
	Outras	7% (6)	6% (5)	
<b>Medicamentos<sup>1</sup></b>		AINE	10	NA
		Corticóides	19	NA
	MMCD – sintético	Metrotexato	30	NA
		Sulfassalazina	12	NA
		Leflunomida	34	NA
		Hidroxicloroquina	15	NA
	MMCD- Biológico	Adalimumabe	4	NA
		Certolizumabe	3	NA
		Etanercepte	7	NA
		Influximabe	5	NA
		Golimumabe	4	NA
		Abatacepte	3	NA
		Rituximabe	3	NA
		Tocilizumabe	1	NA
<b>Tempo de Diagnóstico (em Anos)</b>		17,45±9,08	NA	

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. AR= Grupo Artrite reumatoide/ C= Grupo controle/ N= Número de participantes/ %= porcentagem de participante/ \*= diferença estatística entre o AR e C com Teste T =  $p \leq 0,05$ . NA= Não se aplica; AINE= Anti-inflamatório Não esteroideal; MMCD= modificador do curso da doença; <sup>1</sup>= os medicamentos foram apresentados em número inteiro, pois o participante utiliza mais de um medicamento.

Na tabela 2 encontram-se os dados de ambos grupos com relação aos aspectos psicossociais. É possível observar que em relação a dor houve diferença entre os

grupos ( $p \leq 0,001$ ), e que o grupo AR apresentou dor moderada no momento da coleta dos dados.

Além da dor, houve diferença na funcionalidade ( $p \leq 0,001$ ) e em todos os domínios da qualidade de vida. Nos domínios físicos, ambiente e qualidade de vida obtiveram  $p \leq 0,001$ , já nos domínios psicológico e social  $p \leq 0,05$ . Em relação aos modos de enfrentamento não houveram diferença entre os grupos. Mas, observa-se que em ambos grupos, o modo mais utilizado, foi o comportamento e pensamento religioso, seguidos pelo pensamento positivo.

Ao avaliar os sintomas de ansiedade e depressão, observou-se por meio da média que as participantes de ambos os grupos apresentam sintomas de ansiedade e não apresentam sintomas depressivos, porém ao verificar a porcentagem de sintomatologia, encontrou-se que 60% das participantes do Grupo AR apresentam sintomas depressivos e 42% destas mulheres apresentam sintomas depressivos. Já em relação ao Grupo C, identificou-se que 41% das participantes apresentaram sintomas de ansiedade e 41% apresentaram sintomas depressivos.

No IBD para o grupo AR, encontrou-se que o máximo de intensidade de dor refere a uma dor moderada, assim como o nível de dor média. E mesmo quando questionado a dor mínima os índices são limítrofes entre a dor leve (1-3) e a dor moderada (4-7). Em relação ao impacto que a dor tem em diferentes aspectos, os que mais foram impactados foram: na atividade geral e no trabalho.

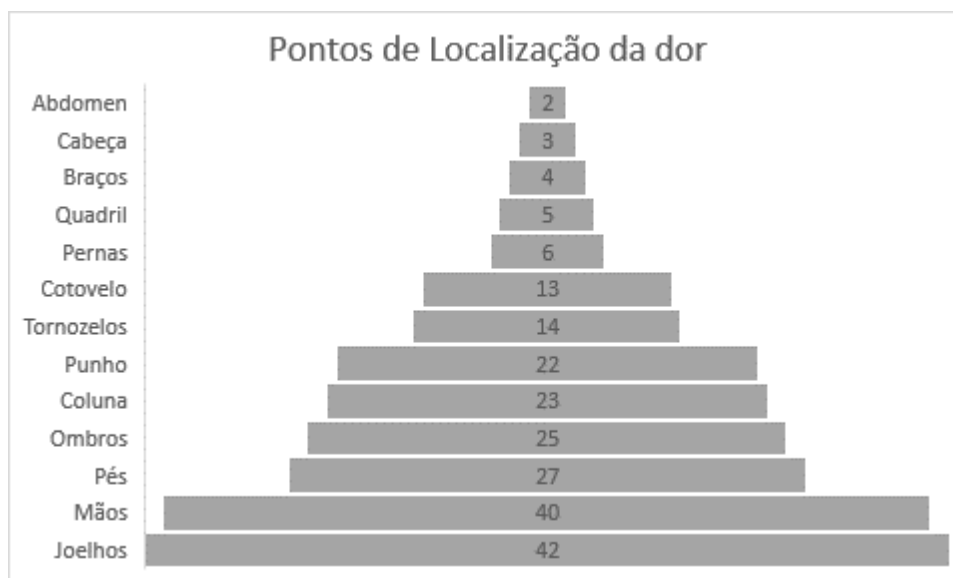
Em relação ao CPAQ, observa-se que as mulheres, apresentam diminuição nos três índices, sendo que na Disposição a conviver com a dor e na própria aceitação, os dados encontrados são menores que a metade dos pontos possíveis de alcançar, demonstrando importante modificação. Já a auto-eficácia, avaliada pelo PSEQ, observa-se que os dados são de uma auto-eficácia moderada, pois os valores de referência variam de 0 a 60. Estes questionários (IBD, CPAQ e PSEQ) não foram aplicados ao grupo C, por ser validado apenas para a população doente.

**Tabela 2.** Apresentação dos dados psicossociais do Grupo AR e Grupo C. E comparação das médias entre os dois grupos (Teste T=  $p \leq 0,05$ ).

		AR (84)	C(84)
		M $\pm$ DP	M $\pm$ DP
<b>END</b>		<b>5,06<math>\pm</math>2,47**</b>	1,02 $\pm$ 1,37
<b>IBD</b>	Dor Máxima	6,07 $\pm$ 2,39	NA
	Dor Mínima	3,31 $\pm$ 2,28	NA
	Dor Média	4,51 $\pm$ 2,09	NA
	Dor No Momento	4,63 $\pm$ 2,79	NA
	Impacto na Atividade Geral	5,27 $\pm$ 3,20	NA
	Impacto na Disposição	4,91 $\pm$ 3,36	NA
	Impacto na Capacidade de Andar a Pé	4,94 $\pm$ 3,36	NA
	Impacto no Trabalho	5,60 $\pm$ 3,28	NA
	Impacto na Relação com outras pessoas	3,84 $\pm$ 3,68	NA
	Impacto no Sono	4,58 $\pm$ 3,46	NA
Impacto no Prazer em Viver	3,19 $\pm$ 3,35	NA	
<b>Questionário de Incapacidade Rolland-Morris</b>		<b>15,02<math>\pm</math>5,82**</b>	3,25 $\pm$ 2,83
<b>HADS</b>	Ansiedade	9,02 $\pm$ 3,01	9,11 $\pm$ 3,05
	Depressão	6,55 $\pm$ 2,11	6,51 $\pm$ 2,13
<b>WHOQOL</b>	Domínio Físico	<b>37,9<math>\pm</math>14,4**</b>	50,3 $\pm$ 16,1
	Domínio Psicológico	<b>64,0<math>\pm</math>15,2*</b>	68,4 $\pm$ 11,4
	Domínio Social	<b>68,1<math>\pm</math>16,9*</b>	75,4 $\pm$ 17,8
	Domínio Ambiente	<b>50,9<math>\pm</math>15,6**</b>	62,8 $\pm$ 15,9
	Qualidade de Vida	<b>55,2<math>\pm</math>12,6**</b>	64,2 $\pm$ 11,4
<b>CPAQ</b>	Engajamento nas atividades	43,9 $\pm$ 8,78	NA
	Disposição em conviver com a dor	19,5 $\pm$ 9,33	NA
	Aceitação da dor crônica	59,4 $\pm$ 10,63	NA
<b>PSQE</b>		38,51 $\pm$ 10,99	NA
<b>Modos de enfrentamento</b>	FATOR 1- Pensamento positivo e focalização no problema	3,68 $\pm$ 0,58	3,68 $\pm$ 0,57
	FATOR 2- Focalização nas emoções	2,43 $\pm$ 0,55	2,41 $\pm$ 0,52
	FATOR 3- Pensamento e comportamento religioso	4,07 $\pm$ 0,61	4,07 $\pm$ 0,59
	FATOR 4- Busca de suporte social	3,34 $\pm$ 0,75	3,34 $\pm$ 0,75

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. NA= não se aplica; CPAQ= Questionário de Aceitação da Dor Crônica; WHOQOL= Questionário de Qualidade de Vida Da Organização Mundial de Saúde; HADS= Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; IBD= Inventário Breve de Dor; END= Escala Numérica de Dor; AR = Grupo AR; C= Grupo Controle; M=média; DP= Desvio Padrão. Teste T- \* =  $p \leq 0,05$  \*\*= $p \leq 0,001$

Ainda em relação ao IBD, ele apresenta os pontos de maiores predominâncias de localização da dor. Na figura 1 apresenta-se esta localização, sendo os mais citados, joelhos (42), mãos (40) e pés (27).

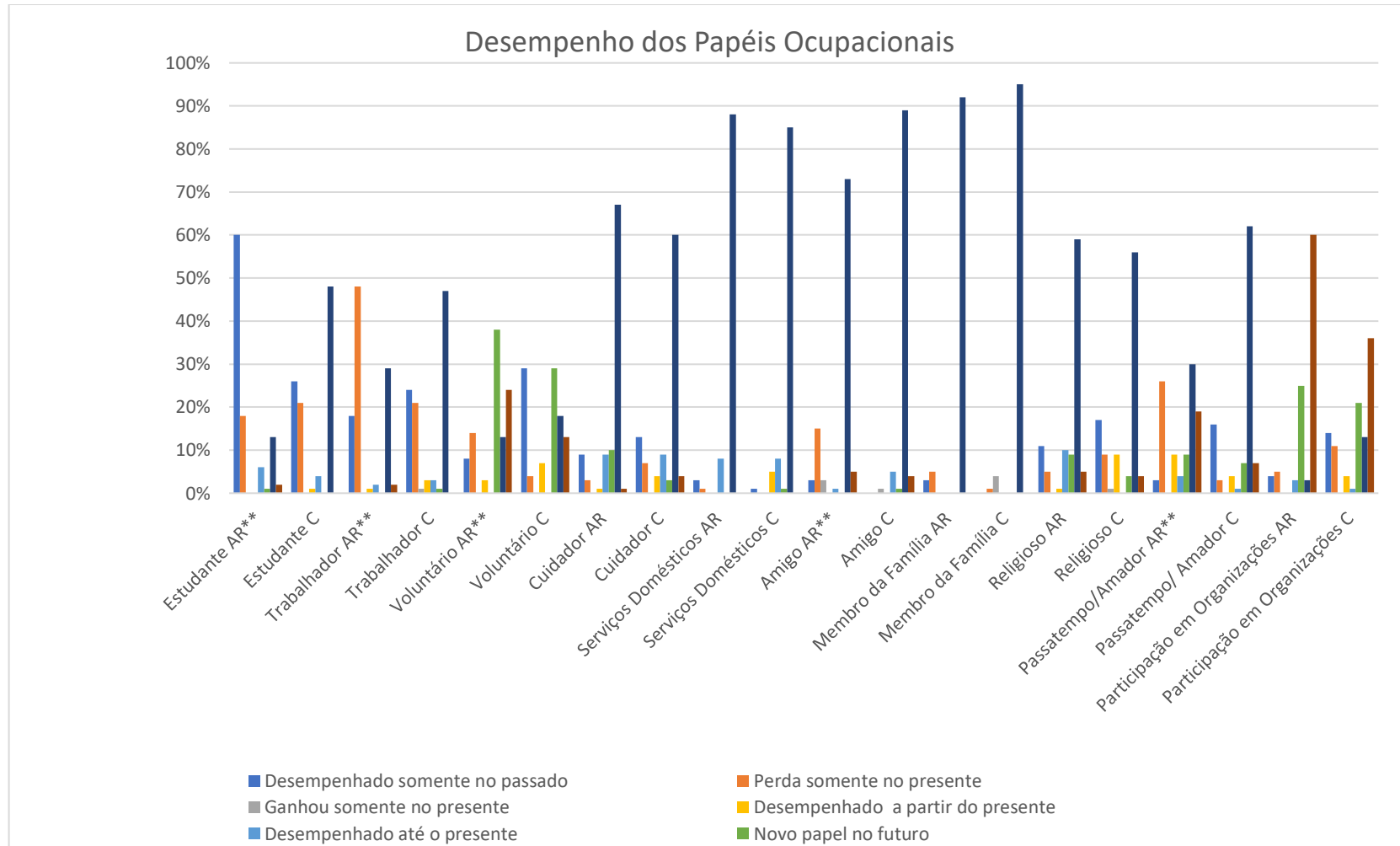


Números absolutos de citações de cada parte do corpo. **Fonte:** Dados compilados pelo autor

**Gráfico 1.** Apresentação dos quantitativos de pontos dolorosos identificados pelo GAR.

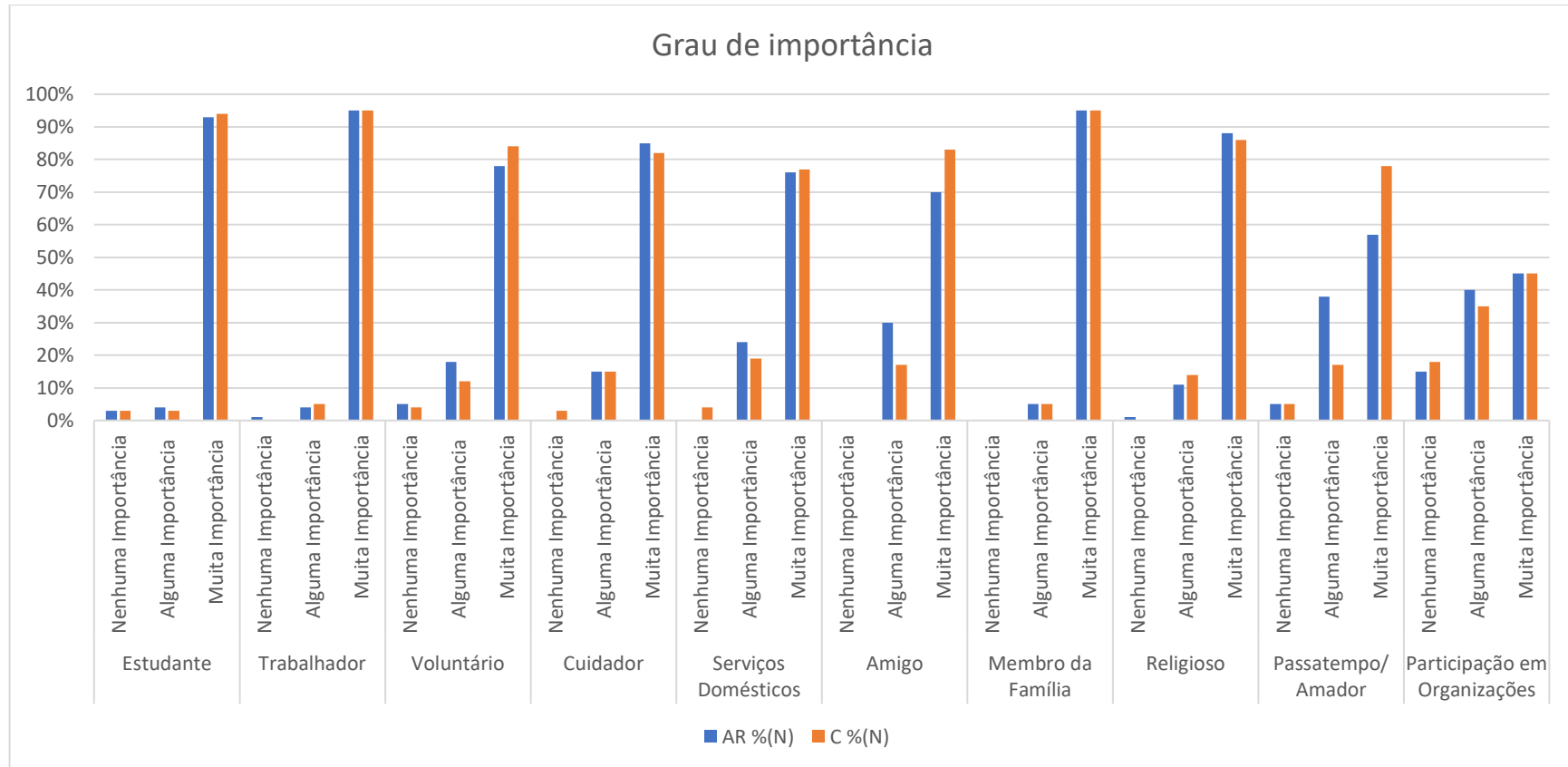
Em relação a dor generalizada ou localizada, a partir do número de áreas de dor apresentadas pelas participantes, encontrou-se que 71% (60) participantes do grupo AR apresentam dor generalizada, ou seja, mais de 3 pontos dolorosos. E 29% (24) mulheres apresentam dor localizada, com menos de 3 pontos dolorosos.

A seguir serão apresentados os dados dos papéis ocupacionais de ambos os grupos. É possível observar que na maior parte dos papéis as mulheres mantinham a realização mesmo após o adoecimento. E atribuem, nos grupos, grande importância a todos os papéis



AR = Grupo Artrite Reumatoide; C= Grupo Controle; Teste T - \* = p≤0,05 \*\*=p≤0,001. **Fonte:** Dados compilados pelos autores.

**GRAFICO 2.** Apresentação dos Desempenhos dos papéis ocupacionais e comparação entre os grupos dos padrões de desempenhos.



Legenda: AR = Grupo Artrite Reumatoide; C= Grupo Controle; Teste T - \* =  $p \leq 0,05$  \*\*= $p \leq 0,001$ . **Fonte:** Dados compilados pelos autores.

**GRAFICO 3.** Apresentação dos Níveis de Importância de cada um dos papéis ocupacionais.

A partir desta primeira avaliação foi possível verificar as correlações existentes entre os aspectos psicossociais. A tabela 3 apresenta estas correlações. É possível observar correlações com significância estatística, entre os níveis de dor médio, mínimo e máximo, bem como entre os impactos da dor no cotidiano e entre a disposição em conviver com a dor e o domínio físico. Encontrou-se, também, correlação mais forte e com significância estatística entre os domínios do WHOQOL, com a qualidade de vida.





Foi feita também uma comparação entre os participantes por nível de dor. Esta divisão ocorreu por meio dos dados da END. Desta forma, as mulheres do grupo AR foram classificadas em 3 grupos: DOR FRACA (G1) composto por 23 mulheres com média de  $2\pm 0,79$ , DOR MODERADA (G2), com 45 mulheres e média de  $5\pm 0,99$  de dor, e o DOR FORTE (G3), composto por 16 mulheres, com  $8,5\pm 0,90$  de dor.

Quando separado nos grupos por nível de dor, o tempo de diagnóstico foi: G1 recebeu o diagnóstico de AR a  $17,25\pm 9,08$  anos, o G2 há  $18,97\pm 8,06$  anos e o G3 há  $15,59\pm 8,02$  anos. Não houve diferença estatística entre os grupos, desta forma, o tempo de diagnóstico foi similar entre os três grupos.

Os dados psicossociais foram comparados entre estes grupos. A tabela 4 apresenta os resultados nos instrumentos que apresentaram diferença estatisticamente significativa. É possível observar que as diferenças acontecem, principalmente, entre o grupo dor leve e dor moderada.

**Tabela 4.** Apresentação dos resultados dos grupos com diferença estatística na comparação entre os grupos de níveis de dor, do grupo AR.

Instrumento	Entre os grupos	Post-Hoc			
		G1xG2	G2xG3	G3xG1	
IBD	Dor Máxima	<b>0,007**</b>	0,462	0,707	<b>0,005**</b>
	Dor Mínima	<b>0,0001**</b>	<b>0,0001**</b>	0,233	<b>0,0001**</b>
	Dor Média	<b>0,002**</b>	<b>0,003**</b>	0,825	<b>0,010**</b>
	Dor no Momento	<b>0,0001**</b>	<b>0,001**</b>	0,128	<b>0,0001**</b>
	Impacto na Capacidade de Andar a pé	<b>0,006**</b>	<b>0,004**</b>	0,734	0,212
	Impacto no Trabalho	<b>0,004**</b>	<b>0,006**</b>	0,851	<b>0,021*</b>
	Impacto na Relação com outras pessoas	<b>0,001**</b>	<b>0,017*</b>	0,193	<b>0,002**</b>
	Impacto no Sono	<b>0,016**</b>	0,118	0,250	<b>0,015*</b>
<b>Incapacidade de Rolland-Morris</b>	<b>0,026**</b>	<b>0,035*</b>	0,895	0,076	
<b>WHOQOL</b>	Domínio Físico	<b>0,041**</b>	<b>0,041*</b>	0,938	0,318
<b>CPAQ</b>	Disposição em conviver com a dor	<b>0,015**</b>	<b>0,012*</b>	0,947	0,170
	Aceitação da dor crônica	<b>0,036**</b>	<b>0,040*</b>	0,964	0,119

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. IBD= Inventário Breve de Dor; WHOQOL= Questionário de Qualidade de Vida da Organização mundial de saúde; CPAQ= Questionário da Aceitação da Dor Crônica; G1= Grupo Dor Leve; G2= Grupo Dor Moderada; G3= Grupo Dor Forte; Teste Anova OneWay; \*\*=  $p\leq 0,01$ ; \*= $p\leq 0,05$ . Post-Hoc de Tukey

Em relação aos medicamentos a tabela 5 apresenta os mais utilizados pelos participantes do grupo AR, separados em nível de dor. É possível observar que a utilização de corticoides aumenta com o aumento da dor, os demais medicamentos o uso é balanceado entre os níveis de dor, considerando a diferença de número de participantes entre os grupos.

**Tabela 5.** Uso de medicamentos pelos grupos de níveis de dor, do grupo AR.

Grupo	Medicamento <sup>1</sup>	G1	G2	G3
AINE		1	6	3
Corticóides		4	6	9
<b>MDCD Sintéticos</b>	Metotrexato	7	13	10
	Sulfassalazina	6	3	3
	Leflunomida	10	13	11
	Hidroxicloroquina	5	5	5
<b>MDCD Biológicos</b>	Adalimumabe	1	1	2
	Certolizumabe	-	1	2
	Etanercepte	3	3	1
	Influximabe	3	-	2
	Golimumabe	-	3	1
	Abatacepte	1	1	1
	Rituximabe	-	2	1
	Tocilizumabe	-	1	-

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. G1= Dor Leve; G2= Dor Moderada; G3= Dor Forte; AINE= Anti-inflamatório Não esteroideal; MDCD= modificador do curso da doença; <sup>1</sup>= os medicamentos foram apresentados em número inteiro, pois o participante utiliza mais de um medicamento.

### 3.6 Discussão:

Neste capítulo, buscou-se observar as modificações nos aspectos psicossociais de mulheres com dor crônica e AR. As mulheres com dor crônica e artrite reumatoide, apresentam-se na meia-idade, com baixo grau de escolaridade e estão afastadas do trabalho. Muitas realizam exercícios físicos e menos da metade realizam atividades de lazer. As participantes saudáveis, por serem pareadas em idade e nível socioeconômico, apresentam idade e escolaridade semelhante. Porém, houve maior número de mulheres saudáveis que realizavam algum trabalho remunerado e mantinham atividades de lazer.

Estas características são comuns a população brasileira. No estudo de Mota et al (2012), apresenta dados similares em relação a escolaridade e nível socioeconômico. Em relação a idade, as participantes encontram-se em idade produtiva ou próxima a

aposentadoria, porém devido ao adoecimento deixaram de realizar atividades laborais. Estas são características comuns aos pacientes com AR (SCHOELS et al, 2010).

Foi possível verificar diferença significativa entre as participantes com AR e as mulheres sem dor em relação a funcionalidade e na qualidade de vida. Dessa forma, nos aspectos da aceitação da dor, auto-eficácia e impacto da dor no cotidiano o GC não foi avaliado, porém ao comparar os escores obtidos pelas participantes com os de referência dos instrumentos, observamos que as mulheres com dor crônica e AR, identificando piora nestes domínios. Este aspecto demonstra que as mulheres com AR apresentam necessidade de acompanhamento de equipe multiprofissional, na busca de compreender estes impactos no cotidiano.

Auto-eficácia é definido como a crença que o sujeito apresenta na própria habilidade pessoal em desempenhar com sucesso suas tarefas ou de apresentar comportamentos para realizar de forma desejável tais tarefas (Bandura, 1977). No estudo de Salvetti et al (2007), encontrou-se dados semelhantes ao deste estudo, pois os participantes apresentaram auto-eficácia moderada e inversamente relacionada a intensidade da dor. Estes autores encontraram relação entre a auto-eficácia e a depressão e ainda, uma relação com a incapacidade. Em uma revisão da literatura realizada por Salvetti e Pimenta (2007), os autores encontraram diversos estudos que relacionam a uma piora da auto-eficácia em pacientes de dor crônica. Assim como no estudo de Salvetti et al (2007), neste estudo a auto-eficácia correlacionou-se com a aceitação da vivência da dor e com o domínio físico do WHOQOL, porém não foram encontradas correlações entre sintomas depressivos e de ansiedade.

Em nosso estudo, não foi encontrado diferença nos sintomas depressivos e de ansiedade entre as participantes do grupo AR e do grupo C, porém os achados indicam que em ambos os grupos as mulheres apresentaram sintomas de ansiedade e porém não relataram sintomas de depressão. Os estudos apontam uma relação entre a depressão e a dor crônica (BOAKYE et al, 2016; VEEHOF et al, 2016; OUTCALT et al, 2015).

A ansiedade é considerada um problema de saúde pública no Brasil. A OMS em 2017 divulgou que o Brasil é o país com maior número de pessoas com ansiedade da América Latina (OMS, 2017), este dado está relacionado a vida cotidiana, o nível de

desemprego e sensação de insegurança. Isto justifica a presença de sintomas ansiosos também no grupo controle. Sabe-se que a presença de depressão tem importante relação com a dor crônica, porém, neste estudo não foi encontrada essa relação. Esta perspectiva, pode se relacionar a convivência a longo prazo com a dor crônica, pois elas já tinham o diagnóstico de AR a mais de 17 anos, o que pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de enfrentamento. Observou-se que o enfrentamento mais utilizado entre os dois grupos, foram o comportamento religioso e o pensamento positivo. Stroppa e Moreira-Almeida (2008) apresentam que há uma relação positiva entre a espiritualidade e melhores índices de saúde. E que pessoas que são religiosas tem maior capacidade em utilizar a religião com apoio nos momentos adversos. O enfrentamento é definido como um conjunto de estratégias, cognitivas e comportamentais que facilitam enfrentar situações de estresse. O enfrentamento pode ser positivo ou negativo. Positivo quando os efeitos são benéficos, que amenizam e suavizam a vivência do problema, já o negativo quando relacionada a punição divina (PANZINI, BANDEIRA, 2007).

Outra questão importante, são as modificações vividas nos papéis ocupacionais. Na comparação entre os grupos observou-se que o grupo C mantiveram atividades de trabalho e lazer, além de realizar mais atividades de participação social, tais como, papel de amigos e de voluntário. Já as mulheres do grupo AR, apresentaram os papéis ocupacionais relacionados ao papel social da mulher, como o de cuidar e realizar serviços domésticos. No estudo de Parreira et al (2013) realizado com pacientes com AR, os autores encontraram que os participantes apresentavam mais perdas do que ganho em seus papéis ocupacionais e que, os papéis de cuidador e serviços domésticos eram mantidos mesmo após o adoecimento, assim como neste estudo.

Este aspecto demonstra que mesmo com a piora da funcionalidade, há uma tentativa das mulheres com AR de manterem suas atividades cotidianas, devido à importância social do desempenho do papel de mulher.

Foi possível observar que os impactos da dor crônica nos aspectos psicossociais se modificam entre as participantes com dor leve e dor moderada, não havendo diferenciação entre a dor moderada e forte. Este aspecto pode ser explicado pela adaptação da vivência da dor. A resiliência é dada na literatura como uma variável protetora a dor, e que quando os pacientes apresentam depressão e medo da vivência

prejudicam esta adaptação (RUIZ-PARRAGA et al, 2015). As participantes do grupo AR, não apresentavam sinais de depressão, o que pode ter favorecido a adaptação a dor e influenciado na não relação pelo nível de dor forte. Já as participantes com dor moderada, podem ainda estar desenvolvendo esta adaptação. Seriam necessários outros estudos para compreender estas relações.

Na correlação dos grupos os resultados mostraram que as maiores correlações foram encontradas entre os domínios dos mesmos instrumentos. Mas, foi possível observar relações entre os níveis de dor, com a piora da funcionalidade. A ansiedade se relacionou com o domínio físico e qualidade de vida do WHOQOL. Estes achados são importantes para compreender as modificações vivenciadas pelas mulheres com AR e dor crônica, bem como, favorece a possibilidade de novas intervenções não farmacológicas que facilitarão a estas mulheres enfrentar o processo de adoecimento, mantendo suas ações e vidas cotidianas.

### **3.7 Conclusão:**

Neste capítulo, conclui-se que as mulheres com dor crônica causadas pela AR, apresentam significativas modificações dos aspectos psicossociais em seu cotidiano, pois apresentam piora na funcionalidade, na qualidade de vida, na auto-eficácia e nos papéis ocupacionais, quando comparadas as mulheres sem dor crônica e sem AR. Observou-se também que há influência do nível de dor no impacto dos aspectos psicossociais, quando se compara as mulheres do grupo AR entre si, já que as mulheres com dor leve apresentam menos impacto do que as mulheres com dor moderada.

#### 4. **CAPÍTULO 2-** Papel dos biomarcadores plasmáticos em mulheres com dor crônica causada por artrite reumatoide.



Frida Kahlo, 1940. 'O sonho. A cama'. Fonte: google Arts&culture

#### 4.1 Introdução:

Os biomarcadores são definidos como características anatômicas, fisiológicas, bioquímicas ou, ainda, de imagem utilizados para delimitar o melhor diagnóstico, definir prognóstico e gravidade da doença, ou ainda, prever os efeitos do tratamento proposto. Estes biomarcadores podem ser retirados do soro/plasma, fluido sinovial ou biópsia de tecidos (SCHRIEFER, CARVALHO, 2008). Os biomarcadores, além de serem utilizados clinicamente, desempenham papéis importantes no desenvolvimento de doenças humanas crônicas que incluem AR. A AR é uma doença autoimune crônica e sistêmica que afeta muitos tecidos e órgãos, especialmente articulações flexíveis. Pode levar deformidade e disfunção se não for oportuna e adequadamente tratado (NIU e CHEN, 2014).

Atualmente, os biomarcadores utilizados para o diagnóstico de AR são principalmente clínicos, incluindo vários auto-anticorpos, tais como fatores reumatóides (FR), fator anti-perinuclear (FFA), anticorpos antiqueratina (AKA), anticorpos anti-filagrina (AFA), e anticorpos antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP). Taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR) e proteína C-reativa (CRP) também têm associações com RA (NIU e CHEN, 2014). Além disso, é necessária a correlação desses biomarcadores com as manifestações clínicas da AR, como por exemplo, a avaliação da dor, duração da rigidez matinal para compreender o comprometimento e atividade desta doença (BURSKA et al, 2014)

As articulações atingidas pela AR apresentam um infiltrado de células T CD4 e CD8, células B, linfoblastos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos, além da presença de quimiocinas e citocinas pró e anti-inflamatórias secretadas por estas células. Os plasmócitos produzem imunoglobulinas como o FR e o Anti-CCP.. Já as prostaglandinas e os leucotrienos, produzidos por células inflamatórias, induzem a inflamação. Os neutrófilos liberam enzimas, provocando lesão tecidual e proliferação da sinovia. Os macrófagos ativados por células TCD4 se acumulam na sinovia e aumenta, ainda mais, a inflamação (SHAVIT, et al 2006).

Citocinas inflamatórias, assim como o óxido nítrico (NO) desempenham um papel chave na patogênese nos persistente e exacerbado estados de dor (KOCH et al,2007).



As citocinas são pequenas proteínas reguladoras intracelulares secretadas por diversos tipos de células no local da lesão e por células do sistema imunológico através da ativação de proteinoquinases ativadas por mitógenos. Em um quadro agudo, as citocinas pró-inflamatórias (IL) 1, 2, 6, 7 e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral- $\alpha$ ) conferem uma vantagem por meio da promoção de respostas imunes que limitam os danos nos tecidos e iniciam o remodelamento tecidual (SLADE et al. 2011). As citocinas anti-inflamatórias são IL-4, IL-10, IL-13 e FTC- $\beta$  (fator transformador de crescimento  $\beta$ ). A dor e o sistema imunológico influenciam-se mutuamente, o que torna difícil determinar se o bloqueio da nocicepção contribui para a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, ou vice-versa, se com a redução da formação de citocinas pró-inflamatórias têm-se como resultado uma dor menos intensa (OLIVEIRA et al, 2011). A IL-1 frequentemente encontrada no líquido sinovial é um mediador na formação do pannus através da ativação de monócito, macrófago e linfócitos T e B, induz a expressão de moléculas de adesão celular, citocinas, quimiocinas, receptores de quimiocinas, fatores angiogênicos e mediadores inflamatórios como a prostaglandina E2 e NO.

Na AR, além das citocinas inflamatórias, o TNF- $\alpha$  estimula a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs), enzimas que podem degradar todos os componentes da matriz extracelular (Burrage, et al 2006). As MMPs estão envolvidas no remodelamento da matriz extracelular (MEC), são sintetizadas de uma maneira específica pelo tecido e são reguladas pela expressão gênica. A maioria das MMPs é expressa em baixas concentrações nas articulações normais, mas os níveis estão aumentados nas articulações artríticas e nas membranas sinoviais da AR (McMULLAN et al 2018). A expressão de MMPs tais como MMP-2, MMP-3 e MMP-9, elevadas na AR, degradam os componentes da matriz não colagênica das articulações. Enquanto a MMP-1 e MMP-13, têm um papel proeminente na AR porque são limitantes da taxa no processo de degradação do colágeno. Além disso, os componentes da matriz da cartilagem fragmentada são liberados para a circulação, onde eles estimulam uma resposta autoimune em indivíduos suscetíveis (BURRAGE et al, 2006).

Já NO é produzido por um sistema de enzimas que transformam a L-arginina como substrato em NO. Há três isoformas de NOS sendo elas: isoformas endotelial (NOS1) e neuronal (NOS3) denominadas constitutivas (cNOS), ao passo que a NOS2 é

conhecida com NOS indutível (iNOS). As cNOS produzem ON em quantidades picomolares por curtos períodos, por mecanismo dependente de cálcio e relacionam-se a homeostase e as iNOS produz ON em grande quantidade e por longo tempo, uma vez que ocorra ativação celular por estímulos inflamatórios como citocinas e lipopolissacarídeo e está ligada a fenômenos fisiológicos (DUSSE, VIEIRA, CARVALHO, 2003). O NO é uma molécula de sinalização de curta duração desempenha um papel importante em uma variedade de funções, incluindo a regulação do tônus vascular, inflamação, funções mitocondriais e apoptose. Vários tipos diferentes de células são capazes de gerar NO na sinóvia inflamada, incluindo osteoblastos, osteoclastos, macrófagos, linfócitos, mastócitos, fibroblastos, neutrófilos e células endoteliais (NAGY, et al, 2007)

Em um estudo com 80 participantes foi encontrado uma relação direta entre o aumento dos níveis séricos de NO com a gravidade da AR, ou seja, quanto mais ativa a doença estava maior era o nível de NO plasmático (MAHMOUD et al., 2014).

Sabe-se que na AR as manifestações clínicas, como rigidez articular, edema e dor estão mais presentes no período da manhã. Estes sintomas podem interferir no ritmo circadiano anormal de citocinas, TNF- $\alpha$ , bem como, no cortisol plasmáticos destes pacientes (BOSS, NEECK, 2000). Esta alteração do ritmo circadiano modifica a secreção de cortisol nestes pacientes. Em pacientes com AR ativa apresenta elevados índices de cortisol plasmático e este aumento se relaciona com a hipersensibilização do eixo Hipotálamo - Hipófise -Adrenal (HPA). Estas relações ainda são consideradas sutis, pois sabe-se que outros aspectos podem estar relacionados com o aumento da secreção do cortisol, sendo um deles a presença de fatores estressores, que pode levar a uma modificação de todo o eixo HPA interferindo diretamente na resposta inflamatória e imunológica do paciente com AR (OLKKONEN et al., 2015).

Dessa forma, a fim de ampliar o conhecimento relacionado aos biomarcadores e seus mecanismos de atuação na dor crônica, em especial na AR, e estimando que estes podem se correlacionar com os aspectos psicossociais do paciente o atual estudo pretende investigar biomarcadores e citocinas patogênicas envolvido na clínica, patogênese e prospecção na AR. Com o resultado destas correlações pode proporcionar novas oportunidades para o desenvolvimento de terapêuticas e tecnologias diminuindo

o impacto da AR, desde o processo de identificação precoce, até auxiliar na prevenção de agravos, diminuindo o impacto do adoecimento na vida destes pacientes.

#### **4.2 Objetivo Geral:**

Verificar as modificações nos biomarcadores plasmáticos de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide.

#### **4.3 Objetivos específicos:**

- Analisar os níveis de vários biomarcadores em mulheres com dor crônica e artrite reumatoide.

- Correlacionar estes fatores entre eles a fim de compreender a interação entre os biomarcadores e a dor crônica

- Comparar os biomarcadores de mulheres com dor crônica causada pela artrite reumatoide com mulheres saudáveis.

#### **4.4 Materiais e métodos:**

Este capítulo refere-se a continuação do capítulo 1. Para a realização das coletas de sangue, os participantes foram selecionados aleatoriamente e por conveniência entre os 168 participantes do capítulo 1.

Foi realizado o cálculo amostral, por meio de dados encontrados na literatura (TAYLOR et al, 2004; HAROON et al 2007), dos dados referentes a qualidade de vida e capacidade funcional, bem como dos biomarcadores de pacientes com dor crônica. Após esse levantamento na literatura fez-se o cálculo amostral para esse trabalho e, para isso, utilizou-se o software G \* Power (versão 3.1.3; Universidade de Trier, Trier, Alemanha) e com significância  $p=0,05$  e um  $power (1 - \beta) = 0,95$ , a fim de detectar um grande efeito ( $f^2 > 0,1$ ). Após o cálculo amostral, encontrou-se que o número de participantes

deveriam ser de no mínimo 42 em cada grupo. Desta forma, selecionou-se aleatoriamente, 42 participantes com AR e 42 C pareados para participarem desta etapa da pesquisa.

Os participantes deste estudo foram divididos em dois grupos, sendo o GRUPO AR (AR) composto de pacientes com diagnóstico clínico de AR e com presença de dor crônica. E o GRUPO CONTROLE (C), sendo este um grupo de mulheres saudáveis pareadas por idade e nível sociodemográfico.

Os critérios de inclusão para o GRUPO AR foram: ter idade maior que 18 anos, realizar acompanhamento no ambulatório de Reumatologia do HUB, com diagnóstico clínico de artrite reumatoide, apresentar mais de três episódios de dor nos últimos seis meses, ter capacidade de preencher o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Já para o GRUPO CONTROLE foram: ter idade e sexo pareados ao participante do GAR. Não apresentar dor crônica de nenhuma espécie.

Já os critérios de exclusão para ambos os grupos foram: apresentar dor aguda, transtorno psiquiátrico grave, identificado por meio do prontuário médico, diagnóstico de doença infecciosa crônica, doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento breve.

Todos os pacientes do ambulatório de Reumatologia do HUB, que se enquadravam nos critérios de inclusão e que não apresentassem nenhum dos critérios de exclusão foram selecionados e convidados a compor esse estudo. Já a seleção dos integrantes do Grupo C, foi realizado por meio mutirões com funcionários e comunidade da Faculdade de Ceilândia, acompanhantes de pacientes do ambulatório, entre outros. Estes participantes eram selecionados a partir do pareamento com um participante do Grupo AR.

Após a anuência dos pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão e que aceitaram participar do estudo, os mesmos assinaram o TCLE em duas vias com esclarecimentos e objetivos da pesquisa.

A coleta dos dados para o GAR aconteceu no dia da consulta médica, no mesmo horário e local. Iniciou-se com o convite, após o aceite foi aplicado os questionários do capítulo 1, em seguida foram coletadas as amostras sanguíneas.

## **Coleta de sanguínea**

A coleta de sangue foi realizada por profissional treinado e habilitado para esta atividade conforme as orientações da ANVISA. As amostras de 5ml de sangue foram coletadas em tubo com EDTA (1 tubo EDTA = 6 mL) (Greiner Bio-one; Frickenhausen, Alemanha), as quais foram utilizadas na análise de marcadores bioquímicos. As amostras foram centrifugadas (4000 rpm, durante 20 min, a 4°C) para obtenção do plasma que foram armazenadas em ultra-freezer a -80°C. Foram analisados os seguintes biomarcadores plasmáticos:

## **Painel Inflamatório (IL-12; TNF- $\alpha$ ; IL-10; IL-6; IL-1 $\beta$ ; IL-8)**

As concentrações de citocina foram avaliadas pelo método de citometria de fluxo multiplexado usando um conjunto de imunoensaio baseado em esferas conhecido como *kit CBA Inflamatório Humano* fabricado pela BD Biosciences® (San Diego, CA, EUA) e usado de acordo com os protocolos do fabricante para 6 diferentes mediadores circulantes, como: interleucina-1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), IL6, IL8, IL10, IL12 e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

Resumidamente, os padrões de citocinas liofilizadas e as amostras de soro foram processadas e os resultados adquiridos usando o citômetro de fluxo BD FACSCalibur, canal FL4. Trezentos eventos foram adquiridos para cada esfera de citocina utilizada. Os dados foram analisados utilizando-se o software FCAP, versão 3.0 (BD Biosciences®, San Diego, CA, EUA).

As curvas padrão para cada citocina foram geradas usando uma mistura padrão de mediadores fornecidos. A concentração em cada amostra foi determinada por interpolação a partir da curva padrão correspondente. Sempre que uma determinada citocina foi avaliada por ambos os *kits*, o valor médio obtido foi considerado.

## **Cortisol**

Este exame foi realizado pelo Laboratório SABIN-DF. A análise foi feita pelo método de ELISA. Após retirada das amostras do armazenamento a -80°C, o anticorpo monoclonal específico foi adicionado aos respectivos poços das placas, e incubadas por duas horas em temperatura ambiente e posteriormente lavadas. Para a determinação da

densidade óptica para o cortisol foi feita a leitura em espectrofotômetro e convertida na concentração deste biomarcador.

### **Zimografia**

A determinação da atividade de MMPs no plasma foi realizada pela técnica de zimografia. Foi adicionado 0,5 uL de SDS (8%) em 0,5 uL de plasma. Após passar no vórtex foi adicionado 10 µL de tampão de amostra sem β-mercaptoetanol (agente redutor) contendo SDS (20%). As amostras foram resolvidas por eletroforese em gel de poliacrilamida contendo SDS e gelatina na concentração final de 1mg/ml. Após a corrida, o gel foi lavado 2 vezes durante 40 minutos em solução 2,5% de Triton X-100 para remoção do SDS. O gel foi incubado em tampão de substrato (Tris-HCl 50mM pH 8,0, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM; NaN<sub>3</sub> 0,02% e ZnCl<sub>2</sub> 10 mM), a 37°C, por 20 horas. Após este tempo, o gel foi corado com Coomassie Blue Brilliant R-250 (Bio-Rad) e descorado com ácido acético: metanol: água (1:4:5) para visualização das áreas de atividade. O equipamento ImageMaster 2D Platinum v7.0 (GeneBio) foi utilizado para scanear o gel, visualizar a atividade proteolítica e realizar a análise densitométrica das bandas.

### **Óxido Nítrico**

Para verificar os níveis de nitritos no plasma foi utilizado o método de Green et al. (1982) modificado. Foram transferidos 100 µL de plasma para placas de 96 poços (Kasvi, Brasil). Nos poços da curva padrão de nitrito de sódio foram adicionados 100 µL de meio alpha MEM suplementado (Gibco, EUA). Em seguida foram adicionados 100 µL de solução de sulfanilamida 1% em ácido fosfórico 2,5% e naftiletlenodiamina 1% em ácido fosfórico 2,5%, na proporção de 1:1. Após 10 minutos de incubação à temperatura ambiente, foi realizada a leitura em leitor de microplacas (Bio-Tek PowerWave HT, EUA), a 490 nm. O cálculo para estimar a quantidade de nitrito foi realizada a partir da equação da curva padrão de nitrito de sódio (1,5625 µM a 200 µM). Esta análise foi realizada em parceria com a Universidade Católica de Brasília.

Após a coleta, os dados foram agrupados e planilhados EXCEL<sup>®</sup>. Com o escores finais, os dados foram colocados em banco de dados no SSPS-23<sup>®</sup> para a realização das análises estatísticas. As análises utilizadas foram:

- Análises descritivas e de frequência: Média, Desvio Padrão e Porcentagem dos escores de todos os biomarcadores.

- Análise de Correlação: Realizado o teste de Correlação de Person entre todos instrumentos.

- Análise Comparativa entre GAR e GC: Utilizou-se o teste T para comparação entre os grupos

- Análise Comparativa entre o GAR, por nível de dor: Teste Anova, com *poshoc* de Tukey.

#### 4.5 Resultados:

Os participantes do Grupo AR, deste estudo, apresentavam média de idade de  $54,8 \pm 10,49$  anos,  $59,98 \pm 35,4$  episódios de dor em 90 dias possíveis e END média de  $4,9 \pm 2,46$  de dor. Já no GC a idade média foi de  $54,5 \pm 11,53$  anos.

Em relação aos biomarcadores, é possível observar que em todos os marcadores avaliados houve diferença entre os grupos. Estes dados estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6.** Apresentação das análises descritivas e de comparação das médias de AR e C.

	AR (42)				C (42)				p-valor	
	M	SE	IC da Média 95%		M	SE	IC da Média 95%			
			Min	Max			Min	Max		
Citocinas	IL-12	10,61	2,82	4,89	16,32	0,63	0,11	0,41	0,87	<b>0,001</b>
	TNF- $\alpha$	15,74	4,35	6,94	24,53	1,38	0,38	0,62	2,14	<b>0,001</b>
	IL-10	5,12	1,43	2,23	8,01	0,81	0,09	0,63	0,10	<b>0,003</b>
	IL-6	23,12	7,94	7,08	39,16	2,98	0,22	2,55	3,42	<b>0,01</b>
	IL-1 $\beta$	15,94	4,10	7,65	24,24	1,48	0,59	0,29	2,68	<b>0,001</b>
	IL-8	12,70	1,16	10,35	15,05	9,63	1,35	6,89	12,37	0,09
MMP	Pro MMP9	0,11	0,007	0,09	0,13	0,08	0,006	0,07	0,09	<b>0,008</b>
	MMP9 ativa	0,12	0,008	0,10	0,14	0,08	0,008	0,07	0,10	<b>0,001</b>
	Pro MMP2	0,08	0,006	0,07	0,09	0,06	0,005	0,05	0,07	<b>0,02</b>
	MMP2 ativa	0,10	0,01	0,07	0,012	0,07	0,005	0,06	0,08	<b>0,02</b>

<b>Cortisol</b>	15,82	1,30	13,19	18,46	12,05	0,97	10,10	14,00	<b>0,02</b>
<b>Óxido Nítrico</b>	7,77	0,55	6,65	8,88	10,12	0,42	9,27	10,97	<b>0,001</b>

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. IL= Interleucina; TNF= Fator de Necrose Tumoral,  $\alpha$ = Alfa;  $\beta$ = Beta; MMP= Matrix Metaloproteinase AR= Grupo artrite reumatoide; C= grupo controle; M=média; SE= Erro da Média; IC= Intervalo de confiança; P-valor= Teste T.

A tabela 7 apresenta os dados de correlação entre os biomarcadores plasmáticos. É possível observar relação forte entre os níveis de IL-10 e TNF- $\alpha$  e entre a IL-6 e o TNF- $\alpha$  e IL-10. Houve também correlação moderada entre TNF- $\alpha$  e a IL-8 e IL-8 e IL-6.

**Tabela 7.** Correlação entre os biomarcadores plasmáticos.

	IL-12	TNF- $\alpha$	IL-10	IL-6	IL-1 $\beta$	IL-8	PRO MMP9	MMP9 Ativa	PRO MMP2	MMP2 Ativa	Cortisol	NO
IL-12		-0.10	-0.19	0.04	-0.22	-0.01	-0.13	0.06	-0.08	0.01	-0.12	-0.11
TNF- $\alpha$			0.82**	0.83**	0.44**	0.69**	0.09	0.12	0.17	0.25**	0.20	0.12
IL-10				0.78**	0.54**	0.54**	0.04	0.09	0.18	0.05	0.18	0.24
IL-6					0.41**	0.63**	0.23*	0.05	0.14	0.16	0.10	0.09
IL-1 $\beta$						0.26*	0.02	0.42**	0.19	0.08	0.24*	0.25*
IL-8							0.04	0.12	0.31**	0.36**	0.11	0.07
PRO MMP9								-0.05	-0.11	0.00	0.06	0.10
MMP9 Ativa									0.38	0.18	0.14	0.25
PRO MMP2										0.40	0.32	0.00
MMP2 Ativa											0.03	-0.10
Cortisol												0.02
NO												

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. IL= Interleucina; TNF= Fator de Necrose Tumoral,  $\alpha$ = Alfa;  $\beta$ = Beta; MMP= Matrix Metaloproteinase AR= Grupo artrite reumatoide; C= grupo controle; M=média; DP= Desvio Padrão. \* =  $p \leq 0,05$  \*\*= $p \leq 0,001$

Foi feita também uma comparação entre os participantes por nível de dor. Esta divisão ocorreu por meio dos dados da END. Desta forma, as mulheres do GAR foram classificadas em 3 grupos: DOR FORTE (G3), composto por 5 mulheres, com  $9 \pm 1,00$  de dor, DOR MODERADA (G2), com 29 mulheres e média de  $5,5 \pm 1,02$  de dor, e o DOR FRACA (G1) composto por 8 mulheres com média de  $1,33 \pm 0,71$ .

Os biomarcadores foram comparados entre estes grupos. A tabela 8 apresenta os resultados descritivos e as comparações entre os grupos. É possível observar que não houve diferença estatística entre os grupos por nível de dor.



**Tabela 8.** Comparação entre os grupos de níveis de dor, do Grupo AR.

		M±DP	Entre os grupos
Citocinas	IL-12	G1= 3,2 ±3,48	0,181
		G2 = 14,06±21,16	
		G3=3,14±3,55	
	TNF-α	G1= 9,46 ±11,35	0,529
		G2 = 18,72±32,85	
		G3= 7,01±12,65	
	IL-10	G1= 6,3 ±4,53	0,432
G2 = 20,08±30,31			
G3=1,39±0,63			
IL-6	G1= 6,08 ±4,53	0,059	
	G2 = 20,08±30,31		
	G3=68,5±132,16		
IL-1β	G1= 14,49±27,90	0,494	
	G2 = 18,22±27,97		
	G3=2,63±2,83		
IL-8	G1= 13,53 ±5,05	0,781	
	G2 = 12,87±8,36		
	G3=9,08±5,49		
Cortisol	G1= 14,63±8,63	0,896	
	G2 = 16,62±8,29		
	G3=12,96±9,19		
NO	G1= 8,62±3,06	0,593	
	G2 = 7,67±3,82		
	G3= 6,32±2,66		
MMP	Pro MMP9	G1= 0,11±0,04	0,651
		G2 = 0,11±0,05	
		G3=0,126±0,08	
	MMP9 ativa	G1= 0,15±0,07	0,209
		G2 = 0,11± 0,04	
		G3=0,12±0,04	
	Pro MMP2	G1= 0,07±0,026	0,835
G2 = 0,08±0,04			
G3=0,08±0,05			
MMP2 Ativa	G1= 0,12 ± 0,13	0,621	
	G2 = 0,09±0,04		
	G3=0,09±0,05		

**Fonte:** Dados compilados pelos autores. IL= Interleucina; TNF= Fator de Necrose Tumoral, α= Alfa; β= Beta; MMP= Matrix Metaloproteinase AR= Grupo artrite reumatoide; C= grupo controle; M=média; DP= Desvio Padrão.

#### 4.6 Discussão:

Neste capítulo buscou-se compreender as alterações encontradas nos biomarcadores plasmáticos de mulheres com dor crônica e AR. Neste estudo, foi possível observar que as mulheres do grupo AR apresentaram maiores concentrações plasmáticas do que as mulheres do grupo C, em todos os biomarcadores, exceto de IL-8. Estes dados se relacionam aos encontrados na literatura, que demonstra que há um

aumento das citocinas quando comparados a sujeitos saudáveis (BEHRN et al., 2012; MALHOTRA et al., 2012; STURGILL; McGEE, MENZIES et al., 2014; CISZEK et al., 2015).

Sabe-se que a IL-8 é uma citocina responsável pelo estímulo migratório para as células do sistema imune, determinando o aumento da expressão de moléculas de adesão das células epiteliais. Está presente nos fluídos sinoviais de pacientes com AR. Entretanto, pode ser mediada pela presença de corticosteroides e ciclosporina A, medicamentos utilizados para o tratamento da AR (NIU, XANG, 2016). Neste estudo, 24% das participantes do grupo AR usavam algum tipo de glicocorticóides que pode ter influenciado os níveis de IL-8 que não tiveram aumento. Em relação às demais citocinas, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-6, IL-10 todas apresentaram maior concentração no grupo AR em comparação com o grupo C. A AR é uma doença autoimune com ação inflamatória crônica, que acomete articulações e outros sistemas. O próprio sistema imune do sujeito é responsável pela degeneração das articulações. Este processo inflamatório é mediado por citocinas, responsáveis pela atração leucocitária para o local da inflamação para aumentar o processo de resposta do organismo (CAMPOS et al, 2016).

Oliveira et al (2011) referem que as principais citocinas relacionadas a dor são as Interleucinas 1, 2, 6, 7 e TNF, entre as pró-inflamatórias, e as interleucinas 4, 10, 13 e Fator transformador de crescimento (FTC), entre as anti-inflamatórias. Estas têm influência direta na diferenciação, proliferação e sobrevivência da célula imunológica, atuando como mediador do processo de nocicepção.

No processo inflamatório da artrite reumatoide, o antígeno é responsável por desencadear este processo, que ativam os linfócitos TCD4, mediado por este antígeno, ainda desconhecido, aumentando a síntese de linfócitos T, que acarretam na elevação dos níveis de proliferação e diferenciação dos linfócitos B, ocorrendo a ativação dos macrófagos, que liberam as citocinas. Este processo, por ser constante, cronificam o processo inflamatório, que por sua vez, liberam outras células inflamatórias, tornando este processo, cada vez mais complexo, e mais cíclico (KAYSER, SOUZA 2007; MOTA et al, 2010; OLIVEIRA et al, 2016).

Vale ressaltar que estes pacientes recebem medicamentos moduladores, sintéticos e biológicos, importantes para a quebra do ciclo do processo inflamatório, no

entanto, mesmo com o uso contínuo desses medicamentos, foi observada a presença de marcadores inflamatórios circulantes no plasma de mulheres com AR e dor, sendo necessário a busca por novos tratamentos.

A IL-1 $\beta$  é parte da família das IL-1, que são importante mediador inflamatório, com capacidade de ativação de monócitos, macrófagos e linfócitos. E, ainda, estimulam a síntese de moléculas inflamatórias, dentre elas o NO, e favorecem a apoptose celular (OLIVEIRA et al, 2011). Esta citocina é encontrada em grande quantidade no líquido sinovial de pacientes com AR (CAMPOS et al, 2016). Neste estudo, demonstrou-se grande concentrações plasmáticas de IL- 1 $\beta$ , que se relaciona ao processo de inflamação crônica. Bem como, foi demonstrado que a IL- 1 $\beta$  também se correlaciona com o NO. Pois, com o aumento da concentração de IL- 1 $\beta$  há maior estimulação de moléculas inflamatórias, sendo neste trabalho avaliado o NO.

A IL-6 tem relação com a resposta imune inata e adaptativa. E surge em resposta a microrganismos e também, pela estimulação de outras citocinas como a IL-1 e TNF- $\alpha$ . Sua presença estimula o aumento de outras citocinas, dentre elas a IL-10, citocina anti-inflamatória (NARAZAKI et al, 2017). Nos estudos de Koch et al (2011) e Malhotra et al (2012), foi encontrada relação direta entre a concentração de interleucinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6 e a gravidade da dor crônica. Já no presente estudo encontrou-se um aumento da concentração de IL-6 com o aumento dos níveis de dor, bem como, correlação forte entre IL-6 com o TNF-  $\alpha$ , IL -10 e moderada com IL-8 e IL1 $\beta$ . A IL-10 tem um importante papel na mediação e bloqueador da percepção da dor (ZANG, AN, 2007). O TNF-  $\alpha$  é um importante indutor da síntese de citocinas inflamatórias e potencializa a migração dos leucócitos e ativa os neutrófilos. Os medicamentos infliximabe, etanercepte e adalimumabe, utilizados para o controle da AR são drogas anti-TNF-  $\alpha$  (ZINK et al, 2006). Neste estudo, 5% das participantes com AR e dor crônica utilizavam estes medicamentos, porém mesmo assim apresentavam altos índices de TNF-  $\alpha$ , que pode influenciar no aumento da percepção da dor.

Foi possível observar no capítulo 1, que as participantes com dor forte utilizaram mais glicorticóides, porém não houve diferenças na utilização dos outros medicamentos. A OMS (FRASSON, 2016) em uma atualização dos medicamentos para o tratamento da AR, recomenda que os portadores de AR com mais de 6 meses de evolução devem

iniciar o tratamento com o Metrotexato, e quando não há a resposta satisfatória deve se associar a outros medicamentos, principalmente os inibidores de TNF, e utilizar glicorticóides apenas em casos de difícil controle. Desta forma, como as participantes do grupo AR tem mais de 17 anos de diagnóstico a prescrição destes medicamentos vem ocorrendo a longa data, porém, de acordo com os resultados os altos níveis de inflamação parecem ser mantidos. Nesse sentido, sugere-se a necessidade da inclusão de outros tratamentos para a contenção da inflamação.

Outra citocina com importante alteração foi a IL-12, a qual é o principal mediador da resposta imune natural do organismo, potencializando funções citotóxicas, apresentando papel decisivo para as doenças autoimunes, e na artrite reumatoide a IL-12 está relacionada a maiores atividades da doença (KIM et al, 2000), porém no presente estudo, as maiores concentrações de IL-12 foram encontradas em pacientes com dor moderada.

O atual trabalho também mostrou uma alta concentração de outras citocinas como as IL-12, IL-6, IL-1 $\beta$  e o TNF- $\alpha$ . Isto sugere alta atividade inflamatória entre as participantes deste estudo. Pode-se observar que a concentração destas citocinas chegou a ser 10 vezes maior no grupo AR que no grupo C e ainda, as maiores concentrações são verificadas nas participantes com dor moderada. Juntos, os resultados sugerem que a dor das mulheres com AR, parece não ser explicada apenas pelo elevado processo inflamatório encontrado, sendo essencial a compreensão da subjetividade e da multidimensionalidade da dor.

Com relação ao NO, houve maior concentração no grupo C do que no grupo AR. O estudo de Rocha et al (2003) demonstrou que o NO se relaciona com a artrite, pois ao aplicar inibidores de NO, ocorreu analgesia em cobaias. Já Koch et al (2007), demonstraram que houve aumento dos níveis séricos de NO em pacientes com dor crônica quando comparado a controle saudável, porém não encontrou relação com a dosagem de citocinas. Estes dados se diferenciam do presente estudo, pois neste estudo o NO apenas apresentou correlação fraca com a IL-1 $\beta$ . Outro estudo demonstrou que o NO tem um papel duplo na regulação dos processos de dor, isto é, pode mediar a nocicepção ou induzir um efeito antinociceptivo (CURY et al 2011). Dessa forma, os resultados com relação a concentração diminuída de NO sugerem uma associação com

a função da IL-10, uma citocina anti-inflamatória potente, significativamente aumentada no grupo com AR, na qual a mesma parece suprimir a NO sintase (NOS) e a produção de NO (AMEREDES et al, 2005).

O nível de cortisol plasmático foi maior entre as mulheres com AR, porém encontram-se dentro dos padrões de variabilidade do exame, estes aspecto pode ser relacionado ao uso de glicorticóides por alguns pacientes. Uma pessoa normal apresenta valores de cortisol sanguíneo de 5,4 a 25 pela manhã e de 2,4 a 13,6 pela tarde. No estudo de Vaisberg et al (2007) que avaliou atletas com dor crônica e sem dor crônica, não foram encontradas diferenças nos níveis de cortisol entre os participantes, bem como, a não relação entre o cortisol e as citocinas. Já em outros estudos encontrou-se aumento da concentração de cortisol entre pessoas com dor crônica e cortisol plasmático, porém nestes estudos os pacientes apresentavam diagnóstico de alterações de humor, dentre elas a depressão maior (WINGENFELD et al, 2008; KOIKE et al, 2014). Mulheres com transtornos de humor exibem uma resposta de diminuição da curva de cortisol e valores similares de cortisol basal quando submetidas ao estresse psicológico e comparadas a controles saudáveis (ZORN et al, 2017).

Outro biomarcador que apresentou modificação na concentração quando comparado os grupos AR e C, foram as MMPs. Estas são responsáveis pela degradação e remodelamento dos componentes da MEC envolvidos tanto em processos fisiológicos, quanto patológicos (McMULLAN et al 2018). Os altos níveis de MMPs pode se relacionar com o processo de degradação crônica da matriz celular nos sujeitos com AR e embora esse processo ocorra a nível articular as MMPs 2 e 9 também estavam circulantes no plasma. A atividade das MMPs é regulada pelo nível de citocinas pró-inflamatórias (STOJANOVIC, et al 2017). A MMP-9 está envolvida na proteólise de colágeno tipo IV e V, bem como em seus fragmentos desnaturados, mas também induz a secreção de IL-8 que atrai neutrófilos no local da inflamação, levando à posterior secreção de enzimas proteolíticas a partir da inflamação (STOJANOVIC, et al 2017). Este estudo, no entanto, mostrou correlação da MMP-9 com a IL-6 e IL-1 $\beta$ , enquanto da MMP2 com a IL-8.

As MMPs têm importante papel na degradação local na artrite reumatoide, sendo uns dos marcadores integrantes do Pannus. O pannus é um tecido granulomatoso, correspondente de uma agressão da sinóvia hiperplásica que invade e destrói a

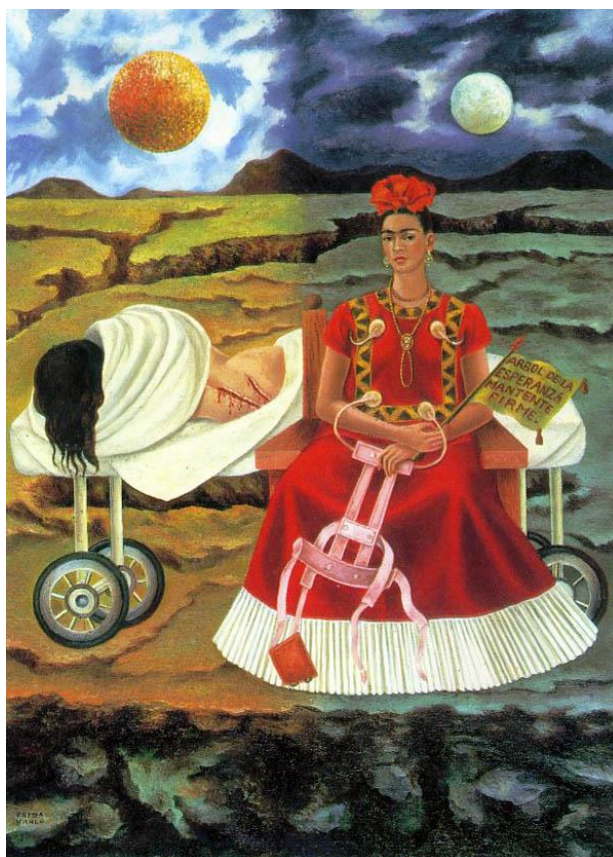
cartilagem e o osso de pacientes com AR, mediado por marcadores inflamatórios, dentre eles as MMPs (HUH et al, 2015). Desta forma, acredita-se que as baixas concentrações encontradas no presente estudo, apesar dos altos índices inflamatórios deva-se a maior inserção local das MMPs, mantendo a degradação de cartilagem e ossos articulares, gerando maior deformidade e piora na funcionalidade.

Assim, neste estudo, foi possível observar que pacientes com AR apresentaram marcadores inflamatórios em altos níveis plasmáticos, o que modula a presença da dor crônica neste grupo. Sendo, portanto, um importante aspecto a ser observado para fins terapêuticos e de cuidado no objetivo de diminuir o impacto do adoecimento. Sugere-se a um olhar para novos meios de tratamento, pois estas mulheres mesmo com o uso contínuo dos medicamentos recomendados, ainda apresentaram altos índices de inflamação.

#### **4.7 Conclusão:**

Sendo assim, foi possível concluir no capítulo 2 que as mulheres com AR e dor crônica apresentam grandes concentrações de marcadores inflamatórios, principalmente de citocinas, independente do uso prolongado de medicação, e que este processo inflamatório não está relacionado com a piora da dor, uma vez que não houve diferença das concentrações dos mesmos entre os grupos de nível de dor.

## 5. CAPÍTULO 3- Determinantes de proteção para a vivência da dor crônica em mulheres com artrite reumatoide: Modelagem com Equações Estruturais



Frida Kahlo, 1946. 'A árvore da Esperança'.  
. Fonte: google Arts&culture

## 5.1 Introdução:

A busca pela compreensão na relação dos aspectos emocionais, sociais, culturais e físicos, bem como o impacto destes na percepção de saúde dos sujeitos, surge no século XX, na busca de complementar o pensamento biomédico (DE MARCO, 2005).

É possível observar este pensamento na definição de saúde, proposta pela OMS em 1948, na qual saúde é definida como: “como um completo estado de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade” (OMS, 1948). Entretanto, na pesquisa científica ainda há limitações para as correlações entre estes fatores.

No conceito de dor crônica, tem-se, separadamente, definições e abordagens específicas biológicas ou psicossociais, como apresentadas nos capítulos 1 e 2. Estas definições e abordagens, definem as ações de cuidado, prevenção e promoção de saúde, que, por muitas vezes são definidas por equipes com atuação multidisciplinar, na qual busca avaliar o paciente de forma independente, executando o plano de ações de cuidado de maneira avulsa, buscando a troca após as tomadas de decisões (LUZ, 2009).

Este trabalho busca identificar as relações que integram os componentes biológicos, emocionais, sociais e culturais que favoreçam uma melhor vivência da dor crônica. Para isso, buscou-se o desenvolvimento de um modelo estrutural estatístico para fundamentar estas relações. A modelagem com equações estruturais, inclui técnicas de análises de dados multivariadas que combinam características da regressão múltipla associada a análises fatoriais simultaneamente. Este método busca estimar as relações de dependência e influências entre as variáveis e permite, assim, definir procedimentos ao incorporar os erros de medição. As variáveis usadas neste método podem ser variáveis observadas ou variáveis construídas a partir das observadas, estas chamadas de constructos ou variáveis latentes(DITKEVSEN et al, 2005).

Este método de análise tem sido cada vez mais utilizado na área da saúde com o objetivo de compreender e avaliar associações causais entre problemas de saúde. As vantagens deste método são o isolamento adequado dos efeitos diretos das variáveis de interesses, maior qualidade dos ajustes de covariáveis confundidoras e os ajuste de



variáveis por causas comuns, facilitando que os pesquisadores possam identificar a colinearidade entre as variáveis de interesse (OLIVEIRA et al, 2016).

Sendo assim, este método se torna importante na pesquisa em saúde para a compreensão dos processos de cuidado, bem como as relações entre diferentes variáveis, favorecendo, a avaliação e a compreensão dos aspectos biopsicossociais.

## **5.2 Objetivo Geral:**

Identificar determinantes em saúde para a vivência da dor crônica, por meio da modelagem com equações estruturais.

## **5.3 Objetivos específicos:**

Realizar correlações entre as variáveis do capítulo 1 e do capítulo 2;

Desenvolver modelo teórico, por meio de confecção de modelo preditivo, que identifique, fatores protetivos para pacientes com dor crônica causada pela artrite reumatoide.

## **5.4 Materiais e métodos:**

Com os resultados obtidos no capítulo 1 e capítulo 2, foi proposto uma relação entre todas as variáveis, a fim de verificar influências na vivência da dor. Uma vez que se busca analisar as influências dos marcadores biológicos na dor e a influência da dor na qualidade de vida assume-se a possibilidade de um modelo teórico-conceitual a ser testado.

Para isso, foi realizada a modelagem por equações estruturais (*Structural Equations Modeling* – SEM) para testar a confiabilidade de tal modelo e, logo, sair de um mero teste exploratório para uma ferramenta estatística, que mais se aproxima de um teste de causalidade. Tal demanda, de se sair da análise correlacional para um modelo

causal, já é comum na literatura de comportamento do consumidor, pelo simplismo do primeiro tipo de análise, que tem sido criticado por autores da área (BYRNE, 2016). Ainda, a SEM pode ser vista, segundo Klem (1995), como extensão da regressão múltipla, se for considerado que na aplicação da regressão busca-se prever uma única variável-critério, enquanto na SEM há mais de uma variável dependente.

Uma das características básicas da SEM é que se pode testar uma teoria de ordem causal entre um conjunto de variáveis. Esta técnica oferece ao pesquisador a possibilidade de investigar quão bem as variáveis preditoras explicam a variável dependente e, ainda, qual das variáveis preditoras é a mais importante. Isto também pode ocorrer com o uso da regressão, embora deva ser lembrado que neste estudo pode-se ter mais de uma variável dependente em um único modelo (MARUYAMA, 1998).

Esta análise foi realizada pelo programa estatístico SPSS-Amos, específico para a realização da SEM. Para a realização da SEM, utilizou-se dos 168 indivíduos e foram testadas todas as variáveis quantitativas do estudo.

### **5.5 Resultados:**

No modelo estrutural, as relações entre os construtos foram testadas com o objetivo de comprovar o modelo geral da pesquisa. Foram inseridas variáveis para medição da dor, marcadores biológicos e qualidade de vida. Os critérios de inserção das variáveis respeitaram o modelo teórico. Marôco (2010) argumenta que, ainda que a estatística forneça indícios de ajuste entre as variáveis é primordial observar a organização teórica das variáveis pois a teoria leva em consideração os elementos constituintes do contexto de criação e mensuração de cada elemento observado. A tabela 9 apresenta as estimativas do modelo estrutural utilizado:

**Tabela 9-** Estimativas do Modelo Estrutural.

Relação	Estimação	Erro padronizado (S.E.)	C.R.	P-valor	Estimação da regressão padronizada	
Dor Geral	← Marcadores Biológicos	0,037	0,019	1,945	0,050	0,231
Vivência da Dor	← Dor Geral	-1,798	0,568	-3,167	0,002	-0,598
Funcionalidade	← Dor Geral	1,000				0,981
Dor	← Dor Geral	1,000				0,894
Qualidade de Vida	← Vivência da Dor	1,645	0,436	3,773	***	0,895
Dor máxima (IBD)	← Dor	1,000				0,723
Dor Média (IBD)	← Dor	0,804	0,137	5,856	***	0,742
Dor no Momento (IBD)	← Dor	1,339	0,184	7,267	***	0,884
Auto-eficácia	← Vivência da Dor	1,000				0,537
Impacto na Atividade Geral (IBD)	← Funcionalidade	1,000				0,708
Impacto na Disposição (IBD)	← Funcionalidade	1,581	0,272	5,817	***	0,818
Impacto na Relação com pessoas (IBD)	← Funcionalidade	1,794	0,300	5,977	***	0,845
Questionário Rolland-Morris	← Funcionalidade	3,034	0,473	6,416	***	0,801
Dor mínima (IBD)	← Dor	1,136	0,149	7,611	***	0,913
Domínio Psicológico (WHOQOL)	← Qualidade de Vida	0,829	0,114	7,291	***	0,693
Domínio Social (WHOQOL)	← Qualidade de Vida	1,000				0,647
Impacto no Sono (IBD)	← Funcionalidade	0,05	0,281	2,1	0,03	0,805
Impacto no Trabalho (IBD)	← Funcionalidade	1,680	0,269	6,254	***	0,871
END	← Dor Geral	1,030	0,160	6,432	***	0,741
Domínio Físico (WHOQOL)	← Qualidade de vida	1,004	0,144	6,982	***	0,697
Domínio Ambiente (WHOQOL)	← Qualidade de Vida	1,251	0,149	8,392	***	0,851
IL-1 $\beta$	← Marcadores Biológicos	1,094	0,130	8,432	***	0,711
TNF- $\alpha$	← Marcadores Biológicos	1,383	0,114	12,149	***	0,858
Aceitação em conviver com a Dor	← Vivência da Dor	1,000				0,605
IL-10	← Marcadores Biológicos	0,461	0,036	12,723	***	0,881
IL-12	← Marcadores Biológicos	1,000				0,950

Tabela 9.- E= erro padrão; END= Escala Numérica de Dor; C.R.= *Critical Ratio* \*\*\* =  $p < 0,0000001$ ;

A tabela 9 demonstra que as relações testadas são significativas. No intuito de verificar possíveis problemas de ajuste, a covariância residual padronizada e os C.R (*Critical Ratio*) foram verificados conforme as recomendações de Marôco (2010) e Koufteros (1999) que apontam que os C.R devem ser acima de 1.6 e as covariâncias

residuais não devem ultrapassar 2,58 indicando ajuste das variáveis no modelo. Indicando assim as previsões listadas. O modelo estrutural é apresentado na figura 4:

**Figura 4:** Modelo estrutural da pesquisa

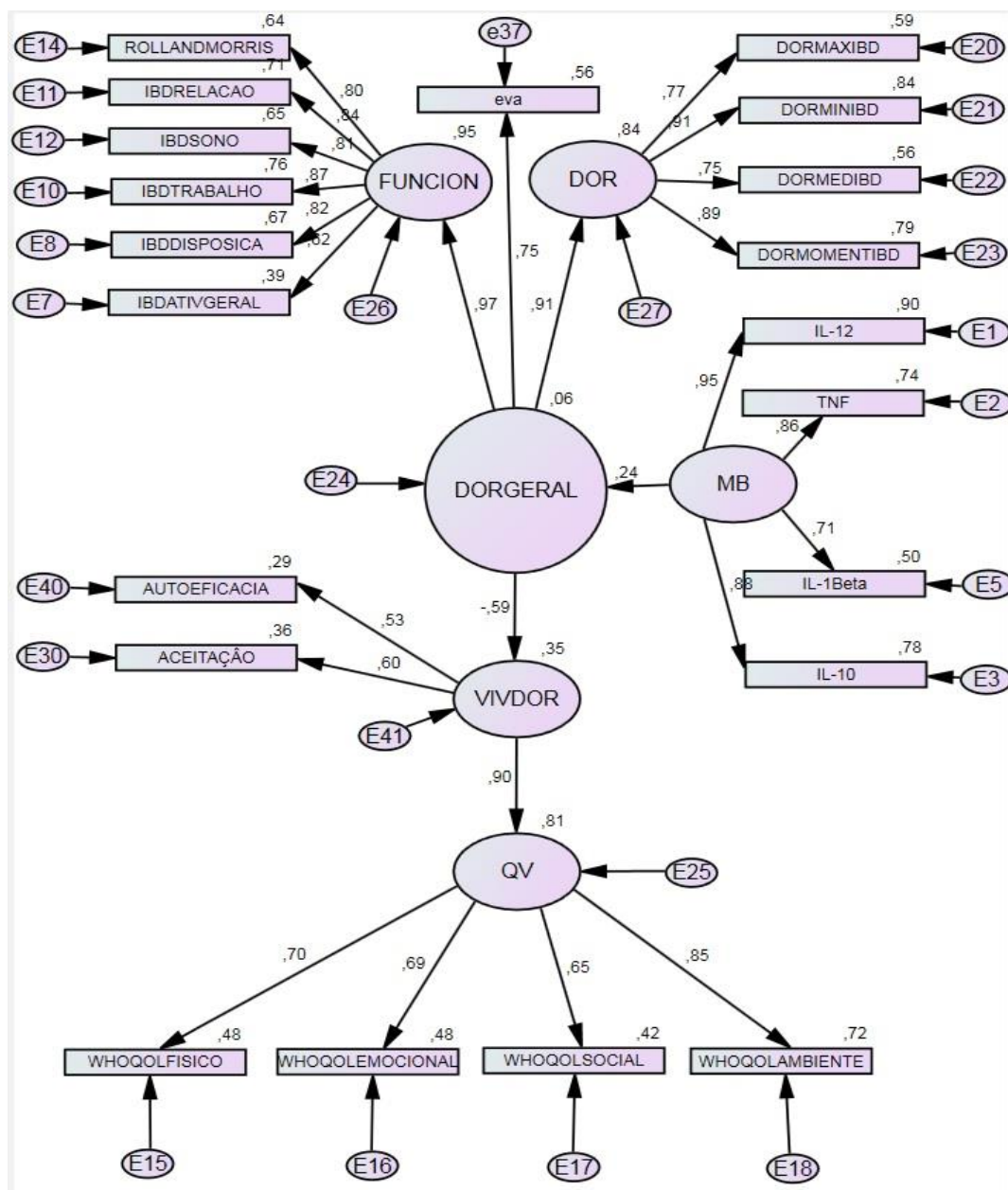


Figura 4. Modelo Estrutura construído para verificar as relações no modelo biopsicossocial para a vivência da dor. E= erro padrão; END= Escala Numérica de Dor; IBRELAÇÃO= Inventário Breve de dor – impacto da dor na relação com outras pessoas; IBSONO= Inventário Breve de dor – impacto da dor no Sono; IBTRABALHO= Inventário Breve de dor – impacto da dor no trabalho; IBDISPOSICAO= Inventário Breve de dor – impacto da dor na disposição; IBATIVGERAL= Inventário Breve de dor –

impacto na Atividade Geral; DORMAXIBD= Inventário Breve de dor – Dor Máxima; DORMINIBD= Inventário Breve de dor – Dor Mínima; DORMEDIBD= Inventário Breve de dor – Dor Média; DORNOMOMENTIBD= Inventário Breve de dor – Dor no momento; MB= Marcadores Biológicos; IL-12= Interleucina 12; TNF= Fator de Necrose Tumoral alfa; IL1beta= Interleucina 1 Beta; IL10= Interleucina 10; VIVDOR= Vivência da dor; ACEITAÇÃO= Aceitação em conviver com a Dor; QV= Qualidade de Vida WHOQOLFÍSICO= Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio físico WHOQOLEMOCIONAL= Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio psicológico; WHOQOLSOCIAL= Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio social; WHOQOLAMBIENTE= Questionário de qualidade de vida da Organização mundial de saúde – domínio meio ambiente.

O ajuste do modelo foi verificado e todos os índices apresentaram-se adequados uma vez que  $\chi^2/G.L=1,58$ ,  $CFI=0,90$ , e  $RMSEA=0,058$ . A tabela 10 apresenta os índices e as recomendações da literatura acerca de sua adequação:

TABELA 10: Índices de ajuste do presente modelo estrutural

Modelo	QUI <sup>2</sup>	CMIN/DF	CFI	RMSEA
Único	292	1,58	0,900	0,058

Qui<sup>2</sup>= quiquadrado; CMIN/DF=Discrepância mínima; CFI= Coeficiente de confirmação; RMSEA. Dados de referência: QUI<sup>2</sup>- quanto menor melhor; CMIN/DF= valores entre 2 e 5 aceitáveis e inferiores a 2 bons; CFI-maior ou igual a 0,900; RMSA abaixo de 0,08 bom, e muito bom abaixo de 0,05 (MARÔCO, 2010)

Observando o R<sup>2</sup> das variáveis latentes, 81% da variabilidade da qualidade de vida pode ser explicada pela vivência da dor, 35% da vivência da dor pode ser explicada por dor geral, 6% da dor geral pode ser explicada pelos marcadores biológicos, dor geral detém 84% e 95% da variabilidade dos duas escalas de dor, funcionalidade e dor, respectivamente, explicando também 56% do END.

Optou-se por adotar um fator de segunda ordem, dor geral, composto pelas duas escalas de dor utilizadas na pesquisa, isso deveu-se pois, além de medirem o mesmo fenômeno testes preliminares apontaram correlação de 0,88 entre os 2 construtos, isso se verificou na tabela de correlações implícitas no *Amos*® indicando a composição de um fator de segunda ordem. Marôco (2010) sugere que correlações acima de 0,7 indicam construção de dimensão de segunda ordem.

Desta forma, observa-se que a vivência da dor é constituída pela auto-eficácia e pela aceitação em conviver com a dor crônica. A vivência é explicada pela funcionalidade e pela intensidade da dor, moduladas pelas citocinas: TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-10 e IL-1 $\beta$ . EA vivência que também se relaciona com a qualidade de vida. Ou seja, com o aumento da dor, modulada pelas citocinas, ocorre a piora da funcionalidade, a não aceitação da convivência da dor crônica e a não percepção de auto-eficácia, na qual o sujeito apresenta a piora da qualidade de vida.

Para a construção deste modelo foram analisadas todas as variáveis dos capítulos 1 e 2, exceto os papéis ocupacionais e variáveis de caracterização clínica e pessoal da amostra. Das variáveis testadas, não se encontrou relações entre: Ansiedade e Depressão; Modos de Enfrentamento; Cortisol; Óxido nítrico; e MMPs 9 e 2. Por isso, estas variáveis não compuseram neste constructo.

## **5.6 Discussão:**

Este capítulo visou identificar as determinantes de saúde para a dor crônica causada pela AR, por meio da realização de SEM.

Neste modelo, os resultados mostraram que o constructo dor geral, é composto pela intensidade da dor e pelo impacto da dor na funcionalidade. Este constructo é modulado pelas citocinas TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-10 e IL-1 $\beta$ . A dor geral, explica 35% da vivência da dor, constituída pela aceitação em conviver com a dor crônica e pela auto-eficácia. E por sua vez, a vivência da dor crônica explica a repercussão em mais de 80% na Qualidade de vida de mulheres com artrite reumatoide e dor crônica.

Foi possível verificar que a dor crônica foi composta pelos construtos de intensidade de dor, percepção da dor e funcionalidade, e modulados pelos marcadores biológicos, neste caso, as citocinas relacionadas ao processo inflamatório. Desta forma, quanto maior a dor crônica, maior a intensidade de dor percebida pela mulher, bem como, quanto pior a funcionalidade, maior a dor percebida.

A piora da percepção da dor acarreta a piora da vivência da dor crônica. Esta vivência é composta pela crença que a mulher tem em realizar as suas atividades independentemente do nível de dor, juntamente com a aceitação que tem em conviver

com a dor crônica. Esta vivência influencia diretamente a qualidade de vida. Sendo que quem teve piora da funcionalidade também apresentou maior percepção da intensidade da dor, maior concentração de citocinas inflamatórias, mostrou pior vivência da dor e, conseqüentemente, pior qualidade de vida.

A pesquisa em dor crônica tem se aprimorado nos últimos anos. Anteriormente a busca era realizada pela compreensão das vias de nocicepção e respostas fisiológicas da dor, porém apenas com estes fatores percebeu-se que não era possível explicar a percepção da dor, por se tratar de um fenômeno subjetivo e individual. Com o desenvolvimento da neuropsicoimunobiologia, foi possível ampliar este conceito, e nos últimos anos ampliou-se a busca pela compreensão da dor e seus componentes biopsicossociais, porém faltam artigos científicos que relacionem os componentes físicos, fisiológicos? e psicossociais da dor.

Linton (2013) apresentou que alguns componentes que estão associados ao desenvolvimento da dor crônica, dentre eles: temperamento, trauma ou violência na infância, personalidade de intolerância, exposição a eventos adversos agudos, trauma emocional ou físico, não ter trabalho, altos níveis de estresse no trabalho, catastrofização, inflexibilidade na realização de trabalho e baixos níveis de sono. Além disso, o estudo de Linton (2013) também relata que comportamentos de afeto positivo, otimismo, resiliência e estratégias de resolução de problema, diminuem a chance de desenvolvimento da dor crônica.

Ao identificar a vivência da dor, como o processo de aceitação de convivência da dor e a auto-eficácia relacionando com a dor geral, no modelo, verifica-se que os comportamentos positivos, além de impactarem na percepção da dor, são os principais responsáveis pela melhora da qualidade de vida destes participantes.

Com relação aos componentes da dor, destaca-se o físico, o perceptivo-afetivo e o cognitivo-avaliativo (GATCHEL et al, 2013). Este modelo apresenta também, a constituição da percepção da dor, com componentes afetivos, quando relacionada aos aspectos da vivência da dor; cognitivos: identificados pela intensidade da dor e nomeação da percepção da dor; físicos: demonstrados pela relação com as citocinas, já que não apresentam lesão tecidual no momento da avaliação, e ainda funcionais quando identificam uma relação importante do impacto da dor nas atividades cotidianas das

mulheres. Estes são achados importantes, pois na literatura, a piora da funcionalidade como consequência da dor (SARDA et al, 2012), e neste estudo, esta relação se dá com a incapacidade integrando a percepção da dor do sujeito para mulheres com AR e dor crônica.

A relação encontrada por meio do SEM para mulheres com dor crônica e AR, abre campo para maiores investigações e para maiores aprimoramentos no cuidado, pois demonstra que a ação multiprofissional necessita acontecer de forma interdisciplinar, na qual a busca por objetivos e planejamentos terapêuticos comuns entre todos os profissionais envolvidos no cuidado são primordiais. Não basta a este sujeito portador de dor crônica causada pela artrite reumatoide, receber medicamentos que controlem a dor ou o processo inflamatório para a melhora da qualidade de vida ou para diminuir a dor, pois este é apenas uma parte do constructo dor. É necessário intervenções interdisciplinares que incluam a busca da manutenção da funcionalidade, da autonomia e da auto-eficácia, sendo assim, essencial para a melhora da qualidade de vida e melhora da dor, a atuação do terapeuta ocupacional, do fisioterapeuta, do psicólogo e do enfermeiro, além do médico.

Este trabalho permite repensar as ações de cuidado para a melhora da vivência da dor e conseqüentemente a qualidade de vida de mulheres com AR e dor crônica. Estratégias de educação em dor, grupos de apoio, estimulação a manutenção dos papéis ocupacionais e busca por novas atividades significativas, desenvolvimento de habilidades e potencialidades para a manutenção da funcionalidade precisam ser inseridos as linhas de cuidado junto a esta população estudada.



## **5.7 Conclusão:**

Este capítulo buscou identificar o modelo teórico de vivência da dor crônica em mulheres com AR. Desta forma, conclui-se que a vivência da dor é composta pela crença da mulher em realizar suas atividades com qualidade e pela aceitação que a mesma tem em conviver com a dor. Esta vivência é explicada pelo constructo dor composto, por sua vez pela intensidade da dor e pela funcionalidade do sujeito e modulada pelos marcadores biológicos. A vivência da dor, é por sua vez, determinante para a qualidade de vida das mulheres com AR e dor crônica.

## 6. CONCLUSÃO GERAL



Frida Kahlo, 1946. "Autorretrato dedicado ao Dr. Eloesser e Filhas".

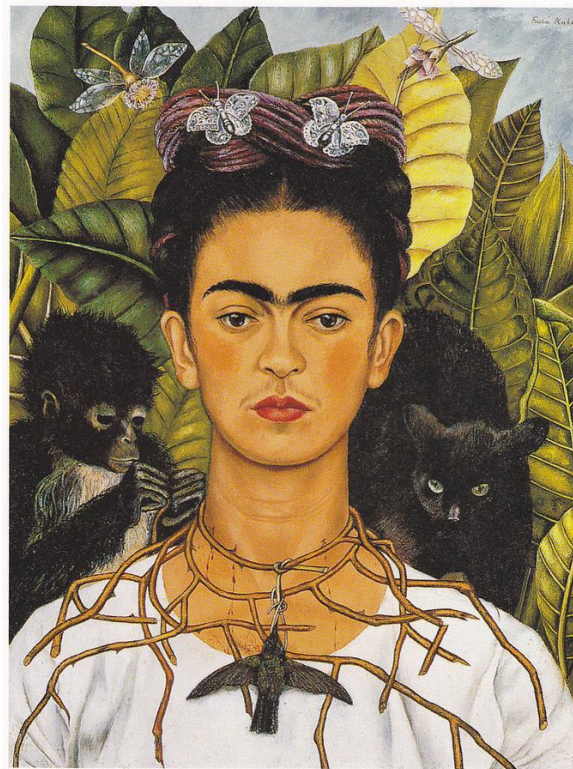
Fonte: google Arts&culture

Com este estudo foi possível verificar que as mulheres com AR e dor crônica sofrem impactos importantes nos aspectos psicossociais, com piora da qualidade de vida, da funcionalidade, com perdas dos papéis ocupacionais, dificuldade em conviver com a dor crônica e com piora da auto-eficácia.

Em relação aos biomarcadores, as mulheres com AR e dor crônica apresentaram altos índices de inflamação, sugerindo que o controle medicamentoso não é suficiente para diminuir o quadro inflamatório.

E por fim, conclui-se que a vivência da dor é proveniente da percepção da dor, que é composta pela funcionalidade e pela intensidade da dor, e modulado pelo processo inflamatório. E é a vivência da dor que define a melhora ou a piora da qualidade de vida de mulheres com AR e dor crônica. Desta forma, se na saúde busca-se por uma melhor qualidade de vida aos sujeitos, é necessária atuação interdisciplinar para a melhora da vivência da dor, da funcionalidade e controle do processo inflamatório.

## 7. REFERÊNCIAS



Frida Kahlo, 1940 "Autorretrato com Colar de Espinhos e Beija-Flor".

Fonte: google Arts&culture

ABREU M.M.; KOWALSKI, S.C.; CICONELLI, R.M.; FERRAZ, M.B. Avaliação do Perfil Sociodemográfico, Clínico-Laboratorial e Terapêutico dos Pacientes com Artrite Reumatóide que Participaram de Projetos de Pesquisa na Escola Paulista de Medicina, nos Últimos 25 anos. **Rev. Bras. Reumatol.** v.46, n.2, p: 103-109. 2006.

ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P.V.; DROSOS, A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. **S. Arthr. Rheumat.**[online] v.36, n.3, p:182-188, 2006.

AMEREDES, B.T., ZAMORA, R., SETHI, J.M.et al. Alterations in nitric oxide and cytokine production with airway inflammation in the absence of IL-10. **J Immunol.** v. 175, n. 2, p. 1206-1213, 2005.

ANDERSSON, M. L. E, SVENSSON B., BERGMAN, S. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. **J Rheumatol.** v.40, n.12, p: 1977–1985. 2013.

APKARIAN, A.V. Nociception, pain, consciousness, and society: A plea for constrained use of pain-related terminologies. **J.Pain**, v.19, n.11, p:1253-1255, 2018.

AYDEDE, M.; SHRIVER, A. Recently introduced definition of “nociceptive pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. **Pain**, v. 159, n. 6, p. 1176-1177, 2018.

BANDURA, A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. **Psychological review**, v. 84, n. 2, p. 191, 1977.

BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **Lancet Neurol.** v. 9, n. 8, p. 807-819, 2010.

BEHM, F. G., GAVIN, I. M., KARPENKO, O., et al. Unique immunologic patterns in fibromyalgia. **BMC clinical pathology**, v. 12, n.1 p: 25-30. 2012.

BENTO, A A C; DE PAIVA, A C S; SIQUEIRA, F B. Correlação entre incapacidade, dor Roland Morris, e capacidade funcional SF-36 em indivíduos com dor lombar crônica não específica. **E-scientia**, v.2, n. 2009.

BOAKYE, P.A. et al. A critical review of neurobiological factors involved in the interactions between chronic pain, depression, and sleep disruption. **Clin J Pain**, v. 32, n. 4, p. 327-336, 2016.

BORSOOK,D., BECERRA, L., HARGREAVES, R. Biomarkers for Chronic Pain and Analgesia. Part 1: The Need, Reality, Challenges, and Solutions. **Discov Med.** v.11, n.58, p: 197-207, 2011.

BOSS, NEECK, 2000 B. Boss , G. Neeck Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol,

reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis **Zeitschrift für Rheumatologie**. October 2000, 59 (2): II62-II64 First online: 26 April 2014

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.083, de 2 de outubro de 2012. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica**. Brasília, DF. Out. 2012.

BURRAGE PS, MIX KS, BRINCKERHOFF CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. **Front Biosci**. v.1, n.11, p:529-43. 2006.

BURSKA, A., BOISSINOT, M., PONCHEL, F. Cytokines as Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. **Mediators Inflamm**. Article ID 545493, 24 pages. 2014.

BYRNE, B. M. (2016). **Structural equation modeling with AMOS: Basic concepts, applications, and programming**. Ed. Routledge.

CARDIEL, M.H.; PONS-ESTEL, B.A.; SACNUN, M.P.; et al. Treatment of Early Rheumatoid Arthritis in a Multinational Inception Cohort of Latin American Patients: The GLADAR Experience. **J. Clin. Rheumatol** [online]. v.18, n.7, p:327-335, 2012.

CASTRO, M.M.C; QURANTINI, L.C.; DALTRO, L. et al. Comorbidade de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes com dor crônica e o impacto sobre a qualidade de vida. **Rev Psiq Clín**, v. 38, n. 4, p. 126-9, 2011.

CICONELLI, R. M. Artrite reumatóide. In: SATO, E. I. (Coord.). Guia de Medicina Ambulatorial e Hospitalar, Unifesp/Escola Paulista de Medicina. 1. ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 85-91.

CISZEK, B. P., KHAN, A. A., DANG, H., et al. MicroRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes. **Translat Res**, v. 166, n.6, p:706-720. 2015.

CORDEIRO et al., 2007 Cordeiro JR, Camlier A, Oakley F, Jardim JR. Cross-Cultural Reproducibility of the Brazilian Portuguese Version of the Role Checklist for Persons with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **American J Occupat Therapy**. 2007, 61(1): 33-40.

CURTIS R, GROARKE A, COUGHLAN R, et al. Psychological stress as a predictor of psychological adjustment and health status in patients with rheumatoid arthritis. **Patient Educ Couns**. v.2005, n.59, p:192-8, 2005.

CURY, Y. et al. Pain and analgesia: the dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. **Nitric oxide**, v. 25, n. 3, p. 243-254, 2011.

DE MARCO, M.A. Do modelo biomédico ao modelo biopsicossocial: um projeto de educação permanente. **Rev Bras Educ Med**, v.30, n.1, p: 60-72. 2006.

DEVON, H. A., PIANO, M. R., ROSENFELD, A. G., HOPPENSTEADT, D. A. The association of pain with protein inflammatory biomarkers: a review of the literature. **Nursing research**. v.63; n.1, p: 51-62. 2014.

DITLEVSEN S, CHRISTENSEN U, LYNCH J, DAMSGAARD T, KEIDING N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable. **Epidemiology** v.16, p:114-20. 2005.

DURES, E. et al. "They didn't tell us, they made us work it out ourselves": Patient perspectives of a cognitive-behavioral program for rheumatoid arthritis fatigue. **Arthritis care & research**, v. 64, n. 4, p. 494-501, 2012.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **J Bras Patol Med Lab**, v. 39, n. 4, p: 435-50, 2003.

FERNANDES, B H P; DE GODOY C R G. Mecanismos e aspectos anatômicos da dor. **Saúde, Pesquisa**. V.4, n. 2, 2011.

FLECK MPA, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, SANTOS L, PINZON V. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida "WHOQOL-bref". **Rev de Saúde Pública**. v.34 (2): 178-183. 2000.

FLORES, A M N, COSTA Jr, A L. Modelo Biopsicossocial E Formulação Comportamental: Compreendendo A Cefaléia Do Tipo Tensional. **Psicol. Estudo**. v.13, n.1, p:143-151, 2008.

FRASSON, V. B. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica. **OPAS/OMS- Representação Brasil**, v. 1, n. 9, p. 1-10.

GATCHEL, R.J.; HAGGARD,R.; THOMAS, C.; HOWARD, K.J. Biopsychossocial Approaches to understanding Chronic pain and Disability, pag 1 a 18, 2013. IN:Moore R.J. Handbook of Pain and Palliative Care: Biobehavioral Approaches for the Life Course. Ed. Springer, London, 2013.

GOELDNER I, SKARE T L, REASON I T. M, UTIYAMA S R R. Artrite reumatoide: uma visão atual. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** [Online]. v. 47, n. 5, p: 495-503. 2011

GREEN, L. C., WAGNER, D. A., GLOGOWSKI, J., et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15 N] nitrate in biological fluids. **Analytical biochemistry**, v.26, n.1, p:131-138. 1982.

HAROON, N. et al. Impact of rheumatoid arthritis on quality of life. **Mod Rheumatol**, v.17, n. 4, p:290-295, 2007.

HUH, W. B et al. Brown pine leaf extract and its active component trans-communic acid inhibit UVB-induced MMP-1 expression by targeting PI3K. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0128365, 2015.

INALA, L.; KOKKONEN, H.; ERIKSSON, C.; et al. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of diseases activity at 24 months in early

rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrillinated peptides. **J. Rheumatol.** v.35, n.6, p:1002- 8. 2008.

INTERNATIONAL ASSOCIATION TO THE STUDY OF PAIN (IASP). *Classification of Chronic Pain*. 2012. Disponível em: [ww.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673](http://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/Content.aspx?ItemNumber=1673). Acessado em: 15 de novembro de 2018.

KAYSER, C.; SOUZA, A.W.S. Agente antifator de necrose tumoral alfa no tratamento da artrite reumatóide na prática clínica diária. **Rev Bras Reumatol.** v. 47, n.3, p. 212-217, 2007.

KEEFE F.J., RUMBLE M.E., SCIPIO C.D., et al. Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. **Pain.** v. 5, n. 4, p: 195-211, 2004.

KERNS R, OTIS J, ROSENBERG R, et al. Veterans' reports of pain and associations with ratings of health, healthrisk behaviors, affective distress, and use of the healthcare system. **JRRD** v.40, n. 5, p:371-80. 2003.

KIM, W.U. et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Clin Experim Immunol.** v. 119, n. 1, p. 175-181, 2000.

KLEM, L. (1995) Path analysis. In: Grimm, L. G. & Yarnold, P. R. (1995). Reading and understanding multivariate statistics. Washington, DC: American Psychological Association.

KOCH A, ZACHAROWSKI K, BOEHM O, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients **Inflamm Res.** v.56, n.1, p:32-7, 2007.

KOCH A, ZACHAROWSKI K, BOEHM O, et al. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. **Pain.** v.152, n.12, p: 2802-12. 2011.

KOIKE, K., SHINOZAKI, T., HARA, K., et al. Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. **Clinic J Pain,** v.30, n.2, p:168-173. 2014

KOUFTEROS, X. A. (1999). Testing a model of pull production: a paradigm for manufacturing research using structural equation modeling. *Journal of Operations Management*, 17(4), 467-488.

KRAYCHETE DC, CALASANS MTA, VALENTE, CML. Citocinas pró-inflamatórias e dor. **Rev Bras Reumatol.** v. 46, n.3, p: 199-206. 2006.

KRAYCHETE DC, SAKATA RK, ISSY AM, et al. Citocinas pró-inflamatórias em pacientes com dor neuropática, submetidos a tratamento com Tramadol. **Rev Bras Anestesiol.** v.59, n.3, p:297-303. 2009.

KROCK, E.; JURCZAK, Alexandra; SVENSSON, Camilla I. Pain pathogenesis in rheumatoid arthritis—what have we learned from animal models?. **Pain,** v. 159, p. S98-S109, 2018.



LAURINDO, I.E.M.; PINHEIRO, G.R.C.; XIMENES, A.C.; et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** v.42, n.6, p:355-61. 2002.

LESSA, I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n. 4, p:931-43, 2004.

LIAO, K.P.; BATRA, K.L.; CHIBNIK, L.; SCHUR, P.H.; COSTENBADER, K.H. Anti-CCP revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **An. Rheumatol. Dis.** v. 67, n.11, p:1557-61, 2008.

LINTON SJ. A transdiagnostic approach to pain and emotion. **J Appl Biobehav Res.** v.18, p:82–103, 2013.

LINTON, S J.; FLINK, I.K.; VLAEYEN, J.W.S. Understanding the etiology of chronic pain from a psychological perspective. **Physical therapy**, v. 98, n. 5, p. 315-324, 2018.

LOESER JD, TREEDE RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. **Pain.** v.137, n. 3, p:473-7, 2008. doi: 10.1016/j.pain.2008.04.025.

LOUZADA-JUNIOR, P.; SOUZA, B.D.B.; TOLEDO, R.A.; CICONELLI, R.M. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatóide no Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.47, n. 2, p:84-90. 2007

LUZ, M. T. Complexidade do campo da Saúde Coletiva: multidisciplinaridade, interdisciplinaridade, e transdisciplinaridade de saberes e práticas-análise sócio-histórica de uma trajetória paradigmática. **Saúde e sociedade**, v. 18, p. 304-311, 2009.

LYKETSOS, C. G., TREISMAN, G. J., LIPSEY, J. R., et al. Does stroke cause depression? **J Neuropsych Clin Neuroscie.** v. 10, n.1, p: 103-107, 2006.

MA, M.H.; IBRAHIM, F.; WALKER, D.; et al. Remission in early rheumatoid arthritis: predicting treatment response. **J. Rheumatol.**[online], v.39, n.3, p: 470-475, 2012.

MAHMOUD, A.A., ABDELMONEM, H.RM OSAMA, E.N. et al. Níveis de óxido nítrico mais elevados estão associados à atividade da doença em pacientes egípcios com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** v. 54, n. 6, p: 446-451.2014.

MALHOTRA, D., SAXENA, A. K., DAR, S. A., et al. Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. **J Musculosk Pain**, v. 20, n.3, p:164-169. 2012.

MARCHI, A., VELLUCCI, R., MAMELI, S., et al Pain Biomarkers. **Clin Drug Invest** v.29 Suppl. 1, p: 41-46. 2009.

MARÔCO, J. (2010). Análise de equações estruturais: Fundamentos teóricos, software & aplicações. Report Number, Ltda.

MARUYAMA, G. M. (1998). Basics of structural equation modeling. London: Sage Publications.

MASAYO K. TOSHIHISA K., SADA O S., et al Depression, Inflammation, and Pain in Patients With Rheumatoid Arthritis. **Arthr Rheumat** , v. 61, n. 8, p: 1018–1024, 2009.

MCCRACKEN, L. M.; ECCLESTON, C. A prospective study of acceptance of pain and patient functioning with chronic pain. **Pain**, v. 118, n. 1, p. 164-169, 2005.

MCINNES I.B.; O'DELL, J.R. State-of-the-art: Rheumatoid Arthritis. **An. Rheumatol. Dis.** v.69, n.11, p:1898-1906, 2010.

MCMULLAN, C., DOWEJKO, M., COX, N., et al. Genetic Analysis of Common Variants of MMPs and their Involvement in Rheumatoid Arthritis in the East Midlands, UK. **J Clin Genom.** v. 1, n. 1, 2018.

MOTA, L.M.H.; LAURINDO, I.M.M.; SANTOS NETO, L.L. Artrite Reumatoide Inicial – conceitos. **Rev. Assoc. Med. Brasil.** v.56, n.2, p: 227-29, 2010.

MOTA, L. M. H. D., LAURINDO, I. M. M., SANTOS-NETO, S. Prospective evaluation of the quality of life in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis. **Rev. Bras. Reumatol**, v. 50, n. 3, p. 249-261, 2010.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev. bras. reumatol.** v.52, n.2 p. 135-174, 2012.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; PEREIRA, I,A,; et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol.** v.51, n. 3, p:199-219. 2011.

MOTA, L.M.H.; SANTOS-NETO, L.L.; BURLINGAME, R.W, et al. Incapacitação e qualidade de vida não são influenciadas pela prevalência de autoanticorpos em pacientes com artrite reumatoide inicial - resultados da Coorte Brasília. **Rev. Bras. Reumatol.** v.52, n.6, p:819-29. 2012.

NAGY, G., CLARK, J. M., BUZÁS, E. I., et al. Nitric oxide, chronic inflammation and autoimmunity. **Immunol letters**, v. 111, n.1, p:1-5. 2007.

NARAZAKI, M.; TANAKA, T.; KISHIMOTO, T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis. **Exp Rev Clinic Immunol**, v. 13, n. 6, p. 535-551, 2017.

NICHOLAS MK. The pain self-efficacy questionnaire: taking pain into account. **Eur J Pain.** v.11, n.2, p:153-63. 2007.

NIU, X.; CHEN, G. Clinical biomarkers and pathogenic-related cytokines in rheumatoid arthritis. **J Immunol Res**, v. 2014, 2014.

- OLIVEIRA, B.L.C.A. et al. O uso da modelagem com equações estruturais na análise da influência da cor/raça e status socioeconômico na saúde de idosos Brasileiros. **Rev. bras. ciênc. saúde**, v. 20, n. 2, p. 149-156, 2016.
- OLIVEIRA, C.M.B, SAKATA, R.K., ISSY, A.M. et al. Citocinas e Dor. **Rev Bras. Anesthesiol.** v. 61, n.2, 2011.
- OLKKONEN, J., KOURI, V.-P., HYNNINEN, J., et al. Differentially Expressed in Chondrocytes 2 (DEC2) Increases the Expression of IL-1 $\beta$  and Is Abundantly Present in Synovial Membrane in Rheumatoid Arthritis. **PLoS ONE**, v.10, n.12, e0145279. 2015.
- OUTCALT, S. D. et al. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. **J behav medic.** v. 38, n. 3, p. 535-543, 2015.
- PANZINI, R.G. et al. Qualidade de vida e espiritualidade. **Revista de psiquiatria clínica.** v. 34, supl1 (2007), p. 105-115., 2007.
- PARREIRA, M. M. et al. Papéis ocupacionais de indivíduos em condições reumatológicas. **Rev Ter Ocupac USP**, v. 24, n. 2, p. 127-133, 2013.
- PELLEGRINI, A. Public policy and the social determinants of health: the challenge of the production and use of scientific evidence. **Cad Saude Publ**, v. 27, Suplem, 2, p. 135-140, 2011.
- PIMENTA CAM, TEIXEIRA MJ, CORREIA, M. **Epidemiologia da dor.** In: Teixeira MJ (ed). *Dor: conceitos gerais*, São Paulo, Limay 1995.61p.
- PRADO, W.A. Neurofisiologia e neuroquímica da dor aguda e crônica. In: Andrade-Filho, A.C.C. **Dor: diagnóstico e tratamento**, São Paulo, 2001.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D. et al. **Neuroscience (5th ed.)**. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 2012.
- PUTTINI, R. F.; PEREIRA JUNIOR, A.; OLIVEIRA, L.R. Modelos explicativos em saúde coletiva: abordagem biopsicossocial e auto-organização. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 20, p. 753-767, 2010.
- RICE, S. MEHTA, A. SHAPIRO J. POPE, M. et al. Psychological Distress in Out-Patients Assessed for Chronic Pain Compared to Those with Rheumatoid Arthritis D. **Pain Res. Manag** 2016, Article ID 7071907, 7 pages.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/7071907>
- ROBINSON K, KENNEDY N, HARMON D. Review of occupational therapy for people with chronic pain. **Australian Occupat Therapy J.** v.58, n.2, p: 74-81. 2011
- ROCHA, F.A.C, ROCHA, J.C.S., PEIXOTO, M.E.B. et al. Efeito de inibidores da sintase de óxido nítrico na dor inflamatória articular e influxo celular da artrite induzida por zymosan em ratos. **Rev Bras Reumatol**, v. 43, n. 4, p. 206-17, 2003.

RODRIGUES, C.R.F.; DAL BÓ, S.; TEIXEIRA, R.M. Diagnóstico Precoce da Artrite Reumatoide. **Rev. bras. anal. Clín.** v.37 n.4 p.210-204, 2005.

RUIZ-PÁRRAGA, G. T., LÓPEZ-MARTÍNEZ, A. E., ESTEVE, R., et al. A confirmatory factor analysis of the Resilience Scale adapted to chronic pain (RS-18): new empirical evidence of the protective role of resilience on pain adjustment. **Qual Life Res**, v. 24, n.5, p:1245-1253, 2005.

RUVIARO, L. F., FILIPPIN, L. Prevalência de dor crônica em uma Unidade Básica de Saúde de cidade de médio porte. **Rev Dor**. v.13, n.2, p:128-31, 2012.

RYAN, S.; MCGUIRE, B. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. **Brit J health psychol**, v. 21, n. 2, p. 336-350, 2016.

SALAFFI, F.; CAROTTI, M.; GASPARINI, S.; et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A comparison with a selected sample of healthy people. **H. Qual Life Outc.** v.7 p: 25-37, 2009.

SALVETTI, M.G., PIMENTA, C.A.M; LAGE, L.V. et al. Auto-eficácia e sintomas depressivos em doentes com dor crônica **Rev. Psiq. Clín.** V.34, n.3, p: 111-117, 2007.

SALVETTI, M.G; PIMENTA, C.A.M; Dor crônica e a crença de auto-eficácia. **Ver EEUSP**, v. 41, n. 1, p. 135-140, 2007.

SARDÁ J J. J., NICHOLAS, M. K., PIMENTA, C. A. D. M., ASGHARI, A. Preditores biopsicossociais de dor, incapacidade e depressão em pacientes brasileiros com dor crônica. **Rev Dor**, v. 13, n.2, p:111-118, 2012.

SARDA J.J.J. Aceitação da dor crônica: novidade conceitual ou resgate de um princípio fundamental no tratamento de doenças crônicas. **Terapia Cognitivo-Comportamental no tratamento da dor**, p. 13-32, 2007.

SARDA JJJ, NICHOLAS M, PIMENTA CAM, et al. Validação do Questionário de Incapacidade Roland Morris para dor em geral. **Rev Dor**. v.11, n. 1, p: 28-35, 2010

SAWAIA, B. Análise psicossocial do processo saúde-doença. **Rev EEUSP**, v.28, n.1, p:105-110. 1994. <https://doi.org/10.1590/0080-6234199402800100105>

SCHOELS M, WONG J, SCOTT DL, et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**; v. 69, n.6 p:995-1003. 2010.

SCHRIEFER, A; CARVALHO, E. M. Biomarcadores em medicina. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, n. 1, 2008.

SEILD EMF, TROCOLI BT, ZANNON CMLC. Análise factorial de uma medida de estratégia de enfrentamento. **Psic.: Teor. e Pesq.** v.17, n.3, p: 225-234. 2001

SHAVIT Y, FRIDEL K, BEILIN B. Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. **J Neuroimmune Pharmacol**; v.1, p: 443-451. 2006.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Art and pain in Frida Kahlo. **Rev. Dor**, v. 15, n. 2, p. 139-144, 2014.

SLADE G.D., CONRAD, M.S.M DIATCHENKO, L. et al. Cytokine biomarkers and chronic pain: association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. **Pain**. v.152, n.12, p:2802-2812, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA DOR (SBED). Projeto "Controle da Dor no Brasil". São Paulo, Brasil 2010. [Capturado em 13 maio 2018]. Disponível em: <http://www.dor.org.br/brasil-sem-dor>

SOKKA, T., KAUTIAINEN, PINCUS, H.T., et al., Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study, **Arthritis Resear Ther**, v.12, n.2, article R42. 2010.

STOJANOVIC, S. et al. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  (G-308A) genetic variant with matrix metalloproteinase-9 activity and joint destruction in early rheumatoid arthritis. **Clin rheumatol**, v. 36, n. 7, p. 1479-1485, 2017.

STRAUB, Richard O. **Psicologia da saúde: uma abordagem biopsicossocial**. Artmed Editora, 2014.

STROPPIA A, ALMEIDA A.M. Religiosidade e Saúde. In: Salgado MI, Freire G. Saúde e Espiritualidade: uma nova visão da medicina. Belo Horizonte (MG): Inede; 2008. p. 427-43.

STURGILL, J.; MCGEE, E.; MENZIES, V. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. **J Immunol Res**, v. 2014, 2014.

SWIFT, J. Q., ROSZKOWSKI, M. T., ALTON, T., HARGREAVES, K. M. Effect of intra-articular versus systemic anti-inflammatory drugs in a rabbit model of temporomandibular joint inflammation. **J Oral Maxil Surg**, v.56, n.11, p:1288-1295, 1998.

TAN, R. J. L. et al. Investigation of rheumatoid arthritis susceptibility genes identifies association of AFF3 and CD226 variants with response to anti-tumour necrosis factor Treatment. **Ann Rheum Dis** [online], v. 69, n.6, p: 1029-35. 2010.

TAYLOR, P. C., STEUER, A., GRUBER, J., et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. **Arthr Rheum**. v. 50, n.4, p:1107-1116. 2004

TEHLIRIAN, C. V.; BATHON, J. M. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestations. In: STONE, J. H.; CROFFORD, L. J.; WHITE, P. H. **Primer on the rheumatic diseases**. 30. ed. New York: Springer, 2008: 114-21

TEIXEIRA, M J; FIGUEIRÓ, J A B. Dor: epidemiologia, fisiologia, avaliação, síndrome dolorosas e tratamento. In: **Dor: epidemiologia, fisiologia, avaliação, síndrome dolorosas e tratamento**. 2001.

VAISBERG, M., DE MELLO, M. T., SEELAENDER, M. C. L., et al. Reduced maximal oxygen consumption and overproduction of proinflammatory cytokines in athletes. **Neuroimmunomodulation**, v. 14, n.6, p:304-309. 2007.

VEEHOF, M. M. et al. Acceptance-and mindfulness-based interventions for the treatment of chronic pain: a meta-analytic review. **Cognitive behaviour therapy**, v. 45, n. 1, p. 5-31, 2016.

WILLIAMS D.A., PHILLIPS, K., CLAUW D.J. Mechanisms of Arthritis Pain In: PERRY M. Nicassio Editor. **Psychosocial Factors in Arthritis: Perspectives on Adjustment and Management** (eBook). DOI 10.1007/978-3-319-22858, 2016

WINGENFELD, K., HEIM, C., SCHMIDT, I., et al. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. **Psychosomatic med**, v.70, n.1, p:65-72. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Constituição da Organização Mundial de Saúde. Conferência Internacional da Saúde. New York: WHO, 1948. Disponível em: <[http://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_sp.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf)>. Acesso em: 07 de outubro de 2018

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1> Acesso em: 07 de outubro de 2018.

ZHANG, JM; AN, J. Cytokines, inflammation and pain. **Int Anesthesiol Clin**, v. 45, n. 2, p. 27, 2007.

ZINK, A., STRANGFELD, A., SCHNEIDER, M., et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. **Arthr Rheumat**. v.54, n.11, p: 3399-3407. 2006

ZORN, J.V., SCHUR, RR, BOKS, MP, et al. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 77, p. 25-36, 2017.

## 8. APÊNDICES E ANEXOS



*Frida Kahlo, 1949. Foto.*

*Fonte: googleimages.*

## APÊNDICE 1

### ***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE***

O(a) senhor(a) está sendo convidado a participar da pesquisa: “**Dores Crônicas e determinantes biopsicossociais e culturais: proposta de avaliação desta população no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal**”.

**JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:** O objetivo desta pesquisa é avaliar e caracterizar o paciente com dor crônica nos aspectos biopsicossociais e culturais e correlacionar estas variáveis, a fim de identificar possíveis fatores de risco e proteção para a vivência da dor. Com isso, serão identificados os determinantes biopsicossociais e culturais, como os aspectos fisiopatológicos, clínicos, biomecânicos e psicossociais alterados significativamente nos pacientes com dor crônica, determinando os fatores protetivos e de risco para o agravamento das limitações desses pacientes. Esses fatores serão importantes para direcionar as avaliações e tratamentos dos pacientes com dor crônica, auxiliando o sistema público de saúde e diminuindo os gastos públicos.

A sua participação será por meio de quatro etapas que acontecerão em momentos distintos. A primeira trata-se de uma entrevista com dados gerais e clínicos, perfil sociodemográfico, Inventário Breve de Dor, Escala Numérica de Dor de Dor, Algometria, Classificação Econômica Brasil com duração média de uma hora. Após esta, teremos a coleta sanguínea para identificar fatores bioquímicos ligados à vivência da dor e estresse. Serão coletados 15ml de sangue em três tubos coletores diferentes, mas com uma única punção.

Após esta etapa, serão agendados dois novos encontros. No primeiro, serão avaliados os aspectos psicossociais, por meio de questionários a serem aplicados pelo pesquisador, com duração de cerca de uma hora e trinta minutos. No segundo encontro serão feitas avaliações biomecânicas, com avaliação do movimento de pegar um copo por imagem, se o músculo contrai no momento correto, quanto tempo você mantém a contração e a força desta contração, e avaliação da temperatura corporal por câmera fotográfica específica.

**DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS:** Este estudo acarretará como risco ao paciente um agravamento do quadro de dor crônica, tanto pelos aspectos biomecânicos e psicossociais. Além de desconfortos causados pela coleta de sangue, que serão prevenidos seguindo as orientações da ANVISA para a realização da coleta. Nestes casos a coleta será cessada e o paciente será oferecido acompanhamento fisioterápico e terapêutico ocupacional. Este trabalho tem como meta identificar os determinantes biopsicossociais e culturais de pacientes portadores de dor crônica. Assim, será realizada uma caracterização, dos aspectos fisiopatológicos, clínicos, biomecânicos e psicossociais, que permitirá modificações na forma de avaliar os pacientes e em políticas públicas na atenção à saúde. Além disso, pretende-se identificar os fatores protetivos e de risco para o agravamento das limitações, ou seja, agindo na prevenção terciária, favorecendo e fortalecendo as ações dentro do âmbito do SUS a ser implantado no SES-DF. Essa identificação permitirá aperfeiçoar o planejamento e a execução de tratamentos, aumentando a sua eficácia e contribuindo para a vida ativa, autonomia e qualidade de vida. Também possibilitará um acesso precoce à atenção à saúde e diminuirá o tempo de acompanhamento no serviço e, com isso, manterá estes pacientes mais ativos e diminuirá os gastos financeiros no âmbito da previdência social e da saúde.

**GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:** O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá, sendo mantido o mais rigoroso sigilo por meio da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

Informamos que o(a) Senhor(a) pode se recusar a responder (ou participar de qualquer procedimento), qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o(a) senhor(a). Sua participação é voluntária, isto é, não há pagamento por sua colaboração.



Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador por um período de no mínimo cinco anos, após isso serão destruídos ou mantidos na instituição.

**CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:** A participação no estudo não acarretará custos para você. Mas se em algum momento você se sentir prejudicado poderá pedir indenização e ressarcimento dos seus gastos. E também não trará interferência no seu tratamento clínico.

**DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:** Eu, \_\_\_\_\_ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. A pesquisadora Leticia Meda Vendrusculo Fangel certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dúvidas poderei chamar a pesquisadora Leticia Meda Vendrusculo Frangel no telefone (61) 83549533 ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. O comitê de ética tem como importante papel de resguardar e defender os interesses dos sujeitos participantes da pesquisa sem riscos e com ética. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: . (61) 3107-1947 e cepfs@unb.br ou cepfsunb@gmail.com, horário de atendimento ao público de segunda-feira a sexta-feira das 10:00hs às 12:00hs e das 13:30hs às 15:30hs.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o participante da pesquisa.

---

\_\_\_\_\_  
Nome / assinatura

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável: Ms<sup>a</sup> Leticia Meda Vendrusculo Fangel

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**APÊNDICE 2**  
**FICHA DE AVALIAÇÃO GERAL**

**IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE**

\*Nome do paciente: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ \* Registro:

\*Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\* Idade: \_\_\_\_\_

\*Gênero: F [ ] M [ ]

\*Estado

Civil: \_\_\_\_\_

\* Religião: \_\_\_\_\_

\*Escolaridade:

Analfabeto [ ]

1º grau incompleto [ ]

1º grau completo [ ]

grau completo [ ]

Superior Completo [ ]

Outro [ ]

2º grau incompleto [ ]

Superior Incompleto [ ]

2º

\*Procedente de:

\_\_\_\_\_  
\*CEP: \_\_\_\_\_

\*Telefone para contato: ( ) \_\_\_\_\_ Celular: ( ) \_\_\_\_\_  
) \_\_\_\_\_

**\*OCUPAÇÃO**

Você está empregado: ( ) sim ( ) não

Se não, por que:

\_\_\_\_\_  
Profissão/Ocupação Atual: \_\_\_\_\_

Profissão/Ocupação Anterior: \_\_\_\_\_

**\*ATIVIDADES DE LAZER E PARTICIPAÇÃO SOCIAL**

Realiza atividades de Lazer ( ) sim ( ) não

Quais?

---

---

---

**\*DADOS CLÍNICOS**

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tempo de diagnóstico (mês/ano):

---

Tempo de sintomatologia (mês/ano)\_\_\_\_\_

Quantos episódios de dor você teve nos últimos três meses?

---

Tratamentos:

Medicamentos:\_\_\_\_\_

---

---

Outros:

---

---

---

Realiza exercícios físicos ( ) Não ( ) Sim Quais? E Quantas vezes na Semana:

---

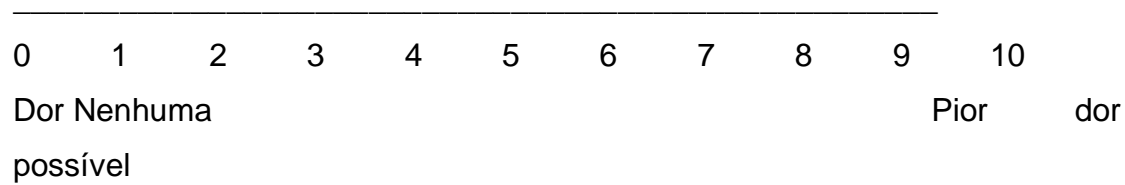
---

---



## ANEXO 1

END



## ANEXO 2

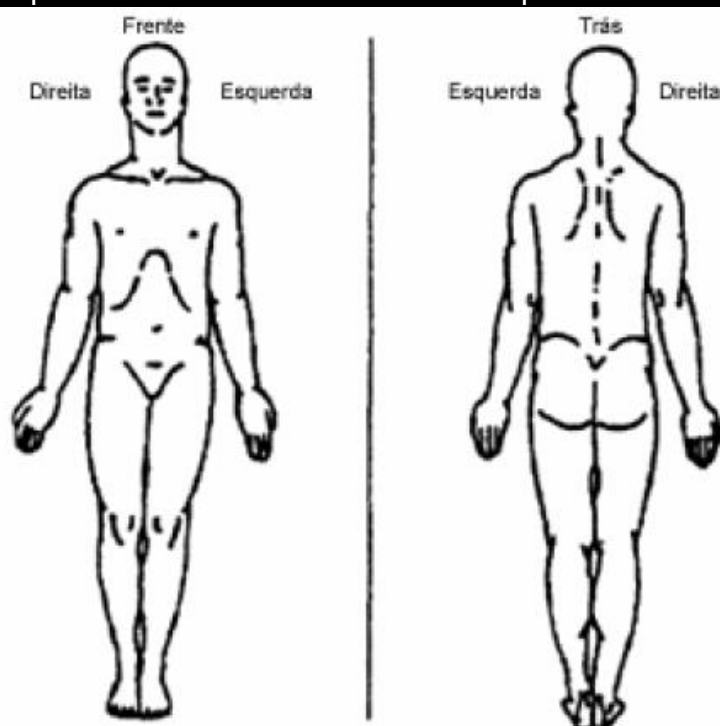
## INVENTÁRIO BREVE DE DOR

1- Ao longo da vida, a maior parte de nós teve dor de vez e quando (tais como: dores de cabeça de pequena importância, entorses e dores de dente). Durante a última semana você sentiu alguma dor diferente destas dores comuns?

\_\_\_\_ Sim

\_\_\_\_ Não

2- Nas figuras marque as áreas onde sente dor. Coloque um X na zona que dói mais.



3- Por favor, classifique a sua dor assinalando com um único círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu MÁXIMO durante a última semana

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sem dor A pior dor que você imagina

4- Por favor, classifique a sua dor assinalando com um único círculo o número que melhor descreve a sua dor no seu MÍNIMO durante a última semana

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sem dor A pior dor que você imagina

5- Por favor, classifique a sua dor assinalando com um único círculo o número que melhor descreve a sua dor em média

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sem dor A pior dor que você imagina

6- Por favor, classifique a sua dor assinalando com um único círculo o número que indica a intensidade da sua dor NESTE EXATO MOMENTO.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sem dor A pior dor que você imagina

7- Quais tratamentos ou medicamentos está fazendo para aliviar a dor.

---



---



---



---

8- Na última semana, quanto os tratamentos e os medicamentos aliviaram a sua dor? Por favor, assinale com um círculo a porcentagem que melhor demonstra o ALÍVIO que sentiu

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90%  
100%  
Nenhum alívio Alívio completo

9- Assinale com um círculo o número que descreve, na última semana em que medida a sua dor interferiu com a sua/seu:

A- Na atividade geral:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não interferiu Interferiu completamente

B- Disposição:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não interferiu Interferiu completamente

C- Capacidade para andar a pé:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não Interferiu  
interferiu completamente

D- Trabalho (inclui tanto o trabalho doméstico como o trabalho fora de casa):

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não Interferiu  
interferiu completamente

E- Relações com outras pessoas:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não Interferiu  
interferiu completamente

F- Sono:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não Interferiu  
interferiu completamente

G- Prazer de viver:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Não Interferiu  
interferiu completamente



## ANEXO 3

## Questionário de Incapacidade de Rolland Morris

<p>Quando você tem dor, você pode ter dificuldade em fazer algumas coisas que normalmente faz. Esta lista possui algumas frases que as pessoas usam para se descreverem quando tem dor.</p> <p>Quando você ler estas frases poderá notar que algumas descrevem sua condição atual. Ao ler ou ouvir estas frases pense em você hoje.</p> <p>Assinale com um <b>X</b> apenas as frases que descrevem sua situação hoje, se a frase não descrever sua situação deixe-a em branco e siga para a próxima sentença. Lembre-se assinale apenas a frase que você tiver certeza que descreve você hoje.</p>	
1. Fico em casa a maior parte do tempo por causa da minha dor.	
2. Mudo de posição freqüentemente tentando ficar mais confortável com a dor.	
3. Ando mais devagar que o habitual por causa da dor.	
4. Por causa da dor eu não estou fazendo alguns dos trabalhos que geralmente faço em casa.	
5. Por causa da dor eu uso o corrimão para subir escadas.	
6. Por causa da dor eu deito para descansar mais frequentemente.	
7. Por causa da dor eu tenho que me apoiar em alguma coisa para me levantar de uma poltrona.	
8. Por causa da dor tento com que outras pessoas façam as coisas para mim.	
9. Eu me visto mais devagar do que o habitual por causa das minhas dores.	
10. Eu somente fico em pé por pouco tempo por causa da dor.	
11. Por causa da dor tento não me abaixar ou me ajoelhar.	
12. Tenho dificuldade em me levantar de uma cadeira por causa da dor.	
13. Sinto dor quase todo o tempo.	
14. Tenho dificuldade em me virar na cama por causa da dor.	
15. Meu apetite não é muito bom por causa das minhas dores.	

16. Tenho dificuldade para colocar minhas meias por causa da dor.	
17. Caminho apenas curtas distâncias por causa das minhas dores.	
18. Não durmo tão bem por causa das dores.	
19. Por causa da dor me visto com ajuda de outras pessoas.	
20. Fico sentado a maior parte do dia por causa da minha dor.	
21. Evito trabalhos pesados em casa por causa da minha dor.	
22. Por causa da dor estou mais irritado e mal humorado com as pessoas do que em geral.	
23. Por causa da dor subo escadas mais vagorosamente do que o habitual.	
24. Fico na cama (deitado ou sentado) a maior parte do tempo por causa das minhas dores.	

#### ANEXO 4

## HAD – ESCALA DE MEDIDA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

### Escala de Ansiedade e Depressão

*Este questionário nos auxiliará saber como você está se sentindo. Leia todas as frases e marque com um X a resposta que melhor corresponder ao que você está sentido NA ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas tem mais valor do que aquelas que pensam muito.*

*Marque apenas UMA resposta por pergunta:*

A- Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 ( ) A maior parte do tempo
- 2 ( ) Boa parte do tempo
- 1 ( ) De vez em quando
- 0 ( ) Nunca

D- Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:

- 3 ( ) Sim do mesmo jeito que antes
- 2 ( ) Não tanto quanto antes
- 1 ( ) Só um pouco
- 0 ( ) Já não sinto mais prazer em nada

A- Eu sinto uma espécie de medo, como se algo ruim fosse acontecer:

- 3 ( ) Sim e de um jeito muito forte
- 2 ( ) Sim mas não tão forte
- 1 ( ) Um pouco mais isso não me preocupa
- 0 ( ) Não sinto nada disso

D- Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:

- 3 ( ) Não consigo mais
- 2 ( ) Atualmente bem menos
- 1 ( ) Atualmente um pouco menos
- 0 ( ) Do mesmo jeito que antes

A- Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 ( ) A maior parte do tempo
- 2 ( ) Boa parte do tempo
- 1 ( ) De vez em quando
- 0 ( ) Raramente

D- Eu me sinto alegre:

- 3 ( ) Nunca
- 2 ( ) Poucas vezes
- 1 ( ) Muitas vezes
- 0 ( ) A maior parte do tempo

A- Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 3 ( ) Sim, quase sempre
- 2 ( ) Muitas vezes
- 1 ( ) Poucas vezes
- 0 ( ) Nunca

D- Estou lento para pensar e fazer as coisas:

- 3 ( ) Quase sempre
- 2 ( ) Muitas vezes
- 1 ( ) De vez em quando
- 0 ( ) Nunca

A- Eu tenho sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 3 ( ) Quase sempre
- 2 ( ) Muitas vezes
- 1 ( ) De vez em quando
- 0 ( ) Nunca

D- Perdi o interesse em cuidar do meu aspecto físico:

- 3 ( ) Completamente
- 2 ( ) Não dou a atenção que devia
- 1 ( ) Talvez cuide menos que antes
- 0 ( ) Tenho o mesmo interesse de sempre

A- Sinto-me de tal forma inquieto/a que não consigo estar parado/a:

- 3 ( ) Muito
- 2 ( ) Bastante
- 1 ( ) Não muito
- 0 ( ) Nada

D- Penso com prazer nas coisas que podem acontecer no futuro:

- 0 ( ) Tanto como antes
- 1 ( ) Não tanto como antes
- 2 ( ) Bastante menos agora
- 3 ( ) Quase nunca

A- De repente, tenho sensações de pânico:

- 3 ( ) Muitas vezes
- 2 ( ) Bastantes vezes
- 1 ( ) Por vezes
- 0 ( ) Nunca

D- Sou capaz de apreciar um bom livro ou um programa de rádio ou televisão:

- 0 ( ) Muitas vezes
- 1 ( ) De vez em quando
- 2 ( ) Poucas vezes
- 3 ( ) Quase nunca

## ANEXO 5

## WHOQOL-BREF – QUESTIONÁRIO BREVE DE QUALIDADE DE VIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

**Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.**

1- Como você avaliaria sua qualidade de vida?	Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem boa	Boa	Muito boa
	1	2	3	4	5

2- Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem insatisfeito nem satisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

	Nada	Muito Pouco	Mais ou menos	Bastante	Extremamente
3 Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4 O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5 O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6 Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5

7 O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8 Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9 Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

	Nada	Muito Pouco	Médio	Muito	Completamente
10- Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11- Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12 - Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14- Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

	Muito ruim	Ruim	Nem ruim nem bom	Bom	Muito bom
15- Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

	Muito insatisfeito	Insatisfeito	Nem insatisfeito	Satisfeito	Muito Satisfeito
--	--------------------	--------------	------------------	------------	------------------

			nem satisfeito		
16- Quão satisfeito (a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17- Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18- Quão satisfeito (a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19- Quão satisfeito (a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20- Quão satisfeito (a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21- Quão satisfeito (a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22- Quão satisfeito (a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23- Quão satisfeito (a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24- Quão satisfeito (a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25- Quão satisfeito (a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se à **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

26- Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	Nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito Frequentemente	Sempre
	1	2	3	4	5

## ANEXO 6

## PROTOCOLO DA LISTA DE IDENTIFICAÇÃO DE PAPÉIS OCUPACIONAIS

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Você é aposentado (a)? ( ) Sim ( ) Não

Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Separado ( ) Divorciado ( ) Viúvo

O propósito desta lista é identificar os principais papéis em sua vida. A lista de identificação, que é dividida em 2 partes, apresenta 10 papéis e define cada um.

### PARTE 1

Ao lado de cada papel, indique, marcando a coluna correspondente, se você desempenhou o papel no passado, se você o desempenha no presente, e se planeja desempenhá-lo no futuro. Você pode marcar mais de uma coluna para cada papel. Por exemplo, se você foi voluntário no passado, não é voluntário no presente, mas planeja isto no futuro, deve marcar as colunas passado e futuro.

Papel	Passado	Presente	Futuro
<b>ESTUDANTE:</b> Frequentar escola de tempo parcial ou integral.			
<b>TRABALHADOR:</b> Emprego remunerado de tempo parcial ou integral.			
<b>VOLUNTÁRIO:</b> Serviços gratuitos, <b>pelo menos uma vez por semana</b> , em hospital, escola, comunidade, campanha política, etc.			
<b>CUIDADOR:</b> Responsabilidade, <b>pelo menos uma vez por semana</b> , em prestar cuidados a filho, esposo(a), parente ou amigo.			
<b>SERVIÇO DOMÉSTICO:</b> <b>Pelo menos uma vez por semana</b> , responsável pelo cuidado da casa através de serviços como, por exemplo, limpeza, cozinhar, lavar, jardinagem, etc.			
<b>AMIGO:</b> Tempo empregado ou fazer alguma, <b>pelo menos uma vez por semana</b> , com amigo.			
<b>MEMBRO DE FAMÍLIA:</b>			



Tempo empregado ou fazer alguma coisa, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , com um membro da família tal  como filho, esposo(a), pais ou outro parente.			
<b>RELIGIOSO:</b>  Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , em grupos ou atividades filiadas a sua religião. (excluindo-se o culto religioso)			
<b>PASSATEMPO / AMADOR:</b>  Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , em atividades de passatempo ou como amador tais como costurar, tocar um instrumento musical, marcenaria, esportes, teatro, participação em clube ou time, etc.			
<b>PARTICIPANTE EM ORGANIZAÇÕES:</b>  Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , em organizações tais como Rotary ou Lions Club, Vigilantes do Peso, etc.			

## PARTE 2

Os mesmos papéis são listados abaixo. Junto de cada papel, marque a coluna que melhor indica o valor ou importância que esse papel tem para você. Responda cada papel, mesmo que nunca o desempenhou ou não planeja desempenhá-lo.

Papel	Nenhuma Importância	Alguma Importância	Muita Importância
<b>ESTUDANTE:</b>  Frequentar escola de tempo parcial ou integral.			
<b>TRABALHADOR:</b>  Emprego remunerado de tempo parcial ou integral.			
<b>VOLUNTÁRIO:</b>  Serviços gratuitos, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , em hospital, escola, comunidade, campanha política, etc.			
<b>CUIDADOR:</b>  Responsabilidade, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b> , em prestar cuidados a filho, esposo(a), parente ou amigo.			
<b>SERVIÇO DOMÉSTICO:</b>  <b><i>Pelo menos uma vez por semana</i></b> , responsável pelo cuidado da casa através de serviços como, por exemplo, limpeza, cozinhar, lavar, jardinagem, etc.			

<p><b>AMIGO:</b></p> <p>Tempo empregado ou fazer alguma, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b>, com amigo.</p>			
<p><b>MEMBRO DE FAMÍLIA:</b></p> <p>Tempo empregado ou fazer alguma coisa, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b>, com um membro da família tal como filho, esposo(a), pais ou outro parente.</p>			
<p><b>RELIGIOSO:</b></p> <p>Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b>, em grupos ou atividades filiadas a sua religião. (excluindo-se o culto religioso)</p>			
<p><b>PASSATEMPO / AMADOR:</b></p> <p>Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b>, em atividades de passatempo ou como amador tais como costurar, tocar um instrumento musical, marcenaria, esportes, teatro, participação em clube ou time, etc.</p>			
<p><b>PARTICIPANTE EM ORGANIZAÇÕES:</b></p> <p>Envolvimento, <b><i>pelo menos uma vez por semana</i></b>, em organizações tais como Rotary ou Lions Club, Vigilantes do Peso, etc.</p>			

## ANEXO 7

## Questionário de Aceitação da Dor Crônica

Abaixo você encontra uma lista de frase. Por favor, identifique o quanto verdadeira é cada afirmativa no seu caso, escolhendo um dos números à direita da frase. Por exemplo, se você acredita que uma frase é “**sempre verdadeira**” marque o número 6.

	Nunca é verdadeiro	Quase nunca é	Muito Pouco verdadeiro	As vezes é verdadeiro	Frequentemente é	Quase sempre é verdadeiro	Sempre é verdadeiro
1. Estou levando a vida não importando com nível da minha dor.	0	1	2	3	4	5	6
2. A minha vida está indo bem apesar das dores.	0	1	2	3	4	5	6
3. É possível sentir dor	0	1	2	3	4	5	6
4. Sacrificaria, com prazer, importantes coisas da minha vida para controlar melhor a dor.	0	1	2	3	4	5	6
5. Não é necessário controlar a minha dor para viver bem	0	1	2	3	4	5	6
6. Embora as coisas tenham mudado, estou vivendo uma vida normal apesar da dor.	0	1	2	3	4	5	6
7. Preciso me concentrar para me livrar da dor.	0	1	2	3	4	5	6
8. Existem muitas atividades que faço mesmo quando estou com dor.	0	1	2	3	4	5	6
9. Vivo minha vida plenamente apesar da dor crônica	0	1	2	3	4	5	6
10. Controlar a dor é menos importante para mim do que outros objetivos da vida.	0	1	2	3	4	5	6
11. Meus pensamentos e sentimentos sobre a dor devem mudar antes de dar algum passo importante na vida	0	1	2	3	4	5	6
12. Estou mantendo o rumo da minha vida apesar da dor.	0	1	2	3	4	5	6
13. Manter a dor sobre controle é a minha prioridade em qualquer coisa que faço	0	1	2	3	4	5	6
14. Antes de poder planejar algo importante tenho que ter algum controle sobre a dor	0	1	2	3	4	5	6
15. Mesmo quando minhas dores aumentam, ainda posso cumprir minhas responsabilidades.	0	1	2	3	4	5	6
16. Teria mais controle sobre a minha vida se pudesse controlar meus pensamentos negativos sobre a dor.	0	1	2	3	4	5	6
17. Evito situações que possam aumentar minha dor.	0	1	2	3	4	5	6
18. Minhas preocupações e medos sobre o que a dor pode me causar são verdadeiros.	0	1	2	3	4	5	6
19. É um alívio perceber que não preciso mudar a minha dor para continuar a viver.	0	1	2	3	4	5	6
20. Tenho que me esforçar para fazer as coisas quando estou com dor.	0	1	2	3	4	5	6



## ANEXO 8

## Questionário de Auto-eficácia sobre Dor

Por favor, identifique i quanto você está neste momento em poder de fazer as seguintes coisas apesar da sua dor. Para indicar sua resposta circule um número em cada questão, considerando que (0) zero indica nem um pouco confiante e (6) seis, completamente confiante.

Lembre-se, este questionário não está perguntando se você tem feito estas coisas ou não. Mas sim, o quanto você se sente confiante em poder fazê-las neste momento, apesar da dor.

1. Posso aproveitar as coisas apesar da dor

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

2. Posso fazer a maior parte das minhas tarefas domesticas (ex. lavar a louça, arrumar a casa, lavar o carro, etc.) apesar da dor.

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

3. Continuo encontrando meus amigos e familiares com a mesma frequência que antes apesar da dor.

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

4. Posso lidar com a dor na maior parte das situações

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

5. Posso fazer alguns trabalhos apesar da minha dor (ex. trabalhos de casa e emprego remunerado ou não)

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

6. Posso fazer muitas coisas que aprecio apesar da dor (ex. lazer, artesanato, esporte, etc.)

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

7. Posso lidar com a dor sem usar os remédios

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

8. Posso alcançar a maior parte dos meus objetivos na vida apesar da dor

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

9. Apesar da dor posso viver uma vida normal

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

10. Posso aos poucos me tornar mais ativo apesar da dor.

0	1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---	---

Nem um pouco  
confiante

completamente  
confiante

## ANEXO 9

## Modos de Enfrentamento de Problemas

As pessoas reagem de diferentes maneiras a situações difíceis ou estressantes. Para responder a este questionário, pense sobre como você está lidando com a sua enfermidade, neste momento de tratamento. Concentre-se nas coisas que você faz, pensa ou sente para enfrentar esta condição, no momento atual.

Veja um exemplo:

### Estou buscando ajuda profissional para enfrentar o meu problema

1	2	3	4	5
Eu nunca faço isso	Eu faço isso um pouco	Eu faço isso às vezes	Eu faço isso muito	Eu faço isso sempre

Você deve assinalar a alternativa que corresponde melhor ao que você está fazendo quanto à busca de ajuda profissional para enfrentar seu problema de saúde. Se você **NÃO** está buscando ajuda profissional, marque o número 1 (nunca faço isso); se você **ESTÁ SEMPRE BUSCANDO** esse tipo de ajuda, marque o número 5 (eu faço isso sempre). Se a sua busca profissional é diferente dessas duas opções, marque 2, 3 ou 4, conforme ela está ocorrendo.

Não há respostas certas ou erradas. O que importa é como **VOCÊ** está lidando com a situação. Pedimos que você responda todas as questões, não deixando nenhuma em branco.

1	2	3	4	5
Eu nunca faço isso	Eu faço isso um pouco	Eu faço isso às vezes	Eu faço isso muito	Eu faço isso sempre

1. Eu levo em conta o lado positivo das coisas. \_\_\_\_\_
2. Eu me culpo. \_\_\_\_\_
3. Eu me concentro em alguma coisa boa que pode vir desta situação. \_\_\_\_\_
4. Eu tento guardar meus sentimentos para mim mesmo. \_\_\_\_\_
5. Procuo um culpado para a situação. \_\_\_\_\_
6. Espero que um milagre aconteça. \_\_\_\_\_
7. Peço conselho a um parente ou a um amigo que eu respeite. \_\_\_\_\_
8. Eu rezo/ oro. \_\_\_\_\_
9. Converso com alguém sobre como estou me sentindo. \_\_\_\_\_
10. Eu insisto e luto pelo o que eu quero. \_\_\_\_\_
11. Eu me recuso a acreditar que isto esteja acontecendo comigo. \_\_\_\_\_
12. Eu brigo comigo mesmo; eu fico falando comigo mesmo o que devo fazer. \_\_\_\_\_

13. Desconto nas outras pessoas. \_\_\_\_\_
14. Encontro diferentes soluções para o meu problema. \_\_\_\_\_
15. Tento ser uma pessoa mais forte e otimista. \_\_\_\_\_
16. Eu tento evitar que os meus sentimentos atrapalhem em utras coisas na minha vida. \_\_\_\_\_
17. Eu me concentro nas coisas boas da vida. \_\_\_\_\_
18. Eu desejaria mudar o modo como eu me sinto. \_\_\_\_\_
19. Eu aceito a simpatia e a compreensão de alguém. \_\_\_\_\_
20. Demonstro raiva para as pessoas que causaram o problema. \_\_\_\_\_
21. Pratico mais a religião desde que tenho esse problema. \_\_\_\_\_
22. Eu percebo que eu mesmo trouxe o problema para mim. \_\_\_\_\_
23. Eu me sinto mal por não ter podido evitar o problema. \_\_\_\_\_
24. Eu sei o que deve ser feito e estou aumentando meus esforços para ser bem sucedido. \_\_\_\_\_
25. Eu acho que as pessoas foram injustas comigo. \_\_\_\_\_
26. Eu sonho ou imagino um tempo melhor do que aquele em que estou. \_\_\_\_\_
27. Tento esquecer o problema todo. \_\_\_\_\_
28. Estou mudando e me tornando uma pessoas mais experiente. \_\_\_\_\_
29. Eu culpo os outros. \_\_\_\_\_
30. Eu fico lembrando que as coisas poderiam ser piores. \_\_\_\_\_
31. Converso com alguém que possa fazer alguma coisa para resolver o meu problema. \_\_\_\_\_
32. Eu tento não agir tão precipitadamente ou seguir minha primeira ideia. \_\_\_\_\_
33. Mudo alguma coisa para que as coisas acabem dando certo. \_\_\_\_\_
34. Procuo me afastar das pessoas em geral. \_\_\_\_\_
35. Eu imagino e tenho desejos sobre como as coisas poderiam acontecer. \_\_\_\_\_
36. Encaro a situação por etapas, fazendo uma coisa de cada vez. \_\_\_\_\_
37. Descubro quem mais é ou foi responsável. \_\_\_\_\_
38. Penso em coisas fantásticas ou irrealis (como uma vingança perfeita ou achar muito dinheiro) que me fazem sentir melhor. \_\_\_\_\_
39. Eu sairei dessa experiência melhor do que entrei. \_\_\_\_\_
40. Eu digo a mim mesmo o quanto eu consegui. \_\_\_\_\_
41. Eu desejaria poder mudar o que aconteceu comigo. \_\_\_\_\_



42. Eu fiz um plano de ação para resolver o meu problema e estou cumprindo. \_\_\_\_\_
43. Converso com alguém para obter informações sobre a situação. \_\_\_\_\_
44. Eu me apego à minha fé para superar esta situação. \_\_\_\_\_
45. Eu tento não fechar as portas atrás de mim. Tento deixar em aberto várias saídas para o problema. \_\_\_\_\_

Você tem feito alguma outra coisa para enfrentar ou lidar com sua doença?

---

---

---

### APENDICE 3

#### ARTIGO 1 – ENVIADO A REVISTA: CADERNOS BRASILEIROS DE TERAPIA OCUPACIONAL (B1- QUALIS)

##### Artigo Original

#### MODIFICAÇÕES DOS PAPÉIS OCUPACIONAIS DE MULHERES COM DOR CRÔNICA E ARTRITE REUMATOIDE, COMPARADA A MULHERES SAUDÁVEIS<sup>1</sup>.

#### CHANGES IN OCCUPATIONAL ROLES IN WOMEN WITH CHRONIC PAIN AND RHEUMATOID ARTHRITIS, COMPARATIVE WITH HEALTHY WOMEN.

##### Resumo

O objetivo deste estudo foi compreender os papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica causada pela Artrite Reumatoide (AR) e comparar estes padrões de desempenho com os de sujeitos saudáveis. Trata-se de um estudo transversal, exploratório e comparativo. Os participantes foram divididos em 2 grupos. Para o grupo AR, foram aplicados dois instrumentos validados: Escala Numérica de Dor e as Lista de Papéis Ocupacionais, dados pessoais, clínicos e sociodemográficos. No grupo controle, foram aplicados a ficha de informações pessoais e a Lista de Papéis Ocupacionais. O grupo controle era pareado em idade e nível sociodemográfico. Participaram deste estudo 164 mulheres, sendo 82 mulheres com dor crônica e artrite reumatoide, com média de idade de  $55,9 \pm 11,2$  anos, e 82 mulheres pareadas e sem dor crônica e sem AR. No grupo AR, 48% das participantes perderam as atividades laborais, porém os papéis de cuidador (68%), serviços domésticos (89%), amigo (74%), membro da família (93%) e religioso (60%), se mantiveram mesmo com o processo de adoecimento. Já no Grupo controle (GC), observa-se a manutenção da maioria dos papéis ocupacionais. Na comparação entre os grupos GAR e GC, encontrou-se diferença estatisticamente significativa nos papéis de estudante, trabalhador, voluntário, amigo e passatempo/amador. Os papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica causada pela AR são modificados pelo adoecimento e pela dor. Quando comparadas com mulheres saudáveis, observa-se que os papéis de estudante, trabalhador, voluntário e passatempo/amador, deixam de ser realizados devido ao adoecimento. Esta influência não é dependente da intensidade da dor, já que não foi encontrada diferença entre as participantes com AR e níveis de severidade diferentes da dor.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide, Dor Crônica, Desempenho de Papéis, Terapia Ocupacional

##### Abstract

The objective of this study was to understand the occupational roles of women with chronic pain caused by Rheumatoid Arthritis (RA) and to compare these performance standards with

---

<sup>1</sup> O projeto foi aprovado no Comitê de Ética, sob o número: CAAE 31013314.3.0000.0030, sob parecer no 1.020.803 de 13 de abril de 2015. As informações contidas neste artigo são originais e inéditas.

those of healthy subjects. It is a cross-sectional, exploratory and comparative study. Participants were divided into 2 groups. For the RA group, two validated questionnaires were applied: Visual Analog Scale and the Occupational Roles List, clinical and demographic data. In the control group were applied the personal information sheet and the Occupational Role List. The control group was matched in age and sociodemographic level. A total of 164 women participated in the study, of which 82 were women with chronic pain and rheumatoid arthritis, with a mean age of  $55.9 \pm 11.2$  years, and 82 healthy and matched women. In the RA group (GAR), 48% of the participants in the work activities were lost, but the roles of caregiver (68%), domestic services (89%), friend (74%), family member (93%), and religious (60%), remained in the process of becoming ill. In the control group (CG), the maintenance of most occupational roles is observed. In the comparison between both groups, a statistically significant difference was found in student, worker, volunteer, friend and passer / amateur roles. The occupational roles of women with chronic pain caused by RA are modified by illness and pain. When compared to healthy women, it is observed that the student, worker, volunteer and hobby / amateur roles are no longer performed due to illness. This influence is not dependent on pain intensity, since no difference was found between participants with RA and levels of severity other than pain.

**Keywords:** Rheumatoid Arthritis, Chronic Pain, Role Playing, Occupational Therapy

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica autoimune, de caráter inflamatório, com etiologia ainda desconhecida. Sua principal característica é o acometimento poliarticular, simétrico, que leva à deformidade e à destruição das articulações devido à erosão óssea e da cartilagem. Devido a alteração articular, o paciente com AR apresenta importantes níveis de dor (LAURINDO; PINHEIRO; XIMENES, 2002). Ademais, a AR, apresenta alterações sistêmicas que agravam o processo de fadiga e impacto no cotidiano (BODE; TAAL, 2015).

Sabe-se, que devido as manifestações articulares da AR e ao intenso processo inflamatório presente na fisiopatologia da doença, tem-se uma alta prevalência de dor crônica nos pacientes com AR. Na literatura, tem-se 80% dos pacientes com a AR terão dor crônica após 5 anos do diagnóstico, com piora na funcionalidade, na capacidade de trabalho, bem como um importante sofrimento psíquico associado a experiência dolorosa (ANDERSSON et al., 2013; SOKKA et al., 2013; RICE et al., 2016).

A dor é marcada como uma experiência individual desagradável, multidimensional, de alta complexidade e subjetiva sendo variável para cada indivíduo, conforme a sua personalidade, as condições psicológica, experimentações anteriores, condições orgânicas e o contexto sociocultural. Envolve também os aspectos físicos, sensório-perceptivos, psicológicos, emocionais, ocupacionais, éticos, de aprendizado, comportamentais, religiosos e morais (DE CARLO; QUEIROZ; SANTOS, 2007).

Devido ao grande período de convivência com a dor, os pacientes relatam exacerbação da de sintomas de ansiedade e depressão, bem como na capacidade funcional, que gera comprometimento no seu cotidiano, fato que altera a realização das atividades rotineiras, sociais e de vida diária, que impacta diretamente a qualidade de vida dos sujeitos. (SALAFFI et al.,2009;ROBINSON et al.,2011). Como os papéis ocupacionais, relacionam-se com o desempenho de suas atividades cotidianas, bem como, a percepção destes propósitos pelo indivíduo, compreender as mudanças nestes papéis são essenciais para o desenvolvimento do cuidado com o paciente com AR (ROBINSON et al.,2011; ANDERSSON et al., 2013; PARREIRA et al, 2013). Sendo assim, o objetivo deste estudo é compreender os papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica causada pela AR, por meio da correlação dos padrões de desempenho dos papéis ocupacionais com os níveis de dor de mulheres com artrite reumatoide e dor crônica, e comparar estes padrões de desempenho com os de sujeitos saudáveis.

### **Método**

Trata-se de um estudo transversal, exploratório e comparativo, com análise quantitativa dos dados, a fim de comparar as modificações vivenciadas em diferentes níveis de dor em mulheres com artrite reumatoide, bem como comparar as modificações dos papéis ocupacionais com mulheres sem dor e ser artrite reumatoide. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAAE: 31013314.3.0000.0030, sob parecer no 1.020.803 de 13 de abril de 2015. Foram respeitados todos os preceitos éticos previstos na resolução 466/2012 (BRASIL, 2012). A participação foi de livre e espontânea vontade, os dados fornecidos foram mantidos em sigilo e podia recusar-se a participar a qualquer momento. Após a anuência as participantes assinaram o TCLE em duas vias, em ambos os grupos.

A seleção das participantes ocorreu por meio de amostra de conveniência. Todas as mulheres que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão e que estavam no ambulatório de reumatologia de um hospital terciário universitário, foram convidadas a participar. Para definir as participantes utilizou-se dos seguintes critérios de inclusão: ter idade maior que 18 anos, realizar acompanhamento clínico por AR, apresentar mais de três episódios de dor nos últimos seis meses, ter capacidade de preencher o TCLE. E foram excluídas as mulheres que: apresentavam quadro de dor aguda não relacionada a AR, com diagnóstico de AR, porém sem dor crônica, diagnóstico de transtorno psiquiátrico grave, doença infecciosa crônica, doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento breve.

Já em relação a seleção de participantes do grupo controle ocorreu por meio de pareamento, entre sexo, idade e nível socioeconômico. As participantes saudáveis não poderiam apresentar dor crônica ou aguda, definida pela Escala Numérica de Dor, diagnóstico de transtorno psiquiátrico grave, verificado por meio de rastreio com a Escala de Ansiedade e Depressão (HADS) e pelo relato do participante na ficha geral, doença infecciosa crônica, doença subjacente aguda ou crônica com alta probabilidade de falecimento breve.

As mulheres que se enquadravam nos critérios de inclusão e exclusão e que concordaram em participar eram encaminhadas a sala reservada. Para o grupo AR, as avaliações eram realizadas anteriormente a consulta médica. Já o grupo controle, em local e data combinado anteriormente. Estas participantes saudáveis foram contatadas em diferentes locais: acompanhantes de pacientes em serviços públicos de saúde e centro comunitários.

Para o ambos os grupos foram aplicados dois instrumentos validados e uma ficha geral para coleta de informações pessoais e dados clínicos, referentes aos tratamentos realizados, tempo de diagnóstico, número de episódios de dor nos últimos três meses, realização de exercícios físicos, atividades de lazer e, religião e trabalho. A coleta ocorreu de maio de 2015 a dezembro de 2017.

Os instrumentos validados aplicados foram a Escala Numérica de Dor de Dor (END) e o Protocolo da Lista de Identificação de Papéis Ocupacionais (LIPO).

A END é utilizada para mensurar quantitativamente a intensidade de dor percebida pelo participante no momento da avaliação. Refere-se a uma linha de 10cm, numeradas de 0 a 10. Na extremidade da esquerda, na qual se encontra o numeral 0, tem-se escrito “nenhuma dor” e na outra extremidade, além do número 10, encontra-se a frase “pior do possível”. Para a aplicação, pede-se para que a participante escolha e marque o número de referência que represente o nível de dor percebida no momento.

Após a aplicação da END, foi aplicado a LIPO, sendo ela um inventário dividido em duas partes. O protocolo apresenta dez papéis ocupacionais, além da categoria outros, caso o participante desempenhe algum papel diferente, dos já considerados na LIPO. Na primeira parte, o participante refere o desempenho dos papéis ocupacionais que constituem a vida no passado, presente e futuro. Desta forma, classifica-se em oito tipos de padrões entre perdas, ganhos, mudanças, ausência e/ou continuidade destes papéis. Já na segunda parte, a LIPO identifica o grau de importância atribuída para cada um dos papéis (CORDEIRO et al., 2007).

Para a análise dos dados, utilizou-se de análise de frequência para a caracterização pessoal e clínica, teste-t para comparação entre os grupos, teste *oneway* Anova, com post-hoc de Tukey para a comparação das variáveis por nível de dor e análise descritiva para as demais

variáveis. Os dados estatísticos realizados nos GAR e GC apresentavam padrão de normalidade, avaliado por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov.

## Resultados

Participaram deste estudo 164 mulheres, sendo 82 mulheres com AR e dor crônica, com média de idade de  $55,9 \pm 11,2$  anos, e 82 mulheres pareadas e sem dor aguda ou crônica e sem diagnóstico de doença osteomioarticular, diferente da AR. A idade média do grupo controle (GC) foi de  $53,7 \pm 12,8$  anos, pois eram pareados com o GAR, assim como os dados socioeconômicos. A tabela 1 apresenta os dados pessoais, sociodemográficos e clínicos das participantes, de ambos os grupos.

É possível observar que as participantes de ambos grupos apresentam baixo grau de escolaridade, casadas e católicas. O GAR realiza menos atividade física e de lazer que o GC, com diferença estatisticamente significativa. Também foi encontrada diferença estatística entre os grupos em relação ao trabalho. No GAR, 74% das mulheres não exerciam atividade laboral remunerada, destas, 38% estavam aposentadas, 38% referiram deixar de trabalhar pelo adoecimento ou estavam afastadas pelo INSS e 24% relataram outros motivos ou nunca trabalharam. Já em relação ao GC, 54% das mulheres não trabalhavam, sendo que destas, 75% estavam aposentadas e 25% nunca trabalharam.

Tabela 1. Caracterização Pessoal e Sociodemográfica das participantes – GAR e GC.

		<b>GAR</b>	<b>GC</b>
		%(N)	%(N)
<b>Escolaridade</b>	Analfabeto	9% (7)	5% (4)
	Ensino Fundamental Incompleto	45% (37)	32% (26)
	Ensino Fundamental Completo	14% (11)	7% (6)
	Ensino Médio Incompleto	12% (10)	10% (8)
	Ensino Médio Completo	16% (14)	18% (15)
	Ensino Superior Completo	1% (1)	12% (10)
	Outro	3% (2)	16% (13)
<b>Estado Civil</b>	Casada	39% (32)	39% (32)
	Solteira	27% (22)	39% (32)
	Viúva	18% (15)	14% (12)
	Divorciada	10% (8)	5% (4)
	Amasiada	6% (5)	3% (2)
<b>Trabalho Remunerado</b>	Sim	26% (21)	46% (38)
	Não	74% (61)*	54% (44)
<b>Atividade de Lazer</b>	Sim	51% (42)*	70% (42)
	Não	49% (40)	30% (40)
<b>Atividade Física</b>	Sim	44% (36)*	63% (52)
	Não	56% (46)	37% (30)

<b>Religião</b>	Católica	55% (45)	57% (47)
	Evangélica	30% (25)	26% (21)
	Espírita	7% (6)	11% (9)
	Outras	7% (6)	6% (5)

GAR= Grupo Artrite reumatoide/ GC= Grupo controle/ N= Número de participantes/ %= porcentagem de participante/\*= diferença estatística entre o GAR e GC. \*= Teste-t  $p \leq 0,05$

As participantes do GAR apresentavam em fase crônica da doença com média de  $17,45 \pm 9,08$  anos de diagnóstico da doença. Todas realizavam acompanhamento médico, com uso dos medicamentos regularmente. 61% utilizavam de medicamentos modificadores do curso da doença (MDCD) sintéticos, 19% MDCD biológicos e 20% outros medicamentos, principalmente, anti-inflamatórios não-esteroidais e analgésicos. Como, a avaliação era realizada anteriormente as consultas médicas, os medicamentos descritos eram os que já estavam em uso desde a consulta anterior, por volta de 6 meses.

Em relação à dor, foi possível observar que as mulheres do GAR apresentaram em média  $55,9 \pm 38,9$  episódios de dor nos três meses anteriores a data da avaliação. Em relação a intensidade média da dor entre as participantes foi de  $4,96 \pm 2,6$ , no momento, avaliados pela EVA.

Ao identificar, por meio da END, as intensidades de dor referida foi possível classificar as participantes do GAR por três níveis de dor: Forte (8-10); Moderada (4-7); Fraca (1-3). Após esta classificação encontrou-se no grupo AR que 22 participantes referiram dor Fraca, com média de  $2 \pm 0,79$ . 45 mulheres; 47 relataram “dor Moderada” com média de  $5 \pm 0,99$ . Por sua vez, tiveram 15 mulheres que referiram “dor Forte”, com média de  $8,5 \pm 0,90$  intensidade de dor.

Nos papéis ocupacionais, observa-se na Tabela 2, os dados de frequência de ambos os grupos em relação ao padrão desempenhado em cada um dos papéis ocupacionais. É possível observar que, no GAR, 48% das participantes tiveram perdas nas atividades laborais, porém os papéis de cuidador, serviços domésticos, amigo, membro da família e religioso, se mantiveram

mesmo com o processo de adoecimento. Já no GC, observa-se a manutenção da maioria dos papéis ocupacionais.

Na comparação entre os grupos paciente e sujeitos saudáveis, encontrou-se diferença estatisticamente significativa nos papéis de estudante, trabalhador e amigo, com perda maior no presente; no papel de voluntário, com realização maior no GC; e no papel de passamento/amador, com o GC mantendo este papel como contínuo. Desta forma, identifica-se que há alterações nos papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica causada pela artrite reumatoide (tabela 2).

Tabela 2. Padrões de desempenho em cada papel ocupacional – GAR, GC.

		GAR		GC		GAR		GC			
		% (N)		% (N)		% (N)		% (N)			
<b>Estudante*</b>	Desempenhado somente no passado	60%	(48)	26%	(22)	<b>Amigo*</b>	Desempenhado somente no passado	3%	(2)	0%	(0)
	Perda somente no presente	18%	(15)	21%	(17)		Perda somente no presente	15%	(13)	0%	(0)
	Ganhou somente no presente	0%	(0)	0%	(0)		Ganhou somente no presente	3%	(2)	1%	(1)
	Desempenhado a partir do presente	0%	(0)	1%	(1)		Desempenhado a partir do presente	0%	(0)	0%	(0)
	Desempenhado até o presente	6%	(5)	4%	(3)		Desempenhado até o presente	1%	(1)	5%	(4)
	Novo papel no futuro	1%	(1)	0%	(0)		Novo papel no futuro	0%	(0)	1%	(1)
	Contínuo	13%	(11)	48%	(39)		Contínuo	74%	(60)	88%	(72)
	Ausente	3%	(2)	0%	(0)		Ausente	5%	(4)	4%	(3)
<b>Trabalhador*</b>	Desempenhado somente no passado	18%	(15)	24%	(20)	<b>Membro da Família</b>	Desempenhado somente no passado	3%	(2)	0%	(0)
	Perda somente no presente	48%	(39)	21%	(17)		Perda somente no presente	5%	(4)	1%	(1)
	Ganhou somente no presente	0%	(0)	1%	(1)		Ganhou somente no presente	0%	(0)	4%	(3)
	Desempenhado a partir do presente	1%	(1)	3%	(2)		Desempenhado a partir do presente	0%	(0)	0%	(0)
	Desempenhado até o presente	3%	(2)	3%	(2)		Desempenhado até o presente	0%	(0)	0%	(0)
	Novo papel no futuro	0%	(0)	1%	(1)		Novo papel no futuro	0%	(0)	0%	(0)
	Contínuo	29%	(23)	47%	(38)		Contínuo	93%	(76)	95%	(78)
	Ausente	3%	(2)	0%	(0)		Ausente	0%	(0)	0%	(0)
<b>Voluntário*</b>	Desempenhado somente no passado	8%	(6)	29%	(24)	<b>Religioso</b>	Desempenhado somente no passado	11%	(9)	17%	(14)
	Perda somente no presente	14%	(12)	4%	(3)		Perda somente no presente	5%	(4)	9%	(7)
	Ganhou somente no presente	0%	(0)	0%	(0)		Ganhou somente no presente	0%	(0)	1%	(1)
	Desempenhado a partir do presente	4%	(3)	7%	(6)		Desempenhado a partir do presente	1%	(1)	9%	(7)
	Desempenhado até o presente	0%	(0)	0%	(0)		Desempenhado até o presente	10%	(8)	0%	(0)
	Novo papel no futuro	38%	(30)	29%	(23)		Novo papel no futuro	9%	(7)	4%	(3)
	Contínuo	14%	(12)	18%	(15)		Contínuo	59%	(48)	55%	(45)
	Ausente	24%	(20)	13%	(11)		Ausente	5%	(4)	4%	(3)
<b>Cuidador</b>	Desempenhado somente no passado	9%	(7)	13%	(11)	<b>Passatempo/Amador*</b>	Desempenhado somente no passado	3%	(2)	16%	(13)
	Perda somente no presente	3%	(2)	7%	(6)		Perda somente no presente	26%	(21)	3%	(1)
	Ganhou somente no presente	0%	(0)	0%	(0)		Ganhou somente no presente	0%	(0)	0%	(0)
	Desempenhado a partir do presente	1%	(1)	4%	(3)		Desempenhado a partir do presente	9%	(7)	4%	(3)
	Desempenhado até o presente	9%	(7)	9%	(7)		Desempenhado até o presente	4%	(3)	1%	(1)
	Novo papel no futuro	10%	(8)	3%	(2)		Novo papel no futuro	9%	(7)	7%	(5)
	Contínuo	68%	(56)	61%	(50)		Contínuo	30%	(25)	63%	(52)
	Ausente	1%	(1)	4%	(3)		Ausente	20%	(16)	7%	(5)



<b>Serviços Domésticos</b>	Desempenhado somente no passado	3% (2)	1% (3)	<b>Participação em Organizações</b>	Desempenhado somente no passado	4% (3)	14% (11)
	Perda somente no presente	1% (1)	0% (0)		Perda somente no presente	5% (4)	11% (9)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	0% (0)	5% (4)		Desempenhado a partir do presente	0% (0)	4% (3)
	Desempenhado até o presente	8% (7)	8% (7)		Desempenhado até o presente	3% (2)	1% (1)
	Novo papel no futuro	0% (0)	1% (1)		Novo papel no futuro	25% (21)	21% (17)
	Contínuo	89% (72)	84% (69)		Contínuo	3% (2)	13% (11)
	Ausente	0% (0)	0% (0)		Ausente	61% (50)	36% (30)

\*= papéis ocupacionais com diferença estatística entre o GAR e GC. Teste T  $p \leq 0,05$ ; GAR= Grupo artrite reumatoide; GC= Grupo Controle; N= Número de participante; %= porcentagem de resposta.

Na tabela 3 são apresentados os dados referentes aos níveis de importância para cada papel classificado pelos participantes, de ambos os grupos. É possível verificar que, com exceção dos papéis ocupacionais de passatempo/amador e de participação em organizações, os papéis ocupacionais foram identificados como muito importantes em ambos os grupos. Na comparação entre os grupos não houve diferença estatística entre os grupos.

Tabela 3. Grau de Importância dos Papéis Ocupacionais – GAR, GC.

		<b>GAR</b>	<b>GC</b>			<b>GAR</b>	<b>GC</b>
		<b>%(N)</b>	<b>%(N)</b>			<b>%(N)</b>	<b>%(N)</b>
<b>Estudante</b>	Nenhuma Importância	3% (2)	3% (2)	<b>Amigo</b>	Nenhuma Importância	0% (0)	0% (0)
	Alguma Importância	4% (3)	3% (2)		Alguma Importância	30% (25)	17% (14)
	Muita Importância	93% (77)	94% (76)		Muita Importância	70% (57)	83% (68)
<b>Trabalhador</b>	Nenhuma Importância	1% (1)	0% (0)	<b>Membro da Família</b>	Nenhuma Importância	0% (0)	0% (0)
	Alguma Importância	4% (3)	5% (4)		Alguma Importância	5% (4)	5% (4)
	Muita Importância	95% (76)	95% (76)		Muita Importância	95% (76)	95% (76)
<b>Voluntário</b>	Nenhuma Importância	5% (4)	4% (3)	<b>Religioso</b>	Nenhuma Importância	1% (1)	0% (0)
	Alguma Importância	18% (16)	12% (10)		Alguma Importância	11% (9)	14% (11)
	Muita Importância	78% (62)	84% (69)		Muita Importância	88% (72)	86% (71)
<b>Cuidador</b>	Nenhuma Importância	0% (0)	3% (2)	<b>Passatempo/ Amador</b>	Nenhuma Importância	5% (4)	5% (4)
	Alguma Importância	15% (12)	15% (12)		Alguma Importância	38% (31)	17% (14)
	Muita Importância	85% (70)	82% (68)		Muita Importância	57% (47)	78% (64)
<b>Serviços Domésticos</b>	Nenhuma Importância	0% (0)	4% (3)	<b>Participação em Organizações</b>	Nenhuma Importância	15% (12)	18% (16)
	Alguma Importância	24% (20)	19% (16)		Alguma Importância	40% (33)	35% (29)
	Muita Importância	76% (62)	77% (63)		Muita Importância	45% (37)	45% (37)

GAR= Grupo artrite reumatoide; GC= Grupo Controle; N= Número de participante; %= porcentagem de resposta.

Após identificar que a dor crônica causada pela artrite reumatoide modifica os papéis ocupacionais, foi realizada a verificação junto ao GAR, da interferência dos diferentes níveis de dor no desempenho dos papéis ocupacionais (tabela 4). Para isso, utilizou-se da classificação apresentada anteriormente pelos níveis de dor: Dor leve, moderada ou forte, mensurados pela END.

Para a verificação de diferença estatística entre os grupos foi utilizado o teste *Oneway* Anova. Na comparação dos padrões de desempenho entre os três níveis de dor, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Desta forma, o nível de dor não interfere nos padrões de desempenho dos papéis ocupacionais.

Tabela 4. Padrões de desempenho em cada papel ocupacional – GAR, diferentes níveis de dor

		GAR-Leve (N=22)	GAR-Moderada (N= 45)	GAR- Forte (N=15)			GAR-Leve (N=22)	GAR-Moderada (N= 45)	GAR- Forte (N=15)
		%(N)	%(N)	%(N)			%(N)	%(N)	%(N)
<b>Estudante</b>	Desempenhado somente no passado	64% (14)	56% (25)	67% (10)	<b>Amigo</b>	Desempenhado somente no passado	4% (1)	16% (7)	7% (1)
	Perda somente no presente	18% (4)	20% (9)	20% (3)		Perda somente no presente	13% (2)	2% (1)	13% (2)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	4% (1)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Desempenhado a partir do presente	0% (0)	2% (1)	0% (0)
	Desempenhado até o presente	0% (0)	9% (4)	0% (0)		Desempenhado até o presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Novo papel no futuro	0% (0)	0% (0)	7% (1)		Novo papel no futuro	0% (0)	76% (34)	0% (0)
	Contínuo	9% (2)	13% (6)	7% (1)		Contínuo	74% (17)	4% (2)	67% (10)
Ausente	9% (2)	2% (1)	0% (0)	Ausente	4% (1)	0% (0)	13% (2)		
<b>Trabalhador</b>	Desempenhado somente no passado	13% (3)	16% (7)	13% (2)	<b>Membro da Família</b>	Desempenhado somente no passado	4% (1)	4% (2)	0% (0)
	Perda somente no presente	57% (12)	47% (21)	53% (8)		Perda somente no presente	0% (0)	0% (0)	13% (2)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Desempenhado a partir do presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado até o presente	0% (0)	2% (1)	7% (1)		Desempenhado até o presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Novo papel no futuro	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Novo papel no futuro	0% (0)	93% (42)	0% (0)
	Contínuo	26% (6)	33% (15)	20% (3)		Contínuo	96% (21)	0% (0)	87% (13)
Ausente	4% (1)	2% (1)	7% (1)	Ausente	0% (0)	2% (1)	0% (0)		
<b>Voluntário</b>	Desempenhado somente no passado	22% (5)	2% (1)	7% (1)	<b>Religioso</b>	Desempenhado somente no passado	17% (3)	7% (4)	13% (2)
	Perda somente no presente	22% (5)	11% (5)	13% (2)		Perda somente no presente	0% (0)	0%	7% (1)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	0% (0)	0%	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	0% (0)	4% (2)	7% (1)		Desempenhado a partir do presente	4% (1)	13%	0% (0)
	Desempenhado até o presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Desempenhado até o presente	4% (1)	11%	13% (2)
	Novo papel no futuro	35% (7)	38% (17)	47% (7)		Novo papel no futuro	9% (2)	58%	7% (1)
	Contínuo	9% (2)	18% (8)	13% (2)		Contínuo	65% (15)	4%	53% (8)
Ausente	13% (3)	27% (12)	13% (2)	Ausente	0% (0)	7%	7% (1)		
<b>Cuidador</b>	Desempenhado somente no passado	17% (4)	4% (2)	7% (1)	<b>Passatempo/ Amador</b>	Desempenhado somente no passado	0% (0)	2% (1)	0% (0)
	Perda somente no presente	0% (0)	2% (1)	13% (2)		Perda somente no presente	43% (12)	22% (10)	13% (2)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	4% (1)	2% (1)	0% (0)		Desempenhado a partir do presente	9% (2)	9% (4)	13% (2)
	Desempenhado até o presente	0% (0)	9% (4)	20% (3)		Desempenhado até o presente	0% (0)	4% (2)	13% (2)
	Novo papel no futuro	13% (3)	9% (4)	7% (1)		Novo papel no futuro	13% (1)	7% (3)	13% (2)
	Contínuo	65% (14)	71% (32)	53% (8)		Contínuo	22% (5)	33% (15)	35% (5)
Ausente	0% (0)	2% (1)	0% (0)	Ausente	13% (2)	22% (10)	13% (2)		
<b>Serviços Domésticos</b>	Desempenhado somente no passado	0% (0)	0% (0)	0% (0)	<b>Participação em Organizações</b>	Desempenhado somente no passado	0% (0)	4% (2)	0% (0)
	Perda somente no presente	4% (1)	0% (0)	0% (0)		Perda somente no presente	4% (1)	4% (2)	7% (1)
	Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Ganhou somente no presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado a partir do presente	0% (0)	9% (4)	0% (0)		Desempenhado a partir do presente	0% (0)	0% (0)	0% (0)
	Desempenhado até o presente	0% (0)	0% (0)	7% (1)		Desempenhado até o presente	0% (0)	2% (1)	7% (1)
	Novo papel no futuro	0% (0)	0% (0)	0% (0)		Novo papel no futuro	17% (3)	31% (14)	40% (6)
	Contínuo	87% (19)	91% (41)	93% (14)		Contínuo	4% (1)	2% (1)	0% (0)
Ausente	9% (2)	0% (0)	0% (0)	Ausente	74% (17)	56% (25)	47% (7)		

\*= papéis ocupacionais com diferença estatística entre o GAR e GC, por meio do Teste Anova One way  $p \leq 0,05$ ; GAR= Grupo artrite reumatoide; GC= Grupo Controle; N= Número de participante; %= porcentagem de resposta.

Com isso, é possível observar que as mulheres com dor crônica causada pela AR, apresentam modificações nos papéis de estudante, trabalhador, amigo, passatempo/amador e voluntário quando comparadas a mulheres sem dor crônica e sem AR, porém quando avaliado o impacto da intensidade da dor nas modificações dos padrões de desempenho, não se encontrou diferença entre os grupos. Todas as participantes referem alto grau de importância destes papéis em suas vidas, independente do grupo.

## **Discussão**

O presente estudo buscou identificar se os papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica causada pela artrite reumatoide se modificam ao longo do tempo e comparadas a população de mulheres sem dor e sem AR, e ainda, se o nível de dor relatado pelas mulheres com dor crônica interfere nos papéis ocupacionais.

As participantes deste estudo estão em sua maioria aposentada, com baixo nível de escolaridade, casada e católica. No estudo de Ryan e McGuire (2016) encontrou-se dados semelhantes, exceto em relação a religião, não avaliada por estes autores. Buscaram compreender a relação entre a severidade da dor e níveis de ansiedade e depressão. A amostra era de 94% das participantes eram mulheres, com média de idade de 45 anos, com diagnóstico de AR a mais de 10 anos e dependente financeiramente de outras pessoas. Em relação à dor, estes autores encontraram que a maioria apresentou dor moderada e interferindo na funcionalidade em 70% das participantes. Estes dados são semelhantes encontrados no presente estudo.

No Brasil, a aposentadoria está condicionada a idade e ao tempo de contribuição no Instituto Nacional de Seguro Social (INSS). Desta forma, mulheres a partir de 48 anos com mais de 25 anos de contribuição podiam se aposentar (BRASIL, 1991 - **Lei 8.213/91**). As participantes deste estudo tiveram média de 55 anos no GAR e 53 no GC, portanto, teriam idade para aposentadoria. Mas, sabe-se, que com a mudança do processo de envelhecimento, bem como a condição social, muitos brasileiros, mantém o trabalho remunerado mesmo após a aposentadoria (FONTURA, DOLL, OLIVEIRA, 2015). Desta forma, observa-se que o GC manteve a atividade laboral remunerada, podendo, assim, manter a independência financeira, o que difere do GAR que por se afastarem do trabalho ou se aposentarem, tornam-se mais dependente financeiramente de outras pessoas.

Os papéis ocupacionais se relacionam com a construção da identidade social e pessoal de cada indivíduo (CORDEIRO et al, 2007). Assim, tem relação direta com as condições sociais e contextos do sujeito. As mulheres de ambos os grupos, encontram-se em níveis educacionais e sociodemográficos mais baixo, o que, interfere na percepção de atividades futuras. Um exemplo são os papéis de passatempo/amador e de participação em organizações, que podem se relacionar ao tempo livre ou em atividades que precisam ser realizadas fora de seu espaço doméstico. Estes, por prever deslocamento e outros gastos financeiros, podem ser menos desejados para a realização futura. Estes papéis foram menos citados nos trabalhos de Santi et al (2012) e Gil, De Carlo (2014).

As participantes do GAR, mesmo recebendo o tratamento o medicamentoso de primeira linha, como os modificadores do curso da doença, e sendo acompanhadas por equipe médica de referência, apresentaram níveis moderados de dor. A manutenção da dor pode ser compreendida pela multidimensionalidade desta, que envolve fatores físicos, cognitivos e afetivos. Esta resulta do contexto, percepção, memória de outros eventos dolorosos, comportamentos e nocicepção de cada sujeito. Por isso, a experiência dolorosa não se restringe a sua dimensão física ou intensidade, sendo muito mais ampla e complexa (VALLERO; FARIA; LUCCA, 2015). Assim, a dor se torna individual e multidimensional e influencia diretamente o cotidiano e papéis ocupacionais dos sujeitos.

Desta forma, para a compreender a dor em sua multidimensionalidade, é necessária uma abordagem biopsicossocial, que amplia o olhar sobre as relações saúde-doença, pois percebe o corpo humano como um ser biológico, emocional e social que organiza, armazena e atribui significados aos processos vivenciados, produzindo diferente formas de se portar frente ao adoecimento. Na vivência da dor crônica, sabe-se que cognição, humor, ambiente e comportamento estão diretamente ligados ao papel da dor e sofrimento na vida do sujeito (FLORES; COSTA Jr, 2008; SARDA Jr et al., 2012).

Entende-se que a artrite reumatoide acomete indivíduos em idade produtiva de trabalho e pode estabelecer uma considerável limitação na capacidade funcional e ausência de capacidade laboral (PARREIRA, 2013). Como apontado anteriormente, em média 73,8% das mulheres apresentaram-se sem trabalho remunerado, devido à incapacidade funcional decorrente da doença. Conforme Corbacho e Dapuetto (2010) as pessoas diagnosticadas com AR desistem de suas profissões e/ou ocupações 20 anos antes do esperado, acarretando sérios prejuízos em sua qualidade de vida. O grande desafio para a saúde pública em décadas futuras é devido ao diagnóstico, manutenção e prevenção de possíveis ameaças relacionadas à incapacidade

funcional, em prol de longevidades com total qualidade de vida, independência e autonomia. (DEL DUCA et al., 2009).

Muitos estudos são desenvolvidos no Brasil, com a proposta de identificar os papéis ocupacionais de sujeitos acometidos de diversas doenças (CORDEIRO et al., 2007; DIAS et al., 2012; QUILES-CESTARI; RIBEIRO, 2012; SILVA, 2011; SOUSA, 2008; PARREIRA et al., 2013; DAHDAH; CARVALHO, 2014; DA CRUZ; EMMEL, 2012), porém, pouco se fala do desempenho ocupacional de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide.

No estudo de Parreira et al. (2013), os autores avaliaram os papéis ocupacionais de pacientes com artrite reumatoide. Foram incluídos 23 mulheres e 4 homens. Os participantes apresentaram maior perda do que ganho em seus papéis ocupacionais, sendo o de maior perda o papel de trabalhador, porém, estes autores, não comparam os dados obtidos com população saudável.

No presente estudo, assim como nos dados obtidos por Parreira et al. (2013), as participantes obtiveram mais perdas do que ganhos ao longo do tempo. Os papéis de estudante e trabalhador foram os que as participantes mais deixaram de realizar, sendo que a maior parte, classificou estes papéis como desempenhados apenas no passado, mas com alto grau de importância. Porém, papéis ocupacionais de cuidador, serviços domésticos, membros da família foram classificados como papéis contínuos, aqueles que mesmo com o adoecimento são realizados pelas participantes. Estes papéis ocupacionais, também foram identificados pelas participantes com grande importância para a vida ocupacional.

Estes papéis estão relacionados ao papel social de mulher no Brasil. No estudo de Rocha- Coutinho (2004), as mulheres referem que os que a define como mulheres é ser mãe e o cuidado aos filhos. Este aspecto é verificado no presente estudo com a manutenção do papel ocupacional de cuidador e sua avaliação como muito importante. A mesma reflexão acontece para o papel de membro da família. No aspecto dos serviços domésticos, as atividades relacionadas a este papel ocupacional, quando verificadas pela PNAD (IBGE, 2017) observa-se que 90% das mulheres referem a realização destas atividades. Se comparados aos 45% dos homens, o papel social da mulher, portanto, mantido e esperado, mesmo com o adoecimento.

De acordo com Rodrigues et al. (2000), a família tem o papel fundamental para o bem-estar familiar, em termos de crescimento, satisfação de necessidades, formação de cidadão, realização de ideais, suporte social, desenvolvimento e cuidado, e considera-se as possibilidades de cada membro da família como formador, segundo suas crenças e seus valores.

E nas crenças e valores são encontrados uma interdependência entre a especificidades da família e da sociedade.

Na comparação com sujeitos saudáveis, os papéis que tiveram diferença foram: estudante, trabalhador, voluntário e passatempo/amador. Estes dados reforçam as principais perdas das mulheres com dor e artrite reumatoide em seus papéis ocupacionais.

Segundo Porto e Tamayo (2003), ser trabalhador traz consigo valores relativos à função social como fonte de renda e de sustento humano, bem como base de apoio social, participação social e o modo de relacionar o trabalho com outros aspectos da vida. Já o papel de voluntário, tem relação direta com o cunho pessoal, de doar esforço e tempo por necessidade individual, e ainda, uma necessidade social. O trabalho voluntário rompe com o isolamento e a solidão, buscando um espaço mais saudável (AZEVEDO, 2008). Mas, para dedicar-se ao altruísmo, é necessário tempo livre. As mulheres com AR precisam cuidar primeiramente de si, o que pode justificar a diferença com as mulheres saudáveis. O mesmo acontece com a realização de atividades de lazer e o papel ocupacional de Passatempo. Pela necessidade de cuidar de sua saúde, o foco torna-se os papéis ocupacionais socialmente esperados pela mulher e o gerenciamento de sua saúde.

Ao verificar a comparação entre a severidade de dor, foi possível verificar que não houve diferença nos papéis ocupacionais. Assim, a dor, independente de sua intensidade, prejudica a realização de alguns papéis ocupacionais.

Outros estudos deveriam ser feitos para a verificação destas modificações ao longo do tratamento, bem como, a avaliação das melhores intervenções de terapia ocupacional para a diminuição do impacto da dor nos papéis ocupacionais de mulheres com artrite reumatoide. O presente estudo tem como limitação ser um estudo transversal, a realização de estudos longitudinais poderia auxiliar na compreensão dos motivos reais da não realização de papéis ocupacionais no presente e se, os de desejos no futuro, realmente seriam alcançados. E ainda, a não homogeneidade da atividade da doença e dos números de participantes por nível de dor, que podem interferir em não encontrar diferença estatística.

Desta forma, o presente estudo identificou que as alterações nos papéis ocupacionais de mulheres com dor crônica e artrite reumatoide quando comparadas as mulheres sem dor e sem AR. Este é um importante achado, já que na literatura nacional, não há outros estudos que comparem esta população a sujeitos saudáveis. E, este achado, justifica a necessidade da intervenção de terapeutas ocupacionais junto à população de mulheres com artrite reumatoide

precocemente, pois favorece a manutenção do desempenho ocupacional e dos papéis ocupacionais, estimulando o desempenho destes mesmo após o adoecimento.

### **Conclusão**

Este estudo permitiu verificar que mulheres com dor crônica causada pela AR sofrem modificações nos padrões de desempenho dos papéis ocupacionais de estudante, trabalhador, amigo e passatempo/amador, quando comparadas as mulheres, com mesma idade e nível socioeconômico, que não referiam dor ou apresentavam o diagnóstico de AR. Estes achados possibilitam identificar a necessidade da atuação do terapeuta ocupacional, que busca ampliar o cotidiano e recuperar o desempenho ocupacional desta população. Estas modificações nos papéis ocupacionais, acontecem, independentemente, do nível de intensidade de dor relatada pelas participantes.

Todos os papéis ocupacionais foram considerados importantes para a vida ocupacional das mulheres de ambos os grupos, sendo o menos importante, de participação em organizações, relacionado a representações sociais e atividades externas ao contexto domiciliar.

### **Referências**

ANDERSSON, M.L.E.; SVENSSON, B.; BERGMAM, B. Chronic widespread pain in patients with rheumatoid arthritis and the relation between pain and disease activity measures over the first 5 years. *The Journal of Rheumatology*, Toronto, v.40, n.12, p.1977-1985, 2013.

AZEVEDO, D. Voluntariado corporativo- Motivações para o trabalho voluntário. *Revista Produção Online*, Florianópolis, Edição Especial. p. 1-14, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.14488/1676-1901.v7i4.55>. Acesso em: 8 de novembro de 2018.

BRASIL. Lei no 8.213, de 24 de julho de 1991. Dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências. Brasília, DF. *Diário Oficial da União*, 1991. Disponível em: [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/L8213cons.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8213cons.htm). Acesso em 09 de novembro de 2018.

BRASIL. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF. *Diário Oficial da União*, 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em 09 de novembro de 2018.

BODE, C.; TAAL, E. Rheumatoid Arthritis: Psychosocial Aspects. In: WRIGHT, J. D. (Ed.). *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences (Second Edition)*. ELSEVIER, 2015. p. 655-659. DOI: 10.1016/B978-0-08-097086-8.14122-4

CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J.J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 31-43, 2010.

CORDEIRO, J. R. et al. Cross-cultural reproducibility of the Brazilian Portuguese version of the Role Checklist for chronic obstructive pulmonary disease patients. *American Journal of Occupational Therapy*, Bethesda, v. 61, n. 1, p. 33-40, 2007.

DA CRUZ, D.M. C.; EMMEL, M. L. G. Papéis ocupacionais de pessoas com deficiências físicas: diferenças de gênero e ciclos de desenvolvimento. *Revista Baiana de Terapia Ocupacional*, Salvador, v. 1, n. 1, 2012.

DAHDAH, D. F.; CARVALHO, A. M. P. Papéis ocupacionais, benefícios, ônus e modos de enfrentamento de problemas: Um estudo descritivo sobre cuidadoras de idosos dependentes no contexto da família. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional*, São Carlos, v. 22, n. 3, p. 463-4, 2014.

DE CARLO, M. M. R. P.; QUEIROZ, M. E. G.; SANTOS, W. A. Terapia Ocupacional em dor e cuidados paliativos: princípios, modelos de intervenção e perspectivas. In: DE CARLO, M. M. R. P.; QUEIROZ, M. E. *Dor e cuidados paliativos: Terapia Ocupacional e interdisciplinaridade*. São Paulo: Roca, 2007. p. 126-145.

DEL DUCA G.; SILVA M.; HALLAL P.C. Incapacidade funcional para atividades básicas e instrumentais da vida diária em idosos. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v.43, n.5, p.796-805, 2009

DIAS, V.N. et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas – um estudo controlado sobre papéis ocupacionais. *Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar*, São Carlos, v.20, n.2, p. 165-171, 2012.

FONTURA, D.S.; DOLL, J.; OLIVEIRA, S.N. O Desafio de Aposentar-se no Mundo Contemporâneo. *Educação & Realidade*, Porto Alegre, v. 40, n. 1, p. 53-79, jan./mar. 2015. Disponível em: [http://www.ufrgs.br/edu\\_realidade](http://www.ufrgs.br/edu_realidade). Acesso em 09 de novembro de 2018.

FLORES, A. M. N.; COSTA Jr, A. L. Modelo biopsicossocial e formulação comportamental: compreendendo a cefaléia do tipo tensional. *Psicologia em Estudo*, Maringá, v.13, n.1, p. 143-151, 2008.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2017. Rio de Janeiro : IBGE, 2017. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101459.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2018.



LAURINDO, I.E.M. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, n.42, v.6, p.355-61, 2002.

PARREIRA, M. M. et al. Papéis ocupacionais de indivíduos em condições reumatológicas. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, São Paulo, v. 24, n. 2, p. 127-133, 2013.

PORTO, J. B.; TAMAYO, A. Escala de valores relativos ao trabalho – EVT. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, Brasília, v.19, n.2, p. 45-152, 2003.

QUILES-CESTARI, L.M.; RIBEIRO, R.P.P. Os papéis ocupacionais de mulheres com anorexia nervosa. *Revista Latino Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 20, n. 2, p1-8, 2012.

RICE, S. et al. Psychological Distress in Out-Patients Assessed for Chronic Pain Compared to Those with Rheumatoid Arthritis D. *Pain Research and Management*, v.2016, p.1-7, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7071907> Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/prm/2016/7071907/> Acesso em: 20 set. 2018.

ROBINSON, K.; KENNEDY, N.; HARMON D. Review of occupational therapy for people with chronic pain. *Australian Occupational Therapy Journal*, Melbourne, v. 58, n. 2, p. 74-81, 2011.

ROCHA-COUTINHO, M. L. Novas opções, antigos dilemas: mulher, família, carreira e relacionamento no Brasil. *Temas em Psicologia*, Ribeirão Preto, v. 12, n. 1, p. 02-17, 2004.

RODRIGUES, M.S.P.; SOBRINHO, E.H. G.; DA SILVA, R.M. A família e sua importância na formação do cidadão. *Família, Saúde e Desenvolvimento*, Curitiba, v.2, n.2, p.40-48, 2000. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/refased/article/viewFile/4934/3754>>. Acesso em: 20 set. 2018.

RYAN, S.; McGUIRE, B. Psychological predictors of pain severity, pain interference, depression, and anxiety in rheumatoid arthritis patients with chronic pain. *British Journal of Health Psychology*, London, v. 21, p. 336–350, 2016.

SALAFFI, F. et al. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: A comparison with a selected sample of healthy people. *Health and Quality of Life Outcomes*, London, v.7, n.25, p. 25-37, 2009.

SARDA JUNIOR, J. J. et al. Preditores biopsicossociais de dor, incapacidade e depressão em pacientes brasileiros com dor crônica. *Revista Dor*, São Paulo, v. 13, n.2, p. 111-118, 2012.

SILVA, T. G. P. A influência dos papéis ocupacionais na qualidade de vida de pacientes com esquizofrenia. 2011. Dissertação (Mestrado em Saúde Mental) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17148/tde-15082011-125119/es.php>>. Acesso em: 20 set. 2018.

SOKKA, T. et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis research & therapy*, London, v. 12, n. 2, p. R42, 2010.

SOUSA, C. C. M. Os papéis ocupacionais da mulher portadora de fibromialgia. Trabalho de conclusão (Graduação em Terapia Ocupacional) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

VALERO, M.C.;FARIA, M. Q. G.; LUCCA, P. S. R. Avaliação e tratamento de dor crônica no paciente idoso. *Revista Thêma et Scientia*, Porto Alegre, v. 5, n. 2, p. 129-138, 2015.

## ANEXO 10:

### **NORMAS DA REVISTA: CADERNOS BRASILEIRO DE TERAPIA OCUPACIONAL:**

#### Submissões Online

Já possui um login/senha de acesso à revista Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional?

#### **ACESSO**

Não tem login/senha?

#### **ACESSE A PÁGINA DE CADASTRO**

O cadastro no sistema e posterior acesso, por meio de login e senha, são obrigatórios para a submissão de trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

#### Diretrizes para Autores

#### **APRESENTAÇÃO DOS ORIGINAIS**

Os originais devem ser encaminhados aos *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional/Brazilian Journal of Occupational Therapy* por meio eletrônico no site: **[www.cadernosdeterapiaocupacional.ufscar.br](http://www.cadernosdeterapiaocupacional.ufscar.br)**

Adota-se o processo de revisão por pares double-blind review (anônimo para os revisores e para os autores). Os textos são submetidos on-line e, se de acordo com as normas de publicação, são encaminhados a um dos Editores de Seção para uma avaliação inicial.

Aprecia-se, nesta fase, a pertinência da submissão ao escopo da revista e, dentre outros aspectos formais considerados, destacam-se a relevância e originalidade do tema e a adequação e densidade da abordagem teórico-metodológica utilizada. Apenas textos aprovados nesta etapa serão encaminhados para as próximas etapas de avaliação de mérito. Os textos não aprovados nesta fase serão encaminhados pelos Editores de Seção ao Editor-Chefe para finalização do processo.

Se aprovado na avaliação inicial pelo Editor de Seção, este indicará dois revisores ad hoc, de acordo com a temática da pesquisa, os quais deverão emitir, no prazo de 30 dias, um parecer com a análise do texto e com a indicação de revisão, aceite ou não para publicação, segundo os critérios

de relevância do conteúdo, consistência argumentativa, coerência teórica e metodológica, adequação estrutural e contribuições para o avanço do conhecimento na área.

Os textos que entrarem em avaliação por pares, após o processo de revisão, serão encaminhados aos autores com a decisão editorial, indicando revisões requeridas e/ou decisão final de aceite e/ou recusa. No caso de revisões requeridas, os textos serão devolvidos aos autores para adequações e uma nova rodada de avaliação será solicitada aos Editores de Seção e/ou aos revisores ad hoc.

Cumprida a etapa de análise pelos revisores ad hoc e Editores de Seção, o Editor-Chefe emitirá o parecer final (no qual o anonimato dos revisores é preservado) e que será expresso da seguinte maneira:

1. Aceito para Publicação: O trabalho é aceito integralmente para publicação em um dos próximos números do periódico, segundo critério cronológico de conclusão do processo de análise.
2. Revisões Requeridas: As modificações deverão ser realizadas pelo autor, que receberá o parecer com as referidas recomendações, devolvendo o trabalho reformulado no prazo estipulado e com as alterações realizadas marcadas em cor distinta para conferência. No caso de grande número de alterações solicitadas, o artigo será reencaminhado aos Editores de Seção e/ou revisores ad hoc, após a adequação pelo autor, para nova análise, podendo vir a ser aceito ou recusado.
3. Recusado: Recusa da publicação, com a devida justificativa dada pelo Editor-Chefe, tomando como referência a análise de cada um dos revisores ad hoc, a qual é repassada aos autores, preservando-se a identidade dos revisores.

Todos os pareceres elaborados serão de conhecimento dos autores, revisores ad hoc e Editores de Seção.

Caso o autor discorde do parecer recebido, poderá solicitar revisão à Editoria da revista, que, caso avalie como cabível a revisão, encaminhará a solicitação aos mesmos revisores e Editores de Seção, ou, a depender do caso, solicitará avaliação de outro revisor ad-hoc.

## **FORMATO**

Textos em português, inglês ou espanhol, digitados em arquivo do programa Microsoft Word 2007 ou posterior, papel tamanho A4, margens de 2,5 cm, espaço 1,5, letra Times New Roman 12. Todos os parágrafos devem começar na coluna 1, sem tabulação.

Os textos submetidos deverão atender aos critérios de estruturação para a sua apresentação e estarem de acordo com as diretrizes apontadas a seguir. É sugerido aos autores que façam um *checklist* quanto à estrutura do texto antes de submetê-lo ao periódico. Os textos que não atenderem aos itens mencionados serão devolvidos aos autores para adequação anteriormente à avaliação pelos Editores de Seção. Seguem abaixo as diretrizes para elaboração da: 1) Folha de Rosto e 2) Estrutura do Texto.

## 1. Folha de rosto

Abrange as seguintes informações: título, autores, contato do autor responsável e/ou de correspondência (endereço institucional) e fonte de financiamento.

**Título:** Conciso e informativo. Em português e inglês. Quando o texto for apresentado em espanhol, o título deve ser apresentado nos três idiomas (espanhol, português e inglês).

Informar, em nota de rodapé, se o material é parte de pesquisa e/ou intervenção.

No caso de pesquisas envolvendo seres humanos, indicar se os procedimentos éticos vigentes foram cumpridos. No caso de análise de intervenções, indicar se todos os procedimentos éticos necessários foram realizados. Informar, ainda, se o texto já foi apresentado em congressos, seminários, simpósios ou similares.

**Autores:** Nome completo e endereço eletrônico do(s) autor(es). Informar maior grau acadêmico, cargo e afiliação institucional de cada autor (instituição, cidade, unidade da federação, país). O periódico aceita que sejam até cinco os autores do texto. Em casos devidamente justificados, um número maior de autores poderá ser aceito pelos Editores-Chefes.

**Contato:** Indicar autor responsável pela comunicação com a revista. Nome completo, endereço institucional (instituição, rua, CEP, cidade, unidade da federação, país), endereço eletrônico e telefone para contato.

**Fonte de Financiamento:** Os autores deverão informar se o trabalho recebeu ou não financiamento.

**Agradecimentos:** Se houver, devem vir ao final das referências.

**Contribuição dos Autores:** Os autores devem definir a contribuição efetiva de cada um no trabalho. Indicar qual a colaboração de cada autor com relação ao material enviado (i.e.: concepção do texto, organização de fontes e/ou análises, redação do texto, revisão etc.).

Os autores deverão dispor em nota de rodapé a afirmação de que a contribuição é original e inédita e que o texto não está sendo avaliado para publicação por outra revista.

## 2. Estrutura do Texto

**Resumo e Abstract:** Devem refletir os aspectos fundamentais dos trabalhos, com no mínimo 150 palavras e, no máximo, 250. Preferencialmente, adotar explicitação da estrutura do trabalho, com colocação de subtítulos (Introdução, Objetivos, Método, Resultados e Conclusão). Devem preceder o texto e estar em português e inglês.

**Palavras-chave:** De três a seis, em língua portuguesa e inglesa, apresentadas após o resumo e após o abstract, respectivamente. As palavras-chave deverão vir separadas por vírgulas. Consulte o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br>) e/ou o Sociological Abstracts.

**Tabelas:** Devem estar citadas no texto através de numeração crescente (ex.: tabela 1, tabela 2, tabela 3) e apresentar legenda numerada correspondente à sua citação. As tabelas deverão ser apresentadas em formato editável (indica-se, preferencialmente, o uso do programa Microsoft Word 2007 ou posterior para preparação e envio das tabelas em formato .doc). Tabelas devem estar também devidamente identificadas e em escala de cinza. As tabelas devem estar inseridas no texto, em formato editável, e não ao final do documento ou na forma de anexos.

**Figuras:** As figuras (diagramas, gráficos, quadros, imagens e fotografias) devem ser fornecidas em alta resolução (300 dpi), em JPG ou TIF, coloridas e em preto e branco, e devem estar perfeitamente legíveis. Toda figura deve estar citada no texto através de numeração crescente (ex.: figura 1, figura 2, figura 3) e deve apresentar legenda numerada correspondente. As figuras devem ser encaminhadas como documentação suplementar, em arquivos separados e com a respectiva legenda. Todo diagrama, gráfico, quadros, imagem e/ou fotografia deve ser nomeado(a) como figura.

Os textos podem apresentar no máximo cinco figuras e/ou tabelas.

## Citações e Referências

**Citações no texto:** Quando o nome do autor estiver incluído na sentença, deve estar grafado com as iniciais maiúsculas e com a indicação da data. Ex: Segundo Silva (2009), [...]. Se o nome do autor vir entre parênteses, esse deve estar grafado em letras maiúsculas. Quando houver mais de um autor, os nomes devem estar separados por ponto e vírgula. Ex: (SILVA; SANTOS, 2010). Se os autores estiverem incluídos no corpo do texto/sentença, os nomes deverão vir separados

pela letra "e". Ex: Segundo Amarantes e Gomes (2003); Lima, Andrade e Costa (1999). Quando existirem mais de três autores em citações dentro ou fora dos parênteses, deve-se apresentar o primeiro autor seguido da expressão "et al.". Toda a bibliografia utilizada e citada no texto deverá, obrigatoriamente, estar na lista de referências, assim como toda a lista de referências deverá estar citada no texto.

As citações diretas (transcrição textual de parte da obra do autor consultado) com menos de três linhas devem ser inseridas no corpo do texto entre aspas duplas; as citações diretas com mais de três linhas devem ser destacadas do texto com recuo de 4 cm da margem esquerda, com o tamanho da fonte um ponto menor que o da fonte utilizada no texto e sem aspas (nesses casos, é necessário especificar na citação a(s) página(s) da fonte consultada).

**Referências:** Os autores são responsáveis pela exatidão das referências citadas no texto. As referências deverão seguir as normas da ABNT NBR 6023/2002. Ao final do trabalho, as referências devem ser apresentadas e ordenadas alfabeticamente, conforme os exemplos:

- **Livro:**

CAVALCANTI, A.; GALVÃO, C. *Terapia ocupacional: fundamentação & prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

- **Capítulo de livro:**

CASTRO, E. D.; LIMA, E. M. F. A.; BRUNELLO, M. I. B. Atividades humanas e terapia ocupacional. In: DE CARLO, M. M. R. P.; BARTALOTTI, C. C. *Terapia ocupacional no Brasil: fundamentos e perspectivas*. São Paulo: Plexus, 2001. p. 41-59.

- **Artigo de periódico:**

LOPES, R. E. Terapia ocupacional em São Paulo: um percurso singular e geral. *Cadernos de Terapia Ocupacional da UFSCar*, São Carlos, v. 12, n. 2, p. 75-88, 2004.

- **Tese:**

MEDEIROS, M. H. R. *A reforma da atenção ao doente mental em Campinas: um espaço para a terapia ocupacional*. 2004. 202 f. Tese (Doutorado em Saúde Mental) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.

- **Documentos eletrônicos:**

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. *Cidades@*: São Carlos. Disponível em: <[www.ibge.gov.br](http://www.ibge.gov.br)>. Acesso em: 21 jun. 2008.

### **Registro de ensaios clínicos**

O periódico *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional* | *Brazilian Journal of Occupational Therapy* apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da *Organização Mundial da Saúde* – OMS e do *International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE, reconhecendo a importância dessas iniciativas para o registro e divulgação internacional de informação sobre estudos clínicos em acesso aberto. Sendo assim, quando se tratar de pesquisa clínica, somente serão aceitos para publicação os artigos que tenham recebido um número de identificação em um dos Registros de Ensaios Clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE, cujos endereços estão disponíveis no site do ICMJE ([http://www.icmje.org/faq\\_clinical.html](http://www.icmje.org/faq_clinical.html)). O número de identificação deverá ser registrado ao final do resumo.

### **Revisão Ortográfica**

Após a fase de apreciação, os textos aprovados serão submetidos à revisão de língua portuguesa (todo o texto) e inglesa (versão do título, das palavras-chave e do resumo), sendo que os autores deverão arcar com o custo desse trabalho, no valor de R\$220,00/texto.

Justifica-se a elaboração de revisão ortográfica para a garantia da habilidade de comunicação escrita dos textos a serem publicados e a sua leitura pelo público nacional e internacional.

### **Condições de Submissão**

Não há cobrança de taxa de submissão.

É de responsabilidade dos autores a conferência de todas as normas especificadas.

Após o processo de avaliação, em caso de aprovação do texto para publicação, os autores deverão comprometer-se com o pagamento da taxa de R\$950,00, referente aos custos parciais de editoração científica (R\$130,00), revisão de português e de inglês - especificamente título e abstract (R\$220,00) e tradução do corpo do texto para o inglês (R\$600,00). O início do processo de editoração dependerá da comprovação do pagamento dessa taxa.

O pagamento deverá ser realizado mediante depósito em conta bancária.

Dados para depósito:



FAI - Cadernos de Terapia Ocupacional - Banco do Brasil - Ag: 1888-0, C.C.: 5996-X, Código Identificador: 6335-5, CNPJ: 66.991.647/0001-30.

Enviar comprovante de depósito, juntamente com a identificação do artigo, para: [cadto@ufscar.br](mailto:cadto@ufscar.br)

Os autores são responsáveis pelo conteúdo do artigo publicado.

## Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita e não está sendo avaliada para publicação por outra revista;
2. O arquivo da submissão está formatado, apenas, pelo programa Microsoft Word 2007 ou posterior e os trabalhos enviados à revista em formato .doc editável;
3. URLs para as referências foram informadas quando possível;
4. O texto está em espaço 1,5; usa fonte Times New Roman tamanho 12; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as tabelas estão no corpo do texto e não ao final do texto ou como anexos, já as figuras estão em documentação suplementar e não corpo do texto;
5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em **Diretrizes para Autores**, na página Sobre a Revista;
6. Todas as referências seguem as instruções e modelos apresentados;
7. Não há identificação no corpo do texto que comprometa a Avaliação Cega por Pares.

## Declaração de Direito Autoral

No momento da submissão do texto, os autores devem encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse e Concordância com termos de Licença de Publicação, segundo modelos abaixo, assinada por todos os autores.

### **Declaração de Responsabilidade e Concordância com Licença de Publicação**

Título do trabalho:

Certifico que participei da concepção do trabalho para tornar pública minha responsabilidade pelo seu conteúdo, bem como que apresentei as informações pertinentes sobre as fontes de recursos recebidos para o desenvolvimento da pesquisa. Afirmo não haver quaisquer ligações ou acordos entre os autores e fontes de financiamento que caracterizem conflito de interesse real, potencial ou aparente que possa ter afetado os resultados desse trabalho.

Certifico que quando a pesquisa envolveu experimentos com seres humanos houve apreciação e aprovação de Comitê de Ética de instituição pertinente e que a divulgação de imagens foi autorizada, assumindo inteira responsabilidade pela mesma.

Certifico que o texto é original e que o trabalho, em parte ou na íntegra, ou qualquer outro material de minha autoria com conteúdo substancialmente similar, não foi enviado a outro periódico, no formato impresso ou eletrônico.

Atesto que, se solicitado, fornecerei ou cooperarei totalmente na obtenção e fornecimento de dados sobre os quais o texto está baseado, para exame dos editores.

Nome completo do(s) autor(es) e assinatura:

### **Termo de Concordância com Licença de Acesso Aberto**

Os Autores deverão enviar o Termo de Concordância com Licença de Acesso Aberto assinado (por todos), conforme o modelo abaixo:

O periódico *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional/Brazilian Journal of Occupational Therapy* é publicado conforme o modelo de Acesso Aberto e optante dos termos da licença *Creative Commons Attribution* (CC-BY), disponível em <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Nós, Autores do artigo "TÍTULO" abaixo assinados, declaramos que lemos e concordamos com os termos da licença acima.

Nome completo do(s) autor(es) e assinatura:

Nome completo

Data

Assinatura

**Política de Privacidade**

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

---

**Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupacional/Brazilian Journal of Occupational Therapy**

**ISSN: 2526-8910**

Universidade Federal de São Carlos

Rodovia Washington Luis, km 235, Caixa Postal 676, Cep 13.565.905, São Carlos - SP, Brazil

Phone: +55(16)3351-8649. E-mail: [cadto@ufscar.br](mailto:cadto@ufscar.br)

**APENDICE 4****ARTIGO 2 – ENVIADO A REVISTA: BRAZILIAN JOURNAL OF PAIN (B1 – QUALIS)****Systemic alterations in plasma biomarkers from patients with chronic pain:  
Scoping Review**

Leticia M. Vendrusculo-Fangel<sup>1,2</sup>, Renan Fangel<sup>1,3</sup>, Tiago S. Leles<sup>2</sup>, Lilian M. Moura<sup>2</sup>,  
Rita C. Marqueti<sup>1</sup>

## Filiation

- 1- Postgraduate Program in Health Sciences and Technologies of the Faculty of Ceilândia, University of Brasília, Brasília, DF, Brazil
- 2- University of Brasília, Faculty of Ceilândia, Occupational therapy.
- 3- University Center UNIEURO, Brasília, DF, Brazil

Corresponding author na Reprint author:

Leticia Meda Vendrusculo-Fangel

Address: Centro Metropolitano, conjunto A, lote 01, Brasília. Federal District. ZIP-CODE: 72220-275. Brazil. Telephone: +55(61)983549533.

E-mail: leticiamvto@gmail.com

Running head: Modifications in plasma biomarkers and chronic pain

Category: Review

This article did not get funding. Moreover, it does not present any conflicts of interest.

## Abstract

**Background:** the relationships between chronic pain and the continuous presence of nociceptors or inflammatory markers in the plasma of patients with chronic pain is not yet understood. **Objective:** To analyze the scientific evidence on the changes in plasma levels of interleukins, nitric oxide, MMPs, bradykinins and cortisol in patients with chronic pain. **Databases and Data Treatment:** Studies were identified by searching the following electronic databases: PubMed/MEDLINE, Scopus, LILACS and Web of Science, indicated in the period from June of 2016 to December of 2016. Selected articles were presented in a flow chart based on their identification, selection, eligibility and inclusion through the inclusion and exclusion factors. Articles included in the study were ENDluated through content analysis and scientific evidence, seeking to identify the biomarkers present in patients with chronic pain. **Results:** In this review, 13 articles were found to address these questions. The largest number of articles were identified with cytokine analysis, followed by cortisol, one article on nitric oxide and none for the other biomarker. **Conclusions:** conclude that there are changes in inflammatory and anti-inflammatory cytokine plasma levels of patients with chronic pain, and that cortisol is related to anxiety and depression symptoms. However, it is not possible to verify the changes in plasma levels of nitric oxide, bradykinin and MMP due to the absence of scientific evidence.

**Key-word:** Pains, Chronic, Biomarkers, Plasma, Enzymology

## Introduction:

Chronic pain is generally defined as persistent pain lasting longer than 3 months, however, other definitions favor the inclusion of psychosocial factors and the severity of pain in the diagnosis of chronic pain. The severity is graded based on its intensity, suffering and impacts related to pain and functional impairment (Treede et al., 2015).

Due to these characteristics, it is considered a complex and multi-factorial affliction, which makes it difficult to evaluate and justify the need for several techniques, such as questionnaires, numerical scales and non-verbal indices, as well as biochemical and biomechanical parameters (Ferreira et al., 2002; De Peuter, Van Diest, Vansteenwegen, 2011). That although provide for adequate investigation of the disease, make it difficult for use at a large scale. Therefore, it is necessary to understand the biological and psychosocial parameters to facilitate the diagnosis of the patient with chronic pain.

Due to the complex features of chronic pain, it remains a major challenge for clinical management and assessment as it is often only examined with one-dimensional scales that do not reflect the diversity of factors that encompass the care and the experience of chronic pain. An aspect that could facilitate the control and treatment of chronic pain could be the use of blood biomarkers. However, the relationships between chronic pain and the continuous presence of nociceptors or inflammatory markers in the plasma of patients with chronic pain is not yet understood. In addition, there is lack of clinical diagnostic requirements regarding the use of physiological and biochemical biomarkers (Burska et al. Al, 2014).

Biomarkers are biochemical molecules that aid in the diagnosis and in the accompaniment of diseases. In pain, relationship between proinflammatory biomarkers and pain had been examined in patients with painful inflammation such as fundamental pathological feature of the disease process (DeVon et al, 2014). In these cases, high stress levels may promise the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, interfering with cortisol secretion, and alter cytokine expression and tumor necrosis factor (Kraychete et al, 2006; Kraychete et al, 2009).

Inflammatory cytokines, as well as nitric oxide (NO) play a key role in the pathogenesis of persistent and exacerbated pain states (KOCH et al, 2007). There are publications that present the relation of this biomarkers with oncologic pain and

neuropathic pain (Marchi et al, 2009). However, the relationships between biomarkers and chronic musculoskeletal pain are not discussed until now.

Therefore, this systematic review was undertaken to evaluate the scientific evidence on the changes in plasma levels of interleukins, nitric oxide, Matrix metalloproteinases (MMPs), bradykinins and cortisol in patients with chronic pain.

## **Literature Search Methods**

### **Study Appraisal and Synthesis Methods**

Studies were identified by searching the following electronic databases: PubMed/MEDLINE (via National Library of Medicine) (1990 – present), Scopus (1990 – 2013), ScienceDirect (1990 – present) and Web of Science (1990 – present), indicated in the period from September 2016 to December 2016. The research question was: *"Do patients with chronic pain have changes in the plasma levels of cytokines, nitric oxide, bradykinin, MMPs and cortisol?"* For this systematic review, we considered the recommendations from the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Moher et al, 2009)

### **Definition of terms**

For that, we selected articles published in the last 10 years, published in English, Portuguese and Spanish. Keywords were selected by *Mesh Terms* in order to identify the correct nomenclatures. They were: "chronic pain" with the AND search operator "Nitric Oxide" "Hydrocortisone" "Cytokines" "Bradykinin" "Matrix Metalloproteinases", with the OR operator between them. In order to restrict the search for the type of analysis, the word plasma was used as the free term with the AND search operator. After this initial selection, the titles and abstracts were read and evaluated based on our inclusion and exclusion criteria for relevance. Two reviewers independently reviewed the full texts of all potentially relevant articles, and the eligibility of each was discussed and resolved. If there had been disagreements between two evaluators, a third evaluator was consulted.

### **Inclusion and exclusion criteria**

Studies included in this systematic review: articles describing the plasma levels of biomarkers in patients with chronic musculoskeletal pain; observational and

experimental studies that presented plasma levels of biomarkers in this population prior to treatment and only full text article citations with no restrictions on language. In addition, the following exclusion criteria were used: articles that presented dosages of biomarkers in animals; studies that showed biomarker dosages that were collected in other sample types that are not human plasma. Furthermore, meeting abstracts, unpublished data, review articles and duplicate articles were excluded of the current study.

### **Data selection and analysis**

Selected articles in a flow chart based on their identification, selection, eligibility and inclusion through the inclusion and exclusion factors were presented. Articles included in the study were evaluated through content analysis and scientific evidence, seeking to identify the biomarkers present in patients with chronic pain.

Two of our authors, independently evaluated the scientific evidence levels and quality assessment of all eligible papers using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system published by the Brazilian Ministry of Health (2014). The GRADE classifies scientific evidence into four levels, presented in Table 1.



## RESULTS

This systematic review was performed in order to understand changes in biomarkers plasma levels in patients with chronic pain. The initial search resulted in 193 articles fully assessed in this review, 94 articles were from Pubmed, 40 from the Web of Science, 58 from SCOPUS and 1 from LILACS. Of these, 62 were duplicates. The remaining 131 articles were evaluated by their abstracts, verifying whether they corresponded to the inclusion criteria. After this stage, 47 articles were included for the complete evaluation of the study. At this stage, 34 articles were excluded, because (although not observed in the summary reading) they did not match the inclusion criteria of this study, since they did not present biomarker plasma evaluations or these analyses were performed only after some type of treatment. Figure 1 shows these data. Distribution of the studies into the levels of scientific evidence according to GRADE classification can be observed in Table 2. Overall, these studies are well-designed, comparative, observational studies and these are classified with HIGH and MODERATE levels of evidence. These studies identified biomarkers modifications in patients with chronic pain compared to healthy controls.

Regarding the causes of chronic pain, it is possible to observe that four articles referred to patients with fibromyalgia, three articles were related to chronic pelvic pain, one article reported chronic pain caused by sports, one article referred to burning mouth syndrome and one article mentioned temporomandibular pain. Other articles indicated participants with chronic pain without specifying the cause.

Selected articles were published between 2007 and 2016. There were two articles published in each of the following years: 2007, 2012, 2014, 2015 and 2016 with only one article published each year in 2008, 2009 and 2013.

Regarding biomarkers analyses (Table 2). It is possible to observe that with a total of thirteen articles, nine studies presented cytokine analyses, one study showed nitric oxide analyses and four articles described cortisol analyses, all in plasma samples. Among the most common cytokines were interleukins 6, 2 and 10 (IL-6, IL-2, IL-10), tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interferon gamma (INF- $\gamma$ ).

In summary, six articles identified an increase in interleukins correlated to chronic pain. The biomarker with the greatest number of alterations was IL-6 with three

articles reporting increases in patients. One study reported decreased levels of IL-6, IL-4, IL-1, IL-2, IL-8, and TNF- $\alpha$ , was also indicated to increase in serum levels in the chronic pain group. Anti-inflammatory cytokines, IL-4, IL-5, and IL-13 are reported to have decreased in these studies.

Finally, one study reported a direct correlation between increased NO plasma concentration and disease severity. Moreover, in relation to cortisol, it was observed that despite being related to depression and other emotional aspects, such as the response to stress, there is no difference in plasma concentrations between the patient and control group.

In this systematic review, no study was found evaluated plasma bradykinin and MMPs in patients with chronic musculoskeletal pain.

## **Discussion**

The present systematic review sought to understand the changes in plasma levels of biomarkers cytokines, nitric oxide, bradykinin, MMPs and cortisol presented in patients with chronic pain. In this review, thirteen articles were found to address these questions. A greater number of articles with cytokines were identified, followed by cortisol, only one article regarding NO and none for the other biomarkers.

Among the articles which included cytokines, it was possible to observe that cytokines were the most evaluated biomarker, mainly IL6, IL2 and IL10. However, the one that had the strongest relationship to chronic pain was IL6 (Kraychete et al, 2006). Interleukin-6 is related to both the innate and adaptive immune response. It arises in response to microorganisms, but also to stimulation by other cytokines such as IL1 and TNF- $\alpha$ . It is also considered the main myosin produced by active skeletal muscles and has an acute pro-inflammatory effect, but its presence stimulates the increase of other interleukins, such as IL-10, which presents a chronic anti-inflammatory effect (Oliveira et al. 2011). In studies by Koch et al. (2007) and Malhotra et al. (2012), a direct relationship was found between the concentration of pro-inflammatory interleukins, mainly IL-6, and the severity of chronic pain. Pro-inflammatory cytokine concentrations in this systematic review were related to the presence of chronic pain, as six articles have shown that these cytokine concentrations were higher in patients with chronic pain than in healthy controls (Behrn et al., 2012). These studies presented different chronic pain charts, so this finding may be related to chronic musculoskeletal pain of different origins. Another relationship found in the cytokine and chronic pain

ratio was the decrease of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic pain when compared to controls (Behrn et al., 2012; Malhotra et al., 2012; Sturgill, Mcgee & Menzies et al., 2014; Ciszek et al., 2015). This information may facilitate the modification of pain perception, since IL-10, for example, plays an important role as a pain perception blocker (Zang & An, 2007).

Concerning NO, only one article was found to evaluate plasma dosage. A study by Koch et al. (2007) showed that serum NO levels increase in patients with chronic pain at all severity levels when compared to healthy controls. However, although these authors also find modifications in the dosages of cytokines, there are no references as to the correlation between these variables. It is known that NO plays an important role in the synthesis of cytokines and inhibitory factors involved in inflammation (Okazagi et al., 2005).

Regarding plasma cortisol levels, five studies with this type of analysis were found. Among them, only Vaisberg, et al. (2007) evaluated plasma cortisol and cytokine levels for chronic pain in athletes, but it did not show a relationship between the two biomarkers. In Vaisberg, et al (2007), no significant changes were found between the groups with chronic pain or chronic pain in serum cortisol levels. Additionally, no studies showed a relationship between cytokines and cortisol. Cytokines can aid in the activation of the neuroendocrine axis, increasing the cortisol secretion, and a modification in this system, due to the cytokines, increase could explain a chronic release and increase in plasma cortisol (Kraychete et al., 2009). Among the five articles that measured plasma cortisol, three presented significant changes. Wingenfeld et al. (2008) showed higher concentrations of plasma cortisol in the fibromyalgia group than in the other groups, which is related to a difficulty in responding to stress. Koike, et al. (2014) reported a direct relationship between depressive symptoms and serum cortisol rates. Nenke, et al. (2015) showed that patients on opioids treatment had reduced cortisol rates. In this view, it seems that patients experiencing chronic pain with emotional changes may present changes in plasma cortisol levels.

Taken together our findings provide evidence that chronic musculoskeletal pain can increase pro-inflammatory cytokines, mainly IL-6 and NO in serum, as well as decrease IL-10. Cortisol seems to be related to the presence of anxiety and depression symptoms, which may make it difficult for these patients to cope in the face of chronic pain (Borsook, Becerra, Hargreaves, 2011a). Another important aspect is

the type of chronic pain evaluated. The most cited were not fibromyalgia and chronic pelvic pain, but unspecified chronic pain. This aspect identifies there are many possible factors that develop chronic pain, which after being established becomes a health problem itself, with its own particularities (Borsook, Becerra, Hargreaves, 2011b).

No study was found in the literature to have measured plasma MMPs or bradykinin content in patients with chronic musculoskeletal pain. This may be related to the fact that MMPs and bradykinins influence the local inflammatory process when patients present tissue injury, but this not always happens in patients with chronic pain (Rio et al, 2014). However, it would be important to understand the systemic impact of the presence of these biomarkers and their impact on chronic pain processes when acute tissue injury ceases.

In this systematic review, it was found that most of the articles deal with a cross-sectional observational study, which is justified by the guiding question used, since this study sought to identify the modifications in the biomarkers in patients with chronic pain. However, despite being observational studies, they presented a high level of evidence, which makes it possible to use them as scientific evidence for these biomarkers modifications.

Because of the guiding question, this study did not include randomized clinical trials that could better explain the relationships between these biomarkers as well as factors that aggravate or ameliorate clinical symptoms and possibly modify biomarker dosages. Further studies are required to understand the relationship between biomarkers and other problems associated with chronic pain, such as psycho-social aspects.

## **Conclusion**

This systematic review can conclude that there are changes in inflammatory and anti-inflammatory cytokine plasma levels of patients with chronic pain, and that cortisol is related to anxiety and depression symptoms. Regarding NO, bradykinin and MMPs, it was not possible to establish this relationship due to the absence of studies.

**Acknowledgements**

The authors are grateful to Dr. Gerson Cipriano Júnior for his help with the research design. We would also like to thank FAPDF (grant number: 193.001.614/2016), for providing financial support so the results of this review, new researches on the analysis of plasma biomarkers in patients with chronic musculoskeletal pain. This work was part of the doctoral research performed by MS. Leticia Meda Vendrusculo-Fangel in the “Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde – PPGCTS, FCE, UnB”.

## Reference

- Anderson, R. U., Sawyer, T., Wise, D., Morey, A., Nathanson, B. H. (2009). Painful myofascial trigger points and pain sites in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol*, 182(6), 2753-2758.
- Bäckryd, E., Ghafouri, B., Larsson, B., & Gerdle, B. (2016). Plasma pro-inflammatory markers in chronic neuropathic pain: a multivariate, comparative, cross-sectional pilot study. *Scandinavian Journal of Pain*, 10, 1-5.
- Behm, F. G., Gavin, I. M., Karpenko, O., Lindgren, V., Gaitonde, S., Gashkoff, P. A., & Gillis, B. S. (2012). Unique immunologic patterns in fibromyalgia. *BMC clinical pathology*, 12(1), 25.
- Borsook, D., Becerra, L., Hargreaves, R. (2011a) Biomarkers for Chronic Pain and Analgesia. Part 1: The Need, Reality, Challenges, and Solutions. Discov Med 11 (58): 197-207.
- Borsook, D., Becerra, L., Hargreaves, R. (2011b) Biomarkers for Chronic Pain and Analgesia. Part 2: How, Where, and What to Look for Using Functional Imaging . Discov Med 11 (58): 209-219.
- Burska, A., Boissinot, M., & Ponchel, F. (2014). Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*, 2014
- Ciszek, B. P., Khan, A. A., Dang, H., Slade, G. D., Smith, S., Bair, E., ... & Nackley, A. G. (2015). MicroRNA expression profiles differentiate chronic pain condition subtypes. *Translational Research*, 166(6), 706-720.
- De Peuter, S., Van Diest, I., Vansteenwegen, D. (2011). Understanding fear of pain in chronic pain: Interoceptive fear conditioning as a novel approach. *Eur J Pain* 15,889–894.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de gradação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 72 p. : il.
- DeVon, H.A., Piano, M.R., Rosenfeld, A.G., Hoppensteadt, D.A.(2014). The Association of Pain With Protein Inflammatory Biomarkers A Review of the Literature *Nursing Res.* 63(1), 51–62
- Ferreira, E.A.G., Marques, A.P., Matsutani, L.A., ... & Mendonça LLF. (2002) Evaluation of pain and stress in patients with fibromyalgia [Avaliação da dor e estresse em pacientes com fibromialgia]. *Rev Bras Reumatol.* 42 (2):104-110.
- Koch, A., Zacharowski, K., Boehm, O., ... & Freyhagen, R. (2007). Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients. *Inflamm Res.* Jan;56(1):32-7.
- Koike, K., Shinozaki, T., Hara, K., Noma, N., Okada-Ogawa, A., Asano, M., ... & Imamura, Y. (2014). Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. *The Clinical journal of pain*, 30(2), 168-173.
- Krzychete, D.C., Calasans, M.T.A., Valente, C.M.L.(2006) Pro-Inflammatory cytokines and Pain [Citocinas pró-inflamatórias e dor]. *Rev Bras Reumatol.* 46(3): 199-206

- Kraychete, D.C., Sakata, R.K., Issy, A.M., Bacellar, O.,... & Carvalho, E.M. (2009) Pro-Inflammatory cytokines in patients with neuropathic pain treated with Tramadol [Citocinas pró-inflamatórias em pacientes com dor neuropática submetidos a tratamento com Tramadol] . *Rev. Bras. Anesthesiol.* 59(3 ): 297-303.
- Lundh, D., Hedelin, H., Jonsson, K., Gifford, M., & Larsson, D. (2013). Assessing chronic pelvic pain syndrome patients: Blood plasma factors and cortisol saliva. *Scandinavian journal of urology*, 47(6), 521-528.
- Malhotra, D., Saxena, A. K., Dar, S. A., Kumar, V., Nasare, N., Tripathi, A. K., & Banerjee, B. D. (2012). Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 20(3), 164-169.
- Marchi, A., Vellucci, R., Mameli, S., ...&Finco, G. (2009). Pain Biomarkers Clin Drug Invest 29 Suppl. 1: 41-46.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.
- Nenke, M. A., Haylock, C. L., Rankin, W., Inder, W. J., Gagliardi, L., Eldridge, C., ... & Torpy, D. J. (2015). Low-dose hydrocortisone replacement improves wellbeing and pain tolerance in chronic pain patients with opioid-induced hypocortisolemic responses. A pilot randomized, placebo-controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 56, 157-167.
- Okazaki, Y., Sawada, T., Nagatani, K. ...& Muto, S. (2005) Effect of nuclear factor-kappaB inhibition on rheumatoid fibroblast-like synoviocytes and collagen induced arthritis. *J Rheumatol* 32(8),1440–1447.
- Oliveira, C. M. B., Sakata, R. K., Issy, A. M. ,...& Salomão, R. (2011) Cytokines and Pain [Citocinas e dor] . *Rev. Bras. Anesthesiol.* 61(2), 260-265.
- Park, J. W., & Chung, J. W. (2016). Inflammatory Cytokines and Sleep Disturbance in Patients with Temporomandibular Disorders. *Journal of Oral & Facial Pain & Headache*, 30(1).
- Rio, E., Moseley, L., Purdam, C., Samiric, T., Kidgell, D., Pearce, A. J., ... & Cook, J. (2014). The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological?. *Sports med*, 44(1), 9-23.
- STURGILL, Jamie; MCGEE, Elizabeth; MENZIES, Victoria. Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *Journal of immunology research*, v. 2014, 2014.
- Tanasescu, R., Cottam, W. J., Condon, L., Tench, C. R., ...& Auer, D. P. (2016). Functional reorganisation in chronic pain and neural correlates of pain sensitisation: a coordinate based meta-analysis of 266 cutaneous pain fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 120-133.
- Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., ... & Giamberardino, M. A. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003.
- Vaisberg, M., de Mello, M. T., Seelaender, M. C. L., dos Santos, R. V. T., & Rosa, L. F. B. P. C. (2007). Reduced maximal oxygen consumption and overproduction of proinflammatory cytokines in athletes. *Neuroimmunomodulation*, 14(6), 304-309.
- Wingenfeld, K., Heim, C., Schmidt, I., Wagner, D., Meinlschmidt, G., & Hellhammer, D. H. (2008). HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosomatic medicine*, 70(1), 65-72.

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27.



**ANEXO 11**

**NORMAS DA REVISTA: BRAZILIAN JOURNAL OF PAIN**

**A Revista Dor Pesquisa Clínica e Terapêutica (Revista DOR, versão impressa: ISSN 1806-0013; versão eletrônica: ISSN 2317-6393)** é a revista médica multidisciplinar da Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor (SBED). Trata-se de uma revista que enfoca o estudo da dor nos contextos da clínica e da pesquisa, reunindo cientistas, médicos, dentistas, veterinários, epidemiologistas, psicólogos, fisioterapeutas e outros profissionais de saúde com o objetivo de publicar suas pesquisas básicas ou aplicadas nessa área do conhecimento. Os artigos são de inteira responsabilidade dos autores e a periodicidade é trimestral. Todos os trabalhos submetidos são revisados e a revista segue os Requerimentos Uniformes para Manuscritos submetidos a revistas biomédicas (*URM – Uniform Requirements of Manuscripts submitted to Biomedical Journals - The International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE*).

Os artigos recebidos são enviados para 2-4 revisores, que são solicitados a devolver a avaliação em 20 dias. Após o recebimento dos pareceres os autores têm 15 dias de prazo para responderem às sugestões realizadas pela revisão. Artigos sem resposta no prazo de seis meses deverão ser resubmetidos.

Serão realizadas tantas revisões quanto necessárias, sendo que a decisão final de aprovação caberá ao editor. Aos autores são solicitadas as garantias que nenhum material infrinja direito autoral existente ou direito de uma terceira parte. A Revista Dor segue o Estatuto Político Editorial (*Editorial Policy Statements*) do Conselho de Editores Científicos (*CSE - Council of Science Editors*). Informações complementares sobre os aspectos éticos e de má conduta podem ser consultados pelo *website* (<http://www.dor.org.br/revista-dor>) e pelo sistema de submissão *online*. A revista não cobra dos autores taxas referentes à submissão do artigo.

## Processo Editorial

### INFORMAÇÕES GERAIS

Os artigos deverão ser enviados através de submissão *online*: <http://www.sgponline.com.br/dor/sgp/>, inclusive o documento de Cessão de Direitos Autorais, devidamente assinado pelo(s) autor(es). Deve ser encaminhada Carta de Submissão juntamente com os arquivos do manuscrito, que conste as informações referentes à originalidade, conflitos de interesses, financiamento, bem como que o artigo não está em avaliação por outra revista nem foi publicado anteriormente. Também deve constar nesta carta a informação de que o artigo, se aceito, será de direito de publicação exclusiva na Revista Dor, e se respeita os aspectos éticos, no caso de estudos envolvendo animais ou humanos. Os artigos poderão ser enviados em português ou em inglês, porém a publicação impressa será na língua original de envio e a publicação eletrônica em português e inglês. Os autores têm a responsabilidade de declarar conflitos de interesses no próprio

manuscrito, bem como agradecer o apoio financeiro quando for o caso.

**Correção Final e Aprovação para Publicação:** Quando aceitos, os artigos serão encaminhados para o processamento editorial que deverá ocorrer em um prazo de 5 dias, e após, submetidos ao autor correspondente no formato PDF para que faça a aprovação final antes do encaminhamento para publicação e impressão. O autor terá até três dias para aprovar o PDF final.

## FORMAS DE APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os manuscritos encaminhados devem ser acompanhados por uma Carta de Submissão que contenha as seguintes informações: originalidade, conflitos de interesses, financiamento, que o artigo não está em processo de avaliação por outra revista bem como não foi publicado anteriormente.

Também deve constar nesta carta a informação de que o artigo, se aceito, será de direito de publicação exclusiva na Revista Dor, e se respeita os aspectos éticos, no caso de estudos envolvendo animais ou humanos.

O manuscrito deve conter os seguintes itens:

### PÁGINA INICIAL

**Título:** O título do artigo deve ser curto, claro e conciso para facilitar sua classificação. Quando necessário, pode ser usado um subtítulo. Deve ser enviado em português e inglês.

**Autor(es):** O(s) nome(s) completo(s) do(s) autor(es) e afiliações (**na ordem hierárquica: Universidade, Faculdade, Hospital ou Departamento, mini-currículos** não são aceitos).  
**Autor de correspondência:** Nome, endereço convencional, CEP, cidade, estado, país e endereço eletrônico.

**Fontes de financiamento** (quando houver).

**1. Resumo estruturado**, com no máximo 250 palavras. Para artigos de Pesquisa e Ensaio Clínico incluir: **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, MÉTODOS, RESULTADOS e CONCLUSÃO**. Para os relatos de casos incluir **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, RELATO DO CASO e CONCLUSÃO**. Para artigos de revisão incluir: **JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS, CONTEÚDO e CONCLUSÃO**. Incluir até seis descritores. Recomenda-se a utilização do DeCS – Descritores em Ciência da Saúde da Bireme, disponível em <http://decs.bvs.br/>.

**2. Abstract:** A versão do resumo para o inglês deve ser encaminhada junto ao artigo. Incluir até seis *keywords*.

**3. Corpo do Texto:** Organizar o texto de acordo com os tipos de artigo descritos a seguir. Em artigos originais com humanos ou animais devem-se informar aspectos éticos além do nº do processo e

o ano da aprovação pelo Comitê ou Comissão de Ética da Instituição. Agradecimentos a outros colaboradores poderão ser citados no final, antes das referências.

## **TIPOS DE ARTIGOS**

A submissão de artigo de pesquisa experimental ou clínica, em humanos ou animais, implica que os autores obtiveram aprovação do Comitê de Ética apropriado, e estão em concordância com a Declaração de Helsinque.

Uma declaração deste efeito precisa estar incluída no capítulo "**MÉTODOS**".

Para todos os artigos que incluem informação sobre pacientes ou fotografias clínicas, deve-se obter consentimento escrito e assinado de cada paciente ou familiar, a ser encaminhado para a revista no processo de submissão.

Nomes genéricos dos fármacos devem ser usados. Quando nomes comerciais são usados na pesquisa, estes nomes devem ser incluídos entre parênteses no capítulo "**MÉTODOS**".

## **ARTIGOS ORIGINAIS**

**1. Introdução** – esta sessão deve ser descrever sucintamente o escopo e o conhecimento prévio baseado em evidência para o delineamento da pesquisa, tendo como base referências bibliográficas relacionadas ao tema. Deve incluir ao final o objetivo da pesquisa de forma clara. Incluir até seis autores.

**Métodos** – deve incluir o desenho do estudo, processos de seleção de amostra, aspectos éticos, critérios de exclusão e de inclusão, descrição clara das intervenções e dos métodos utilizados, além das análises dos dados bem como poder da amostra e testes estatísticos aplicados.

**Resultados** – devem ser descritos de forma objetiva, elucidados por figuras e tabelas quando necessário. Incluir análises realizadas e seus resultados.

**Discussão** – esta seção deve discutir os resultados encontrados na pesquisa à luz do conhecimento prévio publicado em fontes científicas, devidamente citadas. Pode ser dividido em subcapítulos. Incluir as limitações do estudo, e finalizar com a conclusão do trabalho. Incluir sempre que possível, as implicações clínicas do estudo e informações sobre a importância e a relevância.

**Agradecimentos** – agradecimentos a colaboradores entre outros poderão ser citados nesta seção, antes das referências.

**Referências** – devem estar formatadas segundo as normas de Vancouver ([http:// www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

**Figuras e Tabelas** - devem ser enviadas juntas com o texto principal do artigo, em um formato que permita edição (figuras em Excel e tabelas em Word).

### **RELATOS DE CASO**

**2.** Relatos de caso que apresentem relevância e originalidade são convidados a serem submetidos à Revista Dor. Devem respeitar um limite de 1800 palavras. Os achados devem ser claramente apresentados e discutidos à luz da literatura científica, citando as referências. Incluir até três autores. A estruturação do corpo do texto deve conter: **INTRODUÇÃO, RELATO DO CASO, DISCUSSÃO**, Agradecimentos e Referências. Figuras e tabelas que ilustrem o texto podem ser incluídas.

### **3. ARTIGOS DE REVISÃO**

Revisões da literatura sobre assuntos relevantes em dor, com análise crítica da literatura e realizada de forma sistemática, são bem-vindas. Incluir até três autores. Devem conter não mais que 3000 palavras, e serem estruturadas da seguinte forma: **INTRODUÇÃO, CONTEÚDO, CONCLUSÃO, REFERÊNCIAS.**

### **4. CARTAS**

Podem ser enviadas cartas ou comentários a qualquer artigo publicado na revista, com no máximo 400 palavras e até cinco referências.

### **REFERÊNCIAS**

A Revista Dor adota as "Normas de Vancouver" (<http://www.icmje.org>) como estilo para formatação das referências. Estas devem ser apresentadas no texto na ordem sequencial numérica, sobrescritas. Não deverão ser citados trabalhos não publicados e preferencialmente evitar a citação de resumos apresentados em eventos científicos. Referências mais antigas do que cinco anos deverão ser citadas caso sejam fundamentais para o artigo. Artigos já aceitos para publicação poderão ser citados com a informação de que estão em processo de publicação. Deverão ser citados **até seis autores** e, se houver mais, incluir após os nomes, et al. O título do periódico deverá ter seu nome abreviado.

### **EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS:**

#### **Artigos de revistas:**

- 1 autor - Wall PD. The prevention of postoperative pain. Pain. 1988;33(1):289-90.
- 2 autores - Dahl JB, Kehlet H. The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth. 1993;70(1):434-9.
- Mais de 6 autores - Barreto RF, Gomes CZ, Silva RM, Signorelli AA, Oliveira LF, Cavellani CL, et al. Pain and epidemiologic evaluation of patients seen by the first aid unit of a teaching hospital. Rev Dor. 2012;13(3):213-9.

#### **Artigo com errata publicada:**

Sousa AM, Cutait MM, Ashmawi HA. Avaliação da adição do tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos Avaliação da adição do

tramadol sobre o tempo de regressão do bloqueio motor induzido pela lidocaína. Estudo experimental em ratos. *Rev Dor*. 2013;14(2):130-3. Errata em: *Rev Dor*. 2013;14(3):234.

**Artigo de suplemento:**

Walker LK. Use of extracorporeal membrane oxygenation for preoperative stabilization of congenital diaphragmatic hernia. *Crit Care Med*. 1993;2(2Suppl1):S379-80.

**Livros: (quando estritamente necessários)**

Doyle AC, editor. *Biological mysteries solved*, 2nd ed. London: Science Press; 1991. 477-80p.

**Capítulo de livro:**

Lachmann B, van Daal GJ. Adult respiratory distress syndrome: animal models. In: Robertson B, van Golde LMG, editores. *Pulmonary surfactant*. Amsterdam, 2nd ed. Batenburg: Elsevier; 1992. 635-63p.

**Teses e dissertações: não são aceitas.**

**ILUSTRAÇÕES E TABELAS**

Todas as ilustrações (incluindo figuras, tabelas e fotografias) devem ser obrigatoriamente citadas no texto, em lugar preferencial de sua entrada. Enumerá-las em algarismos arábicos. Todas deverão conter título e legenda. Utilizar fotos e figuras em branco e preto, e restringi-las a um máximo de três. Um mesmo resultado não deve ser expresso por mais de uma ilustração.

Sinais gráficos utilizados nas tabelas, figuras ou siglas devem ter sua correlação mencionada no rodapé. Figuras e tabelas devem ser enviadas em formato que permita edição, segundo recomendação a seguir:

**Formato Digital**

A carta de submissão, o manuscrito, e tabelas deverão ser encaminhadas no formato DOC (padrão Windows Word); figuras em barras ou linhas deverão ser encaminhadas em Excel (extensão XLS). Fotos deverão ser digitalizadas com resolução mínima de 300 DPI, em formato JPEG. O nome do arquivo deve expressar o tipo e a numeração da ilustração (Figura 1, Tabela 2, por exemplo). Cópias ou reproduções de outras publicações serão permitidas apenas mediante a anexação de autorização expressa da Editora ou do Autor do artigo de origem.

**Ética:**

Ao relatar experimentos com seres humanos, indique se os procedimentos seguidos estavam de acordo com os padrões éticos do Comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a Declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 1983. Deve-se citar o número de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

**Registro de Ensaio Clínico:**

A Revista Dor respeita as políticas da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (*ICMJE*)

*International Committee of Medical Journal Editors*) para registro de estudos clínicos, reconhecendo a importância dessas iniciativas para a disseminação internacional de informações sobre pesquisas clínicas com acesso aberto. Assim, a partir de 2012, terão preferência para publicação os artigos ou estudos registrados previamente em uma Plataforma de Registros de Estudos Clínicos que atenda aos requisitos da Organização Mundial de Saúde e da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. A lista de Plataforma de Registros de Estudos Clínicos se encontra no site <http://www.who.int/ictcp/en>, da *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP).

Entre elas está o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), que é uma plataforma virtual de acesso livre para registro de estudos experimentais e não experimentais realizados em seres humanos, em andamento ou finalizados, por pesquisadores brasileiros e estrangeiros, que pode ser acessada no site <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo.

#### **Uso de Abreviações:**

O título, o resumo e abstract não devem conter abreviações. Quando expressões são extensas no texto, a partir da INTRODUÇÃO não precisam ser repetidas. Após a sua primeira menção no texto, precedida da sigla entre parêntesis, recomenda-se que suas iniciais maiúsculas as substituam.

**ANEXO 12**

**APROVAÇÃO CEP**