



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Relação entre o nível de hemoglobina e a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide



Ganna Smyrnova

Departamento de Medicina Interna, Universidade Médica Nacional M. Gorky Donetsk, Donetsk, Ucrânia

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 12 de novembro de 2013

Aceito em 8 de junho de 2014

On-line em 28 de setembro de 2014

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Anemia

Atividade da doença

R E S U M O

Objetivos: Este estudo tem como objetivo investigar a relação entre o nível de hemoglobina e a atividade da doença em pacientes com artrite reumatoide (AR).

Pacientes e métodos: Avaliou-se a possível relação existente entre o nível de hemoglobina, a contagem de 66/68 articulações, o Escore de Atividade da Doença – 28 articulações (DAS28), o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ), a escala visual analógica (EVA), o Escore de Sharp modificado (MSS) e a duração da doença de 89 pacientes com AR. Os critérios para anemia da Organização Mundial de Saúde (OMS) consideram um limite de hemoglobina < 120 g/L para as mulheres e < 130 g/L para os homens. Pacientes grávidas ou amamentando, pacientes com história de outra artrite inflamatória ou não inflamatória, neoplasias, doenças crônicas infecciosas e inflamatórias e outras doenças descompensadas foram excluídas do estudo.

Resultados: A anemia foi observada em 64% dos pacientes (1° grupo); o outro grupo (2° grupo) apresentou níveis normais de hemoglobina. Houve uma correlação negativa estatisticamente significativa entre o nível de hemoglobina e a contagem de articulações inchadas e sensíveis, DAS28, HAQ, EVA, MSS e duração da doença ($p < 0,001$). O DAS28, escore HAQ, EVA, MSS, contagem de articulações inchadas e sensíveis e duração da doença foram significativamente maiores ($p < 0,001$) no primeiro grupo em comparação com o segundo.

Conclusão: Determinou-se que o baixo nível de hemoglobina está significativamente correlacionado com a deficiência e incapacidade, atividade da doença, lesão articular, dor e duração da doença em pacientes com AR. Acredita-se que, mantendo a atividade da doença sob controle, evitando danos articulares será possível diminuir ou, possivelmente, até mesmo eliminar a incapacidade em pacientes com AR.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

The relationship between hemoglobin level and disease activity in patients with rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Objectives: This study aims to investigate the relationship of hemoglobin level with disease activity in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Patients and methods: The hemoglobin level, the 66/68 joint count, the Disease Activity Score 28 joints (DAS28), the Health Assessment Questionnaire (HAQ), the Visual Analog Scales

Keywords:

Rheumatoid arthritis

Anemia

Disease activity

E-mail: a.smyrnova@mail.ru

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.06.002>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

(VAS), the Modified Sharp Score (MSS), and the disease duration in 89 patients with RA were used to analyze the possible relationship. The World Health Organization (WHO) criteria for anemia uses a hemoglobin threshold of < 120 g/L for women and < 130 g/L for men. Pregnant or breastfeeding patients, patients with a history of other inflammatory or no inflammatory arthritis, malignancies, chronic infectious and inflammatory diseases and other diseases in the stage of decompensation were excluded from the study.

Results: Anemia was observed in 64% of the patients (1st group); the other group (2nd group) had normal levels of hemoglobin. There was a statistically significant negative correlation between hemoglobin level and swollen and tender joints' count, DAS28, HAQ score, VAS, MSS, and disease duration ($p < 0.001$). DAS28, HAQ score, VAS, MSS, swollen and tender joints' count and disease duration were significantly ($p < 0.001$) higher in 1st versus 2nd group.

Conclusion: In conclusion, we determined that low hemoglobin level was significantly related to disability and impairment, disease activity, articular damage, pain and disease duration in RA patients in our study. We believe that by keeping disease activity under control, therefore preventing articular damage, the disability in RA patients can be lessened or possibly even eliminated.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações, mal-estar, rigidez matinal e fadiga.^{1,2} A AR está associada à destruição progressiva das articulações e, dependendo da gravidade, pode estar acompanhada por manifestações sistêmicas, incluindo efeitos sobre o sangue.³ Em particular, a síndrome anêmica é uma manifestação muito comum da inflamação reumatoide que poderia aumentar a atividade da AR e diminuir a qualidade de vida do paciente.⁴ Infelizmente, a grande maioria dos médicos não considera a anemia como sendo um problema grave na AR. Essa afirmativa se baseia no fato de que os estudos sobre anemia nesta doença são escassos, com poucas revisões sistemáticas, e não existe uma literatura extensa sobre sua prevalência e efeito em desfechos clínicos e funcionais variados, incluindo a morbidade, a mortalidade e a qualidade de vida. Alguns resultados sugerem que a anemia está associada a um impacto negativo tanto nos sintomas quanto na qualidade de vida. Desse modo, uma questão precisa ser levantada: por que têm sido publicados tão poucos estudos sobre os desfechos relacionados com a anemia? Essa lacuna na literatura causa estranheza, porque a anemia é uma comorbidade comum em pacientes com AR. Há necessidade de novos estudos de grande porte sobre a prevalência e os desfechos relacionados à anemia para apoiar a importância da triagem e tratamento da anemia em pacientes com AR.

Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre o nível de hemoglobina e a atividade da doença em pacientes com AR, usando a contagem de 66/68 articulações, DAS28, HAQ, EVA, MSS e duração da doença.

Pacientes e métodos

O estudo envolveu 89 pacientes ucranianas (mulheres; idade média de $51,7 \pm 10,3$ anos) que foram diagnosticadas com AR

de acordo com os critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁵. Foi obtido o consentimento informado de todas as participantes. As pacientes foram divididas em dois grupos, com base na sua concentração de hemoglobina. O primeiro grupo foi composto por 57 pacientes que preenchiam os critérios para anemia da Organização Mundial da Saúde (OMS). Estes critérios utilizam um limiar de hemoglobina < 120 g/L para as mulheres e < 130 g/L para os homens. O segundo grupo foi composto de 32 pacientes, também mulheres e não anêmicas. Utilizou-se a contagem de 66/68 articulações, o DAS-28, o HAQ, a EVA, o MSS e a duração da doença em cada grupo para analisar sua possível relação com a anemia. Pacientes grávidas ou amamentando, pacientes com história de outra artrite inflamatória ou não inflamatória, neoplasias, doenças infecciosas e inflamatórias crônicas e outras doenças descompensadas foram excluídas do estudo. Este estudo recebeu aprovação do comitê de ética local da Universidade Nacional de Medicina em Donetsk, na Ucrânia.

Coletaram-se amostras de sangue por meio do sistema de tubos Sarstedt (Sarstedt Inc., Nümbrecht, Alemanha). Em seguida, o hemograma foi processado eletronicamente em um analisador hematológico ABX Micros ES 60 (Horiba ABX SAS, Montpellier, França).

A contagem de 66/68 articulações inclui as articulações metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e distais das mãos, metatarsofalângicas e interfalângicas distais dos pés, além das articulações do ombro, cotovelo, punho, quadril, joelho, tornozelo e tarso e as articulações temporomandibular, esternoclavicular e acromioclavicular.

A atividade da doença foi determinada pelo DAS28 e calculada com a aplicação da seguinte equação: $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{\text{contagem de 28 articulações sensíveis}} + 0,28 \times \sqrt{\text{contagem de 28 articulações inchadas}} + 0,70 \times \ln(\text{velocidade de hemossedimentação (VHS), mm/h}) + 0,014 \times \text{saúde geral}$.⁶ A saúde geral consiste na avaliação global do indivíduo utilizando uma EVA de 100 mm.

Investigou-se o nível de incapacidade com a aplicação do HAQ⁷, que consiste em 20 perguntas em oito

Tabela 1 – Comparação da atividade da AR nos dois grupos

Parâmetros	Valores p	Grupo 1 (57 pacientes)	Grupo 2 (32 pacientes)
Duração da AR, anos	0,004	11,62 ± 3,54	7,63 ± 3,48
Articulações inchadas	0,002	28,67 ± 9,01	16,53 ± 8,27
Articulações sensíveis	0,001	31,42 ± 10,07	18,52 ± 11,28
DAS28	0,001	5,20 ± 1,30	2,80 ± 1,10
HAQ	0,020	1,40 ± 0,60	1,98 ± 0,55
EVA (avaliação da dor), mm	0,004	68,11 ± 12,34	37,17 ± 9,48
EVA (avaliação global da atividade da doença), mm	0,004	71,21 ± 15,42	44,56 ± 11,41
MMS	0,001	235,37 ± 24,82	137,54 ± 19,61

domínios: vestir-se, levantar-se, alimentar-se, caminhar, higiene pessoal, alcançar objetos, apreender objetos e outras atividades. As respostas de cada domínio funcional recebem uma pontuação de 0 (sem qualquer dificuldade) a 3 (incapaz de fazer). A pontuação mais alta registrada para qualquer pergunta em um domínio é a pontuação para esse domínio, a menos que haja necessidade de recursos auxiliares, equipamentos ou ajuda de outra pessoa. A dependência de recursos auxiliares ou de equipamentos ou da ajuda de terceiros resulta em uma pontuação mínima de 2 para o domínio. A pontuação do HAQ é calculada como a soma das pontuações dos domínios, dividida pelo número de domínios pontuados, resultando em escores que variam de 0 a 3 pontos.

Solicitou-se às pacientes que avaliassem sua dor média durante a semana precedente em uma EVA (0-100 mm). A escala varia de 0 (sem dor) a 100 (dor muito intensa). As pacientes também foram convidadas a avaliar a progressão da sua doença em uma EVA (0-100 mm). Elas também marcaram em uma EVA sua avaliação geral para o modo como a AR as afetou, pontuando o modo como estão se saindo, de 0 (muito bem) a 100 (muito mal). Os escores da EVA foram medidos em milímetros.⁸

O MSS foi utilizado para avaliar danos articulares estruturais por meio de radiografias simples de ambas as mãos e de ambos os pés.⁹ O escore de erosão para cada articulação das mãos varia de 0 a 5 e, para cada articulação dos pés de 0 a 10. A pontuação total máxima para a erosão para as duas mãos é de 160, a maior pontuação para o estreitamento articular é 120; a pontuação máxima do MSS é 280. A pontuação total máxima para a erosão dos dois pés é de 120, a maior pontuação para o estreitamento articular é 48, e a pontuação máxima para o MSS é 168. A pontuação total máxima para o paciente é 448.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa MEDSTAT versão 4.0 para Windows (The MEDSTAT Group, Inc., Ann Arbor, MI). Utilizou-se o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para avaliar se os dados tinham distribuição normal. Os dados descritivos foram apresentados na forma de média ± desvio padrão (DP), porque os dados tinham distribuição normal. As correlações entre o nível de hemoglobina e a contagem de articulações inchadas e sensíveis, DAS28, HAQ, EVA, MSS e duração da doença foram investigadas pelo teste de correlação rank de Spearman. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

A anemia foi observada em 57 (64%) pacientes (grupo 1). As outras participantes (grupo 2) apresentavam níveis normais

de hemoglobina ($135,5 \pm 10,7$ g/L). As pacientes dos grupos 1 e 2 apresentavam idade estatisticamente semelhante ($p = 0,21$). Os parâmetros clínicos das pacientes estão descritos na [tabela 1](#). O DAS28, o HAQ, a EVA, o MSS, a contagem de articulações inchadas e dolorosas e a duração da doença foram significativamente maiores no grupo 1 versus grupo 2 ($p < 0,001$). Os resultados da análise de correlação entre o nível de hemoglobina e os parâmetros clínicos de atividade da AR são mostrados na [tabela 2](#). Houve correlações negativas estatisticamente significativas entre o nível de hemoglobina e a contagem de articulações inchadas e sensíveis, o DAS28, o HAQ, o MSS, a EVA e a duração da doença ($p < 0,001$).

Discussão

Detectou-se que a duração e a atividade da AR foram significativamente maiores ($p < 0,05$) nas pacientes com anemia em comparação com aquelas com níveis normais de hemoglobina. Em 2009, Furst et al.¹⁰ relataram que a síndrome anêmica em pacientes com AR pode ser um marcador da alta atividade e gravidade da doença. formado mesmo modo, Borah et al.¹¹ relataram que a atividade da AR, de acordo com os escores do DAS28 e do HAQ, foi significativamente maior em pacientes com anemia, em comparação com participantes com níveis normais de hemoglobina ($6,85 \pm 0,64$; $1,41 \pm 0,44$ e $4,76 \pm 1,29$; $0,7 \pm 0,25$, respectivamente, $p < 0,05$). Os resultados de outros estudos demonstraram que pacientes com baixos níveis de hemoglobina apresentam um

Tabela 2 – Correlação entre o nível de hemoglobina e os parâmetros clínicos de atividade da AR

Parâmetro	Coefficiente de correlação (r)	Valores p
Duração da AR, anos	-0,62	$p < ,0,001$
Articulações inchadas	-0,61	$p < ,0,001$
Articulações sensíveis	-0,59	$p < ,0,001$
DAS28	-0,57	$p < ,0,001$
HAQ	-0,48	$p < ,0,001$
EVA (avaliação da dor), mm	-0,52	$p < ,0,001$
EVA (avaliação global da atividade da doença), mm	-0,59	$p < ,0,001$
MMS	-0,61	$p < ,0,001$

maior número de articulações afetadas em comparação com pacientes sem anemia.¹² Concordando com a literatura atual, encontrou-se uma correlação negativa entre o nível de hemoglobina e a contagem de articulações inchadas/sensíveis, DAS28, HAQ, MSS, EVA e duração da doença.

A bem estabelecida relação entre inflamação e anemia foi confirmada por diversos estudos pelas associações significativas entre concentrações de hemoglobina mais baixas e DAS28 mais elevado, e por uma normalização mais rápida da hemoglobina subsequente ao bloqueio do TNF- α . A anemia em pacientes com AR pode ser causada pelo encurtamento do tempo de vida das hemácias, pela homeostase patológica do ferro induzida pela hepcidina e por uma resposta atenuada à eritropoetina. As citocinas também exercem um efeito tóxico direto na eritropoetina. Kullich *et al.*¹³ constataram que o nível de TNF- α estava significativamente mais elevado em pacientes com AR que tiveram anemia, em comparação com pacientes sem anemia. Do mesmo modo, Zhu *et al.* relataram que pacientes com AR que exibiam anemia tinham níveis mais elevados de TNF- α e apresentavam diminuição da concentração sérica de eritropoetina. Diante desse achado, os autores sugeriram que o TNF inibe a produção de eritropoetina. Curiosamente, o tratamento com eritropoetina reduziu a atividade da doença em pacientes com AR, e também os danos teciduais no colágeno induzidos pela artrite em modelos laboratoriais. A hepcidina pode provocar deficiência funcional de ferro em consequência da indução pelo TNF- α e interleucina-6, resultando na redução da absorção intestinal de ferro ao nível da barreira mucosa e na retenção de ferro no sistema reticuloendotelial por meio da internalização do mesmo exportador exclusivo de ferro celular, a ferroportina, nos dois tipos celulares. Os corticosteroides podem aumentar o risco de anemia, em razão dos efeitos tóxicos desse agente na mucosa ou pelo viés de indicação.

Em resumo, estes resultados indicam que a anemia pode atuar como um preditor de pior desfecho em pacientes com AR. Nossos dados sugerem que a anemia está associada de modo independente com medidas de desfecho comuns da atividade da doença. Este estudo pode ampliar a base clínica em relação às recentes descobertas no vínculo da inflamação, hematopoese e metabolismo do ferro, e destaca as implicações clínicas da anemia na AR. O diagnóstico de anemia em pacientes com AR deve levar a uma busca minuciosa pela atividade subclínica da doença, depois de excluídas outras causas frequentes.

Conflitos de interesse

A autora declara não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-99.
2. Neumann E, Lefèvre S, Zimmermann B, Gay S, Müller-Ladner U. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts. *Trends in Molecular Medicine.* 2010;16:458-68.
3. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001;12:907-16.
4. Bloxham E, Vagadia V, Scott K, Francis G, Saravanan V, Heycock C, et al. Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it? *Postgrad Med J.* 2011;1031:569-600.
5. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
6. Balsa A, Carmona L, González-Alvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, et al. Value of Disease Activity Score 28 (DAS 28) and DAS 28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31:40-6.
7. Ramey Dr, Fries JF, Singh G in B. Spilker Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd ed, The Health Assessment Questionnaire 1995 - Status and Review. Philadelphia: Lippincott-Raven Pub;1996:227-37.
8. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. *Pain.* 1983;16:87-101.
9. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 1999;26:743-5.
10. Furst DE, Chang H, Greenberg JD, Ranganath VK, Reed G, Ozturk ZE, et al. Prevalence of low hemoglobin levels and associations with other disease parameters in rheumatoid arthritis patients: evidence from the CORRONA registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:560-6.
11. Borah DJ. Anemia in Recent Onset Rheumatoid Arthritis. *JK Science. Journal of Medical Education & Research.* 2007;9:120-2.
12. Peeters HR. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:162-8.
13. Kullich W, Niksic F, Burmucic K. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2002;61:568-76.