

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

ÉRICA VIEIRA SERRANO

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DO “EULAR SJÖGREN’S
SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)” PARA A LÍNGUA
PORTUGUESA BRASILEIRA**

**VITÓRIA
2012**

ÉRICA VIEIRA SERRANO

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DO “EULAR SJÖGREN’S
SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)” PARA A LÍNGUA
PORTUGUESA BRASILEIRA**

Dissertação de Mestrado a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Dr^a Nágela Valadão Cade

Co-orientadora: Dr^a Valéria Valim

Vitória
2012

Serrano, Érica Vieira

Adaptação transcultural do “EULAR Sjögren’s syndrome disease activity index (ESSDAI)” para a língua portuguesa brasileira. / Érica Vieira Serrano. – Vitória, 2012.

xiii, 117f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Espírito Santo.
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva.

Título em inglês: *Cross-cultural adaptation of "EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI)" for Brazilian Portuguese.*

1.Síndrome de Sjogren. 2. Escalas. 3.Estudos de validação.

ÉRICA VIEIRA SERRANO

**ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DO “EULAR SJÖGREN’S
SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)” PARA A LÍNGUA
PORTUGUESA BRASILEIRA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva sob a supervisão das professoras Nágela Valadão Cade e Valéria Valim.

Área de concentração: Epidemiologia

Data da defesa: 05 de novembro de 2012

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA:

Profª Drª Claudia Leite Moraes
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ/IMS

Profª Drª Maria Del Carmen Bisi Molina
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Profª Drª Valéria Valim
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Prof Drª Nágela Valadão Cade
Universidade Federal do Espírito Santo – UFES

Trabalho realizado com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Aos meus pais e meu padrinho Leonides, pelo apoio e incentivo aos estudos e pelo amor incondicional.

Ao meu marido, Wanderlei, pelo companheirismo nesta jornada.

Aos meus irmãos, pelo apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me dar forças para caminhar e ultrapassar obstáculos, por guiar meus passos e por colocar em minha vida pessoal e profissional pessoas maravilhosas que me ajudaram na realização deste trabalho.

Às minhas orientadoras Dra. Nágela Valadão Cadê e Dra. Valéria Valim, por acreditarem neste projeto e no meu potencial, pela contínua disponibilidade e pelo impacto que exerceram nesta fase da minha vida acadêmica.

À minha amiga e companheira de trabalho, Raquel Altoé, um exemplo de boas virtudes e perseverança, pela ajuda fundamental na coleta de dados.

Aos amigos Samira Tatiyama Miyamoto e Mauricio Aquino Paganotti, pela preciosa ajuda na realização deste estudo.

Aos docentes e discentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Espírito Santo, pela contribuição para o meu aprendizado e crescimento profissional e pessoal.

Aos amigos Rosalva Groberio Pazo, Marilene Gonçalves França e Sérgio Riguete Zacchi, grandes companheiros de Mestrado, pela cumplicidade e amizade.

Aos integrantes do ambulatório de Reumatologia do Hospital Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), colegas, residentes e funcionários, pela troca multidisciplinar de conhecimentos e pelo agradável convívio e troca de experiências, em especial à Claudia Santos da Silva da recepção, pelo auxílio operacional.

À Maria de Fátima Bissoli, funcionária do setor de imunologia do laboratório do HUCAM, pela preciosa ajuda na realização dos exames imunológicos.

Ao Dr. Renato Pretti e a toda sua equipe, pelo auxílio e facilitação na realização de alguns exames laboratoriais deste estudo.

À Dr^a Maria Rufina Barros, pela ajuda e facilitação na realização dos exames de eletroneuromiografia deste estudo.

Ao chefe do laboratório do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, Fernando José de Sousa, à funcionária Mara Lúcia da Conceição da recepção e demais funcionários pela ajuda e disponibilidade.

À professora Eliana Zandonade, pelas orientações e “dicas” na análise estatística deste trabalho.

Aos pacientes portadores de Síndrome de Sjogren, que depositaram sua confiança nos pesquisadores e participaram disciplinadamente deste trabalho.

Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor,
Mas lutamos para que o melhor fosse feito.
Não somos o que deveríamos ser.
Não somos o que iremos ser.
Mas, graças a Deus, não somos o que éramos.

Martin Luther King

RESUMO

Introdução: O EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) é um índice composto para avaliar a atividade sistêmica da Síndrome de Sjögren primária (SSP), criado em 2009 na língua inglesa, ainda sem adaptação cultural para a língua portuguesa. **Objetivo:** Realizar a adaptação transcultural do ESSDAI para a língua portuguesa brasileira. **Método:** Estudo observacional transversal de pacientes com SSP classificados de acordo com o consenso europeu-americano de 2002. No processo de adaptação transcultural, foram realizadas seis etapas: equivalência conceitual, de item, semântica, operacional, de mensuração e funcional. A equivalência semântica incluiu a tradução, a retrotradução (*back translation*), avaliação da semântica entre as retrotraduções e o original, a discussão com especialistas para ajustes finais e o pré-teste da versão consensual em vinte pacientes. Na equivalência de mensuração, as propriedades psicométricas de consistência interna, reprodutibilidade interobservador e validade de constructo foram avaliadas em 62 indivíduos. Para a validade de constructo, o ESSDAI foi comparado com a avaliação global do médico (PhGA), o *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (SSDAI), o *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index* (SCAI), entre grupos "ativo" e "inativo" definidos por um especialista e segundo a intenção de tratar nos grupos "aumento de terapia" e "sem aumento de terapia". Os testes estatísticos utilizados foram o α de Cronbach para consistência interna, o coeficiente de correlação intraclass e o método de Bland Altman para a reprodutibilidade interobservador, e o coeficiente de Spearman e teste de Mann-Whitney para a validade ($p < 0,05$ e IC: 95%). **Resultados:** Não houve diferenças nas versões nas duas línguas, obtendo-se a versão consensual brasileira. A amostra foi constituída por mulheres, com idade de $49,4 \pm 11,6$ anos. O início dos sintomas foi de $7,2 \pm 5,4$ anos, e o tempo de diagnóstico foi de $3,0 \pm 3,3$ anos. A pontuação média do escore total do ESSDAI foi de $4,95 \pm 6,73$. Frequência de domínios foi de 40,3% biológico, 40,3% hematológico, 27,4% articular, 14,5% respiratório, 11,3% sistema nervoso periférico, 9,7% constitucional, 8,1% renal, 8,1% glandular, 4,8% pele e 1,6% linfadenopatia. Domínios do sistema nervoso central e os músculos foram zero em todos os pacientes. A consistência interna foi baixa, e a reprodutibilidade interobservador do ESSDAI obteve um forte coeficiente de correlação intraclass de 0,89 e boa concordância pelo método de Bland Altman. Na validade de constructo, apresentou forte coeficiente de Spearman de 0,83 ($p < 0,000$) com o PhGA, moderado com o SSDAI, com valor de 0,658 ($p < 0,000$), e fraco com o SCAI, com valor de 0,411 ($p = 0,001$). O Teste de Mann-Whitney mostrou que o grupo "ativo" e o grupo "com aumento de terapia" obtiveram maiores valores de ESSDAI ($p = 0,000$). **Conclusão:** A versão em português do ESSDAI mostrou ser um instrumento adaptável, reprodutível e válido para a língua portuguesa e pode ser usada no contexto brasileiro.

Palavras-chave: Síndrome de Sjogren. Escalas. Estudos de validação.

ABSTRACT

Introduction: The EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) is a composite index to assess systemic activity of primary Sjögren's Syndrome (SSP) created in 2009 and it does not have any cultural adaptation to Portuguese language.

Objective: To perform the cultural adaptation of ESSDAI for Brazilian Portuguese.

Methods: Cross-sectional observational study with patients with SSP according to the European American Consensus 2002. In the adaptation process, there were six steps: conceptual equivalence, item, semantic, operational, measurement and functional. Semantic equivalence included translation, back translation, evaluation of semantics between the original and back translations, discussion with experts for final adjustments and pre-test of consensual version in twenty patients. In measurement equivalence, the psychometric properties of internal consistency, interobserver reproducibility and construct validity were assessed in 62 subjects. For the construct validity, the ESSDAI was compared with the Physician's Global Assessment (PhGA), the Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI), the Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI), between groups "active" and "inactive" defined by expert and according to intention to treat, the groups "increase therapy" and "no increase in therapy." Statistical tests used were Cronbach's α for internal consistency, the intraclass correlation coefficient and Bland Altman analysis for interobserver reproducibility, and the Spearman coefficient and Mann-Whitney test for validity ($p < 0.05$ and CI: 95%).

Results: There were no differences in the versions in both languages, giving the Brazilian consensual version. The sample consisted of women, aged 49.4 ± 11.6 years. The onset of symptoms was 7.2 ± 5.4 years and the time of diagnosis was 3.0 ± 3.3 years. The average score of the total score ESSDAI was 4.95 ± 6.73 . Frequency domain was: 40.3% biological, 40.3% hematological, 27.4% articular, 14.5% respiratory, 11.3% peripheral nervous system, 9.7% constitutional, 8.1% renal, 8.1% glandular, 4.8% skin and 1.6% lymphadenopathy. Domains of the central nervous system and the muscles scored zero in all patients. Internal consistency was low and interobserver reproducibility of ESSDAI had a high intraclass correlation coefficient of 0.89 and good agreement by Bland Altman. In construct validity, the correlation with PhGA was 0.83 ($p < 0.000$, Spearman coefficient), with SSDAI was 0.658 ($p < 0.000$), and with SCAI was 0.411 ($p = 0.001$). Mann-Whitney test showed that the group "active" and the group "needed increased therapy" obtained the higher values in ESSDAI ($p = 0.000$).

Conclusion: The Portuguese version of ESSDAI proved to be an adaptable instrument, reproducible and valid for Portuguese and can be used in the Brazilian context.

Keywords: Sjogren's Syndrome. Scales. Validation studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Linha do tempo do desenvolvimento dos instrumentos em SSP

Figura 2 - Seleção dos pacientes para avaliação das propriedades psicométricas do ESSDAI, Vitória 2010

Figura 3 - Histograma do ESSDAI em 62 pacientes de Vitória, 2010

Figura 4 - Frequência relativa dos domínios pontuados como atividade da SSP em 62 pacientes de Vitória, 2010

Figura 5 - Concordância de medidas do ESSDAI entre avaliadores com o método de Bland Altman em 62 pacientes de Vitória, 2010

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e de doença de 62 pacientes com SSP, em Vitória, 2010

Tabela 2 - Frequência dos parâmetros do Critério Europeu Americano de Classificação Diagnóstica para SSP em 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 3 - Medidas descritivas e frequência relativa dos exames laboratoriais de 62 pacientes com SSP, em Vitória, 2010

Tabela 4 - Atividade da doença avaliada pelo PhGA nominal nos 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 5 - Medidas descritivas dos instrumentos de atividade da SSP nos 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 6 - Frequência relativa de domínios pontuados por níveis de atividade do ESSDAI em 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 7 - Resultados da concordância entre avaliadores por domínio do ESSDAI dos 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 8 – Validade de constructo e correlação do ESSDAI com outros instrumentos na SSP em 62 pacientes, em Vitória, 2010.

Tabela 9 - Medidas descritivas e Teste de Mann-Whitney para o ESSDAI nos dois grupos segundo atividade pelo PhGA nominal em 62 pacientes, em Vitória, 2010

Tabela 10 - Medidas do ESSDAI e teste de Mann-Whitney nos grupos segundo mudança de terapia em 62 pacientes de Vitória, 2010

LISTAS DE SIGLAS

Anti-La SSB - *Antibody La Sjogren Syndrome Type B Antigen*

Anti-Ro SSA - *Antibody Ro Sjogren Syndrome Type A Antigen*

C3 - Complemento 3

C4 - Complemento 4

CCI - Coeficiente de Correlação Intraclasse

ENMG - Eletroneuromiografia

ESSDAI - *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*

ESSPRI - *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index*

EULAR - *European League Against Rheumatism*

FAN - Fator Antinuclear

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV1 - *Human T Leukemia Vírus 1*

HUCAM - Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

PaGA - *Patient Global Assessment*

PhGA - *Physician Global Assessment*

PROFAD - *Profile of Fatigue and Discomfort*

SCAI - *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index*

SF-36 - *Medical Outcomes Study Short Form-36*

SIDA - *Síndrome da Imunodeficiência Adquirida*

SSDAI - *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*

SSDDI - *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index*

SSI - *Symptoms Sicca Inventory*

SSP - *Síndrome de Sjögren Primária*

VAS - *Visual Analogue Scale*

VHS - *Velocidade de Hemossedimentação*

WHOQOL BREF - *World Health Organization Quality of Life-Brief*

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

APÊNDICE B - Ficha de triagem de pacientes com SSP.

APÊNDICE C - Ficha para os dados demográficos, caracterização da amostra e definição de atividade pelo PhGA.

APÊNDICE D - *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)* na versão em português.

APÊNDICE E – Artigo submetido à Revista Brasileira de Reumatologia.

ANEXOS

ANEXO A - *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI)* em português.

ANEXO B - *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI)* em português

ANEXO C - *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)* na versão em inglês.

ANEXO D - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA	19
1.2 ATIVIDADE DE DOENÇA AUTOIMUNE	24
1.3 INSTRUMENTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA EM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA	26
1.3.1 O <i>EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index</i>	31
1.4 ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DE UM INSTRUMENTO	34
1.5 JUSTIFICATIVA	39
2 OBJETIVOS	40
3 MÉTODO	41
3.1 INSTRUMENTOS E PONTUAÇÃO	44
3.2 PROCEDIMENTOS PARA ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL	45
3.2.1 Avaliação da equivalência conceitual e de itens	45
3.2.2 Avaliação da equivalência semântica	46
3.2.3 Avaliação da equivalência operacional e de mensuração	48
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	50
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
4 RESULTADOS	53
5 DISCUSSÃO	66
6 CONCLUSÃO	76
7 REFERÊNCIAS	77
GLOSSÁRIO	86
APÊNDICES	88
ANEXOS	111

1 INTRODUÇÃO

1.1 SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA

A Síndrome de Sjögren Primária (SSP) é definida como uma doença inflamatória crônica, autoimune, de evolução lenta e progressiva, caracterizada por um infiltrado linfocitário que acomete o epitélio de glândulas exócrinas, principalmente as salivares e lacrimais, que leva a uma diminuição da produção de lágrima e saliva. Além das manifestações glandulares, apresenta manifestações extraglandulares que permitem classificar a SSP como uma doença sistêmica (DELALEU; JONSSON; KOLLER, 2005; VITALLI et al., 2002).

O acometimento glandular leva a manifestações clínicas de secura oral (xerostomia), secura ocular (xeroftalmia), ceratoconjuntivite seca e aumento de glândula parótida. A redução de volume salivar pode interferir nas atividades da vida diária do indivíduo, tais como comer e falar, e predispô-lo a infecções orais, como cáries e doença periodontal. Edema de glândulas salivares pode começar de forma unilateral, mas geralmente torna-se bilateral, com evolução crônica ou aguda. A xeroftalmia pode manifestar-se como sensação de areia nos olhos, prurido, dor ocular ou vermelhidão. A irritação crônica e a destruição do epitélio conjuntival bulbar e corneano caracterizam a ceratoconjuntivite seca (KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004; CARSON, 2005).

A secura pode ocorrer em outros sistemas ou órgãos, como respiratório, genitourinário e pele. A hipofunção de glândulas mucosas do trato respiratório superior e inferior ocasiona secura nasal, orofaríngeana e traqueal (xerotraqueia), com tosse seca persistente. A secura genital é representada pela vaginite seca, com irritação, prurido e dor durante a relação sexual (dispareunia). Diminuição das secreções das glândulas exócrinas da pele leva à pele seca (xerodermia) e ao prurido cutâneo (AL HASHIMI et al., 2001; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

As manifestações extraglandulares da doença podem ocorrer em um terço dos pacientes. Elas surgem de forma inespecífica com sintomas constitucionais, como fadiga, febre, perda de apetite e de peso. Podem vir acompanhadas de

manifestações sistêmicas em articulações, pele, nervo periférico, rins, músculos, sistema nervoso central, sistema digestório, sistema respiratório e sistema linfohematopoiético (RAMOS-CASALS; TZIOUFAS; FONT, 2005; VENABLES, 2006). Nesses sistemas e órgãos-alvos, diversas manifestações clínicas podem surgir como decorrência da disfunção e algumas delas constituem: artralguas, artrites, vasculite cutânea, púrpuras, úlceras cutâneas, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica e central, vasculite de sistema nervoso, glomerulopatia, acidose tubular renal, insuficiência renal, miopatia autoimune, atrofia gástrica, pancreatite autoimune, derrame pleural, doença pulmonar intersticial, pseudolinfoma, alveolite linfocítica, leucopenia, anemia hemolítica, plaquetopenia, linfonodomegalias, linfoma, dentre outras (ASMUSSEN et al., 1997; RAMOS-CASALS; TZIOUFAS; FONT, 2005).

Em estudo, foi observado um risco relativo 44 vezes maior em portadores de SSP de desenvolver linfoma, considerada uma manifestação maligna da doença, quando comparados com a população geral. Desenvolveram linfoma identificável aproximadamente 5% dos pacientes com SSP (KASSAN et al., 1978).

O processo essencial para a transição entre o estado de autoimunidade da SSP e o estado de linfoproliferação maligna com o surgimento do linfoma é a monoclonalidade de células B com expansão linfocítica, principalmente nas glândulas exócrinas. O indivíduo desenvolve hipergamaglobulinemia, com predomínio das classes de imunoglobulinas IgM ou IgG. Os fatores de risco para progressão do linfoma constituem o aumento persistente de glândula salivar, púrpura, linfadenopatia, queda dos níveis de fator reumatoide, baixos níveis do complemento C4 e surgimento de crioglobulinemia monoclonal (KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004; VENABLES, 2006).

A SSP é mais comum no sexo feminino, em uma relação 9:1, com pico de incidência na perimenopausa, entre 40 e 60 anos (GARCIA-CARRASCO et al., 2002). A prevalência de SSP varia entre 0,04 a 4,8%, de acordo com estudos que utilizaram critérios anteriores à atual classificação, publicada em 2002 (DROSOS et al., 1988; JACOBSON et al., 1989; HOCHBERG et al., 1996; BJERRUM, 1997; DAFNI et al.,

1997; THOMAS et al., 1998; TOMSIC et al., 1999). Com a utilização do Critério de Classificação Europeu-Americano para a Síndrome de Sjögren primária (VITALI et al., 2002), estudos internacionais apontam prevalência na população geral entre 0,1 a 0,5% (BOWMAN et al., 2004a; GUERRERO et al., 2005). No Brasil, estudo evidenciou uma prevalência de SSP de 0,2% em Vitória, Espírito Santo (VALIM et al., 2012b).

Como os sintomas da SSP são diversificados, de naturezas distintas e nem sempre concomitantes, profissionais médicos e dentistas, por vezes, os tratam de forma isolada, sem suspeitar da presença de doença sistêmica. Dessa forma, portadores de SSP são frequentemente subdiagnosticados, até mesmo porque os sintomas da doença podem ser considerados vagos, de pouca intensidade ou similares àqueles encontrados em outras doenças mais comuns. Consequentemente, o intervalo entre o início dos sintomas da SSP e seu diagnóstico é frequentemente longo e demora em média dez anos (MANTHORPE; ASMUSSEN; OXHOLM, 1997).

A SSP é estudada dentro do grupo das doenças do colágeno (colagenoses) e pode ocorrer isoladamente (forma primária) ou associada à outra doença autoimune sistêmica (forma secundária), especialmente à artrite reumatoide, ao lúpus eritematoso sistêmico, à esclerose sistêmica, às vasculites e à polimiosite (CARSON, 2005).

A etiologia da doença não está totalmente esclarecida, entretanto vários fatores genéticos, infecciosos e autoimunes podem estar envolvidos na patogênese da SSP. Evidências apontam para uma interface entre fatores ambientais e genéticos, sendo citadas, na literatura, algumas evidências para infecções virais que funcionam como gatilho para a ativação crônica do sistema imune. Os agentes infecciosos mais estudados para indução e manutenção desse processo são os seguintes: o vírus Epstein-Barr, o vírus da hepatite C, HTLV 1 (Human T leukemia vírus 1) e o Coxsackievirus (DELALEU et al., 2008; NIKOLOV; ILLEI, 2009).

Ativação de células B é um achado consistente em pacientes com SSP, com invasão e destruição de tecidos de órgãos alvos por infiltrado linfocítico de células B e T. As células B produzem imunoglobulinas locais, principalmente IgG, e

autoanticorpos órgãos-específicos contra antígenos celulares de ductos salivares, de glândula tireoide, de mucosa gástrica, de eritrócitos, de pâncreas, de próstata e de nervo periférico. Autoanticorpos não órgãos-específicos são achados em aproximadamente 60% dos pacientes com SSP, e incluem fator reumatoide, anticorpos antinucleares (FAN) e anticorpos contra os complexos Ro/SS-A e La/SS-B (ASMUSSEN et al., 1997; KASSAN; MOUTSOPOULOS, 2004).

A análise histopatológica da glândula salivar menor através de biópsia em mucosa labial é considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença e deve conter um ou mais foco-escore, definido como um infiltrado linfocitário com mais de 50 células mononucleares em uma área de 4 mm² (VITALI et al., 2002).

Para o diagnóstico da doença é extremamente importante excluir outras desordens sistêmicas que podem afetar glândulas exócrinas, como sarcoidose, amiloidose, tuberculose, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e linfoma (MAVRAGANI; MOUTSOPOULOS, 2007). O Critério Classificatório Europeu-Americano para diagnóstico da SSP visa eliminar as possibilidades de diagnósticos diferenciais e documentar os elementos-chave da doença, como a inflamação crônica e a autoimunidade (VITALI et al., 2002). Ele foi criado por um Grupo Americano-Europeu de estudos de SSP e possui sensibilidade de 96,1% e especificidade de 94,2%. Avalia seis itens da doença: a) queixa de secura oral; b) queixa de secura ocular; c) secura ocular confirmada por teste objetivo (teste de Schirmer I ou teste de Rosa Bengala); d) secura oral confirmada por teste objetivo (fluxo salivar não estimulado, sialografia de parótidas ou cintilografia de glândulas salivares); e) presença de anticorpos anti-Ro ou anti-La; f) biópsia de glândula salivar menor com um ou mais foco-escore de infiltrado linfocitário (VITALI et al., 2002).

É classificado como SSP quando o indivíduo possuir quatro dos seis critérios acima mencionados, desde que um deles seja obrigatoriamente a presença do autoanticorpo anti-Ro ou anti-La ou da biópsia salivar positiva. Ou ainda, quando o indivíduo apresentar três dos quatro critérios objetivos (itens c, d, e, f). Devem ser excluídos indivíduos com sarcoidose, linfoma primário pré-existente, infecção por

vírus da hepatite C, HIV e HTLV, tratamento de radiação de cabeça e pescoço no passado, doença enxerto *versus* hospedeiro e utilização prévia de fármacos anticolinérgicos por tempo menor que quatro vezes a meia vida da droga (VITALI et al., 2002).

Um novo critério classificatório para SSP foi proposto e validado recentemente pelo Colégio Americano de Reumatologia (SHIBOSKI et al., 2012). Ele inclui somente parâmetros objetivos como autoanticorpos, teste ocular e biópsia de glândula salivar menor, e sua utilização tem sido discutida internacionalmente, de forma que ainda não há um consenso em usá-lo em substituição ao critério de 2002.

Apesar de avanços no entendimento da fisiopatogênese da doença, o tratamento de pacientes com SSP é primariamente paliativo e direcionado especialmente aos sintomas de secura (VIVINO et al., 1999; KRUIZE et al., 1993; PRICE et al., 1998; MARIETTE et al., 2004; SANKAR et al., 2004; PINHEIRO JÚNIOR et al., 2007). Drogas imunomoduladoras são usadas empiricamente nas manifestações sistêmicas, pois não existe bom nível de evidência para nortear o seu uso (RAMOS-CASALS et al., 2010). Há poucos estudos controlados e dificuldade em compará-los, pois utilizam metodologia variada, como desfechos não padronizados e instrumentos não validados para a doença (MAVRAGANI; MOUTSOUPOULOS, 2007; RAMOS-CASALS et al., 2010).

A ausência de uma droga modificadora da doença tem um impacto negativo na morbimortalidade de pacientes (THANOU-STAVRAKI; JAMES, 2008). Assim, instrumentos de atividade da doença validados são necessários (PILLEMER et al., 2005; BOWMAN et al., 2001; ASMUSSEN, 2001; BOWMAN, 2002) para avaliar a efetividade de novas terapias que foquem tanto as manifestações sistêmicas severas (PIJPE et al., 2005; DEVAUCHELLE-PENSEC et al., 2007; DASS et al., 2008; SEROR et al., 2012; MEKINIAN et al., 2012), quanto as glandulares (PIJPE et al., 2005; MEIJER et al., 2010; TISHLER et al., 1999).

1.2 ATIVIDADE DE DOENÇA AUTOIMUNE

Na evolução do curso clínico da SSP, assim como em outras afecções autoimunes sistêmicas, há períodos em que os sintomas e sinais característicos da doença aparecem ou pioram, fase essa compreendida como “fase ativa da doença”, “ativação da doença” ou “*flare*”. A fase ativa deve abranger manifestações e aspectos da doença que são potencialmente reversíveis e os quais se têm a intenção de tratar. Deve ser claramente diferenciada de dano, que é um processo irreversível (ASMUSSEN, 2001; LIANG, 2006). Esse período de atividade pode ser abrupto ou iniciar-se de forma insidiosa, com período de duração muito variável. Entretanto, deve haver sempre a possibilidade de voltar a zero, caracterizando a reversibilidade do processo. O período em que a atividade da doença é zero é chamado de período de remissão (SYMMONS, 1995).

As medidas de atividade de doença autoimune sistêmica representam uma tentativa de quantificar o processo inflamatório, o que pode ser feito pela dosagem de marcadores bioquímicos da via da inflamação, como citocinas pró-inflamatórias, de reagentes de fase aguda da inflamação como a velocidade de hemossedimentação (VHS), a proteína C reativa e o fibrinogênio, e até pela dosagem de marcadores de destruição da cartilagem (SOLOMAN et al., 2005; SYMMONS, 1995). Alternativamente podem ser avaliadas mediante a presença de sinais clínicos como lesão cutânea ativa (púrpura, úlcera, vasculite, *rash*), edema glandular, edema e calor articular, linfonodomegalias e perda de peso, ou por meio de exames complementares de função ou estado do órgão ou sistema, como *clearance* renal, verificação do sedimento urinário, cintilografia renal, biópsia de tecido com definição de número e tipo de células inflamatórias, exames de imagem, prova de função pulmonar e verificação de atividade do nervo periférico através de eletroneuromiografia (ENMG). Assim, deve-se buscar em cada doença quais são os aspectos que definem melhor a atividade da mesma (VAN DER HEIJDE et al., 1990; GUILLEMIN, 2003; PINCUS, SOKKA, 2005).

A atividade da doença autoimune sistêmica pode ocorrer de forma disseminada, com ativação de vários órgãos ou sistemas ao mesmo tempo, o que, em geral, leva

a uma forma mais severa da doença. Também pode manifestar-se com ativação em apenas um órgão, sem relação direta com os outros sistemas, como na SSP. Entretanto, a ativação intensa de apenas um órgão pode ser o bastante para levar à perda do mesmo ou da vida do paciente, e, dessa forma, instrumentos de atividade devem abranger aspectos que assimilem o maior número possível de manifestações clínicas da doença (GUILLEMIN, 2003; LIANG, 2006).

Na maioria das doenças autoimunes sistêmicas, a atividade da doença é um aspecto multidimensional e, portanto, este conceito deve ser medido em várias dimensões que contemplem informações sobre sinais e sintomas da doença, testes laboratoriais e exames de imagem. Os exames complementares associados aos parâmetros clínicos permitem ampliar a captação de dados e tentam compensar os possíveis vieses nos instrumentos (LIANG, 2006). Algumas dessas doenças podem ter manifestações específicas de atividade, como o *rash* malar no Lúpus Sistêmico, e o edema de parótidas na SSP. Outras podem ter fatores de atividade comum às outras doenças, como dor, edema articular, medidas laboratoriais de inflamação e medidas de avaliação global da doença (SYMMONS, 1995; PINCUS; SOKKA, 2005).

As medidas de avaliação global da doença são usadas amplamente na reumatologia como uma forma de reunir vários critérios de atividade em uma única resposta. É a impressão que se tem da doença de uma forma global ou sob todos os seus aspectos, e pode ser avaliada do ponto de vista do médico, com o instrumento *Physician Global Assessment* (PhGA) ou, segundo o paciente, com o *Patient Global Assessment* (PaGA) (HUSKISSON, 1982; SOKKA, 2005).

A avaliação global do médico com o PhGA é a forma mais simples de índice composto. O médico toma nota de todas as informações clínicas e complementares disponíveis (laboratoriais, de imagem) sobre o paciente e faz um julgamento global da atividade da doença. Isso pode ser medido de duas formas: a) em uma escala visual analógica que varia de zero a dez, em que quanto mais próximo do valor dez, maior será a atividade da doença, e b) em uma escala nominal tipo Likert, sendo graduada em cinco opções de resposta (PINCUS et al., 2008; SOKKA, 2005).

Uma vez que não há um padrão ouro para a medida da atividade da doença, a avaliação global do médico pelo PhGA é frequentemente usada como a melhor maneira de avaliação da validade para novos instrumentos (PINCUS; SOKKA, 2005). No entanto, ela pode ser uma medida ambígua para interpretar. Em uma comparação de três diferentes índices de atividade da doença para o Lúpus Sistêmico (GLADMAN et al., 1992), a avaliação global do médico (PhGA) usando uma Escala Visual Analógica (VAS) de 10 cm foi escolhida como padrão-ouro. No entanto, os médicos interpretaram o valor máximo de 10 cm de formas diferentes. Alguns interpretaram como o pior cenário possível, ou seja, com atividade máxima em todos os órgãos e sistemas; outros interpretaram-no como atividade máxima no sistema ou órgão atualmente envolvido, enquanto outros interpretaram como o pior estado pelo qual o indivíduo já havia passado. Dessa forma, essas inconsistências de interpretação demandam definições e discussões antes de a avaliação global PhGA ser incorporada em cada estudo (SYMMONS, 1995).

1.3 INSTRUMENTOS DE ATIVIDADE DA DOENÇA EM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA

Na reumatologia, há um esforço para o desenvolvimento de questionários para avaliar atividade da doença sob a forma de instrumentos derivados das observações clínicas de médicos e de questionários de auto-relato de pacientes. Tais avaliações da atividade da doença estão disponíveis para a maioria das doenças reumáticas inflamatórias crônicas (GUILLEMIN, 2003; PINCUS, SOKKA, 2005). Elas são particularmente relevantes devido à necessidade de parâmetros homogêneos e padronizados para monitorar a resposta ao tratamento, o qual tem evoluído de forma destacada na reumatologia com o surgimento da terapia biológica, a qual utiliza medicações anticitocinas e anticélulas inflamatórias, com potencial capacidade de mudança do curso e da evolução natural da doença.

Na SSP, a avaliação de atividade da doença tem sido estudada mais intensamente a partir da década de 1980, buscando-se marcadores diretos de inflamação e de

processos imunológicos. Estudos que avaliaram a relação entre os níveis de hipergamaglobulinemia, níveis de autoanticorpos e de citocinas falharam em mostrar forte correlação desses parâmetros laboratoriais com a atividade da doença (BRITO-ZERÓN et al., 2005; KRUIZE et al., 1993; PRICE et al., 1998; SOLOMAN et al., 2005; THEANDER et al., 2005; THEANDER et al., 2011).

Na ausência de marcadores biológicos específicos de atividade para a SSP, assim como ocorre em outras doenças do colágeno (PINCUS; SOKKA, 2005), foram propostos índices compostos, constituídos de parâmetros clínicos somados a exames complementares. Esses índices reúnem informações de funcionamento e de atividade de vários órgãos e sistemas dos indivíduos acometidos por SSP. Assim, na SSP, os instrumentos privilegiam marcadores indiretos de atividade, ou seja, sinais clínicos e paraclínicos que quantificam o funcionamento dos diversos órgãos e sistemas acometidos pela doença. Pode-se analisar, dessa forma, a atividade de cada órgão específica e separadamente. Além disso, têm havido esforços para que os instrumentos diferenciem “dano” de “atividade” (VITALLI et al., 2007). A manifestação estável de doença que está presente em um paciente por mais de seis meses após o início da doença pode ser considerada como um sinal de dano. Por outro lado, o aparecimento ou piora de uma manifestação clínica ou de um exame complementar pode representar um sinal de atividade (ASMUSSEN, 2001; GUILLEMIN, 2003; SEROR et al., 2012).

As primeiras tentativas de elaborar parâmetros de atividade da SSP foram iniciadas durante o primeiro Simpósio Internacional de SSP, em Copenhague, em 1986. Alguns anos depois, Asmussen et al. (1997) propuseram um sistema de avaliação das manifestações clínicas mais relevantes da doença, conhecido como modelo de Copenhague. Esse modelo dividiu as manifestações da SSP em dois grandes grupos (fatores exócrinos e fatores não-exócrinos) e depois, em subgrupos. Esses subgrupos continham sinais e sintomas específicos relevantes para a doença, que foram categorizados em escores de estado da doença em uma escala de zero a quatro, de acordo com seu impacto clínico para o indivíduo e a “intenção de tratar”. O sistema de Copenhague foi discutido internacionalmente em encontros e *workshops*, e em 2000, por meio de uma metodologia padronizada, usando como

modelos os instrumentos adotados para avaliação de indivíduos com Lúpus Sistêmico, foi gerado o primeiro consenso com objetivo de definir quais seriam os domínios relevantes para as pesquisas clínicas e o seguimento de pacientes com SSP (BOWMAN et al., 2001).

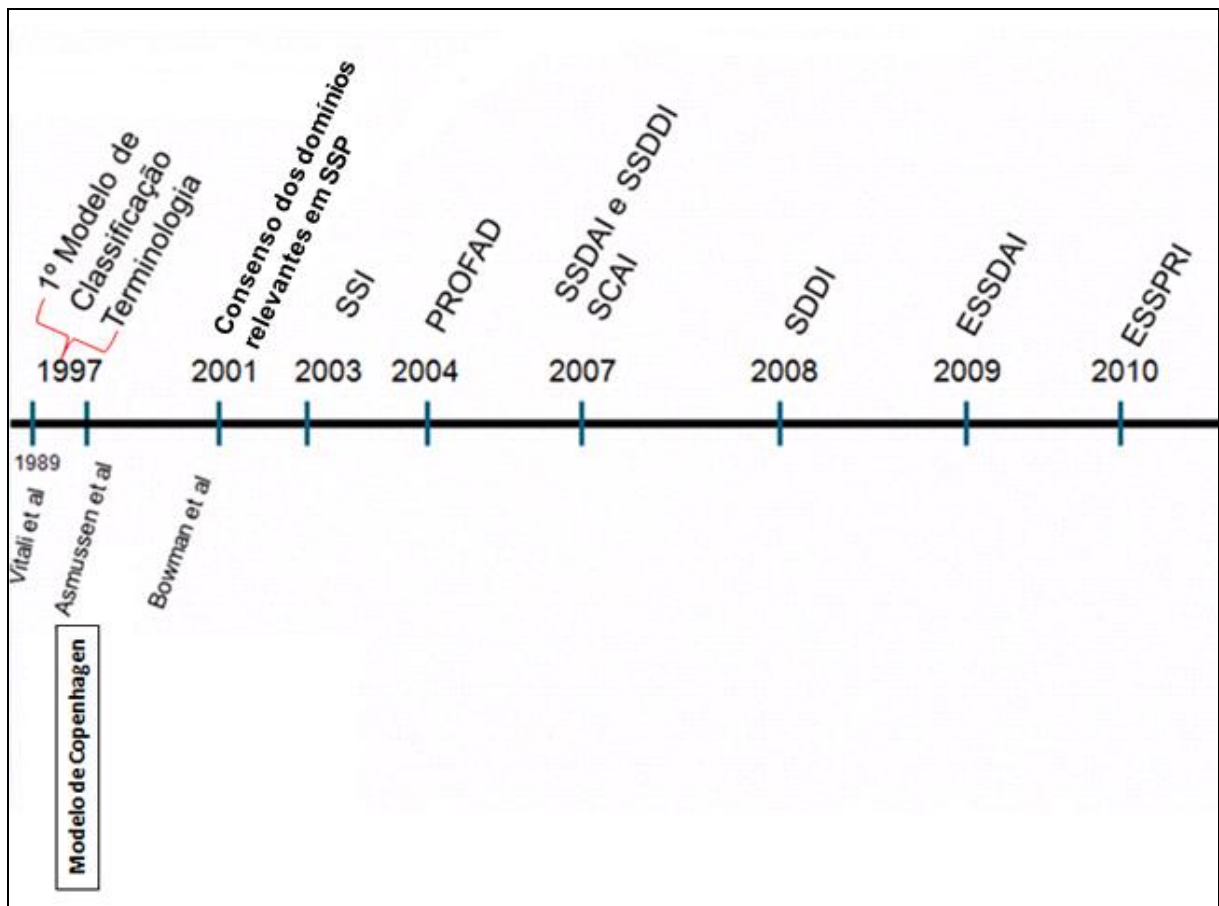
O consenso foi discutido em diversos aspectos: a) domínios fundamentais da doença; b) medidas, sinais e sintomas para acessar as manifestações exócrinas; e c) medidas de atividade, dano e estado da doença, os quais contemplavam tanto sinais e sintomas de doença exócrina, fatores musculoesqueléticos, bem como envolvimento cutâneo, cardiorrespiratório, nervoso, urogenital, gastrointestinal, hematopoiético e imunológico (ASMUSSEN, 2001).

Esses encontros de especialistas em SSP permitiram obter um conjunto de itens, que incluem sintomas de secura, medidas objetivas de produção de lágrima e saliva, de qualidade de vida e de envolvimento de órgãos-alvo, essenciais para a avaliação dos resultados dos ensaios clínicos (ASMUSSEN, 2001; BOWMAN, 2002; BOWMAN, 2008; LIANG, 2006; LWIN et al., 2003; PILLEMER et al., 2005; SEGAL et al., 2009; FEIST; HANSEN, 2010). Entretanto, os estudos observacionais, estudos não randomizados e ensaios clínicos randomizados na SSP não utilizaram esses itens de forma padronizada e sistemática, até mesmo pela falta de organização desses quesitos em forma de um instrumento de atividade de doença (FIFE et al., 2002; GOTTENBERG et al., 2009; MEIJER et al., 2010; PETRONE et al., 2002; PRICE et al., 1998; SALL et al., 2000; TSIFETAKI et al., 2003; VAN WOERKO et al., 2007).

A partir da definição dos conjuntos de itens relevantes para a SSP nesses encontros de *experts*, criaram-se questionários específicos, como o Inventário de Sintomas Sicca (SSI) e o Perfil de Fadiga e Desconforto (PROFAD), que foram propostos como ferramentas para a avaliação dos sintomas dos pacientes com SSP (BOWMAN et al., 2003; BOWMAN et al., 2004b; BOWMAN et al., 2009). Para a avaliação de danos causados pela doença, foram criados o *Sjögren's Syndrome Disease Damage Index* (SSDDI) (VITALI et al., 2007) e o *Sjögren's Syndrome Damage Index* (SSDI) (BARRY et al., 2008) e para avaliação da atividade da

doença, o *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index* (SCAI) (BOWMAN et al., 2007), o *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (SSDAI) (VITALI et al., 2007), o *EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI) (SEROR et al., 2011a) e o *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI). A evolução histórica dos instrumentos de avaliação da SSP desde o simpósio de Copenhague até a criação do ESSPRI está esquematizada na Figura 1.

Figura 1- Linha do tempo do desenvolvimento dos instrumentos em SSP.



O SSDAI foi criado a partir de dados de uma coorte de 206 pacientes italianos com SSP. Pesquisadores com experiência em SSP foram selecionados de 12 centros

italianos e receberam treinamento padronizado sobre os conceitos da atividade da doença e a definição de cada sintoma, sinal e exame complementar usado na SSP.

Os pacientes foram escolhidos, sendo que, no mínimo, 50% dos incluídos deveriam estar em atividade da doença baseado-se no julgamento clínico do *expert*, de acordo com o PhGA numérico e nominal. Foram avaliados 108 itens, dos quais foram selecionadas 15 manifestações clínicas reversíveis, potencialmente indicadoras de atividade da doença, por modelo de regressão linear multivariada. Cada item recebeu um peso e foi agrupado em oito domínios (constitucional, glandular, articular, hematológico, pleuropulmonar, vasculite, renal e neuropatia periférica), que juntos compõem o escore total do instrumento (VITALI et al., 2007) (ANEXO A).

O escore SSDAI foi correlacionado com o PhGA ($r=0,872, p< 0,0001$), com uma boa validade (VITALLI et al., 2007). Entretanto, o fato de o SSDAI não ter sido desenvolvido em estudo multicêntrico revelou uma baixa validade de conteúdo, pois o largo espectro de manifestações da SSP não pode ser completamente alcançado nessa coorte de pacientes de uma área geográfica limitada. Vários aspectos sistêmicos da SSP não foram incluídos no instrumento, como envolvimento de sistema nervoso central e gastrointestinal, presença de linfoma, plaquetopenia, broncopatia e miopatia, pois não foram obtidas frequências relevantes desses quesitos na coorte estudada. O SSDAI foi considerado um instrumento muito simplificado e proposto como índice de transição. Além disso, ele não possui medida de intensidade de atividade por domínio, órgão ou sistema afetado (CAMPAR, ISENBERG, 2010).

O SCAI foi criado após revisão de literatura e consenso de *experts*, com definição de itens e domínios com a técnica de análise fatorial. Seu desenvolvimento foi feito aplicando-o em 104 pacientes de uma coorte inglesa de oito hospitais do Reino Unido. Ele é formado por 42 itens agrupados em oito domínios a saber: constitucional, musculoesquelético, pele/vasculite, respiratório, neurológico, renal, edema de glândula salivar e hematológico, pontuados conforme leitura e entendimento de um sistema de escore complexo publicado no artigo de construção do instrumento (BOWMAN et al., 2007) (ANEXO B).

A validação externa do SCAI ocorreu por comparação com o PhGA e com domínios relevantes do *Profile of Fatigue and Discomfort* (PROFAD), do *Medical Outcomes Study Short Form-36* (SF-36) e do *World Health Organization Quality of Life-Brief* (WHOQOL-BRIEF). A reprodutibilidade interobservador do SCAI foi boa ($r=0,71$), entretanto sua validade de constructo foi baixa com o PhGA ($r=0,523$), com o PROFAD ($r=0,431$) e com o SF-36 ($r=0,420$), todos com $p < 0,001$. Assim como o SSDAI, sua validade de conteúdo também foi baixa (BOWMAN et al., 2007; CAMPAR, ISENBERG, 2010). Outros pontos fracos do SCAI ainda foram observados, como possuir sensibilidade à mudança moderada e ter um sistema de pontuação complexo e muito longo (SEROR et al., 2012).

O desenvolvimento dos dois índices de atividade inicialmente propostos, o SCAI e o SSDAI, foi baseado em estudos exploratórios não multicêntricos e conduzidos, cada um deles, em apenas um país: Inglaterra e Itália. Entretanto, eles foram importantes já que esses estudos preliminares serviram como base para um projeto internacional multicêntrico apoiado pela *European League Against Rheumatism* (EULAR), intitulado “*Voices of Sjögren Syndrome – Validation of International Consensual EULAR Scores of Sjögren Syndrome*”, para a construção e validação multicêntrica internacional de um instrumento de atividade em SSP.

Esse projeto desenvolveu dois índices consensuais de atividade da doença: o *EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI), que se baseia nas queixas e nos sintomas relatados pelo paciente (SEROR et al., 2011a), e o *EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI), que se baseia principalmente na atividade das manifestações sistêmicas (SEROR et al., 2010b), sendo este último foco deste estudo.

1.3.1 O EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index

O *EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI) foi construído a partir de um estudo de consenso do grupo EULAR e norte-americano para estudo da atividade da SSP, com a participação de 40 *experts* reconhecidos, médicos com

experiência de mais de dez anos na área de estudo da doença, sendo 36 europeus de 13 países da Europa e quatro americanos da América do Norte. Este estudo foi conduzido e organizado por um grupo de sete médicos especialistas em SSP, um epidemiologista e um reumatologista que também é epidemiologista clínico, os quais utilizaram uma metodologia criteriosa para a construção do instrumento (SEROR et al., 2010b).

Para a seleção de domínios relevantes para atividade da doença e definição de itens para cada domínio, os membros do comitê elaboraram uma proposta preliminar com base na sua experiência clínica e revisão de literatura e de trabalhos anteriores (BOWMAN et al., 2007; VITALI et al., 2007). Essa seleção preliminar dos domínios e itens foi submetida ao painel de *experts*, que avaliaram a importância de cada domínio para a caracterização da atividade da doença e sugeriram outros domínios adicionais e mudanças nos itens inicialmente propostos. Para cada domínio, as diferentes manifestações clínicas foram classificadas por nível de atividade (baixa, moderada e alta). Para definir os diferentes níveis de atividade, os *experts* utilizaram a “intenção de tratar”, um parâmetro muito usado em estudos de construção e validação de instrumentos em reumatologia, a citar os índices de atividade para Lúpus Sistêmico (BOMBARDIER et al., 1992; HAY et al., 1993; YEE et al., 2007). Esse parâmetro variava de nenhuma atividade (sem necessidade de tratamento) à alta atividade (que exige doses de esteroides elevados ou imunossupressores, ou mudança no tratamento para terapia mais potente). As propostas dos peritos foram analisadas, discutidas e votadas durante uma reunião do grupo (SEROR et al., 2010b).

Para o estudo preliminar das propriedades psicométricas do ESSDAI, foram selecionados 96 pacientes com diagnóstico confirmado de SSP e 720 diferentes suposições clínicas. Essas suposições foram criadas com a ajuda de programas de computação, por meio de combinações aleatórias das manifestações clínicas e laboratoriais de pacientes de cinco coortes dos *experts* envolvidos no estudo. Essa metodologia foi empregada com o objetivo de abranger o maior número de possíveis variações das manifestações da SSP nos indivíduos (SEROR et al., 2010b). Os 96 pacientes e as 720 suposições clínicas foram aleatoriamente designados para os 40

especialistas, sendo avaliados por dois entrevistadores a cada visita. Nas visitas, os especialistas avaliaram a atividade da doença pelo uso do *Physician Global Assessment* (PhGA) em uma escala numérica de 0-10 e em uma escala de Likert de cinco pontos, graduada em inativa, baixa, moderada, alta ou muito alta atividade. Na determinação de pesos dos domínios na construção do ESSDAI foram usados os casos ou suposições clínicas, e a atividade da doença foi avaliada pelo PhGA, que foi utilizado como um critério externo. Todos os domínios foram inseridos em modelos multivariados e comparados com a atividade da doença. O PhGA foi usado como uma variável dependente, e cada domínio constituiu uma variável explicativa. Dois modelos foram avaliados: o modelo de regressão linear múltipla e a regressão robusta. Os pesos atribuídos a cada domínio foram derivados a partir dos coeficientes de regressão do modelo multivariado e arredondados para formar índices simplificados. O peso de cada item foi obtido multiplicando-se o peso do domínio pelo nível de atividade (SEROR et al., 2010b).

Foi realizada a validação preliminar do ESSDAI logo após sua construção, sendo determinada a validade de construto ($r=0.58$ para as suposições clínicas e $r=0.61$ para os pacientes, $p<0.0001$), mediante a correlação entre a pontuação do ESSDAI e a pontuação da atividade da doença por meio do PhGA. Desta forma, o ESSDAI foi construído como um índice composto formado por 12 domínios com pesos diferentes, os quais são constituídos por parâmetros clínicos, de anamnese e exame físico, parâmetros laboratoriais e de outros exames complementares, como espirometria, eletroneuromiografia e tomografia. O objetivo do ESSDAI é quantificar a atividade da doença por meio das diversas manifestações sistêmicas, constitucionais e glandulares da SSP, mediante a observação do médico. Esses domínios, na língua inglesa, possuem as seguintes denominações: *constitutional, lymphadenopathy, glandular, articular, cutaneous, pulmonary, renal, muscular, peripheral nervous system, central nervous system, hematological, biological*, e são pontuados individualmente de 0 = *no activity* a 3 = *high activity* (ANEXO C).

Todos os domínios possuem instruções para seu correto preenchimento. Entre elas, há orientações para não classificar como manifestação de SSP eventuais sintomas ou sinais decorrentes de outra comorbidade que o paciente possa ter. Outra

orientação é não classificar como atividade lesões antigas e estáveis, que correspondem a dano ou sequela (SEROR et al., 2010b).

Em estudos preliminares de construção do instrumento, o ESSDAI mostrou ser um instrumento viável, válido e confiável. Além disso, ele apresenta as seguintes qualidades em relação aos instrumentos prévios de atividade da SSP: a) uma elevada validade de conteúdo, b) um domínio biológico com marcador sorológico de ativação de célula B incluso, c) estratificação do item dos domínios de acordo com a severidade de envolvimento de cada órgão pelo princípio da “intenção de tratar”, d) escore total global e simples de pontuar, e) itens objetivos, f) criação com base em amostra multicêntrica internacional, g) todos os domínios significativamente associados com atividade da doença, h) melhor responsividade e acurácia em detectar mudanças na atividade dos pacientes (CAMPAR; ISENBERG 2010; SEROR et al., 2010a; SEROR et al., 2010b; SEROR et al., 2012).

Desde 2010, a validação multicêntrica do ESSDAI está em andamento com a participação de 19 países, com número estimado de 400 pacientes incluídos e sede na França. No Brasil, o centro de pesquisa participante é o ambulatório de SSP do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, o qual contribuiu com 20 indivíduos para composição da amostra do estudo multicêntrico. Paralelo a ele, o presente estudo se propõe a realizar a adaptação transcultural do ESSDAI para a língua portuguesa.

1.4 ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL DE UM INSTRUMENTO

A adaptação de instrumentos elaborados em outra cultura ou idioma não se restringe à simples tradução do original. O processo deve conter uma combinação de etapas que compõem desde a tradução literal de palavras e frases até um meticuloso processo de avaliação que contemple o contexto cultural e estilo de vida da população alvo à qual se aplicará a versão (GUILLEMIN; BOMBARDIER;

BEATON, 1993; HERDMAN, FOX-RUSHBY E BADIA, 1998). Nesse sentido, é preciso primeiro investigar se um conceito efetivamente existe e se é interpretado similarmente na nova cultura, para depois se estabelecer sua equivalência cultural.

Segundo Herdman et al (1998), os diferentes aspectos da equivalência podem ser avaliados nas seguintes etapas de operacionalização: equivalência conceitual, de item, semântica, operacional, de mensuração e funcional.

Na avaliação da equivalência conceitual e de item, é preciso visitar os conceitos que originam as dimensões ou domínios formadoras do constructo de interesse e explorar a relevância de seus diferentes itens para o local de origem e para a população alvo. Consiste em discussões envolvendo grupos de especialistas no assunto, que ocorrem à luz de uma revisão bibliográfica com priorização de publicações sobre o processo de construção do instrumento fonte (REICHENHEIM; MORAES, 2011).

Na equivalência operacional, avalia-se a utilização do instrumento na população alvo que permita manter a eficácia semelhante ao original. Verifica-se as possíveis interferências de características do instrumento, tais como o veículo e formato das questões e instruções (se impresso ou meio eletrônico); o cenário de administração (domiciliar ou intrahospitalar); ou ainda, o modo de aplicação (autopreenchimento ou entrevista face-a-face).

A avaliação da equivalência semântica envolve a capacidade de transferência de sentido dos conceitos contidos no instrumento original para a versão alvo, que proporcione efeito nos respondentes semelhantes nas duas culturas. Segundo o roteiro de Herdman (1998), a avaliação da equivalência semântica deve envolver várias etapas: tradução, retrotradução (*back translation*), avaliação da semântica entre as retrotraduções e o original, discussão com a população-alvo, discussão com especialistas para ajustes finais, e pré-teste da versão consensual.

Na equivalência de mensuração, investiga-se as propriedades psicométricas do instrumento traduzido e faz-se uma comparação desses resultados com os dados do instrumento original. De acordo com Liang (2006), todo instrumento de avaliação de

atividade da doença deve possuir propriedades psicométricas de adequada confiabilidade e reprodutibilidade, bem como validade de face, de construção e de conteúdo. Além disso, também deve apresentar responsividade em ambas as direções.

A confiabilidade consiste em obter a evidência que o instrumento é consistente e replicável. Verifica-se se ele está medindo o que almeja de forma coerente e reprodutível. Há autores que usam o termo precisão no lugar de confiabilidade (MARTINS, 2006). Há algumas maneiras de obter-se a confiabilidade de um instrumento, e a mais comum é a avaliação da consistência interna e da estabilidade (ou reprodutibilidade). Uma questão importante da confiabilidade é o modo como os dados foram obtidos. Quanto mais heterogênea e representativa for a população da amostra, maior a chance de o instrumento ter boa confiabilidade, devido à variabilidade dos sujeitos. Para isso, deve-se ter um cuidadoso processo de amostragem (STREINER; NORMAN, 2008; KIRSHNER; GUYATT, 1985). Em longo prazo, uma série de estudos usando certo instrumento e revelando uma boa confiabilidade ajudará a atestar sua qualidade. Essas evidências devem ser acrescentadas no histórico do instrumento e podem influenciar na decisão sobre qual instrumento utilizar em uma pesquisa epidemiológica (REICHENHEIM; MORAES, 2007).

A consistência interna de um instrumento é baseada na verificação se seus itens estão direcionados a uma mesma dimensão, bem como se cada item se correlaciona com o escore total do instrumento. Essencialmente, os itens representam a média das correlações entre todos os itens na escala, sendo um indicador de homogeneidade da escala. Há várias maneiras de calcular esta correlação – alfa de Cronbach, KR-20 (Kuder-Richardson) ou *split halves* –, mas todas atingem resultados similares. Estes coeficientes são fáceis de ser obtidos, pois é necessária apenas uma aplicação simples do instrumento por um observador (STREINER; NORMAN, 2008; KIRSHNER; GUYATT, 1985).

Na reprodutibilidade deve-se verificar, pelo mesmo observador e por diferentes observadores, se as medidas dos indivíduos em diferentes ocasiões e circunstâncias

produzem o mesmo ou semelhante resultado. Tais medidas podem ser avaliadas de diversas formas – reprodutibilidade interobservador (grau de concordância entre diferentes observadores), reprodutibilidade intra-observador (grau de concordância entre observações feitas pelo mesmo observador em duas ocasiões diferentes) e através do teste-reteste (observações em pacientes em duas ocasiões separadas por um intervalo de tempo). Desse modo, qualquer decisão sobre o valor de uma medida deve ser baseada em alguma informação de reprodutibilidade, pois a consistência interna não é uma base suficiente para fazer um julgamento adequado (MARTINS, 2006; STREINER; NORMAN, 2008; KIRSHNER; GUYATT, 1985). A correlação é medida através do coeficiente de correlação intraclassa (CCI), kappa simples ou ponderado, correlação de Pearson, coeficiente de concordância de Lin e método de Bland Altman (REICHENHEIM; MORAES, 2007).

A validade é usada para determinar se o teste está medindo o que ele realmente pretende, e há várias maneiras para medi-la e um amplo número de termos usados para descrevê-la. Os três principais tipos de validade constituem de conteúdo, de critério e de constructo.

A validade de conteúdo é uma descrição estrita de todos os domínios ou conteúdos relevantes sobre o assunto, feita por *experts*. É necessário que o instrumento obedeça a mínimos pré-requisitos de conteúdo para realmente medir o que se deseja e, assim, ter aceitação para uso. A validade de conteúdo é estudada no contexto da construção dos itens (STREINER; NORMAN, 2008).

Uma vez que os testes de validade têm objetivo inferencial, espera-se que uma medida que inclua um conjunto de itens mais representativo do assunto-alvo gere mais inferências precisas. Isso significa que quanto mais o instrumento contemple o maior número de conteúdos relevantes sobre o assunto em uma ampla diversidade de circunstâncias, maior a chance de obter inferências que assegurem a veracidade. Se há aspectos importantes dos resultados que são perdidos pelas escalas, então é provável que se faça algumas inferências erradas, e, dessa forma, tais inferências (não os instrumentos) serão inválidas (STREINER; NORMAN, 2008).

Outra forma de avaliar a validade é quando outro instrumento de mesmo atributo ou similar está disponível. Faz-se a aplicação do instrumento em experimento e de um dos instrumentos existentes em uma amostra de pessoas e observa-se se há correlação entre os dois. Esta abordagem é descrita por vários termos na literatura, como validade convergente, validade de critério e validade concorrente. É um método simples, porém possui limitações. Se outro instrumento de mesma propriedade já existe, fica difícil justificar o desenvolvimento de uma nova escala, ao menos que ela seja mais fácil ou de melhor custo (STREINER; NORMAN, 2008; KIRSHNER; GUYATT, 1985).

Entretanto, a circunstância mais comum é quando nenhuma outra escala existe, e assim se justifica desenvolver um novo instrumento. Neste caso, avalia-se a ligação ou associação do atributo que se deseja medir com outro atributo, por meio de uma hipótese de constructo. Geralmente, esta hipótese irá explorar a diferença entre duas ou mais populações em que é esperado ter diferentes propriedades acessadas pelo instrumento em teste. Essas hipóteses de construto são testadas com aplicação do instrumento em amostras apropriadas. Se a relação esperada é encontrada, então a hipótese e o instrumento estão em boas condições. Podem ser feitas análises exploratórias de associações de variáveis por meio de tabulações ou associações via coeficientes de correlação não paramétricos (STREINER; NORMAN, 2008; REICHENHEIM; MORAES, 2007).

Na equivalência funcional, define-se, após os resultados, se o instrumento original e a versão síntese são equivalentes, dado que os outros aspectos da equivalência transcultural foram alcançados.

1.5 JUSTIFICATIVA

O tratamento da SSP ainda tem sido restrito a terapias empíricas por falta de ensaios clínicos com instrumentos adequados para avaliar a atividade da doença, principalmente as manifestações sistêmicas de atividade. Terapias baseadas em evidência para a SSP são extremamente limitadas aos tratamentos que melhoram apenas os sintomas de secura (RAMOS-CASALS et al., 2010; THANOU-STAVRAKIA; JAMES, 2008). Além disso, os estudos publicados utilizam diferentes maneiras para medir o mesmo parâmetro, criando um campo heterogêneo de resultados dentro de um mesmo assunto, o que impede o avanço das pesquisas na construção de um conhecimento (STREINER; NORMAN, 2008). Assim, instrumentos de atividade da SSP validados são necessários (PILLEMER et al., 2005; BOWMAN et al., 2001) para avaliar a efetividade de novas terapias que foquem tanto as manifestações sistêmicas severas quanto as glandulares.

Além da necessidade de validação desses instrumentos, é fundamental que eles tenham suas propriedades testadas em várias línguas e diferentes populações de pacientes com SSP. Isso permite a realização de estudos transculturais e comparações entre estudos nacionais e internacionais, proporcionando, dessa forma, a comunicação científica entre países de diferentes línguas (GIUSTI; BEFI-LOPES, 2008). Atualmente, não há nenhum instrumento para a Síndrome de Sjögren na língua portuguesa, e este estudo tem a proposta de permitir que o ESSDAI seja utilizado no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar a adaptação transcultural do “*EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*” para a língua portuguesa brasileira.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a equivalência conceitual e de itens entre a versão original e a versão em português.

Avaliar a equivalência semântica entre a versão original e a versão em português.

Avaliar a equivalência de mensuração da versão em português.

3 MÉTODO

Trata-se de estudo observacional e transversal desenvolvido no ambulatório de Síndrome de Sjögren do serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), hospital-escola da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), localizado na cidade de Vitória, Espírito Santo.

O serviço de reumatologia foi iniciado em 1985, e hoje conta com uma equipe constituída por sete médicos reumatologistas, um fisioterapeuta, um terapeuta ocupacional, um enfermeiro, cinco técnicos de enfermagem e pessoal administrativo. O serviço recebe dois a três médicos residentes em clínica médica, quatro em reumatologia e alunos de graduação dos cursos de Medicina, Fisioterapia, Educação Física, Enfermagem e Terapia Ocupacional. Dispõe ainda de um Laboratório de Avaliação, Condicionamento Físico e Reabilitação (LACORE), um centro de infusão de medicações biológicas, referência no Estado, e um ambulatório de procedimentos osteomusculares.

O serviço recebe pacientes reumáticos de todo o Estado do Espírito Santo, sul da Bahia e leste de Minas Gerais, e em 2011 foram realizados 10.098 atendimentos. O serviço de reumatologia está organizado em ambulatórios específicos para doenças, como síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, outras colagenoses, artrites, fibromialgia, doenças osteometabólicas.

No Brasil, há apenas dois serviços com ambulatório específico para SSP, um em Vitória (UFES) e outro em São Paulo (USP). O ambulatório de SSP do HUCAM – UFES é o único no Estado, e em novembro de 2011, estavam cadastrados 115 pacientes com diagnóstico confirmado. É um ambulatório de referência para diagnóstico de SSP. Foi criado em fevereiro de 2010 e possui um roteiro sistemático de investigação dessa doença, mediante exames seriados em ambulatório específico de procedimentos reumatológicos, com realização rotineira de teste de Schirmer, fluxo salivar e biópsia salivar para indivíduos com suspeita da doença.

A equipe do serviço de reumatologia tem desenvolvido investigações científicas, como testagem de protocolos clínicos e estudos de outras naturezas, além de

participar de estudos multicêntricos nacionais e de um projeto internacional para validação do ESSDAI, intitulado “Voices of Sjögren Syndrome – Validation of International Consensual EULAR Scores of Sjögren Syndrome”, em andamento. Destaca-se que a SSP é uma linha de investigação do serviço de reumatologia do HUCAM, que atualmente está desenvolvendo a tradução para o idioma português e validação de outros instrumentos usados nessa doença.

A população do estudo foi constituída por indivíduos com SSP advindos do ambulatório de Sjögren, do serviço de reumatologia do HUCAM. Considerando o número de pacientes insuficientes para o estudo, buscaram-se também os pacientes do ambulatório de reumatologia de outro hospital-escola do município – a Santa Casa de Misericórdia de Vitória –, e os pacientes de consultórios privados de reumatologistas.

Em relação ao tamanho da amostra, para a etapa de equivalência semântica foram convidados 20 pacientes. Para a etapa de equivalência de mensuração, calculou-se a amostra baseada na utilização de, no mínimo, cinco pacientes por domínio do instrumento (HAIR et al., 1998). Uma vez que o presente instrumento possui 12 domínios, considerou-se uma amostra mínima de 60 pacientes.

Para seleção da amostra foram utilizadas como critérios de inclusão as recomendações para o diagnóstico de SSP, segundo o Critério de Classificação Europeu-Americano para Síndrome de Sjögren (VITALI et al., 2002), já descrito na Introdução desta pesquisa. Levou-se ainda em consideração a idade igual ou maior que 18 anos e o fato de o paciente concordar em participar do estudo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

Como critérios de exclusão constituíram: a) presença de outra doença autoimune, como artrite reumatoide, lúpus sistêmico, esclerodermia, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, cirrose biliar primária pré-existente; b) presença de outras doenças, como cirrose, sarcoidose, infecção por hepatite C conhecida, por vírus HTLV, SIDA, linfoma pré-existente, doença do enxerto *versus* hospedeiro; c) história, no passado, de tratamento com radiação de cabeça e pescoço; d) uso de drogas anticolinérgicas por um período de quatro vezes a meia-vida da droga, tais como:

biperideno, triexafenide, benactizina, escopolamina, ipratrópio, tropicamida, homatropina.

Os critérios de inclusão foram avaliados pela médica pesquisadora mediante revisão de prontuários. Para os pacientes com possibilidade de serem incluídos no estudo, foi preenchida uma ficha de triagem individual, a qual possui os critérios de inclusão e exclusão identificados (APÊNDICE B). Aqueles que os critérios foram atendidos eram convidados a participar do estudo. Para os casos suspeitos da doença nos registros médicos, foram realizados os testes de Schirmer e de fluxo salivar, biópsia salivar, dosagem de autoanticorpos anti-Ro e anti-La, para confirmar o diagnóstico de SSP.

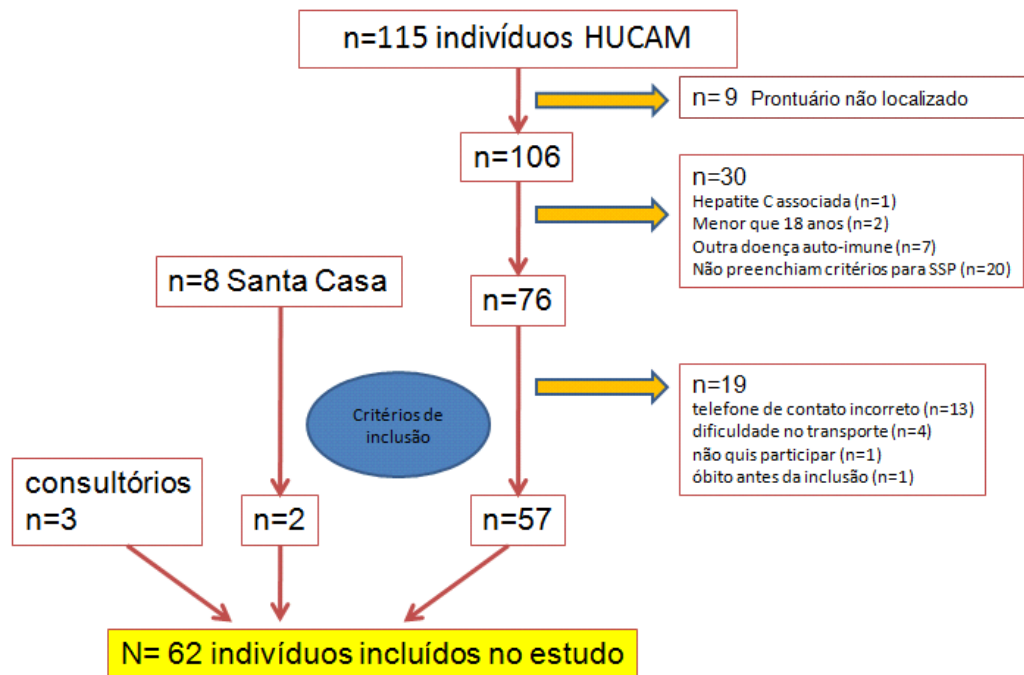
A amostra para a etapa de equivalência cultural foi constituída por 20 pacientes, selecionados aleatoriamente, de acordo com a chegada à consulta no ambulatório de Sjögren do HUCAM. Essa seleção foi feita no período de agosto a outubro de 2010.

A seleção da amostra para a etapa de avaliação das propriedades psicométricas foi constituída por todos os 115 pacientes do ambulatório de Sjögren do HUCAM, desde sua criação em 2010. Em seguida, foi realizada uma busca ativa nas agendas do serviço, referentes aos anos de 2010 e 2011, e registrados os pacientes em uma lista única, identificados por nome em ordem alfabética, número de prontuário e telefone. Após, todos os prontuários foram solicitados, por mais de uma ocasião, para o serviço de arquivo médico do HUCAM; todavia, nove não foram localizados. Os 106 prontuários disponíveis foram analisados para verificar os critérios de inclusão e exclusão do estudo (Figura 2).

Foram selecionados prontuários de oito pacientes com diagnóstico de SSP no serviço de reumatologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia; entretanto, apenas dois pacientes preencheram os critérios de participação no estudo. Três pacientes eram oriundos de consultórios particulares e todos atenderam aos critérios de elegibilidade. Destaca-se que essas três instituições – HUCAM, Hospital Santa Casa e consultório particular – possuem médicos em comum, que facilitaram o

processo de seleção. Desta forma, participaram da etapa de avaliação das propriedades psicométricas do ESSDAI 62 sujeitos.

Figura 2 - Seleção dos pacientes para avaliação das propriedades psicométricas do ESSDAI, Vitória 2010.



Aos participantes foi garantida a participação voluntária e liberdade de se recusar a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase do estudo. Os pacientes incluídos leram, compreenderam e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A), e receberam uma cópia do mesmo.

3.1 INSTRUMENTOS E PONTUAÇÃO

O PhGA foi utilizado como um dos instrumentos de referência para comparação e avaliação da validade de constructo. Ele foi pontuado de acordo com a impressão do médico pesquisador em relação ao estado do paciente ao final da consulta clínica,

após avaliação por anamnese, exame físico e exames complementares. Considerou-se “máxima atividade da doença” quando o valor máximo, o valor dez, foi atribuído à existência de atividade máxima global para a doença, com acometimento de todos os sistemas (PINCUS et al., 2008).

O SSDAI em português (VALIM et al., 2012a) foi preenchido em seus oito domínios, sendo pontuado de 0 a 21 pela soma dos valores já indicados nos domínios (VITALI et al., 2007) (ANEXO A).

Da mesma forma, o SCAI em português (ALTOÉ et al., 2012) foi preenchido em seus oito domínios e cada item pontuado de 0 a 4 (0 = ausência, 1 = melhora, 2 = igual, 3 = pior, 4 = início recente), de acordo com o estado do paciente em relação à última consulta (BOWMAN et al., 2007). Seu escore final varia de 0 a 72 (ANEXO B).

O ESSDAI foi preenchido em seus 12 domínios, sendo que a pontuação de cada domínio varia de 0 = “sem atividade” a 3 = “alta atividade”. A pontuação final do escore total do instrumento foi dada multiplicando-se o valor de cada domínio (varia de 0 a 3) pelo respectivo peso de cada domínio (varia de 1 a 6), e, em seguida, somando-se esses valores. O escore total do ESSDAI varia de 0 a 123, em que o valor máximo equivale à atividade máxima em todos os domínios e órgãos envolvidos (SEROR et al., 2010b) (APÊNDICE D).

3.2 PROCEDIMENTOS PARA ADAPTAÇÃO TRANSCULTURAL

Os procedimentos para a realização da equivalência cultural do ESSDAI seguiram a metodologia proposta por Herdman, Fox-Rushby e Badia (1998).

3.2.1. Avaliação da equivalência conceitual e de itens

Na equivalência conceitual e de itens, verificou-se se os domínios e itens empregados no instrumento original são igualmente relevantes e importantes aos

conceitos da cultura do país, e se estimavam os mesmos parâmetros em ambas as culturas. A verificação foi realizada no momento da tradução e retrotradução pelo comitê.

3.2.2. Avaliação da equivalência semântica

Na equivalência semântica ocorreu a verificação se os itens, palavras ou frases empregadas possuíam o mesmo significado e produziam efeitos similares em ambas as culturas. A verificação foi realizada no momento da tradução pelo comitê e, em caso de dúvidas, foram contatados os autores do instrumento original para esclarecimentos. Segundo o roteiro de Herdman (1998), a avaliação da equivalência semântica deve envolver várias etapas: tradução, retrotradução (*back translation*), avaliação da semântica entre as retrotraduções e o original, discussão com a população-alvo, discussão com especialistas para ajustes finais, e pré-teste da versão consensual.

A tradução do ESSDAI foi realizada de forma independente por dois professores de língua inglesa, cuja língua nativa é a portuguesa, os quais foram previamente esclarecidos a respeito do objetivo do estudo.

As duas traduções para o português foram comparadas por um comitê formado por especialistas no manejo ou no estudo da Síndrome de Sjögren, comitê este constituído por uma médica reumatologista e uma fisioterapeuta especialista em reumatologia, fluentes na língua inglesa. Pequenas divergências semânticas e ortográficas entre as versões dos dois professores foram discutidas pelo comitê, na tentativa de se obter uma primeira versão consensual em português.

No processo de tradução do português para o inglês, denominado de *back translation*, essa primeira versão consensual em língua portuguesa foi submetida a uma nova tradução para o inglês por outros dois professores de inglês, cuja língua

nativa é a inglesa, também de forma independente. Eles desconheciam a versão original e o objetivo do estudo.

Em seguida, avaliou-se a equivalência entre as versões retrotraduzidas e a versão original em inglês pelo comitê. Avaliou-se a equivalência semântica quanto ao significado referencial dos termos e palavras constituintes e ao significado conotativo de cada item do instrumento. Não houve divergências, uma vez que se trata de um instrumento técnico e objetivo, originando a segunda versão consensual em português.

A discussão com a população-alvo foi realizada por meio da participação de 20 médicos com especialidades afins para o manejo de pacientes com SSP. Eles verificaram a compreensão dos domínios e dos itens do instrumento, já que a utilização do ESSDAI depende da interpretação do profissional que o está manuseando. Participaram médicos das áreas de reumatologia, ortopedia, otorrinolaringologia e clínica médica. Aqueles itens ou domínios que apresentassem mais de 15% de não compreensão seriam discutidos e modificados novamente pelo comitê, originando uma terceira versão consensual em português. No entanto, não foi necessária essa nova versão neste estudo, devido à boa compreensão do instrumento pelos médicos; portanto, manteve-se a segunda versão consensual. A literatura recomenda que, em caso de incompreensão, a versão seria novamente fornecida a outro grupo de 20 médicos, até que nenhum domínio ou item fosse considerado não compreensível por mais de 15% dos médicos, obtendo-se a versão final (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993).

A discussão com especialistas para ajustes finais, ainda na equivalência semântica, foi realizada internamente pelo comitê. No pré-teste, realizado de agosto a novembro de 2010, a versão consensual em português foi aplicada a 20 pacientes consecutivos com diagnóstico de SSP por um médico reumatologista habituado no manejo de pacientes com SSP. Os domínios ou itens de cada domínio que apresentassem mais de 15% de incompreensão seriam analisados pelo comitê e substituídos, para que a estrutura e as propriedades de avaliação não fossem alteradas (GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON, 1993). Se necessária fosse uma

modificação, obter-se-ia uma terceira versão, que seria novamente aplicada a outro grupo de 20 pacientes consecutivos com diagnóstico de SSP, sendo sua equivalência semântica testada novamente, até que nenhum domínio ou item fosse considerado “não compreensível” em mais de 15% dos pacientes. Caso não houvesse modificação, não seria necessário repetir o instrumento em mais pacientes. O pré-teste foi acompanhado de reuniões do comitê de pesquisa com os especialistas entrevistadores, para discutir a aceitabilidade da versão e as demais observações decorrentes da aplicação do instrumento (REICHENHEIM; MORAES, 2011).

3.2.3. Avaliação da equivalência operacional e de mensuração

Na equivalência operacional foi analisado se o formato do instrumento, as instruções, o modo de administração e os métodos de mensuração poderiam ser utilizados em ambas as culturas. A verificação foi feita no momento da aplicação nos 20 pacientes a fim de encontrar vieses sistemáticos nos padrões de resposta.

Na equivalência de mensuração foi verificado se o instrumento traduzido possuía níveis aceitáveis de propriedades psicométricas em relação ao instrumento original. Sua realização seguiu as recomendações descritas por Streiner e Norman (2008) e Kirshner e Guyatt (1985). As propriedades avaliadas nessa fase do estudo foram a confiabilidade (consistência interna e reprodutibilidade interobservador) e a validade de constructo.

Nessa etapa, ocorrida no período de dezembro de 2010 a dezembro de 2011, os 62 pacientes foram submetidos aos seguintes exames complementares: fluxo salivar, teste de Schirmer e análise sanguínea e urinária. Nos pacientes sintomáticos ou com alteração objetiva detectada em exames prévios, foram realizadas radiografia de tórax, tomografia de tórax, biópsia renal, ressonância encefálica, ENMG e espirometria. Posteriormente, no máximo um mês depois, foram realizadas as avaliações mediante consulta clínica composta por anamnese, exame físico, medida do peso corporal e da altura, quando eram preenchidos: uma ficha com os dados

demográficos e de caracterização dos pacientes (APÊNDICE C), e em seguida, os instrumentos na seguinte ordem: PhGA, ESSDAI, SCAI e SSDAI.

A consistência interna foi realizada através da correlação entre os itens da escala com os dados da aplicação do avaliador A. A reprodutibilidade interobservador do estudo foi feita por meio da comparação das avaliações feitas por dois observadores médicos reumatologistas (avaliador A e avaliador B) de forma individual, em salas separadas, no mesmo dia, com intervalo aproximado de 30 minutos. Esses avaliadores eram habituados no manejo de pacientes com SSP, independentes e cegos em relação ao outro para o mesmo paciente.

Os dados coletados pelo avaliador A foram utilizados nas análises de consistência interna e de validade, já que ele possuía experiência no manejo clínico de SSP por sete anos, enquanto o avaliador B, por dois anos.

Para a validade de constructo, na ausência de um padrão-ouro absoluto para atividade da doença na SSP, primeiro comparou-se o escore total do ESSDAI com os instrumentos: PhGA numérico, SSDAI e SCAI. Em seguida, um médico reumatologista *expert* dividiu a amostra em dois grupos denominados “ativos” e “inativos”, de acordo com sua determinação pelo PhGA nominal. Considerou-se como atividade da doença a presença de sinais e sintomas nas quatro últimas semanas, e a presença de manifestações sistêmicas de aparecimento ou piora nos últimos seis meses, potencialmente reversíveis. Nesses grupos, testou-se a distribuição da pontuação do escore do ESSDAI.

Ainda na validade de constructo, comparou-se o ESSDAI com a “mudança de terapia” ou “intenção de tratar”, segundo o especialista, como um parâmetro de atividade da doença, uma vez que o paciente com doença ativa requer a intervenção “mudança de terapia”. Esse parâmetro foi usado em estudos de construção e validação de instrumentos em reumatologia, a citar os índices de atividade SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e BILAG (British Isles Lupus Assessment Group Index) para Lúpus Sistêmico (BOMBARDIER et al., 1992; YEE et al., 2007). A mudança na terapia foi definida como a troca na terapia do paciente no dia da avaliação pelo *expert*, comparado ao tratamento anterior. A terapia de

interesse foi uso de imunossupressores, hidroxicloroquina, corticoide oral ou endovenoso, imunoglobulinas e agentes biológicos. O paciente foi classificado em uma de três categorias: aumento da terapia, redução da terapia e ausência de mudança da terapia.

Aumento da terapia foi definido como qualquer aumento nos medicamentos de interesse, independentemente de qualquer redução concomitante em outras medicações; altas doses de corticoide; troca por imunossupressor mais potente por falta de eficácia do medicamento anterior; e início de imunomodulador, como a hidroxicloroquina. A redução da terapia foi definida como qualquer redução nos medicamentos de interesse, sem qualquer aumento concomitante em outras medicações, como exemplo, o início de imunossupressão de manutenção com azatioprina ou micofenolato após uso de ciclofosfamida de indução (mais potente). A ausência de mudança da terapia foi definida como ausência de troca de medicação, e considerou-se também troca de medicação por efeito colateral, início de imunossupressor para poupar corticoide, aumento de dose de imunossupressor gradual dentro dos três primeiros meses de início como plano de escalada para atingir a dose-alvo.

Segundo essa classificação, os pacientes foram categorizados em dois grupos: grupo “com aumento da terapia” e grupo “sem aumento da terapia” (redução ou ausência de mudança). Nesses grupos, testou-se o escore total do ESSDAI para verificar se houve diferença entre eles em discriminar ativos e inativos.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFES, sob número 008/10, em 24 de fevereiro de 2010 (ANEXO E).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para o estudo da consistência interna, foi utilizado o coeficiente α de Cronbach, para variáveis contínuas e ordinais. É uma medida de confiabilidade que avalia a

correlação entre os itens da escala, sendo um indicador de homogeneidade da escala, com valor recomendado maior que 0.8 (CORTINA, 1993; STREINER; NORMAN, 2008).

No estudo da reprodutibilidade interobservador, para análise da correlação do escore total do ESSDAI, foi utilizado o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI) e o método de Bland-Altman.

O CCI constitui método que avalia a variabilidade entre indivíduos e outra dentro de cada indivíduo, possibilitando, dessa forma, avaliar o erro de medida, o viés sistemático. Varia de zero a um, e quanto mais próximo do valor um, maior será a concordância entre os dois avaliadores (LUIZ, 2009).

O método de Bland-Altman foi utilizado para avaliar a concordância interobservador do escore total do ESSDAI, pois permite verificar se as medidas entre os dois avaliadores são equivalentes. É um gráfico de dispersão que relaciona a média dos avaliadores no eixo horizontal com a diferença entre eles (viés) no eixo vertical, o que permite visualizar a discordância entre dois avaliadores ou métodos (HIRAKATA; CAMEY, 2009).

Para a análise da correlação entre observadores de cada domínio do ESSDAI, utilizou-se o Kappa ponderado, que é baseado no número de respostas concordantes além do acaso, ou seja, no número de casos cujo resultado é o mesmo entre os avaliadores, além do acaso. Foi usado por se tratar de variáveis ordinais com mais de duas opções de respostas. O teste Kappa é um teste que avalia concordância, tanto interobservador, quanto intraobservador. Varia de -1 a 1 e o valor +1 representa total concordância entre os dois avaliadores, ou seja, os avaliadores classificaram todos os domínios exatamente da mesma forma; o valor zero significa a existência de relação entre as classificações dos dois avaliadores; o valor -1 significa que os dois avaliadores classificaram exatamente o oposto; e o valor negativo sugere discordância, mas não tem conotação de intensidade. Em geral, observa-se a seguinte classificação para interpretação do kappa, segundo Shrout (1998): < 0,10: concordância ausente; 0,10 - 0,40: concordância fraca; 0,41 –

0,60: concordância regular; 0,61 – 0,80: concordância moderada ou boa, e > 0,80: concordância substancial ou ótima.

Para a validade de constructo, comparou-se o ESSDAI com o PhGA numérico, SCAI e SSDAI, sendo utilizado o coeficiente de Spearman (não-paramétrico), pois algumas das variáveis não apresentaram distribuição normal. Para seu cálculo, os dados foram colocados em ordem de classificação (postos, *ranks*), desde a mais baixa até a mais elevada. Em seguida, estes postos foram tratados como se fossem os verdadeiros valores. Esse coeficiente varia de -1 (associação totalmente negativa) a +1 (associação totalmente positiva). Quanto mais próximo dos extremos (-1 ou 1), maior o grau de correlação entre as variáveis (PAGANO; GAUVREAU, 2010). Para testar o ESSDAI na comparação entre os dois grupos denominados “ativos” e “inativos” de acordo com sua classificação pelo PhGA nominal, e entre os dois grupos “com aumento da terapia” e “sem aumento da terapia”, foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Os dados coletados foram analisados e tratados com o software SPSS, versão 19.0.

4 RESULTADOS

Na tradução do instrumento ESSDAI, as versões traduzidas para o português e retraduzidas para o inglês foram analisadas, e não foram encontradas divergências nas versões das duas línguas, segundo análise do comitê. Nenhuma pergunta ou opção de resposta dos domínios necessitou ser reescrita. Obteve-se uma primeira versão consensual brasileira e, após a retradução, foi gerada uma segunda versão consensual brasileira, que foi utilizada na fase de equivalência semântica (APÊNDICE D).

Na avaliação do comitê das equivalências conceitual, de itens, operacional e semântica não foram observadas divergências. No pré-teste, o instrumento foi aplicado em um grupo de 20 pacientes com SSP, pela pesquisadora, médica reumatologista com sete anos de experiência na doença, e nenhum item ou domínio apresentou mais de 15% de incompreensão pelo médico examinador.

O comitê também analisou as observações feitas pelos 20 médicos sobre os 12 domínios do instrumento. Participaram dessa fase médicos das seguintes especialidades: cinco da clínica médica, um da otorrinolaringologia e quatorze da reumatologia. Nenhum item ou domínio apresentou mais de 15% de incompreensão pelos 20 médicos avaliadores do instrumento. Desta forma, não foi necessário reescrevê-los ou substituí-los na última versão em português. Todavia, houve modificações no sentido de adequação da formatação do texto, correção de erros de ortografia e alteração da ordem das palavras (APÊNDICE D). Entretanto, nessa fase, apenas dois médicos relataram a dificuldade em definir com precisão a presença de febre, aumento linfonodal e glandular, e outros dois relataram dificuldade para entender sobre um aspecto da hematúria do domínio renal, se macroscópica e/ou microscópica. Houve pequenas sugestões para troca de palavras voltadas para a terminologia médica como, por exemplo, substituição das palavras traduzidas com “inchaço”, “pedra”, e “ataque epilético” por “edema”, “cálculo” e “convulsões”, respectivamente. Não houve mudança no sentido de preenchimento e

formatação. SUGIRO: Não houve mudança QUANTO AO preenchimento e formatação DO INSTRUMENTO.

Foi necessária a alteração da unidade de medida “g/L” para a unidade de medida “mg/dL” do seguinte item do domínio biológico: “hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 16 e 20g/L”. Essa unidade de medida é habitualmente usada nos laboratórios do Brasil para dosagem de imunoglobulinas IgG, diferentemente dos laboratórios internacionais, que preferem utilizar a unidade “g/L” (FLEURY, 1999) (APÊNDICE D).

Na etapa de avaliação da equivalência de mensuração, foram avaliados 62 pacientes com SSP, cujas características demográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 1. A amostra foi constituída por mulheres com predomínio de idade ≥ 50 anos e média 49,4 anos, com tempo médio de sintomas de 7,2 anos. Segundo a avaliação dos prontuários pelo médico reumatologista, na seleção da amostra do estudo, um pouco menos de 50% dos pacientes tinham registro de manifestações sistêmicas na última consulta (Tabela 1) e 54 (87,1%) pacientes faziam tratamento com imunossupressor, o que também é usado para outras manifestações não sistêmicas, como as glandulares. Também foi buscada em prontuário, informação quanto à presença de manifestações sistêmicas e uso de imunossupressor em consultas anteriores ao momento da seleção, pois os pacientes com histórico de atividade da doença (sistêmica, constitucional e glandular) poderiam ter recorrência das manifestações. Reitera-se que pacientes em atividade da doença são mais adequados a esse tipo de estudo, porém muitos estavam sem atividade, até mesmo porque já faziam tratamento em longo prazo, com possível estabilização do quadro.

TABELA 1 - Características demográficas e de doença de 62 pacientes com SSP, em Vitória, 2010

Variáveis	n (%)	Média ± DP
Idade (anos)		49,4 ±11,6
< 50	25 (40,3)	
≥ 50	37 (59,7)	
Sexo		
Feminino	62 (100)	
Tempo decorrido desde os primeiros sintomas (anos)		7,2 ± 5,4
< 1	4 (6,5)	
1 a 5	25 (40,3)	
>5	33 (53,2)	
Tempo de diagnóstico (anos)		3,0 ± 3,3
< 1	16 (25,8)	
1 a 5	40 (64,5)	
>5	6 (9,7)	
Intervalo entre sintomas e o diagnóstico (anos)		4,3 ± 4,9
< 1	18 (29)	
1 a 5	27 (43,6)	
> 5	17 (27,4)	
Manifestações sistêmicas na última consulta	29 (46,8)	
Manifestações sistêmicas em consultas anteriores	38 (61,3)	
Tratamento imunossupressor na última consulta	54 (87,1)	
Tratamento imunossupressor em consultas anteriores	57 (91,9)	

DP: Desvio-Padrão.

A confirmação do diagnóstico de SSP em 62 pacientes seguiu os parâmetros do Critério Europeu-Americano de Classificação Diagnóstica para SSP. Os dados encontram-se na Tabela 2. A secura ocular foi confirmada por pelo menos um dos dois seguintes testes: Schirmer I e Rosa Bengala. Secura oral foi confirmada por teste de fluxo salivar ou cintilografia de parótida. Caso o teste de fluxo salivar fosse negativo, sempre se solicitava a cintilografia em caráter confirmatório. O histopatológico foi realizado por meio de glândula salivar menor, sendo positiva para SSP quando apresentassem sialodenite linfocítica com foco-escore ≥ 1 (1 foco para cada 4 mm²). Os autoanticorpos anti-Ro e anti-La foram dosados pelo método de hemaglutinação. A cintilografia foi realizada em outro serviço. O teste Rosa Bengala, por vezes, foi realizado também em outros centros oftalmológicos, e os demais foram realizados no HUCAM.

TABELA 2 - Frequência dos parâmetros do Critério Europeu-Americano de Classificação Diagnóstica para SSP em 62 pacientes, em Vitória, 2010

Variáveis	n (%)
Secura ocular objetiva	48 (77,4)
Secular oral objetiva	53 (85,5)
Sialodinite linfocítica ≥ 1 foco-escore	56 (90,3)
Anticorpo anti-Ro	27 (43,6)
Anticorpo anti-La	12 (19,4)
Anticorpos anti-Ro e anti-La	12 (19,4)
Edema glandular de parótida prévio	16 (25,8)

Na Tabela 3 são apresentadas as medidas descritivas ou frequência relativa dos exames laboratoriais dos 62 pacientes, na qual se observa que as médias dos valores de VHS e imunoglobulina IgG estavam elevadas em relação ao padrão de referência.

TABELA 3 - Medidas descritivas e frequência relativa dos exames laboratoriais de 62 pacientes com SSP, em Vitória, 2010

Variáveis*	Média \pm DP
VHS (mm/h)	31,97 \pm 20,46
Gamaglobulinas totais (g/L)	15,42 \pm 5,02
IgG (g/L)	12,69 \pm 4,28
C3 (mg/dL)	120,2 \pm 28,49
C4 (mg/dL)	28,66 \pm 10,87
	n (%)
Fator reumatoide (UI/mL) positivo	14 (21,6)
FAN positivo	48 (77,4)

DP: Desvio-Padrão; VHS: Velocidade de Hemossedimentação; IgG: Imunoglobulina G; C3 e C4: fração 3 e fração 4 do complemento sérico; FAN: Fator Antinuclear.

* Valores de referência: VHS em mulheres: < 50 anos: até 20mm/h, > 50 anos: até 30 mm/h; Gamaglobulinas totais: 7 a 15 g/L; IgG: 6,5 a 16 g/L; C3: 88 a 201 mg/dl; C4: 16 a 47 mg/dl; Fator reumatoide: < 40UI/mL.

Dos 62 pacientes avaliados, um pouco mais da metade apresentava doença ativa, segundo o instrumento PhGA nominal definido pelo *expert*. Foi considerado ativo

pelo *expert* o paciente com manifestação sistêmica ou glandular da doença na atualidade, por meio de avaliação clínica e laboratorial. Houve predomínio de baixa atividade em 24 (38,7%) pacientes. Não houve paciente com alta atividade, como observado na Tabela 4.

TABELA 4 - Atividade da doença avaliada pelo PhGA nominal nos 62 pacientes, em Vitória, 2010

Variáveis	n (%)
Doença inativa	29 (46,8)
Doença ativa	33 (53,2)
Baixa atividade	24 (38,7)
Moderada atividade	9 (14,5)

Na Figuras 3 e na Tabela 5, observa-se, pelas medidas descritivas, que os pacientes apresentaram baixos escores nos instrumentos – PhGA numérico, ESSDAI, SCAI e SSDAI –, compatíveis com baixa atividade da doença.

Figura 3 - Histograma do ESSDAI em 62 pacientes, em Vitória, 2010.

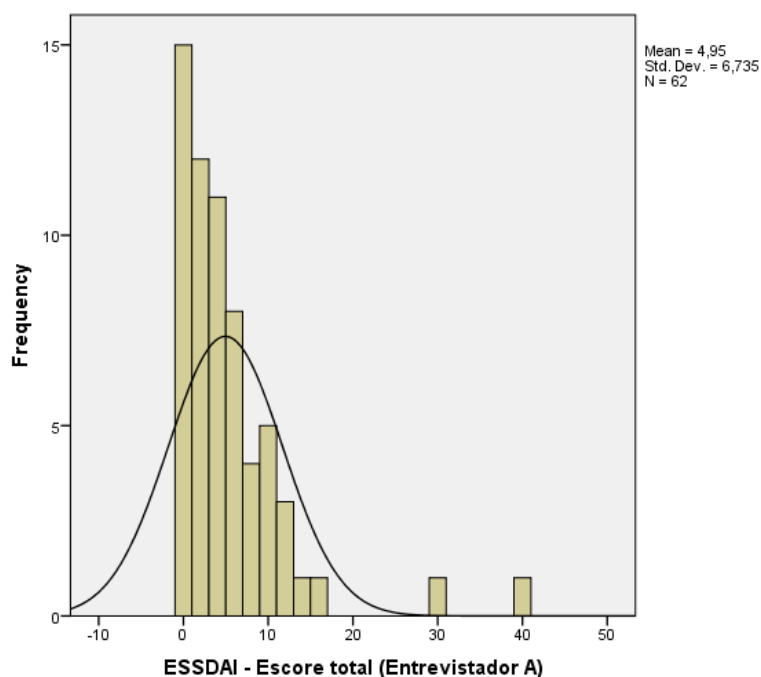


TABELA 5 - Medidas descritivas dos instrumentos de atividade da SSP nos 62 pacientes, em Vitória, 2010

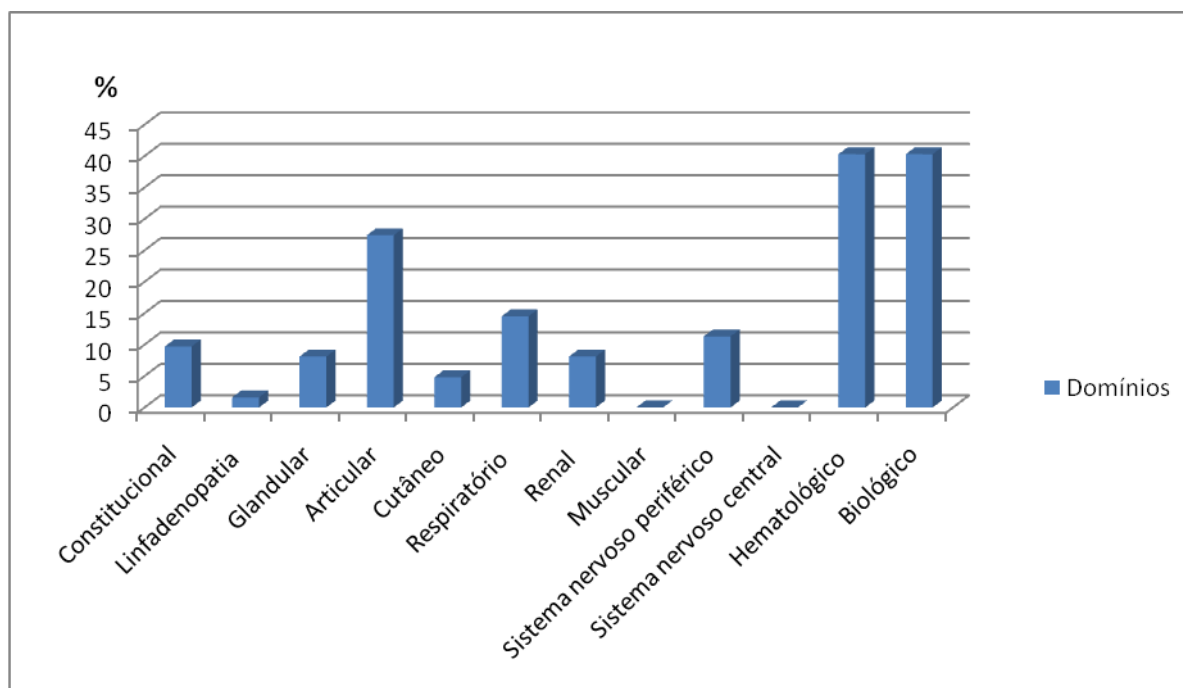
Variáveis	Média (\pm)	Mínimo	Mediana	Máximo
PhGA numérico	1,82 \pm 1,87	0	1	7
ESSDAI	4,95 \pm 6,73	0	3	39
SSDAI	1,71 \pm 1,89	0	1	8
SCAI	4,85 \pm 3,00	1	4,5	16

Pontuação dos instrumentos:

PhGA: 0 a 10 (PINCUS et al., 2008); ESSDAI: 0 a 123 (SEROR et al., 2010b); SSDAI: 0 a 21 (VITALI et al, 2007); SCAI: 0 a 72 (BOWMAN et al, 2007).

As porcentagens de acometimento dos domínios do ESSDAI estão apresentadas na Figura 4 e na Tabela 6. Os domínios mais afetados foram o biológico, hematológico e articular. Não houve pacientes com comprometimento muscular e de sistema nervoso central.

Figura 4 - Frequência relativa de domínios pontuados como atividade da SSP em 62 pacientes, Vitória, 2010.



Quanto ao número de domínios afetados por indivíduo, dos doze domínios avaliados, tiveram nenhum domínio comprometido em 13 (21%) pacientes; um domínio em 20 (31,4%), dois domínios em 21 (33,8%), três domínios em 3 (4,9%), quatro domínios em 2 (3,2%), cinco domínios em 1(1,6%) e seis domínios em 2 (3,2%) pacientes.

TABELA 6 -Frequência relativa de domínios pontuados por níveis de atividade do ESSDAI em 62 pacientes de Vitória, 2010

Domínios ESSDAI	n (%)
Domínio constitucional	
Nenhuma atividade	56 (90,3)
Atividade baixa	6 (9,7)
Atividade moderada	0
Atividade alta	0
Domínio de linfadenopatia	
Nenhuma atividade	61 (98,4)
Atividade baixa	1 (1,3)
Atividade moderada	0
Atividade alta	0
Domínio glandular	
Nenhuma atividade	57 (91,9)
Atividade baixa	4 (6,5)
Atividade moderada	1 (1,6)
Atividade alta	0
Domínio articular	
Nenhuma atividade	45 (72,6)
Atividade baixa	14 (22,6)
Atividade moderada	3 (4,8)
Atividade alta	0
Domínio cutâneo	
Nenhuma atividade	59 (95,2)
Atividade baixa	0
Atividade moderada	3 (4,8)
Atividade alta	0
Domínio respiratório	
Nenhuma atividade	53 (85,5)
Atividade baixa	8 (12,9)
Atividade moderada	1 (1,6)
Atividade alta	0
Domínio renal	
Nenhuma atividade	57 (91,9)
Atividade baixa	2 (3,2)
Atividade moderada	1 (1,6)
Atividade alta	2 (3,2)

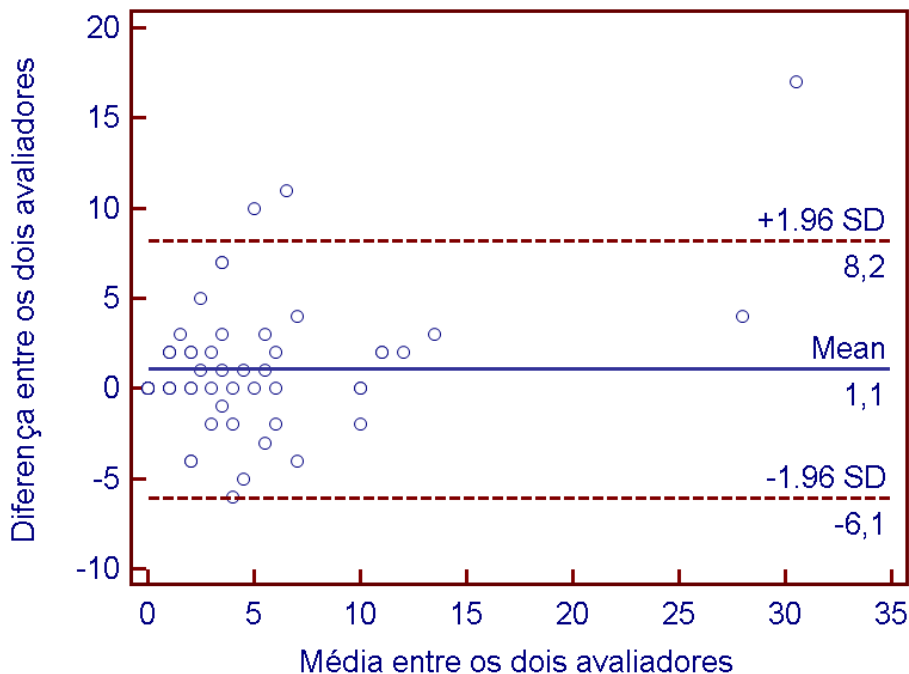
Domínio muscular	
Nenhuma atividade	62 (100)
Atividade baixa	0
Atividade moderada	0
Atividade alta	0
Domínio do sistema nervoso periférico	
Nenhuma atividade	55 (88,7)
Atividade baixa	4 (6,5)
Atividade moderada	3 (4,8)
Atividade alta	0
Domínio do sistema nervoso central	
Nenhuma atividade	62 (100)
Atividade baixa	0
Atividade moderada	0
Atividade alta	0
Domínio hematológico	
Nenhuma atividade	37 (59,7)
Atividade baixa	22 (35,5)
Atividade moderada	3 (4,8)
Atividade alta	0
Domínio biológico	
Nenhuma atividade	37 (59,7)
Atividade baixa	22 (35,5)
Atividade moderada	3 (4,8)
Atividade alta	0

A consistência interna do instrumento ESSDAI foi avaliada através do alfa de Cronbach, obtendo-se um valor de alfa correspondente a 0,501.

Na reprodutibilidade interobservador do estudo obteve-se forte e significativa coeficiente de correlação intraclasse (0,898) entre os dois avaliadores na avaliação do escore total do ESSDAI, mostrando elevada reprodutibilidade.

Os resultados da análise de concordância interobservador do escore total do ESSDAI avaliado pelo método de Bland-Altman (Figura 5) demonstraram uma distribuição assimétrica com somente três pacientes fora do intervalo de $\pm 1,96$ do desvio padrão (*outliers*). Entretanto, esses indivíduos não causaram mudança na elevada concordância, pois ao analisarem-se os pontos restantes no gráfico, todos estão dentro dos limites aceitáveis de desvio-padrão.

Figura 5 - Concordância de medidas do escore ESSDAI entre avaliadores com o método de Bland Altman em 62 pacientes, Vitória 2010.



Média da diferença (viés) = 1,1 e IC (0,139-1,990);
 Teste da diferença da variância = 0,459 e $p = 0,000$.

Para avaliar a correlação entre os avaliadores quanto aos diferentes domínios do ESSDAI, utilizou-se o kappa ponderado. Alguns coeficientes kappa ponderado não puderam ser calculados, como nos domínios muscular e sistema nervoso central, pois neles, os dois avaliadores obtiveram a mesma resposta (0= nenhuma atividade) em todos os indivíduos.

Na Tabela 7, observou-se que no domínio de linfadenopatia não houve concordância; no domínio constitucional, a concordância foi baixa (kappa: 0,1 a 0,4); nos domínios glandular e articular, foi regular (kappa: 0,41 a 0,6); e nos domínios cutâneo, respiratório, renal, sistema nervoso periférico, hematológico e biológico houve boa concordância (kappa: 0,61 a 0,8). Nos domínios renal e cutâneo, observou-se as maiores concordâncias, 0,791 e 0,792 respectivamente.

TABELA 7 - Resultados da concordância entre avaliadores por domínio do ESSDAI de 62 pacientes, em Vitória, 2010

Domínios	Kappa ponderado
Constitucional	0,212*
Linfadenopatia	-0,016
Glandular	0,588*
Articular	0,450*
Cutâneo	0,792*
Respiratório	0,638*
Renal	0,791*
Muscular	-
Sistema nervoso periférico	0,759*
Sistema nervoso central	-
Hematológico	0,693*
Biológico	0,693*

* kappa estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

Para a validade de constructo, comparou-se o ESSDAI com o PhGA numérico, SSSDAI e SCAI utilizando o coeficiente de Spearman, devido a não distribuição gaussiana da população estudada.

Observa-se na Tabela 8, que o coeficiente de Spearman do ESSDAI com o PhGA foi de 0,832 ($p < 0,000$), que é considerada uma forte correlação (coeficiente $> 0,7$) e estatisticamente significativa. Infere-se que à medida que o ESSDAI aumenta, também aumenta o PhGA. O coeficiente de Spearman do ESSDAI com SSSDAI foi de 0,658 ($p < 0,000$) que significa uma moderada correlação (coeficiente entre 0,5 a 0,7), e com o SCAI, de 0,411 ($p = 0,001$), com fraca correlação (coeficiente $< 0,5$).

TABELA 8 – Validade de constructo e correlação do ESSDAI com outros instrumentos na SSP em 62 pacientes em Vitória, 2010.

Variáveis	Média (\pm)	Mediana	Coeficiente de	
			Spearman	P valor
ESSDAI	4,95 \pm 6,73	3	—	—
PhGA numérico	1,82 \pm 1,87	1	0,832	(p< 0,000)
SSDAI	1,71 \pm 1,89	1	0,658	(p< 0,000)
SCAI	4,85 \pm 3,00	4,5	0,411	(p= 0,001)

Pontuação dos instrumentos: PhGA: 0 a 10 (PINCUS et al., 2008); ESSDAI: 0 a 123 (SEROR et al., 2010b); SSDAI: 0 a 21 (VITALI et al, 2007); SCAI: 0 a 72 (BOWMAN et al, 2007).

Para testar a validade do ESSDAI na comparação entre os grupos “ativo” e “inativo” definidos pelo PhGA nominal, a hipótese a ser testada é de que o escore do ESSDAI é semelhante nesses dois grupos. Quando o p-valor é significativo (menor que 0,050) rejeita-se esta hipótese, ou seja, há diferença entre os grupos.

Na Tabela 9 são apresentadas as medidas descritivas do ESSDAI nesses dois grupos. Observa-se que a média e mediana do ESSDAI no grupo “ativo” é maior que no grupo “inativo” pelo PhGA nominal.

Como os dados não apresentaram distribuição normal, foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney e houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p: 0,000). O grupo “ativo” obteve maior posto médio no ESSDAI que o grupo “inativo” conforme a Tabela 9.

TABELA 9 - Medidas descritivas e Teste de Mann-Whitney para o ESSDAI nos dois grupos, segundo atividade pelo PhGA nominal, em 62 pacientes, em Vitória, 2010

ESSDAI - Escore total								
PHGA								Teste de Mann-Whitney
Nominal	n	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	Postos médios	p valor
Inativo	29	0	7	0,00	1,21	1,68	17,14	0,000
Ativo	33	1	39	6,00	8,24	7,75	44,12	

Na comparação do ESSDAI segundo “intenção de tratar”, foram selecionados dois grupos: o grupo “com aumento de terapia” e “sem aumento de terapia”, e também se testou a hipótese de que o escore do ESSDAI é semelhante entre os grupos através do teste não-paramétrico de Mann-Whitney, uma vez os dados não apresentam distribuição normal pelo teste de normalidade de Shapiro-Wilk.

Na Tabela 10, observa-se que foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,000$). Pode-se dizer que o grupo com aumento da terapia tem maiores valores de ESSDAI em relação ao grupo em que não houve aumento de terapia.

TABELA 10 - Medidas do ESSDAI e teste de Mann-Whitney nos grupos, segundo mudança de terapia, em 62 pacientes de Vitória, 2010

Intenção de tratar	Descritivas			Teste de Mann-Whitney	
	Mediana	Média	Desvio padrão	Postos Médios	p-valor
Aumento de terapia	10,00	13,18	11,12	52,05	0,000
Sem aumento de terapia	2,00	3,18	3,53	27,07	

5 DISCUSSÃO

Esse estudo realizou todas as fases da adaptação transcultural de um instrumento de atividade da SSP, o ESSDAI, para a língua portuguesa brasileira, segundo recomendações de autores que são referências no assunto (HERDMAN; FOX-RUSHBY; BADIA, 1998; GUILLEMIN; BOMBARDIER; BEATON; 1993; STREINER; NORMAN, 2008). Ele foi realizado concomitantemente ao processo de validação multicêntrica internacional do ESSDAI, atualmente em fase de conclusão, com dados ainda não publicados.

O instrumento avaliado foi um conjunto de itens que são as principais manifestações clínicas sistêmicas da SSP, importantes para o julgamento da atividade da doença pelo médico. Esses itens foram nominados em 12 domínios com pesos diferentes, de acordo com o grau de influência que exercem sobre a doença, e com níveis de gravidade de acometimento: de inativo a alta atividade. Como esses domínios são parâmetros clínicos respondidos pelo médico e, em sua maioria, de natureza técnica e objetiva, observou-se neste estudo que na tradução e equivalência cultural não houve divergências na interpretação e no preenchimento do ESSDAI. Isso sugere que os itens possuem clareza de linguagem e boa compreensão pelo médico, de forma que o grupo europeu de criação do ESSDAI recomenda a tradução direta (simples e informal) do instrumento sem todas as etapas de equivalência cultural realizada nesta pesquisa (SEROR et al., 2012). Dessa forma, buscou-se resultados de adaptação transcultural em outras línguas, porém não foram encontrados artigos na literatura.

Já a avaliação das propriedades psicométricas do ESSDAI em outros países foi descrita em um trabalho apresentado no Congresso Europeu de Reumatologia de 2011, pelo Grupo Argentino de Estudos em Síndrome de Sjogren (GESSAR) (SECCO et al., 2011), e seus resultados serão discutidos no decorrer dos próximos parágrafos.

As características demográficas dos 62 pacientes que participaram da avaliação das propriedades psicométricas foram semelhantes às encontradas em outros estudos de instrumentos de SSP (SCAI, SSDAI) e coortes de pacientes: uma predominância

em mulheres maior que 93%, e média de idade entre 47 a 59 anos, com aproximação maior com as coortes italiana e holandesa, que obtiveram médias de 51,6 e 47 anos, respectivamente (SEROR et al., 2010b; VITALI et al., 2007; BOWMAN et al., 2007; SECCO et al., 2011; BOWMAN et al., 2011; SEROR et al., 2011b; MEINERS et al., 2012; BALDINI et al., 2012; RISSELADA; KRUIZE; BIJLSMA, 2012).

Em relação ao tempo de sintomas referido pelos pacientes encontrou-se, neste estudo, média de 7,2 anos, que foi inferior à média de 12,9 anos encontrada na coorte inglesa, devido ao maior tempo de seguimento dos pacientes ingleses (BOWMAN et al., 2011). Entretanto, a média de intervalo entre os sintomas e o diagnóstico na coorte inglesa e no presente trabalho foi semelhante – 5 anos e 4,3 anos, respectivamente –, o que demonstra um longo tempo de demora no diagnóstico dessa doença já relatado por outros autores (MANTHORPE; ASMUSSEN; OXHOLM, 1997).

Quanto ao tempo de diagnóstico, a média encontrada neste trabalho ($3,0 \pm 3,3DP$) foi inferior à média das coortes da literatura (5,8 a 8,6 anos), uma vez que os pacientes incluídos no presente trabalho possuíam diagnóstico concluído recentemente, próximo ao momento de inclusão da pesquisa, em virtude de ser uma coorte de pouco tempo de seguimento, com pacientes recém-cadastrados (BALDINI et al., 2012; RISSELADA; KRUIZE; BIJLSMA, 2012; SEROR et al., 2011b; SEROR et al., 2010b).

Em estudos de avaliação de atividade da doença é fundamental incluir pacientes com critérios de atividade nos sistemas-alvo independente do tempo de diagnóstico, entretanto, deve-se ter cuidado ao incluir pacientes com longo tempo de diagnóstico, pois podem apresentar doença mais estável devido a tratamentos prévios, assim como sinais de dano ou sequela, que não devem ser confundidos com atividade da doença. Dessa forma, uma amostra com longo tempo de diagnóstico e tratamento não seria adequada às necessidades deste estudo.

Em relação às características clínicas, observaram-se algumas semelhanças com dados da literatura. No presente trabalho, 85,5% dos pacientes possuíam secura

objetiva. Na coorte holandesa, com 195 pacientes encontrou-se uma frequência de 80%, e na coorte italiana, com 1115 pacientes, frequência de 92%. A *secura* nos pacientes da amostra deve estar presente em alta frequência, uma vez que é o sintoma-guia da doença utilizado para rastrear pacientes com SSP, seguido da confirmação por teste objetivo. A positividade da biópsia de glândula salivar foi de 90,3% neste trabalho, ligeiramente superior ao encontrado na coorte italiana (82%) e ligeiramente inferior ao encontrado na coorte holandesa (98%). Nos estudos de construção do SCAI e do ESSDAI, encontraram-se valores de 62% e 94,6%, respectivamente (BOWMAN et al., 2007; SEROR et al., 2010b). A biópsia é o padrão histológico para diagnóstico da doença e espera-se que uma amostra de pacientes com SSP tenha alta positividade da mesma.

Uma das dificuldades dos estudos de validação de instrumentos de atividade em SSP, como o SCAI, SSDAI, é que a maioria dos pacientes dos estudos teve a doença inativa ou levemente ativa (VITALI et al., 2007; BOWMAN et al., 2007; SEROR et al., 2010b; SECCO et al., 2011). O escore total do ESSDAI varia de zero a 123. No estudo argentino de validação do ESSDAI para o espanhol, foram encontradas uma média de ESSDAI de 5 (variação de 3 a 9) e uma média de PhGA de 1,0 (0,4 a 2,2), ou seja, predomínio de pacientes em baixa atividade e inatividade. Nas coortes em diferentes países, onde o ESSDAI foi aplicado, as médias desse instrumento foram: 4 (0 a 43) na inglesa, 5,7 (0 a 29) na francesa, 3,18 (0 a 29) na holandesa e 11,1 (0 a 37) na finlandesa (BOWMAN et al., 2011; SEROR et al., 2011b; RISSELADA; KRUIZE; BIJLSMA, 2012; PERTOVAARA; KORPELA, 2011), todas essas amostras revelando pacientes em baixa atividade. No estudo de construção do ESSDAI, a média do escore total foi de 15,5 (2 a 47), com a minoria de 25% dos pacientes com escore ≥ 13 (SEROR et al., 2010b). No presente estudo, 46,8% dos pacientes incluídos apresentavam manifestações sistêmicas no momento da inclusão, e 61,3% já haviam apresentado algum *flare* da doença, segundo dados do prontuário. No momento da avaliação, foi detectada doença ativa em 53,2%, conforme o PhGA nominal. Entretanto, houve predomínio de baixa atividade, que foi observada em 38,7% dos pacientes. Essa baixa atividade foi confirmada pela média do PhGA numérico de 1,92 e pela média do escore total do ESSDAI de 4,95 (0 a

39), com 11,3% dos pacientes com escore ≥ 12 , resultados semelhantes ao estudo argentino de validação (SECCO et al., 2011).

A atividade da doença em SSP é mais difícil de ser detectada que em outras doenças reumáticas sistêmicas, como lúpus sistêmico e artrite reumatoide, e o curso clínico da SSP costuma ser mais insidioso, com longos períodos de inatividade (STEVENS et al., 2005). Além disso, observa-se que manifestações sistêmicas estão presentes em apenas um terço dos pacientes com SSP, o que pode dificultar a inclusão de um grande número de pacientes com essas manifestações nesses estudos. Uma forma de resolver esse problema é através da realização de estudos multicêntricos nacionais ou internacionais, para melhor composição da amostra da pesquisa.

Os domínios mais afetados neste estudo foram o biológico, o hematológico e o articular. Na literatura, há apenas o estudo de construção do ESSDAI (SEROR et al., 2010b) como estudo similar para comparar este resultado, o qual encontrou como domínios mais frequentes o biológico, o articular e o cutâneo. Se analisarmos a frequência de acometimento sistêmico em populações de pacientes com Sjogren, observa-se uma predominância de acometimento hematológico, articular e edema glandular na coorte italiana (BALDINI et al., 2012); de acometimento biológico, hematológico e articular na coorte holandesa (RISSELADA; KRUIZE; BIJLSMA, 2012) e articular, hematológico e neuropatia periférica em uma coorte espanhola (VALLS; FECED; ROMAN, 2011). Observa-se que essas populações de pacientes com SSP possuem semelhanças com a amostra do presente estudo quanto à frequência do tipo de acometimento sistêmico da doença.

Em termos de avaliação da equivalência de mensuração, a consistência interna do ESSDAI foi baixa. Esse resultado era esperado, pois o instrumento é de composição heterogênea ou multidimensional, ou seja, domínios representados por manifestações em diferentes sistemas do organismo que não apresentam relação direta entre si, entretanto são importantes em conjunto para definir a atividade da doença.

Quanto maior a confiabilidade, maior validade da escala; porém, há duas notáveis exceções para esta regra geral: a relação entre a consistência (um item da confiabilidade) e a validade. Se analisarmos um comportamento, uma doença ou um agravo, que é relativamente heterogêneo, como a artrite reumatoide, por exemplo, é bastante provável que a escala terá baixa consistência interna, pois nem todos os pacientes com uma alta contagem de articulações dolorosas ou edemaciadas terão um elevado VHS ou rigidez matinal. Para Streiner e Norman (2008) é possível aumentar a consistência interna de uma escala com eliminação dos itens que não são altamente correlacionados entre si ou com a escala total. Entretanto, essa estratégia metodológica pode obter uma escala que destaca somente um aspecto da doença, como por exemplo, a rigidez matinal, o que, por sua vez, ocasiona baixa validade, não resolvendo a questão. Nessas condições, é preferível abdicar de excelente consistência interna de uma escala para favorecer a validade, pois o objetivo final da escala é inferencial, o que depende mais da validade, que da consistência interna (STREINER; NORMAN, 2008). Um exemplo é o questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36), que foi validado para o português em um estudo que utilizou uma amostra de pacientes com artrite reumatoide e encontrou consistência interna de 0,500 (CICONELLI, 1997). Outro exemplo é o questionário de atividade da doença usado para lúpus sistêmico denominado British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) que obteve α de Cronbach de 0,350 (STOLL et al., 1996).

Como no exemplo anterior, o mesmo ocorre na SSP. É uma doença heterogênea, ou seja, com muitas manifestações clínicas diferentes em órgãos e sistemas distintos, em que cada qual pode apresentar atividade da doença local independente dos outros órgãos e sistemas, os quais podem não estar afetados. Isso explica a baixa consistência interna encontrada para o ESSDAI. Do ponto de vista metodológico, os autores do instrumento não executaram e não recomendam a avaliação da consistência interna do ESSDAI exatamente por ser não-aplicável, uma vez que a consistência interna deve ser estudada para instrumentos unidimensionais, e o ESSDAI é multidimensional.

A reprodutibilidade interobservador deste estudo foi ótima entre os dois avaliadores (CCI= 0,898). No estudo argentino de validação, a reprodutibilidade foi boa, porém menor, com CCI=0,67 ($p=0,06$) para o ESSDAI (SECCO et al., 2011). Em relação a outros instrumentos de atividade em SSP, o estudo de validação do SSDAI não verificou a reprodutibilidade, e o estudo do SCAI obteve uma boa correlação de 0,71 (VITALI et al., 2007; BOWMAN et al., 2007). Apesar de esses resultados não apresentarem ótima correlação (CCI >0,8), verifica-se que são ainda melhores que os resultados de reprodutibilidade do PhGA em SSP encontrados na literatura, para o qual encontrou-se valor de CCI= 0,41 (SEROR et al., 2010b). A avaliação da doença pelo médico, por meio do PhGA, está sujeita a uma grande variabilidade entre esses profissionais, uma vez que sofre grande influência de sintomas do paciente, como fadiga e dor, que são parâmetros subjetivos difíceis de dimensionar e extremamente variável nessa doença tão polimórfica. Isso também justifica a necessidade da validação de um instrumento mais objetivo, que inclua as manifestações sistêmicas como o ESSDAI, em separado dos sintomas relatados pelo paciente, os quais são avaliados através do ESSPRI. O uso do ESSDAI permite homogeneizar a avaliação da atividade da doença de forma objetiva em diferentes situações, por diferentes médicos, sejam eles *experts* ou médicos menos experientes.

Ao analisar os resultados de concordância interobservador do ESSDAI pelo método de Bland-Altman, observou-se uma boa concordância. Entretanto, a média da diferença entre avaliadores foi de 1,1. Isso indica que pode haver uma superestimação de pontuação de um avaliador em relação ao outro de cerca de 1 ponto. Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar esse resultado, como a diferença de tempo de experiência no manejo clínico da SSP entre os avaliadores e a ausência de calibração do instrumento entre os dois avaliadores. Não há ainda trabalhos semelhantes na literatura para compararmos se uma variação de erro de 1,1 entre avaliadores para o ESSDAI é clinicamente relevante ou não. Além disso, esse instrumento ainda não possui uma estratificação do seu escore total ou um valor de corte estabelecido para definir atividade. Resultados de reuniões de grupos de estudo em SSP em congressos europeus mostram que o valor provável de corte

será 8 (dados ainda não publicados). Após definição do valor de corte e da definição da mínima diferença clinicamente importante, no estudo multicêntrico internacional de validação do ESSDAI, que está em conclusão, a relevância clínica dessa diferença entre avaliadores poderá ser melhor compreendida.

Na reprodutibilidade interobservador por domínio do ESSDAI, observa-se que em seis domínios a concordância foi satisfatória, ou seja, nesses domínios houve um grande número de casos, cujo resultado é o mesmo entre os avaliadores (kappa ponderado entre 0,61 a 0,8). Não foram encontrados na literatura outros trabalhos que fizessem essa comparação domínio a domínio para instrumentos em SSP.

Os dois domínios com regular concordância – glandular e articular – contêm parâmetros subjetivos que podem ter influenciado no resultado. No domínio glandular, a distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular, submandibular e lacrimal fica a critério do examinador, o que pode gerar uma sub ou superestimação de um avaliador em relação ao outro. No domínio articular, o item “artralgia nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados de rigidez matinal > 30 minutos” também é um parâmetro subjetivo respondido pelo paciente, que pode ser fonte de viés entre avaliadores, já que o paciente pode ter outra causa de dor articular que pode ser difícil de diferenciar da dor articular causada pela SSP, levando um examinador a pontuar diferente do outro. A amostra estudada apresentou uma frequência de fibromialgia associada de 43,5 % (n= 27), e pacientes com comorbidades não foram excluídos. Apesar disso, vale lembrar que o próprio instrumento pede para não pontuar outras causas de dores articulares, como osteoartrite e fibromialgia, que são doenças frequentemente encontradas em concomitância com a SSP.

O domínio constitucional possui parâmetros referidos pelo próprio paciente, tais como presença de febre, de suores noturnos e perda de peso involuntária, fatores que podem ter contribuído para a pouca ou nenhuma concordância. Outro fator que pode ter contribuído para isso foi a ausência de treinamento prévio à aplicação ou calibração dos dois avaliadores item a item, principalmente nesses itens subjetivos. Em alguns estudos de avaliação de instrumento de atividade da doença em

desordens sistêmicas, os *experts* envolvidos foram treinados para pontuar o PhGA e o instrumento testado para melhorar a reprodutibilidade e a homogeneidade do mesmo (BOWMAN et al., 2007; BOMBARDIER et al., 1992; MERKEL et al., 2009). No presente estudo, para simular e estar mais próximo da prática clínica diária, optou-se por não realizar uma calibração.

Vale lembrar que o instrumento ESSDAI vem de um modelo formativo, ou seja, em que os itens sozinhos não têm valor para a medida estudada, mas sim reunidos para juntos formarem um constructo (MOKKINK, et al., 2010). Esse constructo medido pelo score total deve ter propriedades de confiabilidade e reprodutibilidade adequadas. Já entre esses itens avaliados um a um pode não haver concordância completa, uma vez que os avaliadores podem discordar em um item e concordar em outros. O que deve ser valorizado, em última instância, é a concordância do score total do instrumento (STREINER; NORMAN, 2008).

A validade de constructo com PhGA foi boa (coeficiente de 0,83; $p < 0,000$), semelhante ao estudo inglês de validação do SSDAI (0,87; $p < 1,0001$) e ligeiramente melhor que a encontrada no estudo de construção do ESSDAI (0,61; $p < 0,001$) (SEROR et al., 2010b) e no estudo de validação argentino (0,79; $p < 0,01$). Esse estudo argentino também avaliou a validade de constructo por domínio, verificando a correlação com o PhGA por domínio, e verificou que somente os domínios constitucional e articular não obtiveram boa validade de constructo (SECCO et al., 2011).

A validade de constructo do ESSDAI com SSDAI foi moderada e com o SCAI foi fraca. Esse resultado pode ser explicado, em parte, pelas limitações do método, uma vez que utilizamos instrumentos que não são padrão-ouro para comparar os dados de validade, os quais foram considerados constructos já existentes na literatura para termos de comparação. Eles são instrumentos de transição que não apresentaram bons resultados em suas propriedades psicométricas, pois apresentaram baixa validade de conteúdo. Além disso, o SCAI possui itens subjetivos relatados pelo paciente, como fadiga, rigidez matinal, dispnéia e fenômeno de Raynaud, que podem ter contribuído para a fraca correlação com o ESSDAI.

Outro aspecto a ser comentado é que qualquer medida de validade feita terá algum erro associado, e, como consequência, deve-se esperar que a correlação entre instrumentos de mesmo atributo deva atingir uma média entre 0,4 a 0,8 (STREINER; NORMAN, 2008). Qualquer correlação mais baixa sugere que a confiabilidade de um ou de outro instrumento é inaceitavelmente baixo ou que eles estão medindo fenômenos diferentes (STREINER; NORMAN, 2008; KIRSHNER; GUYATT, 1985). Dessa forma, o coeficiente de 0,411 achado para o SCAI encontra-se dentro do aceitável sugerido pela literatura.

Ainda na validade de constructo, o ESSDAI foi capaz de discriminar grupos ativo e inativo, classificados através do PhGA, e grupos de acordo com a intenção de tratar e mudança terapêutica pelo médico *expert*, apesar da baixa variabilidade dos pacientes e do tamanho da amostra. Obteve-se média de 1,2 no grupo inativo e 8,2 no grupo ativo, com diferença significativa ($p < 0,05$), ou seja, maiores valores do ESSDAI acompanharam maiores valores de atividade pontuada pelo médico e também maior uso de terapêutica imunossupressora. Não existem outros trabalhos na literatura que utilizaram esse tipo de avaliação por grupos para o ESSDAI para que se possam comparar esses resultados.

A avaliação da atividade da SSP é um desafio para o reumatologista, já que se trata de uma doença pleomórfica em que muitas vezes é difícil distinguir entre dano e doença ativa. O ESSDAI foi desenvolvido para permitir uma avaliação mais objetiva e homogênea de atividade dessa doença, no que se refere às manifestações sistêmicas, de forma a poder ser utilizado nos estudos como um dos parâmetros de desfecho e evitar que cada estudo utilize desfechos diferentes e não padronizados.

Atualmente, ele tem sido aplicado em diversas coortes européias, juntamente com o ESSPRI e o PROFAD (BOWMAN et al., 2011; SEROR et al., 2011; THEANDER et al., 2011). A tendência das recomendações é utilizá-lo na prática e na pesquisa clínica não de forma isolada, mas agregado a outros parâmetros de atividade, como o questionário de sintomas respondido pelo paciente, o ESSPRI, testes objetivos da saliva e da lágrima (sialometria, sialoquímica, osmolaridade da lágrima, dosagem de biomarcadores proteômicos e genômicos salivares, como catepsina, alfa enolase,

dosagem de IL 17 e lactoferrina na lágrima) e parâmetros laboratoriais de inflamação autoimune (dosagem de citocinas, gamaglobulinas, IgG, β 2 microglobulinas, IF α 27) (SEROR et al., 2012; VISSINK et al., 2012). Sua validação multicêntrica que está em andamento e a sua existência em diferentes línguas são fundamentais para uma linguagem científica uniforme em diferentes países e para a comparação entre estudos, de modo a facilitar a pesquisa clínica em SSP. O processo de adaptação transcultural para a língua portuguesa proposto por esse estudo obteve bons resultados, com possibilidade de ser comparado com outros estudos em andamento com dados ainda não publicados, e juntos direcionar o uso desse instrumento na SSP.

Sugere-se a avaliação, na equivalência de mensuração, da propriedade psicométrica descrita como “responsividade” ou “sensibilidade à mudança” do ESSDAI em diferentes populações, incluindo a brasileira, com um tamanho de amostra adequado para avaliar o desempenho desse instrumento frente às mudanças de atividade dos pacientes ao longo do tempo, de forma longitudinal. O pequeno tamanho de amostra do presente estudo foram os motivos que levaram à sua não realização neste trabalho. Alguns estudos já testaram essa propriedade com bons resultados, mas utilizaram tamanho amostral reduzido (MEINERS et al., 2012; SEROR et al., 2010a). O estudo de validação multicêntrica internacional do ESSDAI que está em andamento deve trazer resultados sobre essa propriedade.

6 CONCLUSÃO

Esse estudo mostrou que o ESSDAI, na amostra brasileira avaliada, com características demográficas e clínicas semelhantes às populações de outros estudos de instrumentos de atividade da SSP, apresentou forte correlação com a avaliação global de atividade pontuada pelo médico.

É um instrumento que consegue discriminar entre pacientes ativos e inativos na amostra brasileira e pode ser útil no manejo clínico e em pesquisas de SSP, juntamente com outros parâmetros recomendados pela literatura.

Destaca-se a relevância de este estudo estar sendo realizado em concomitância com um estudo maior de validação multicêntrica internacional do ESSDAI e deste ter contribuído com a inclusão de pacientes brasileiros com SSP.

Conclui-se que a versão em português do ESSDAI mostrou-se adaptável, reprodutível e válida para a língua portuguesa e pode ser usada no contexto brasileiro.

7 REFERÊNCIAS

AL HASHIMI, L. et al. Frequency and predictive value of clinical manifestations in Sjögren's syndrome. **Journal Oral Pathology Medicine**, v. 30, p. 1-6, 2001.

ALTOÉ, R. et al. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do "EULAR Sjögren's Syndrome Clinical Activity Index" (SCAI) para a língua portuguesa brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, supl. 1, p. 165, 2012.

ASMUSSEN, K. et al. Quantitative assessment of clinical disease status in primary Sjogren's syndrome: a cross sectional study using a new classification model. **Scandinavian Journal Rheumatology**, v. 26, n. 3, p. 197-205, 1997.

ASMUSSEN, K. Monitoring the disease activity. **Scandinavian Journal Rheumatology**, v. 30, supl. 115, p. 23-26, 2001.

BALDINI C. et al. Correlation of clinical, serologic and histologic findings in a large cohort of primary Sjogren's syndrome patients: a multicentric cross-sectional study. **Annals Rheumatic Diseases**, n. 71, supl. 3, p. 542, 2012.

BARRY, R. J. et al. The Sjögren's Syndrome Damage Index: a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 47, n. 8, p. 1193-1198, 2008.

BJERRUM, K. Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a danish population aged 30-60 years. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, v. 75, p. 281-286, 1997.

BOMBARDIER, C. et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. **Arthritis Rheumatology**, v. 35, n. 6, p. 630-640, 1992.

BOWMAN, S. J. Collaborative research into outcome measures in Sjögren's syndrome. Update on disease assessment. **Scandinavian Journal Rheumatology**, supl. 116, p. 23-27, 2002.

BOWMAN, S. J. et al. Estimating the prevalence among Caucasian women of primary Sjogren's syndrome in two general practices in Birmingham, UK. **Scandinavian Journal Rheumatology**, v. 33, n. 1, p. 39-43, 2004a.

BOWMAN, S. J. et al. Measurement of fatigue and discomfort in primary Sjogren's syndrome using a new questionnaire tool. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 43, p. 758-764, 2004b.

BOWMAN, S. J. et al. Patient-reported outcomes in primary Sjogren's syndrome: comparison of the long and short versions of the Profile of Fatigue and Discomfort

Sicca Symptoms Inventory. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 48, n. 2, p. 140-143, 2009.

BOWMAN, S. J. et al. Relationship between disease activity of primary Sjogren's syndrome and patient reported outcome – data from an interim analysis of the UK primary Sjogren's syndrome registry. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, supl 3, p. 510, 2011.

BOWMAN, S. J. et al. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millennium: perspectives on assessment and outcome measures. Report from a workshop held on 23rd March 2000, at Oxford UK. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 40, n. 10, p. 1180-1188, 2001.

BOWMAN, S. J. et al. Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI): a systemic disease activity measure for use in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 46, n. 12, p. 1845-1851, 2007.

BOWMAN, S. J. et al. Validation of the Sicca Symptoms Inventory for clinical studies of Sjögren's syndrome. **Journal Rheumatology**, v. 30, n. 6, p. 1259-1266, 2003.

BOWMAN, S. J. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjögren's syndrome. **Rheumatic Disease Clinics North America**, v. 34, n. 4, p. 949-962, 2008.

BRITO-ZERÓN, P. et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. **Medicine**, v. 84, n. 2, p. 90-97, 2005.

CAMPAR, A., ISENBERG, D. A. Primary Sjögren's syndrome activity and damage índices comparison. **European Journal Clinical Investigation**, v. 40, n. 7, p. 636-644, 2010.

CARSON, S. Sjogren's Syndrome. In: HARRIS, E. D. et al. **Kelley's Textbook of Rheumatology**. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, v. 2, cap. 69, p. 1105-1118, 2005.

CICONELLI, R M. Tradução para o português e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida "*Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*". São Paulo, 1997. 120p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo (EPM).

CORTINA, J. M. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. **Journal Applied Psychology**, v. 78, n. 1, p. 98-104, 1993.

DAFNI, U. G. et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in a closed rural community. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 56, p. 521-525, 1997.

DASS, S. et al. Reduction of fatigue in Sjogren's syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 67, p. 1541-1544, 2008.

DELALEU, N. et al. New concepts in the pathogenesis of Sjogren's Syndrome. **Rheumatic Disease Clinics North America**, v. 34, p. 833-845, 2008.

DELALEU, N.; JONSSON, R.; KOLLER, M. M. Sjogren's syndrome. **European Journal Oral Sciences**, v. 113, n. 2, p. 101-113, 2005.

DEVAUCHELLE-PENSEC, V. et al. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). **Arthritis Rheumatology**, v. 57, p. 310-317, 2007.

DROSOS, A. A. et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in an elderly population. **British Journal Rheumatology**, v. 27, p. 123-127, 1988.

FEIST, E.; HANSEN, A. Critical overview of outcome parameters for patients with primary Sjögren's syndrome. **Z – Rheumatology**, v. 69, n. 1, p. 25-31, 2010.

FIFE, R. S. et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome – a randomized trial. **Archives Internal Medicine**, v. 162, p. 1293-1300, 2002.

FLEURY. **Manual de exames**. Laboratório Fleury. São Paulo: 1999.

GARCÍA-CARRASCO, M. et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. **Medicine**, v. 81, n. 4, p. 270-80, 2002.

GIUSTI, E.; BEFI-LOPES, D. M. Translation and cross-cultural adaptation of instruments to the brazilian portuguese language. **Pró-Fono R. Atual. Cient.**, v. 20, n. 3, p. 207-10, 2008.

GLADMAN, D. D. et al. Crosscultural validation and reliability of three disease activity indices in systemic lupus erythematosus. **Journal Rheumatology**, v. 19, p. 608-11, 1992.

GOTTENBERG, J. et al. Rituximab in 43 patients with primary Sjogren's syndrome: prospective data from the French Registry AIR ("Autoimmunity and Rituximab"). **Annals Rheumatic Diseases**, v. 68, suppl. 3, p. 249, 2009.

GUERRERO, J. S. et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. **Journal Rheumatology**, v. 44, p. 235-40, 2005.

GUILLEMIN, F. How assess musculoskeletal conditions. Assessment of disease activity. **Best Practice Research Clinical Rheumatology**, v. 17, n. 3, p. 415-26, 2003.

GUILLEMIN, F.; BOMBARDIER, C.; BEATON, D. Cross-cultural adaptation of healthy-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. **Journal Clinical Epidemiology**, v. 46, n. 12, p. 1417-1432, 1993.

HAIR, J. F. et al. (1998). Factor Analysis. In:_____. **Multivariate Data Analysis**. 4th ed. cap. 7, New Jersey: Prentice Hall, p. 373-374, 1995.

HAY, E. M. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. **Quarterly Journal Medicine**, v. 86, p. 447-58, 1993.

HERDMAN, M.; FOX-RUSHBY, J.; BADIA, X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. **Quality Life Research**, v. 7, p. 323-325, 1998.

HIRAKATA, V. N.; CAMEY, S. A. Análise de concordância entre os métodos de Bland-Altman. **Revista Hospital das Clínicas de Porto Alegre**, v. 29, n. 3, p. 231-268, 2009.

HOCHBERG M. C. et al. The prevalence of dry eye, dry mouth, autoimmunity and primary Sjogren's syndrome in the general population. **Arthritis Rheumatology**, v. 39, supl. 66, 1996.

HUSKISSON, E. C. Measurement of pain. **Journal Rheumatology**, v. 9, p. 768-791, 1982.

JACOBSSON, L. T. et al. Dry eyes or mouth: an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. **Journal Autoimmunity**, v. 2, p. 521-527, 1989.

KASSAN, S. S.; MOUTSOUPOULOS, H. M. Clinical Manifestations and early diagnosis of Sjogren Syndrome. **Archives Internal Medicine**, v.164, p. 1275-1284, 2004.

KASSAN, S.S. et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. **Annals Internal Medicine**, v. 89, p. 888-892, 1978.

KIRSHNER, B.; GUYATT G. A methodological framework for assessing health indices. **Journal Chronic Diseases**, v. 38, n. 1, p. 27-36, 1985.

KRUIZE, A. A. et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: a two year double blind crossover trial. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 52, p. 360-4, 1993.

LIANG, M. H. Translating Outcomes Measurement in Experimental Therapeutics of Systemic Rheumatic Disease to Patient Care. **Rheumatic Disease Clinics North America**, v. 32, p. 1-8, 2006.

LUIZ, R. R. Métodos estatísticos em estudos de concordância. In: MEDRONHO, R. A. **Epidemiologia**. 2. ed., cap. 19, p. 343-69. São Paulo: Atheneu, 2009.

LWIN, C. T. et al. The assessment of fatigue in primary Sjögren's syndrome. **Scandinavian Journal Rheumatology**, v. 32, n. 1, p. 33-37, 2003.

MANTHORPE, R.; ASMUSSEN, K.; OXHOLM, P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. **Journal Rheumatology**, v. 24, p. 8-11, 1997.

MARIETE, X. et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjogren's syndrome. Results of the randomized, controlled trial of remicade in primary Sjogren's syndrome (TRIPSS). **Arthritis Rheumatology**, v. 50, n. 4, p. 1270-1276, 2004.

MARTINS, G. A. Sobre confiabilidade e validade. **Revista Brasileira de Gestão de Negócios**, v. 8, n. 20, p. 1-20, 2006.

MAVRAGANI, C. P., MOUTSOUPOULOS, H. M. Conventional Therapy of Sjögren's syndrome. **Clinical Reviews Allergy Immunology**, v. 32, p. 284-291, 2007.

MEIJER, J. M. et al. Effectiveness of Rituximab Treatment in Primary Sjögren's Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Arthritis Rheumatology**, v. 62, n. 4, p. 960-968, 2010.

MEINERS, P. M. et al. Sensitivity to change of EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI) in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, supl. 3, p. 503, 2012.

MEKINIAN, A. et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 30, n. 2, p. 208-212, 2012.

MERKEL, P. A. et. al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) - associated vasculitis. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 68, p. 103-106, 2009.

MOKKINK, L. B. et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. **Journal Clinical Epidemiology**, v. 63, p. 737-745, 2010.

NIKOLOV, N. P.; ILLEI, G. G. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 21, p. 465-470, 2009.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. Correlação. In: _____. **Princípios de Bioestatística**. 2. ed., cap. 17, p. 357-360, São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PERTOVAARA M.; KORPELA M. Serum β 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjogren's syndrome. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, p. 2.236-2.237, 2011.

PETRONE, D. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and ceratoconjunctivitis sicca. **Arthritis Rheumatic Diseases**, v. 46, n. 3, p. 748-54, 2002.

PIJPE, J. et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: a open-label phase II study. **Arthritis Rheumatic Diseases**, v. 52, n. 9, p. 2.740-2.750, 2005.

PILLEMER, S. R. et al. Outcome measures for Sjögren's syndrome. **Journal Rheumatology**, v. 32, n. 1, p. 143-149, 2005.

PINCUS, T.; SOKKA, T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. **Clinical Experimental Rheumatology**, v. 23, supl. 39, p. s1-s9, 2005.

PINCUS. T. et al. Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. **Journal Rheumatology**, v. 35, p. 1550-1558, 2008.

PINHEIRO JUNIOR, M. N. et al. Uso oral do óleo de linhaça (*Linum usitatissimum*) no tratamento do olho seco de pacientes portadores da síndrome de Sjögren. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 70, n. 4, p. 649-655, 2007.

PRICE, E. J. et al. A double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjogren's syndrome. **Journal Rheumatology**, v. 25, p. 896-899, 1998.

RAMOS-CASALS, M. et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome: a Systematic Review. **JAMA**, v. 304, n. 4, p. 452-460, 2010.

RAMOS-CASALS, M.; TZIOUFAS, A. G.; FONT, J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 64, p. 347-354, 2005.

REICHENHEIM, M. E.; MORAES, C. L. Desenvolvimento de instrumentos de aferição epidemiológicos. In: KAC, G; SCHIERI, R; GIGANTE, D. **Epidemiologia nutricional**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2007:227-243.

REICHENHEIM, M. E.; MORAES, C. L. Qualidade dos instrumentos epidemiológicos. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M. **Epidemiologia: fundamentos, métodos e aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011.

RISSELADA A. P; KRUIZE A. A.; BIJLSMA J. W. J. Clinical applicability of the EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: a cumulative ESSDAI score adds in describing disease severity. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 71, p. 631, 2012.

SALL, K. et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. **Ophthalmology**, v. 107, p. 631-639, 2000.

SANKAR, V. et al. Etanercept in Sjogren's syndrome. **Arthritis Rheumatic Diseases**, v. 50, n. 7, p. 2.240-2.245, 2004.

SECCO A. et al. Argentine validation of the EULAR activity index: primary Sjogren's syndrome. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, suppl. 3, p. 299, 2011.

SEGAL, B. et al. Primary Sjögren's Syndrome: health experiences and predictors of health quality among patients in the United States. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 7, p. 46, 2009.

SEROR, R. et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary Sjogren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Disease Activity Index. **Arthritis Rheumatic Diseases**, v. 62, n. 4, p. 551-558, 2010a.

SEROR, R. et al. Assessment of systemic disease activity is complementary to assessment of patient's symptoms in primary Sjogren's syndrome. **Arthritis Rheumatic Diseases**, v. 70, suppl. 3, p. 505, 2011.

SEROR, R. et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 6, p. 968-972, 2011b.

SEROR, R. et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. **Journal Autoimmunity**, doi:10.1016/j.jaut.2012.01.013, jan 2012.

SEROR, R. et al. Syndrome disease activity index in primary Sjögren's (ESSDAI): development of a consensus systemic EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 69, p. 1103-1109, 2010b.

SHIBOSKI S. C. et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's international collaborative clinical alliance cohort. **Arthritis Care Research**, (Hoboken) n. 64, p. 475-487, 2012.

SHROUT, P. E. Measurement reliability and agreement in psychiatry. **Statistical Methods in Medical Research**, v. 7, p. 301-307, 1998.

SOKKA, T. Assessment of pain in rheumatic diseases. **Clinical Experimental Rheumatology**, v. 23, supl. 39, p. 77-84, 2005.

SOLOMAN, N. et al. Identification of predictive biomarkers in SS clinical trials: a meta-analytic approach. **Journal Rheumatology**, p.143-149, 2005.

STEVENS R. J. et al. Flares of systemic disease in primary Sjogren's syndrome. **Oxford Journals Medicine Rheumatology**, v. 44, p. 402-403, 2005.

STOLL T. et al. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 55, p. 756-760, 1996.

STREINER, D. L.; NORMAN, G. R. **Health Measurement Scales**: a practical guide to their development and use. 4nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.

SYMMONS, D. P. M. Disease assessment indices: activity, damage and severity. **Baillière's Clinical Rheumatology**, v. 9, n. 2, p.267-285, 1995.

THANOU-STAVRAKIA, A.; JAMES, J. A. Primary Sjogren's Syndrome: current and prospective therapies. **Seminars Arthritis Rheumatism**, v. 37, n. 5, p. 273-292, 2008.

THEANDER, E. et al. Association of serum interferon-inducible chemokines with systemic disease activity, BAFF and markers of B-cell activation in patients with primary Sjögren's syndrome. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 70, p. 311, 2011.

THEANDER, E. et al. Proposed core set of outcome measures in patients with primary Sjögren's Syndrome: 5 year follow up. **Journal Rheumatology**, v. 32, p. 1495-1502, 2005.

THOMAS, E. et al. Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. **British Journal Rheumatology**, v. 37, p. 1069-76, 1998.

TISHLER, M. et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 58, p. 253-256, 1999.

TOMSIC, M. et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in Slovenia. **Journal Rheumatology**, v. 38, p. 164-170, 1999.

TSIFETAKI, N. et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. **Annals Rheumatic Diseases**, v. 62, p. 1207-1207, 2003.

VALIM, V. et al. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do "Sjogren's Syndrome Disease Activity Index" (SSDAI) para a língua portuguesa brasileira. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, supl. 1, p. 67, 2012a.

VALIM, V. et al. Primary Sjögren's syndrome prevalence in a major metropolitan area in Brazil. *Brazilian Journal of Rheumatology: BJR-D-12-00041* (aceito para publicação em 14 de agosto de 2012) 2012b.

VALLS, E.; FECED, C.; ROMAN, J. Sjogren syndrome: analyzing the immunologic and clinical features of our patients. ***Annals Rheumatic Diseases***, n. 70, supl. 3, p. 304, 2011.

VAN DER HEIJDE, D. M. F. M. et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. ***Annals Rheumatic Diseases***, v. 49, p. 916-920, 1990.

VAN WOERKOM, J. M. et al. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. ***Annals Rheumatic Diseases***, v. 66, p. 1026-1032, 2007.

VENABLES, P. J. Management of patients presenting with Sjogren's syndrome. ***Best Practice Research Clinical Rheumatology***, v. 20, n. 4, p. 791-807, 2006.

VISSINK, A. et al. How to assess treatment efficacy in Sjogren's syndrome. ***Current Opinion Rheumatology***, n. 24, p. 281-289, 2012.

VITALI, C. et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. ***Annals Rheumatic Diseases***, v. 61, p. 554-558, 2002.

VITALI, C. et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and Disease Activity Index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's Syndrome, derived from an analysis of a cohort of italian patients. ***Arthritis Rheumatism***, v. 56, n. 7, p. 2223-2231, 2007.

VIVINO, F. B. et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren's Syndrome – a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. ***Archives Internal Medicine***, v. 159, p. 174-181, 1999.

YEE, C-S. et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index is valid for assesment of disease activity in systemic lupus erythematosus. ***Arthritis Rheumatism***, v. 56, n. 12, p. 4113-4119, 2007.

GLOSSÁRIO

alveolite linfocítica – inflamação do alvéolo pulmonar com infiltrado de linfócitos

artralgia – dor articular

artrite – inflamação articular

ceratoconjuntivite seca – inflamação do epitélio conjuntival bulbar e corneano dos olhos que pode levar à sua destruição

crioglobulinemia monoclonal – presença no plasma sanguíneo de um mesmo tipo ou clone de gamaglobulina que precipita ou solidifica com o resfriamento da temperatura e dissolve-se no aquecimento.

dispareunia – dor genital persistente associada ao ato sexual

epitélio acinar – revestimento celular do ácino (estrutura em forma de cachos que compõem as glândulas e formado por células epiteliais)

fenômeno de Raynaud – espasmo arterial paroxístico de extremidades do corpo ocasionando palidez, cianose e vermelhidão do local, após exposição ao frio.

glomerulopatia – doença dos glomérulos renais

hiperplasia do epitélio ductal – aumento do número de células do tecido epitelial dos ductos (estruturas tubular que serve como via de eliminação das secreções das glândulas)

pseudolinfoma – proliferação benigna de células linfoides que histologicamente lembram o linfoma, porém não possui atipias celulares.

púrpura – manchas cutâneas roxas (púrpura) superficiais devido ao extravasamento de sangue para fora de pequenos vasos sanguíneos.

vasculite cutânea – processo de inflamação dos vasos sanguíneos, imunologicamente mediado, que determinam dano funcional e estrutural na parede dos vasos.

xerodermia – secura na pele

xeroftalmia – secura ocular

xerostomia – secura oral

xerotraqueia – secura traqueal

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TÍTULO DA PESQUISA: TRADUÇÃO, ADAPTAÇÃO CULTURAL E VALIDAÇÃO DO “EULAR SJÖGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI)” E DO “EULAR SJÖGREN'S SYNDROME PATIENT REPORTED INDEX (ESSPRI)” PARA A LÍNGUA PORTUGUESA BRASILEIRA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Samira Tatiyama Miyamoto e Valéria Valim Cristo

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS DA PESQUISA:

A Síndrome de Sjögren Primária (SSP) é uma doença sistêmica caracterizada como uma destruição progressiva das glândulas exócrinas (ex.: lacrimais, salivares), mas também pode afetar qualquer órgão. A atividade da doença é um processo reversível e sua mensuração depende da existência de adequados instrumentos de avaliação para que o acompanhamento da progressão da doença possa ser feito e, assim, proporcionar um tratamento mais específico. Os sintomas gerais mais comuns são dor, fadiga e secura. Desta forma, o objetivo deste estudo é realizar a tradução e a adaptação cultural do “EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)” e do “EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI)” para a língua portuguesa brasileira”. Será realizado um estudo de seis meses de duração, sendo que a coleta dos dados clínicos e laboratoriais para preenchimento do ESSDAI será feita no momento do recrutamento dos pacientes (1ª observação) e após 6 meses (2ª observação). Além da avaliação clínica, os pacientes serão submetidos aos seguintes procedimentos: análise sanguínea, análise imunológica, análise urinária, Tomografia Computadorizada ou Radiografia do pulmão se não houver dos últimos dois anos, biópsia renal e Eletroneuromiografia, se necessários. Os pacientes também responderão aos questionários ESSPRI, physician's global assessment (PhGA), FACIT-fatigue e patient's global assessment (PaGA).

DESCONFORTO E POSSÍVEIS RISCOS ASSOCIADOS À PESQUISA:

Além da avaliação clínica para preenchimento do ESSDAI, os pacientes serão submetidos aos seguintes procedimentos: análise sanguínea, análise imunológica, análise urinária, Tomografia Computadorizada ou Radiografia do pulmão se não houver dos últimos dois anos. Estes são exames de baixo risco e utilizados rotineiramente na avaliação clínica destes pacientes. Naqueles casos em que houver indicação clínica, poder-se-á indicar biópsia renal, um procedimento invasivo realizado por agulha, com risco de sangramento e hematoma. Há rotina para prevenir esta complicação. Também em casos específicos, poder-se-á solicitar Eletroneuromiografia, um procedimento de baixo risco, mas que pode causar desconforto (dor). Estes dois últimos exames não serão realizados sistematicamente, mas apenas quando houver indicação clínica, e nestes casos a necessidade suplanta os riscos de complicações ou desconforto.

O preenchimento dos questionários não oferece qualquer risco ao paciente.

BENEFÍCIOS DA PESQUISA:

Os pacientes serão beneficiados pela avaliação criteriosa e acompanhamento de todos os sistemas que podem ser envolvidos pela Síndrome de Sjögren para adequada intervenção terapêutica.

MÉTODOS ALTERNATIVOS EXISTENTES:

O único método alternativo existente é a experiência clínica do médico no momento da avaliação do paciente.

FORMA DE ACOMPANHAMENTO E ASSISTÊNCIA:

Quando necessário, o voluntário receberá toda a assistência médica aos agravos decorrentes das atividades da pesquisa. Basta procurar o(a) pesquisador(a) Valéria Valim Cristo, pelo telefone 3325-7325, e também no endereço **HUCAM** - Hospital Cassiano Antônio Moraes/ Serviço de Reumatologia (casa 06) – Av. Marechal Campos s/nº - Maruípe – Vitória/ES.

ESCLARECIMENTOS E DIREITOS

Em qualquer momento o voluntário poderá obter esclarecimentos sobre todos os procedimentos utilizados na pesquisa e nas formas de divulgação dos resultados. Tem também a liberdade e o direito de recusar sua participação ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem prejuízo do atendimento usual fornecido pelos pesquisadores.¹

CONFIDENCIALIDADE E AVALIAÇÃO DOS REGISTROS

As identidades dos voluntários serão mantidas em total sigilo por tempo indeterminado, tanto pelo executor como pela instituição onde será realizado e pelo patrocinador. Os resultados dos procedimentos executados na pesquisa serão analisados e alocados em tabelas, figuras ou gráficos e divulgados em palestras, conferências, periódico científico ou outra forma de divulgação que propicie o repasse dos conhecimentos para a sociedade e para autoridades normativas em saúde nacionais ou internacionais, de acordo com as normas/leis legais regulatórias de proteção nacional ou internacional.

RESSARCIMENTO DE DESPESAS E INDENIZAÇÕES:

Os pacientes não terão qualquer despesa com os procedimentos clínicos e laboratoriais da pesquisa.

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, portador da Carteira de identidade nº _____ expedida pelo Órgão _____, por me considerar devidamente informado (a) e esclarecido(a) sobre o conteúdo deste termo e da pesquisa a ser desenvolvida, livremente expressei meu consentimento para inclusão, como sujeito da pesquisa. Fui informado que meu número de registro na pesquisa é _____ e recebi cópia desse documento por mim assinado.

Assinatura do Participante Voluntário
Dactiloscópica

Data

Impressão
(p/ analfabeto)

Assinatura do Responsável pelo Estudo

Data

“Caso você tenha dificuldade em entrar em contato com o pesquisador responsável, comunique o fato à Comissão de Ética em Pesquisa do pelo telefone 33357504 ou pelo e-mail cep@ccs.ufes.br.”

APÊNDICE B – Ficha de triagem de pacientes com SSP

Paciente n° |__|__|

DADOS PESSOAIS

PRONTUÁRIO HUCAM: _____ NOME: _____

SEXO: F M

ENDEREÇO: _____ Nº: _____ COMPLEMENTO: _____ BAIRRO:

O: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____ CEP: _____

TELEFONE FIXO: _____ CELULAR: _____

DATA DE NASCIMENTO: _____ IDADE: _____

NACIONALIDADE: _____ NACIONALIDADE: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

I. Sintomas oculares		Sim	Não	
Resposta positiva a pelo menos uma das questões abaixo:				
<input type="checkbox"/>	A- Você tem tido secreção nos olhos que incomoda diariamente e persistentemente por mais de três meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	B- Você tem uma sensação recorrente de areia ou cascalho nos olhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	C- Você usa colírio por mais de três vezes por dia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
II. Sintomas orais		Sim	Não	
Resposta positiva a pelo menos uma das questões abaixo:				
<input type="checkbox"/>	D- Você tem tido sensação de boca seca por mais de três meses?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	E- Você tem tido inchaço parótida recorrente ou persistente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	F- Você costuma beber líquidos para ajudar a engolir alimentos secos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
III. Sinais oculares		Sim	Não	Não realizado
Há evidência objetiva de envolvimento ocular com resultado positivo em pelo menos um dos dois seguintes testes.				
<input type="checkbox"/>	Teste de Schirmer sem anestesia (≤ 5 mm em 5 minutos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Pontuação do Rosa bengala ou outra pontuação de olho seco (>4 de acordo com o sistema de pontuação de van Bijsterveld)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
IV. Histopatologia:		Sim	Não	Não realizado
<input type="checkbox"/>	Nas glândulas salivares menores, sialodente linfocítica focal, avaliada por um perito histopatologista, com uma pontuação foco > 1 , definida como um número de focos linfocitários (que é adjacente ao normal, aparecem ácinos mucosos e contêm mais de 50 linfócitos) por 4 mm ² de tecido glandular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
V. Envolvimento da glândula salivar:		Sim	Não	Não realizado
Evidência objetiva de envolvimento da glândula salivar definida por um resultado positivo em pelo menos um dos seguintes testes diagnósticos:				
<input type="checkbox"/>	Fluxo salivar não estimulado (≤ 1.5 ml em 15 minutos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Sialografia da parótida mostrando a presença de sialectasias difusas (padrão puntiforme, cavitário ou destrutivo), sem evidência de obstrução na maioria dos ductos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Cintilografia salivar mostrando captação retardada, concentração reduzida e/ou excreção retardada de traçador	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VI. Auto-anticorpos:		Sim	Não	Não realizado
<input type="checkbox"/>	Presença de auto-anticorpos a antígenos Ro(SSA) no soro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Presença de auto-anticorpos a antígenos La(SSB) no soro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

De acordo com o critério Europeu-Americano, a Síndrome de Sjögren Primária é definida como:

a. A presença de 4 dos 6 pontos é indicativo de SS primária, desde que o item IV (Histopatologia) ou VI (Sorologia) seja positivo

b. A presença de 3 dos 4 itens de critérios objetivos (isto é, itens III, IV, V, VI)

O paciente preenche o critério Europeu-Americano? Sim Não

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

O paciente possui	Sim	Não
Doença auto-imune como Artrite reumatóide, Lúpus eritematoso sistêmico, Esclerodermia, Doença indiferenciada do tecido conjuntivo, Cirrose biliar primária pré-existente, Cirrose, Sarcoidose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tratamento de radiação na cabeça ou pescoço no passado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infecção por hepatite C conhecida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imunodeficiência Adquirida (AIDS)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfoma pré-existente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doença do enxerto contra hospedeiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uso de drogas anticolinérgicas (por um período de 4 vezes a meia vida da droga)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Para ser incluído no estudo o paciente deve

- **Preencher o critério Europeu-americano**
- **Não ter nenhum critério de exclusão**

O paciente pode ser incluído no estudo? Sim Não

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA

De acordo com a sua experiência clínica, indique o **nível de atividade da doença** utilizando as escalas numérica e nominal (marque apenas uma opção em cada escala):

Doença inativa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Doença extremamente ativa
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Inativo	Baixo	Moderado	Elevado
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AVALIAÇÃO DOS SINTOMAS

De acordo com a sua experiência clínica, levando em consideração os **sintomas do seu paciente (secura, dor, fadiga física e mental)**, indique o nível de atividade da doença na escala abaixo (marque apenas uma opção):

Doença inativa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Doença extremamente ativa
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

EXAMES LABORATORIAIS (todos os pacientes)

Análise sanguínea	Análise imunológica (pode ser dos últimos 6 meses)	Análise urinária (EAS)
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina • Leucócitos • Plaquetas • Neutrófilos • Linfócitos • Velocidade de Hemossedimentação (VHS) • Proteína C Reativa (PCR) • Nível de uremia • Creatinina • Potássio • Cálcio • Chlore • HCO₃⁻ • TGO • TGP • Bilirrubinemia (total) • Bilirrubinemia (livre) • Creatinafosfoquinase (CPK) • DHL 	<p>Nível de Gamaglobulina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nível de Gamaglobulina (eletroforese de proteína) • IgG • IgA • IgM <p>Complemento</p> <ul style="list-style-type: none"> • CH50 • C3 • C4 <p>Beta-2 microglobulina</p> <p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente clonal / paraproteína – cadeias Kappa e Lambda • Crioglobulinemia • Teste de Coombs positivo • Evidência de hemólise • Fator reumatóide (FR) • Fator anti-nuclear (FAN) • dsDNA (ELISA) <ul style="list-style-type: none"> • IgG • IgM dsDNA (Crithidia) 	<ul style="list-style-type: none"> • pH urinário • Sangue • Leucócitos • Proteinúria

EXAMES COMPLEMENTARES

- Radiografia ou tomografia de tórax (quando houver comprometimento pulmonar) – pode ser dos últimos dois anos
- biópsia renal (quando houver comprometimento renal)
- eletroneuromiografia (quando houver comprometimento muscular e/ou do SNP)

APÊNDICE C – Ficha para os dados demográficos, caracterização da amostra e definição de atividade pelo PhGA

AVALIADOR _____

DATA: ____/____/____

DADOS PESSOAIS

PRONTUÁRIO HUCAM: _____ NOME: _____

SEXO: F M

ENDEREÇO: _____ Nº: _____ COMPLEMENTO: _____ BAIRR

O: _____ CIDADE: _____ ESTADO: _____ CEP: _____

TELEFONE: _____ CELULAR: _____ DATA DE NASCIMENTO: _____

IDADE: _____ NATURALIDADE: _____ NACIONALIDADE: _____

Data dos primeiros sintomas da Síndrome de Sjögren: ____/____/____

Data de diagnóstico da Síndrome de Sjögren: ____/____/____

Peso corporal (Kg): _____ Pressão arterial (mmHg): _____

ENVOLVIMENTO SISTÊMICO – PASSADO OU PRESENTE SIM NÃO

<i>Se sim, especifique:</i>	Passado	Presente
Cutâneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Articular (com sinovite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muscular (com miosite)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sistema nervoso central	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sistema nervosa periférico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Linfoma ou Proliferação de células-B	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EDEMA GLANDULAR - PASSADO OU PRESENTE SIM NÃO

<i>Se sim, especifique:</i>	Passado	Presente
Glândulas salivares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Glândulas lacrimais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ENVOLVIMENTO GLANDULAR OBJETIVO SIM NÃO

SECURA OCULAR	Direita	Esquerda	Não realizado
Schirmer (mm/5min) (abn ≤ 5mm/5min)	_ _	_ _	<input type="checkbox"/>
Pontuação de Van Bijsterveld (x/9)	_ _	_ _	<input type="checkbox"/>
Intervalo (segundos)	_ _	_ _	<input type="checkbox"/>
FLUXO SALIVAR	Valor		Não realizado
Fluxo salivar não estimulado (em ml per15 min) (alterado ≤ 1.5 ml/15 min)	_ _ , _		<input type="checkbox"/>

TRATAMENTO COM IMUNOSUPRESSORES

	NÃO	PASSADO	PRESENTE	<i>Especifique a dose:</i>
Baixa dose corticosteróides (≤20mg/d)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alta dose corticosteróides (>20mg/d)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hidroxicloroquina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Azatioprina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Micofenolato mofetil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Metotrexate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leflunomide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ciclofosfamida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
IVIg (imunoglobulina)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Etanercept	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Infliximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rituximab	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Outro, especifique:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

TRATAMENTO SINTOMÁTICO

	NÃO	PASSADO	PRESENTE	<i>Se presente, especifique o tratamento e a dose:</i>
Pilocarpine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cevimeline	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Substituição lacrimal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Substituição salivar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anti-inflamatório não-esteroidal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Analgésico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Especifique qualquer outro medicamento prescrito atualmente para a Síndrome de Sjögren:

.....

VALORES LABORATORIAIS

<i>Análise Sanguínea</i>			
	Resultados		Unidade
Hemoglobina	_ _ , _		(g/dL)
Células brancas sanguíneas	_ _ , _		(10 ⁹ /L)
Plaquetas	_ _ _		(10 ⁹ /L)
Neutrófilos	_ _ , _ _		(10 ⁹ /L)
Linfócitos	_ _ , _ _		(10 ⁹ /L)
VHS	_ _ _		(mm/h)
PCR	_ _ _ , _		(mg/L)
Uremia	_ _ , _		(mmol/L)
Nível de creatinina	_ _ _		(µmol/L)
Potássio	_ , _		(mmol/L)
Calcium	_ , _ _		(mmol/L)
Cloro	_ _ _ , _		(mmol/L)
HCO ₃ ⁻	_ _		(mmol/L)
TGO	_ _ _ _		(UI/L)
TGP	_ _ _ _		(UI/L)
Bilirrubinemia (total)	_ _ _ _		(µmol/L)
Bilirrubinemia (livre)	_ _ _ _		(µmol/L)
CPK	_ _ _ _		(UI/L)
HDL	_ _ _ _		(UI/L)
<i>Análise urinária</i>			
pH urinário	_ , _ _		
	Sim	Não	Se sim, quantifique
Sangue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ 10 [_] /mm ³
Leucócitos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ 10 [_] /mm ³
Proteinúria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ , _ _ g/24H

Análise imunológica

<i>Nível de Gamaglobulina</i>	Resultados	Unidade
• Nível de Gamaglobulina	_ _ , _	mg/dL
• IgG	_ _ , _	mg/dL
• IgA	_ _ , _	mg/dL
• IgM	_ _ , _	mg/dL

Complemento • CH50 • C3 • C4	Resultados _ _ _ % _ _ _ , _ _ _ _ _ _ , _ _ _	Limite normal (Unidade) > _ _ _ (%) _ _ _ - _ _ _ _ (....) _ _ _ - _ _ _ _ (....)
Microglobulina Beta-2	_ _ _ , _ _ _	_ _ _ , _ _ _ - _ _ _ _ , _ _ _ _ (mg/l)

Outros parâmetros	Sim	Não	Se sim, especifique o tipo:
• Componente Clonal/ paraproteína	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IgG <input type="checkbox"/> / IgA <input type="checkbox"/> / IgM <input type="checkbox"/> Kappa <input type="checkbox"/> / Lambda <input type="checkbox"/> Nível _ _ _ _ , _ _ _ g/L
• Crioglobulinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Monoclonal <input type="checkbox"/> Misto <input type="checkbox"/> Policlonal <input type="checkbox"/>
• Teste de Coombs positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tipo:
• Evidência de hemólise	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	Sim	Não	Se sim, especifique nível UI/L:
• RF	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
• ANA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _ Tipo:
• dsDNA (ELISA)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
IgG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
IgM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _
• dsDNA (Crithidia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ _ _

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA DOENÇA - PhGA

De acordo com a sua experiência clínica, indique o **nível de atividade da doença** utilizando as escalas de **PhGA numérica e nominal** (marque apenas uma opção em cada escala):

Doença inativa	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Doença extremamente ativa
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

Inativo <input type="checkbox"/>	Baixo <input type="checkbox"/>	Moderado <input type="checkbox"/>	Elevado <input type="checkbox"/>
-------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	-------------------------------------

APÊNDICE D – EULAR SJOGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI) em português

Domínio constitucional (3)		
<i>Por favor, atenção para não avaliar sintomas constitucionais não relacionados à doença (como febre de origem infecciosa, perda voluntária de peso).</i>		
Nenhuma atividade	ausência dos sintomas a seguir	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	febre moderada ou intermitente (37,5°-38,5°C) / suores noturnos ou perda de peso involuntária de 5% a 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	febre alta (>38,5°C) / suores noturnos ou perda de peso involuntária de > 10% do peso corporal	<input type="checkbox"/> 2

Domínio de linfadenopatia (4)		
Nenhuma atividade	ausência das características a seguir	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	linfadenomegalia ≥ 1 cm em qualquer região ou ≥ 2 cm na região inguinal	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	linfadenomegalia ≥ 2 cm em qualquer região ou ≥ 3 cm em região inguinal ou esplenomegalia (cl clinicamente palpável ou avaliada por exame de imagem)	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	doença proliferativa maligna das células B recente	<input type="checkbox"/> 3

Domínio glandular (2)		
<i>Por favor, atenção para não avaliar aumento do volume glandular não relacionado à doença (como litíase ou infecção).</i>		
Nenhuma atividade	ausência de aumento glandular	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	pequeno aumento glandular com: <ul style="list-style-type: none"> • parótida aumentada (≤ 3cm) ou aumento discreto submandibular ou lacrimal¹ 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	aumento glandular maior com: <ul style="list-style-type: none"> • parótida aumentada (>3cm) ou aumento importante submandibular ou lacrimal¹ 	<input type="checkbox"/> 2

¹ A distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular submandibular ou lacrimal fica a critério médico

Domínio articular (2)		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento articular não relacionado à doença, como a osteoartrite.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento articular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	artralgia nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados por rigidez matinal (>30 min)	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	1 a 5 artrites dentre as 28 ²	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	≥ 6 artrites dentre as 28 ²	<input type="checkbox"/> 3

² As 28 articulações incluídas no cálculo do DAS28 (Disease Activity Score 28) são ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalângicas, interfalângicas proximais e joelhos.

Domínio cutâneo (3)		
<i>Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento cutâneo não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento cutâneo ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	eritema multiforme	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	vasculite cutânea limitada, incluindo vasculite urticariforme ³ ou púrpura limitada aos pés e tornozelos ou lúpus cutâneo subagudo	<input type="checkbox"/> 2

Atividade alta	vasculite cutânea difusa, incluindo vasculite urticariforme ³ ou púrpura difusa ou úlceras relacionadas à vasculite	<input type="text" value="3"/>
-----------------------	--	--------------------------------

³ Vasculite cutânea limitada envolve <18% da área de superfície corporal; Vasculite cutânea difusa envolve >18% da área de superfície corporal. Área de superfície corporal (ASC) é definida utilizando a regra dos nove (usado para avaliar a extensão de queimaduras) como vem a seguir: Palma (excluindo os dedos)= 1% ASC; cada membro inferior = 18% ASC; cada membro superior = 9% ; tronco (frontal) = 18% ASC; tronco (dorsal) = 18% ASC

Domínio respiratório (5)

Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento respiratório não relacionado à doença (ex.cigarro).

Nenhuma atividade	ausência de envolvimento pulmonar ativo no momento	<input type="text" value="0"/>
Atividade baixa	tosse persistente ou envolvimento brônquico sem nenhuma alteração radiológica no raio X simples ou evidência de doença pulmonar intersticial ao Rx simples ou TCAR, com: <ul style="list-style-type: none"> • nenhuma dispnéia e • prova de função pulmonar normal 	<input type="text" value="1"/>
Atividade moderada	envolvimento pulmonar moderadamente ativo, tal como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> • dispnéia aos grandes esforços (NYHA⁴ II) ou prova de função pulmonar alterada dentro dos seguintes parâmetros: 70% >DLCO⁵ ≥ 40% e/ou 80% > CVF⁶ ≥ 60% 	<input type="text" value="2"/>
Atividade alta	envolvimento pulmonar altamente ativo como doença pulmonar intersticial diagnosticada pelo TCAR com: <ul style="list-style-type: none"> • dispnéia aos pequenos esforços ou ao repouso (NYHA⁴ III, IV) ou prova de função pulmonar alterada: DLCO⁵ < 40% e/ou CVF⁶ < 60% 	<input type="text" value="3"/>

Para o diagnóstico da doença pulmonar intersticial a TCAR (Tomografia computadorizada de alta resolução) ou radiografia simples são necessárias e devem ter sido realizadas nos últimos dois anos. 4 NYHA (classificação funcional da New York Heart Association)

5 DLCO (Prova de difusão de dióxido de carbono); 6 CVF (Capacidade vital forçada).

Domínio renal (5)

Por favor, atenção em avaliar como “Nenhuma atividade” lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença e envolvimento renal não relacionado à doença.

Se a biópsia for feita, favor classificar a atividade baseada, primeiramente, nas características histológicas.

Nenhuma atividade	ausência de envolvimento renal ativo no momento: <ul style="list-style-type: none"> • proteinúria < 0,5g/d, nenhuma hematúria, nenhuma leucocitúria, nenhuma acidose ou • proteinúria estável de longa duração devido ao dano/seqüela 	<input type="text" value="0"/>
Atividade baixa	evidência de envolvimento específico da atividade renal, limitada a: <ul style="list-style-type: none"> • acidose tubular sem insuficiência renal ou • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - com proteinúria (entre 0,5 e 1 g/dl) e - sem hematúria ou insuficiência renal (TGF⁷ ≥ 60ml/min) 	<input type="text" value="1"/>
Atividade moderada	atividade renal moderada: <ul style="list-style-type: none"> • acidose tubular com insuficiência renal (TGF⁷ < 60 ml/min) ou • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - com proteinúria entre um e 1,5g/dl e - sem hematúria ou insuficiência renal (TGF⁷ ≥ 60ml/min) ou • evidência histológica: <ul style="list-style-type: none"> - glomerulonefrite e/ou - infiltração intersticial linfóide importante 	<input type="text" value="2"/>
Atividade alta	atividade renal alta: <ul style="list-style-type: none"> • envolvimento glomerular: <ul style="list-style-type: none"> - proteinúria > 1,5 g/dl e/ou - hematúria e/ou - insuficiência renal (TGF⁷ < 60 ml/min) ou • evidência histológica de: <ul style="list-style-type: none"> - glomerulonefrite proliferativa ou - crioglobulinemia relacionada ao envolvimento renal 	<input type="text" value="3"/>

⁷ TGF (Taxa de filtração glomerular) calculada com a fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Domínio muscular (6)		
<i>Por favor, atenção para não avaliar envolvimento muscular não relacionado à doença, como fraqueza devido a corticosteróides.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento muscular ativo no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	miosite levemente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> ausência de fraqueza e creatinaquinase alterada ($N^* < CK \leq 2N$) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	miosite moderadamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> fraqueza (déficit máximo de 4/5) ou creatinaquinase elevada ($2N < CK \leq 4N$) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	miosite altamente ativa diagnosticada pela EMG ou biópsia com: <ul style="list-style-type: none"> fraqueza (déficit $\leq 3/5$) ou creatinaquinase elevada ($> 4N$) 	<input type="checkbox"/> 3

*N=normal (valor de referência); EMG= eletromiografia

Domínio do sistema nervoso periférico (5)		
<i>Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade ou envolvimento do sistema nervoso periférico não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	evidência de envolvimento ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> polineuropatia periférica axonal diagnosticada pelo ECN/ENMG ou neurralgia do nervo trigêmio (V nervo craniano) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	evidência de envolvimento moderadamente ativo, do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pelo ECN/ENMG, sem déficit motor ou neuropatia sensorial pura com a presença de vasculite crioglobulinêmica ou gangliopatia⁸ com sintomas restritos à ataxia moderada ou polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)⁹ com deficiência funcional moderada (sem déficit motor ou ataxia moderada) ou envolvimento do nervo craniano de origem periférica - exceto nervo do Trigêmio (V) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	evidência de envolvimento altamente ativo do sistema nervoso periférico, como: <ul style="list-style-type: none"> neuropatia axonal motora e sensorial diagnosticada pela ECN/ENMG com déficit motor $\leq 3/5$ ou envolvimento do nervo periférico atribuído à vasculite (mononeurite múltipla) ou ataxia severa atribuída à ganglionopatia⁸ ou polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP)⁹ com deficiência funcional severa: déficit motor $\leq 3/5$ ou ataxia grave 	<input type="checkbox"/> 3

⁸ Deficiência sensorial pura com ataxia e deficiência difusa ou abolição do potencial sensitivo no ECN (estudo da condução nervosa)

⁹ Poliradiculoneuropatia com sintomas clínicos sugestivos (déficit sensoriomotor dos 4 membros, déficit motor proximal, arreflexia generalizada, sintomas sensoriais iniciais afetando membros superiores, e/ou associado a envolvimento do nervo craniano), nível de proteína aumentado e/ou ECN anormal (latência distal motora prolongada, velocidade da condução nervosa reduzida, latência prolongada da onda F, bloqueio da condução e/ou dispersão temporal).

Domínio do sistema nervoso central (5)		
<i>Por favor, atenção em avaliar como "Nenhuma atividade" lesões antigas e estáveis mais relacionadas ao dano (seqüela) do que à atividade da doença ou envolvimento do sistema nervoso central não relacionado à doença.</i>		
Nenhuma atividade	ausência de envolvimento ativo do SNC no momento	<input type="checkbox"/> 0
Atividade moderada	manifestações clínicas moderadamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> envolvimento de nervo craniano de origem central ou neurite óptica ou síndrome semelhante à esclerose múltipla com sintomas restritos à deficiência sensorial pura ou deficiência cognitiva comprovada 	<input type="checkbox"/> 1

Atividade alta	manifestações clínicas altamente ativas do SNC, como: <ul style="list-style-type: none"> • vasculite cerebral com acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório • convulsões ou • mielite transversa ou • meningite linfocítica ou • síndrome semelhante à esclerose múltipla com déficit motor 	<input type="checkbox"/> 2
-----------------------	---	----------------------------

Domínio hematológico (2)

Por favor, atenção: levando em conta anemia, neutropenia e trombocitopenia, somente a citopenia auto-imune deve ser considerada; não avaliar citopenia que não esteja relacionada à doença (como deficiência de vitamina ou de ferro, citopenia induzida por droga, como por exemplo, linfocitopenia associada à ciclofosfamida).

Nenhuma atividade	ausência de citopenia auto-imune	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ ($1000 < \text{neutrófilos} < 1500/\text{mm}^3$) ou anemia¹¹ ($10 < \text{Hb} < 12\text{g/dl}$) ou trombocitopenia¹² ($100.000 < \text{plaquetas} < 150.000/\text{mm}^3$) ou linfopenia ($500 < \text{linfócitos} < 1000/\text{mm}^3$) 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ ($500 \leq \text{neutrófilos} \leq 1000/\text{mm}^3$) ou anemia¹¹ ($8 \leq \text{Hb} \leq 10\text{g/dl}$) ou trombocitopenia¹² ($50.000 \leq \text{plaquetas} \leq 100.000/\text{mm}^3$) ou linfopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$) 	<input type="checkbox"/> 2
Atividade alta	citopenia de origem auto-imune com: <ul style="list-style-type: none"> • neutropenia¹⁰ ($\text{neutrófilos} < 500/\text{mm}^3$) ou anemia¹¹ ($\text{Hb} < 8 \text{ g/dl}$) ou trombocitopenia¹² ($\text{plaquetas} < 50.000/\text{mm}^3$) 	<input type="checkbox"/> 3

¹⁰Neutropenia sem nenhuma etiologia conhecida.

¹¹Anemia com o teste de Coombs positivo e aumento na contagem de reticulócitos

¹² Trombocitopenia de origem periférica com nenhuma outra etiologia encontrada, ou em caso de dificuldades para realização de identificação de auto-anticorpos anti-plaquetas e/ou a presença de megacariócitos de aspirado de medula óssea e/ou anemia auto-imune associada.

Domínio biológico (1)

Nenhuma atividade	ausência de qualquer uma das seguintes alterações	<input type="checkbox"/> 0
Atividade baixa	<ul style="list-style-type: none"> • pico clonal ou hipocomplementemia (C4 ou C3 ou CH50 baixos) ou hipergamaglobulinemia ou nível de IgG entre 1600 e 2000mg/dL 	<input type="checkbox"/> 1
Atividade moderada	<ul style="list-style-type: none"> • presença de crioglobulinemia ou hipergamaglobulinemia ou nível alto de IgG > 2000mg/dL ou início recente de¹³ hipogamaglobulinemia ou diminuição recente de nível de IgG (<500mg/dL) 	<input type="checkbox"/> 2

¹³ Nos últimos 6 meses

APÊNDICE E – Artigo submetido à Revista Brasileira de Reumatologia.

Adaptação transcultural do “*EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)*” para a língua portuguesa brasileira.

RESUMO

Introdução: O *EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)* é um índice de atividade sistêmica da Síndrome de Sjögren primária (SSP). **Objetivo:** Realizar a adaptação transcultural do ESSDAI para a língua portuguesa. **Método:** Estudo transversal com 62 pacientes com SSP de acordo com consenso europeu-americano de 2002. Realizadas seis etapas: equivalência conceitual, de item, semântica, operacional, de mensuração e funcional, e testadas a reprodutibilidade interobservador e a validade de constructo. Para a validade, o ESSDAI foi comparado com a avaliação global do médico (PhGA), o *Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (SSDAI)*, o *Sjögren’s Systemic Clinical Activity Index (SCAI)*, entre grupos “ativo” e “inativo” definidos por um especialista, e segundo a intenção de tratar, nos grupos “aumento de terapia” e “sem aumento de terapia”. Utilizou-se os testes estatísticos: coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e método de Bland Altman para a reprodutibilidade; e coeficiente de Spearman (r_s) e teste de Mann-Whitney para a validade ($p < 0,05$ e IC: 95%). **Resultados:** A média do ESSDAI foi de $4,95 \pm 6,73$. A reprodutibilidade obteve um forte CCI de 0,89 e boa concordância pelo Bland Altman. Na validade, apresentou forte coeficiente de Spearman ($r_s=0,83$; $p < 0,000$) com o PhGA, moderado com o SSDAI ($r_s=0,658$; $p < 0,000$), e fraco com o SCAI ($r_s=0,411$; $p=0,001$). Teste de Mann-Whitney mostrou que o grupo “ativo” e o grupo “com aumento de terapia” obtiveram maiores valores de ESSDAI ($p = 0,000$). **Conclusão:** A versão em português do ESSDAI mostrou ser adaptável, reprodutível e válida para a língua portuguesa.

Palavras chave: 1.Síndrome de Sjögren. 2.Escalas. 3.Estudos de validação.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren Primária (SSP) é a segunda doença auto-imune mais comum, depois da artrite reumatóide, com prevalência na população brasileira de 0,17%,¹ entretanto ainda possui tratamento limitado às manifestações de secura, devido à escassez de estudos voltados à terapêutica das manifestações sistêmicas, que é justificada, em parte, pela falta de instrumentos adequados para avaliar a atividade sistêmica da doença.^{2,3} Além disso, os poucos estudos publicados na SSP utilizaram diferentes maneiras para medir o mesmo parâmetro, criando um campo heterogêneo de resultados dentro de um mesmo assunto, o que impede o avanço das pesquisas na construção de um conhecimento.⁴ Dessa forma, instrumentos de atividade da SSP validados são necessários^{5,6} para avaliar a efetividade de novas terapias que focuem tanto as manifestações sistêmicas severas,^{7,8,9,10,11} quanto as glandulares.^{7,12,13}

O *EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)* foi construído a partir de um estudo de consenso do grupo EULAR (*European League Against Rheumatism*) e norte-americano para estudo da SSP e tem como objetivo quantificar a atividade da doença sistêmica. Formado por doze domínios: constitucional, linfadenopatia, glandular, articular, cutâneo, pulmonar, renal, muscular, sistema nervoso periférico, sistema nervoso central, hematológico, e biológico, pontuados a partir de parâmetros clínicos avaliados pelo médico.¹⁴

Em estudos preliminares de construção do instrumento, o ESSDAI mostrou ser um instrumento com elevada validade de conteúdo, boa validade de constructo, forma clara e objetiva de pontuar, boa associação dos seus domínios com atividade da doença, e apresentou melhor responsividade e acurácia em detectar mudanças na atividade dos pacientes em relação aos instrumentos prévios.^{10,14,15,16,17,18,19}

Além da necessidade de validação desse instrumento, é fundamental que ele tenha suas propriedades testadas em várias línguas e diferentes populações de pacientes com SSP. Isso permite a realização de estudos transculturais e comparações entre estudos nacionais e internacionais, proporcionando, desta forma, a comunicação científica entre países de diferentes línguas.²⁰ Atualmente, o ESSDAI está publicado apenas na língua inglesa e este estudo tem como objetivo realizar sua adaptação transcultural para a língua portuguesa brasileira.

MÉTODO

Estudo observacional transversal aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFES (Universidade Federal do Espírito Santo), em 2010, e desenvolvido no ambulatório de Síndrome de Sjögren do serviço de reumatologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, em Vitória, Espírito Santo.

Os procedimentos para a realização da adaptação transcultural do ESSDAI seguiram a metodologia proposta por Herdman, Fox-Rushby e Badia,²¹ que abrange seis etapas: equivalência conceitual, de item, semântica, operacional, de mensuração e funcional.

Foram selecionados vinte pacientes para a etapa de equivalência semântica, e 62 pacientes para a avaliação da equivalência de mensuração. Critérios de inclusão foram: ter diagnóstico de SSP segundo o Critério de classificação Europeu-Americano para Síndrome de Sjögren,²² ter idade igual ou maior que 18 anos e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídos pacientes com outra doença auto-imune concomitante.

Calculou-se a amostra baseada na utilização de no mínimo cinco pacientes por domínio do instrumento²³ em um total de 62 pacientes, sendo 57 pacientes do ambulatório de Sjögren do serviço de reumatologia do HUCAM, dois de outro hospital escola e três advindos de consultórios privados de reumatologistas. Dentre os 115 pacientes cadastrados no serviço, 30 não preencheram os critérios de inclusão e 28 não foram localizados para participar da entrevista.

As equivalências conceitual, de item, semântica e operacional do ESSDAI foram verificadas no momento da tradução e retrotradução (*back translation*), por um comitê formado por um reumatologista, um fisioterapeuta especializado em reumatologia, habituados no manejo de SSP e fluentes na língua inglesa, e um professor de inglês. A tradução do ESSDAI foi realizada de forma independente por dois professores de língua inglesa, cuja língua nativa é a portuguesa, cientes do objetivo do estudo. Na retrotradução, essa versão foi submetida à tradução para o inglês por outros dois professores de inglês, cuja língua nativa é a inglesa, que desconheciam a versão original e o objetivo do estudo. No pré-teste, a versão consensual em português, foi aplicada a vinte pacientes consecutivos com diagnóstico de SSP por um médico reumatologista habituado no manejo de pacientes com SSP.

Na equivalência de mensuração foram verificadas as propriedades psicométricas em relação ao instrumento original, segundo Streiner e Norman⁴ e Kirshner e Guyatt.²⁴ As propriedades avaliadas foram a confiabilidade (reprodutibilidade interobservador) e a validade de constructo. Os 62 pacientes foram submetidos à consulta médica, com preenchimento dos instrumentos *Physician Global Assessment (PhGA)*, ESSDAI, *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI)*¹⁵ e *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI)*¹⁶ por dois médicos reumatologistas (avaliador A e avaliador B) habituados no manejo de pacientes com SSP, independentes, cegos, em salas separadas, no mesmo dia.

Para a validade de constructo, comparou-se o ESSDAI com os instrumentos: PhGA numérico, SSDAI e SCAI traduzidos para o português.^{25,26} Em seguida, a amostra foi dividida em dois grupos - ativos e inativos - de acordo com o aparecimento ou piora de sinais e sintomas da doença potencialmente reversíveis nas quatro últimas semanas, definido por um médico especialista.

Ainda comparou-se o ESSDAI com a “intenção de tratar” no dia da avaliação médica comparada a consulta anterior. Por intenção de tratar entendeu-se a mudança de terapia, seja alteração na dosagem do medicamento, inserção ou retirada de medicamentos. As medicações de interesse foram os imunossuppressores, hidroxicloroquina, corticóide oral ou endovenoso, imunoglobulinas e agentes biológicos. A amostra foi classificada em dois grupos – aumento e não aumento da terapia.

Os dados coletados foram analisados e tratados com o software SPSS versão 19.0. Utilizou-se o Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI), o método de Bland-Altman e o Kappa ponderado para a reprodutibilidade interobservador. Para a validade de constructo, na comparação do ESSDAI com o PhGA numérico, SCAI e SSDAI, utilizou-se o coeficiente de Spearman. Para testar o ESSDAI na comparação entre os dois grupos denominados “ativos” e “inativos” e entre os dois grupos “com aumento da terapia” e “sem aumento da terapia” foi utilizado o teste de Mann-Whitney.²⁷ Em todas as análises foi considerado significativo um p valor $\leq 0,05$.

RESULTADOS

Nas fases de equivalência de item, conceitual, semântica e operacional não foram encontradas divergências nas versões das duas línguas, obtendo-se a versão final consensual brasileira.

As características demográficas e manifestações da doença dos 62 pacientes estão apresentadas na Tabela 1.

Na reprodutibilidade interobservador do estudo obteve-se forte e significativa coeficiente de correlação intraclasse (0,898) entre os dois avaliadores na avaliação do escore total do ESSDAI, mostrando elevada reprodutibilidade. A análise pelo método de Bland-Altman (Figura 1) demonstrou uma boa concordância interobservador do ESSDAI com somente três pacientes fora do intervalo de $\pm 1,96$ do desvio padrão (*outliers*).

Para a correlação entre avaliadores quanto aos diferentes domínios do ESSDAI, utilizou-se o kappa ponderado. Na tabela 2, observou-se que no domínio de linfadenopatia não houve concordância; no domínio constitucional, a concordância foi baixa (kappa: 0,1 a 0,4); nos domínios glandular e articular, foi regular (kappa: 0,41 a 0,6); e nos domínios cutâneo, respiratório, renal, sistema nervoso periférico, hematológico e biológico houve boa concordância (kappa: 0,61 a 0,8). Nos domínios renal e cutâneo, observou-se as maiores concordâncias, 0,791 e 0,792 respectivamente.

Para a validade de constructo, na comparação com o PhGA numérico, obteve-se um forte coeficiente de Spearman de 0,832 ($p < 0,000$), moderado com o SSDAI, e fraco com o SCAI. (Tabela 3)

Observa-se, na Tabela 4, que a média e mediana do ESSDAI no grupo “ativo” é maior que no grupo “inativo” pelo PhGA nominal e que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,000$). O grupo “ativo” obteve maior posto médio no ESSDAI que o grupo “inativo”.

Na comparação do ESSDAI segundo “intenção de tratar” entre os grupos observou-se na Tabela 4 diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,000$). Pode-se dizer que o grupo com aumento da terapia tem maiores valores de ESSDAI em relação ao grupo em que não houve aumento de terapia.

DISCUSSÃO

Não houve divergências na interpretação e preenchimento do ESSDAI, uma vez que é um instrumento com domínios clínicos em sua maioria, de natureza técnica e objetiva com clareza de linguagem e com boa compreensão pelo médico.

As características demográficas e clínicas dos 62 pacientes foram semelhantes ao encontrado em outros estudos de instrumentos de SSP (SCAI, SSDAI) e coortes de pacientes: com predominância em mulheres maior que 93%, média de idade entre 47 a 59 anos, longo tempo de duração da doença com média de 7,2 anos^{14,15,16,19,28,29,30,31,32} e média de intervalo entre os sintomas e o diagnóstico de 5 anos, o que demonstra um longo tempo de demora no diagnóstico dessa doença já relatados por outros autores.³³ Encontrou-se alta prevalência de secura confirmada por teste objetivo e alta positividade da biópsia de glândula salivar menor (90,3%), semelhante a outros estudos.^{14,15}

Uma das dificuldades dos estudos de validação de instrumentos de atividade em SSP, como o SCAI, SSDAI, é que a maioria dos pacientes dos estudos tinham a doença inativa ou levemente ativa.^{14,15,16,28} O escore total do ESSDAI varia de zero a 123. No estudo argentino de validação do ESSDAI para o espanhol, foi encontrado uma média de ESSDAI de 5 (variação de 3 a 9) e média de PhGA de 1,0 (0,4 a 2,2), ou seja, predomínio de pacientes em baixa atividade e inatividade²⁸. Nas coortes em diferentes países, onde o ESSDAI foi aplicado, as médias desse instrumento foram: 4 (0 a 43) na inglesa,^{5,7} (0 a 29) na francesa, 3,18 (0 a 29) na holandesa e 11,1 (0 a 37) na finlandesa,^{29,30,32,34} todas essas amostras revelando pacientes em baixa atividade. No estudo de construção do ESSDAI, a média do escore total foi de 15,5 (2 a 47) com apenas 25% dos pacientes com escore ≥ 13 .¹⁴ No presente estudo, 46,8% dos pacientes incluídos apresentavam manifestações sistêmicas no momento da inclusão e 61,3% já haviam apresentado algum “flare” da doença. No momento da avaliação, foi detectado doença ativa em 53,2% conforme o PhGA nominal, entretanto, houve predomínio de baixa atividade que foi observada em 38,7% dos pacientes. Essa baixa atividade foi confirmada pela média do PhGA numérico de 1,92 e pela média do escore total do ESSDAI de 4,95 (0 a 39), com 11,3% dos pacientes com escore ≥ 12 , resultados semelhantes ao estudo argentino de validação.²⁸

A atividade da doença em SSP é mais difícil de ser detectada que em outras doenças reumáticas sistêmicas como lúpus sistêmico e artrite reumatóide, e o curso clínico da SSP costuma ser mais insidioso.³⁵ Além disso, observa-se que manifestações sistêmicas estão presentes em apenas um terço dos pacientes com SSP, o que pode dificultar a inclusão de um grande número de pacientes nos estudos. Uma forma de resolver esse problema é através da realização de estudos multicêntricos nacionais ou internacionais, para melhor composição da amostra da pesquisa.

A reprodutibilidade interobservador do estudo foi substancial entre os dois avaliadores (CCI= 0,898). No estudo argentino de validação, a reprodutibilidade foi boa, porém menor, com CCI=0,67 ($p=0,06$) para o ESSDAI.²⁸ Em relação a outros instrumentos de atividade em SSP, o estudo de validação do SSDAI não verificou a reprodutibilidade e o estudo do SCAI obteve uma boa correlação de 0,71.^{15,16} Apesar desses resultados não apresentarem forte correlação (CCI $>0,8$), verifica-se que são ainda melhores que os resultados de reprodutibilidade do PhGA em SSP encontrados na literatura, para o qual encontrou-se valor de CCI= 0,41.¹⁴ A avaliação da doença pelo médico, através do PhGA, está sujeita a uma grande variabilidade entre médicos, uma vez que sofre grande influência de sintomas do paciente como fadiga e dor que são parâmetros subjetivos difíceis de dimensionar e extremamente variável nessa doença tão polimórfica. Isso também justifica a necessidade da validação de um instrumento mais objetivo que inclua as manifestações sistêmicas como o ESSDAI, para ser usado em diferentes situações, por diferentes médicos, sejam eles experientes ou não.

Ao analisarem-se os resultados de concordância interobservador do ESSDAI pelo método de Bland-Altman, observou-se uma boa concordância, entretanto a média da diferença entre avaliadores foi de 1,1. Isso indica que pode ter ocorrido uma superestimação de pontuação de um avaliador em relação ao outro de cerca de 1,1 pontos. Algumas hipóteses para explicar esse resultado são a diferença de tempo de experiência no manejo clínico da SSP entre os avaliadores e a ausência de calibração do instrumento entre os dois avaliadores. Não há ainda trabalhos semelhantes na literatura para compararmos se uma variação de erro de 1,1 entre avaliadores para o ESSDAI é clinicamente relevante ou não. Além disso, esse instrumento ainda não possui estratificação de valores do seu escore total ou valor de corte estabelecido para definir atividade. Após definição do valor de corte e da definição da mínima diferença clinicamente importante, no estudo multicêntrico internacional de validação do ESSDAI que está em conclusão, a relevância clínica dessa diferença entre avaliadores poderá ser melhor compreendida.

Na reprodutibilidade interobservador por domínio do ESSDAI, observa-se que em seis domínios a concordância foi satisfatória, ou seja, nesses domínios houve um grande número de casos cujo resultado é o mesmo entre os avaliadores (kappa ponderado entre 0,61 a 0,8). Não foram encontrados na literatura, outros trabalhos que fizessem essa comparação domínio a domínio para instrumentos em SSP.

Os dois domínios com regular concordância, o glandular e o articular, contém parâmetros subjetivos que podem ter influenciado no resultado. No domínio glandular, a distinção entre aumento discreto ou importante do volume glandular, submandibular e lacrimal fica a critério do examinador, o que pode gerar uma sub ou superestimação de um avaliador em relação ao outro. No domínio articular, o item “artralgia nas mãos, punhos, tornozelos e pés acompanhados de rigidez matinal > 30 minutos” é um parâmetro respondido pelo paciente que pode ser fonte de viés entre avaliadores, uma vez que o paciente pode ter outra causa de dor articular associada, levando um examinador a pontuar diferente do outro. A amostra estudada apresentou uma frequência de fibromialgia associada de 43,5 % (n= 27) e pacientes com comorbidades não foram excluídos. Apesar disso, vale lembrar que o próprio instrumento pede para não pontuar outras causas de dores articulares como osteoartrite e fibromialgia¹⁴, frequentemente encontradas em indivíduos com SSP.

Outro fator que pode ter contribuído para a pouca ou nenhuma concordância em alguns domínios foi a ausência de treinamento prévio à aplicação ou calibração dos dois avaliadores item a item. Em alguns estudos semelhantes os médicos foram treinados para pontuar os instrumentos para melhorar sua reprodutibilidade,^{15,36,37} todavia neste estudo, para simular e estar mais próximo da prática clínica diária, optou-se por não realizar uma calibração.

O instrumento ESSDAI tem uma proposta formativa, em que os itens sozinhos não têm valor, mas, sim, são reunidos para juntos formarem um constructo.³⁸ Esse constructo medido pelo escore total deve ter propriedades de confiabilidade e reprodutibilidade adequadas. Já entre esses itens avaliados um a um, pode não haver concordância completa, uma vez que os avaliadores podem discordar em um item e concordar em outros. O que deve ser valorizado, em última instância, é a concordância do escore total do instrumento.⁴

A validade de constructo com PhGA foi boa (coeficiente de 0,83 ; $p < 0,000$), semelhante ao estudo de validação do SSDAI (0,87; $p < 1,0001$) e ligeiramente melhor que a encontrada no estudo de construção do ESSDAI (0,61; $p < 0,001$)¹⁴ e no estudo de validação argentino (0,79; $p < 0,01$).²⁸ A validade de constructo do ESSDAI com SSDAI foi moderada e com o SCAI foi fraca. Esse resultado pode ser explicado, em parte, pelas limitações do método, uma vez que utilizamos instrumentos que não são padrão ouro para comparar os dados de validade, os quais foram considerados constructos já existentes na literatura para termos de comparação. Eles são instrumentos de transição que não apresentaram bons resultados em suas propriedades psicométricas, pois apresentaram baixa validade de conteúdo e reprodutibilidade. Além disso, o SCAI possui itens subjetivos relatados pelo paciente como fadiga, rigidez matinal, dispnéia e Raynaud que podem ter contribuído para a fraca correlação com o ESSDAI.

Qualquer medida de validade feita terá algum erro associado, e como conseqüência, deve-se esperar que a correlação entre instrumentos de mesmo atributo deva atingir uma média entre 0,4 a 0,8. Qualquer correlação mais baixa sugere que a confiabilidade de um ou de outro instrumento é inaceitavelmente baixo ou que eles estão medindo fenômenos diferentes.^{4,24} Dessa forma, o coeficiente de 0,411 encontrado para o SCAI encontra-se dentro do aceitável sugerido pela literatura.

Na avaliação de validade entre grupos, o ESSDAI foi capaz de discriminar entre grupos ativo e inativo classificados através do PhGA e através da intenção de tratar e mudança terapêutica pelo médico expert, apesar da baixa variabilidade dos pacientes e do tamanho da amostra. Obteve-se média de 1,2 no grupo inativo e 8,2 no grupo ativo, com diferença significativa ($p < 0,05$), ou seja, maiores valores do ESSDAI acompanham maiores valores de atividade pontuada pelo médico e também maior uso de terapêutica imunossupressora. Não existem outros trabalhos na literatura que utilizaram esse tipo de avaliação por grupos para o ESSDAI para comparar esses resultados.

Atualmente, o ESSDAI tem sido aplicado em diversas coortes européias^{29,30,39,40} e a tendência das recomendações é utilizá-lo na prática e na pesquisa clínica não de forma isolada, mas agregada a outros parâmetros de atividade, como o questionário de sintomas EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI),⁴¹ os testes objetivos da saliva e da lágrima (sialometria, sialoquímica, osmolaridade da lágrima, dosagem de biomarcadores proteômicos e genômicos salivares) e os parâmetros laboratoriais de inflamação auto-imune (dosagem de citocinas, gamaglobulinas, IgG, β 2 microglobulinas, IF α 27).^{10,42} Sua validação multicêntrica que está em andamento e a sua existência em diferentes línguas são fundamentais para uma linguagem científica uniforme em diferentes países e para a comparação entre estudos, de modo a facilitar a pesquisa clínica em SSP.

CONCLUSÃO

Esse estudo mostrou que o ESSDAI, na amostra avaliada, com características demográficas e clínicas semelhantes às populações de outros estudos de instrumentos de atividade da SSP, apresentou forte correlação com a avaliação global de atividade pontuada pelo médico e conseguiu discriminar pacientes ativos de inativos na realidade brasileira.

Conclui-se que a versão em português do ESSDAI mostrou-se adaptável, reprodutível e válida para a língua portuguesa e pode ser usada no contexto brasileiro.

REFERÊNCIAS

- 1 - Valim V, Pereira AM, Serrano EV, Brito Filho OH, Musso C, Ciconelli RM, e cols. Prevalência de Síndrome de Sjögren em uma região metropolitana do Brasil. Rev Bras Reumatol 2012; BJR-D-12-00041 (aceito para publicação em 14 de agosto de 2012).
- 2 - Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Siso A, Bosch X, et al. Treatment of Primary Sjögren Syndrome: a Systematic Review. JAMA 2010;304(4):452-60.
- 3 - Thanou-Stavraki A, James JA. Primary Sjogren's syndrome: current and prospective therapies. Semin Arthritis Rheum 2008, 37(5): 273–9.
- 4 - Streiner DL; Norman GR. Health Measurement Scales: a practical guide to their development and use. 4nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.
- 5 - Pillemer SR, Smith J, Fox PC, Bowman SJ. Outcome measures for Sjögren's syndrome. J Rheumatol 2005; 32(1):143–9.
- 6 - Bowman SJ, Pillemer S, Jonsson R, Asmussen K, Vitali C, Manthorpe R et al. Revisiting Sjogren's syndrome in the new millennium: perspectives on assessment and outcome measures. Report from a workshop held on 23rd March 2000, at Oxford UK. Rheumatology (Oxford) 2001; 40 (10):1180-8.
- 7 - Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FKL, Roodenburg JLN, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. Arthritis Rheum 2005; 52(9):2740–50.
- 8 - Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J, Pers JO, Daridon C, Jousse-Joulin S, et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20). Arthritis Rheum 2007; 57(2):310–7.
- 9 - Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, et al. Reduction of fatigue in Sjogren's syndrome with rituximab: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Ann Rheum Dis 2008; 67(11):1541–4.
- 10 - Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Outcome measures for primary Sjögren's syndrome. Journal of autoimmun 2012;39(1-2):97–102.
- 11 - Mekinian A, Ravaud P, Larroche C, Hachulla E, Gombert B, Blanchard-Delaunay C, et al. Rituximab in central nervous system manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. Clin Exp Rheumatol 2012; 30(2):208-12.
- 12 - Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FKL, Abdulahad W, Kamminga N, et al. Effectiveness of Rituximab Treatment in Primary Sjögren's Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arthritis Rheum 2010;62(4):960–8.

- 13 - Tishle M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjogren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis* 1999;58:253-6.
- 14 - Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):1103-9.
- 15 - Bowman SJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, Goldblatt F, Adler M, Price E, et al. Sjögren's Systemic Clinical Activity Index (SCAI): a systemic disease activity measure for use in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1845-51.
- 16 - Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci, Bombardieri S, Covelli M, Del Papa N, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum* 2007, 56(7):2223-32.
- 17 - Campar A, Isenberg DA. Primary Sjögren's syndrome activity and damage indices comparison. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(7):636-44.
- 18 - Seror R, Mariette X, Bowman S, Baron G, Gottenberg JE, Boostma H, et al. Accurate detection of changes in disease activity in primary sjogren's syndrome by the European League Against Rheumatism Sjogren's Syndrome Disease Activity Index. *Arthritis Care Res* 2010;62(4):551-8.
- 19 - Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FK, Vissink A, Bootsma H. Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjogren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1297-302.
- 20 - Giusti E, Befi-lobes DM. Tradução e adaptação transcultural de instrumentos estrangeiros para o Português Brasileiro. *Pró-Fono R Atual Cient* 2008;20(3): 207-10.
- 21 - Herdman M; fox-rushby J; Badia X. A model of equivalence in the cultural adaptation of HRQoL instruments: the universalist approach. *Qual Life Res* 1998; 7: 323-5.
- 22 - Vitali C, Bombardieri , Jonsson R, Moutsopoulos H M, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002, 61:554-558.
- 23 - Hair JF, et al. Factor Analysis. In:_____. *Multivariate Data Analysis*. 4th ed. New Jersey: Prentice Hall;1995.
- 24 - Kirshner B.; Guyatt G. A methodological framework for assessing health indices. *J Chron Dis* 1985;38(1):27-36.
- 25 - Valim V, Serrano EV, Altoé R, Miyamoto ST, Paganotti MA, Paixão TS. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do "Sjogren's Syndrome Disease Activity Index" (SSDAI) para a língua portuguesa brasileira. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52 Supl 1:67.
- 26 - Altoé R, Serrano EV, Miyamoto ST, Paganotti MA, Valim V,. Adaptação transcultural e avaliação das propriedades psicométricas do "EULAR Sjögren's Syndrome Clinical Activity Index" (SCAI) para a língua portuguesa brasileira. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52 Supl 1:165.
- 27 - Reichenheim ME; Moraes CL. Qualidade dos instrumentos epidemiológicos. In: *Epidemiologia: fundamentos, métodos e aplicações*. Almeida-Filho N, Barreto M. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2011.
- 28 - Secco A, Pellet AC, Mamani M, Romanini F, Santiago ML, Fonseca ML, et al. Argentine validation of the EULAR activity index: primary Sjogrens's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 3: 299.
- 29 - Bowman SJ, Griffiths B, Mitchell S, Price E, Pease C, Andrews J, et al. Relationship between disease activity of primary Sjogren's syndrome and patient reported outcome – data from an interim analysis of the UK primary Sjogren's syndrome registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 3: 510.
- 30 - Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Dieudé P, et al. Assessment of systemic disease activity is complementary to assessment of patient's symptoms in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 Suppl 3: 505.
- 31 - Baldini C, Pepe P, Quartuccio I, Priori R, Bartoloni Bocci E, Alunno A, et al. Correlation of clinical, serologic and histologic findings in a large cohort of primary Sjogren's syndrome patients: a multicentric cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012;71 Suppl 3:542.
- 32 - Risselada AP, Kruize AA, Bijlsma JWW. Clinical applicability of the EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: a cumulative ESSDAI score adds in describing disease severity. *Ann Rheum Dis* 2012,71(4):631.

- 33 - Manthorpe R; Asmussen K; Oxholm P. Primary Sjogren's syndrome: diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24 Sup:8-11.
- 34 - Pertovaara M, Korpela M. Serum β 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2236-2237.
- 35 - Stevens RJ, Hamburger J, Ainsworth JR, Holmes G, Bowman SJ. Flares of systemic disease in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:402-3.
- 36 - Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, California S, Corey, PN, et al. Derivation of the SLEDAI: a disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6): 630-40.
- 37 - Merkel PA, Cuthbertson DD, Hellmich B, Hoffman GS, Jayne DRW, Kallenberg CGM et al. Comparison of disease activity measures for anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:103-106
- 38 - Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, et al. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *J Clin Epidemiol* 2010, 63(7):737-45.
- 39 - Theander E. Association of serum interferon-inducible chemokines with systemic disease activity, BAFF and markers of B-cell activation in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011;70:311.
- 40 - Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, Pertuiset E, et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of patients with primary Sjögren's syndrome: results from the AIR registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71 Suppl3:75.
- 41 - Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6):968-72.
- 42 - Vissink A, Bootsma H, Kroese FGM, Kallenberg CGM. How to assess treatment efficacy in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(3):281-9.

TABELA 1 - Características e manifestações de doença de 62 pacientes com SSP

Características	n (%)	média \pm DP*
Idade (anos)	-	49,4 \pm 11,6
Sexo feminino	62 (100)	
Duração da doença	-	7,2 \pm 5,4

Secura ocular objetiva	48 (77,4)	
Secular oral objetiva	53 (85,5)	
Sialodenite linfocítica ≥ 1 foco-escore	56 (90,3)	
Anticorpo anti-Ro	27 (43,6)	
Anticorpo anti-La	12 (19,4)	
Fator antinuclear positivo	48 (77,4)	
Fator Reumatóide	14 (21,6)	
Doença ativa pelo expert	33 (53,2)	
Avaliação Global pelo médico (PhGA* numérico)	-	1,82 \pm 1,87
ESSDAI*	-	4,95 \pm 6,73
SSDAI*	-	1,71 \pm 1,89
SCAI*	-	4,85 \pm 3,00
Freqüência das manifestações sistêmicas		
Constitucional	6 (9,7)	
Linfadenopatia	1 (1,6)	
Glandular	5 (8,1)	
Articular	17 (27,4)	
Cutâneo	3 (4,8)	
Respiratório	9 (14,5)	
Renal	5 (8,10)	
Sistema nervoso periférico	7 (11,3)	
Hematológico	25 (40,3)	
Biológico	25 (40,3)	
Fadiga	48 (77)	

*DP: desvio-padrão. PhGA: *Physician Global Assessment* ; SCAI: *Sjögren's Systemic Clinical Activity Index*; SSDAI: *Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*; ESSDAI: *EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*.

Pontuação dos instrumentos: PhGA: 0 a 10 (PINCUS et al, 2008); ESSDAI: 0 a 123 (SEROR et al, 2010b); SSDAI: 0 a 21 (VITALI et al,

Figura 1 - Concordância de medidas do escore ESSDAI entre avaliadores com o método de Bland Altman em 62 pacientes.

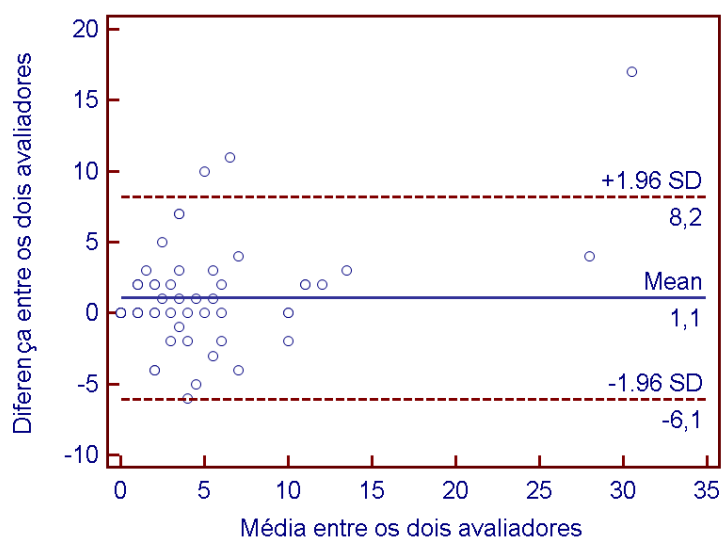


TABELA 2 - Resultados da concordância entre avaliadores por domínio do ESSDAI

Domínios	Kappa Ponderado
Constitucional	0,212*
Linfadenopatia	-0,016
Glandular	0,588*
Articular	0,450*
Cutâneo	0,792*
Respiratório	0,638*
Renal	0,791*
Muscular	-
Sistema nervoso periférico	0,759*
Sistema nervoso central	-
Hematológico	0,693*
Biológico	0,693*

* kappa estatisticamente significativa, $p < 0,05$.

TABELA 3 – Medidas descritivas e correlação do ESSDAI com os outros instrumentos na SSP.

Coeficiente de

Variáveis	Média (±)	Mínimo	Mediana	Máximo	Spearman	P valor
ESSDAI	4,95±6,73	0	3	39	---	---
PhGA numérico	1,82±1,87	0	1	7	0,832	(p< 0,000)
SSDAI	1,71±1,89	0	1	8	0,658	(p< 0,000)
SCAI	4,85±3,00	1	4,5	16	0,411	(p= 0,001)

Pontuação dos instrumentos: PhGA: 0 a 10 (PINCUS et al., 2008); ESSDAI: 0 a 123 (SEROR et al., 2010b); SSDAI: 0 a 21 (VITALI et al, 2007); SCAI: 0 a 72 (BOWMAN et al, 2007).

TABELA 4 - Medidas descritivas e Teste de Mann-Whitney para o ESSDAI nos dois grupos segundo atividade pelo PhGA nominal e intenção de tratar

ESSDAI - Escore total								
	n	Valor mínimo	Valor máximo	Mediana	Média	Desvio padrão	Postos médios	p valor*
PhGA nominal								
Inativo	29	0	7	0,00	1,21	1,68	17,14	0,000
Ativo	33	1	39	6,00	8,24	7,75	44,12	
Intenção de tratar								
Aumento de terapia	11	5	39	10,00	13,18	11,12	52,05	0,000
Sem aumento de terapia	51	0	15	2,00	3,18	3,53	27,07	

* Teste de Mann-Whitney

ANEXO A – Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) em português

Item	Definição	Pontuação
Sintomas constitucionais		
Febre	≥38°C, não relacionada à infecção	<input type="checkbox"/> 1
Fadiga	Suficientemente grave para afetar atividades normais	<input type="checkbox"/> 1
Mudança na fadiga	Aparecimento ou piora de fadiga	<input type="checkbox"/> 1
Mudança no aumento do volume da glândula salivar	Aparecimento ou piora do aumento do volume das glândulas salivares maiores, não relacionada à infecção ou cálculos	<input type="checkbox"/> 3
Sintomas articulares (qualquer um dos seguintes)		
Artrite	Dor com inflamação em ≥1 articulação	<input type="checkbox"/>
Artralgia	Aparecimento ou piora da dor articular sem sinais de inflamação articular*	<input type="checkbox"/>
Aspectos hematológicos		
Leucopenia/linfopenia	<3.500 mm ³ ou <1.000 mm ³	<input type="checkbox"/> 1
Linfadenomegalia/esplenomegalia	Nódulo linfático e baço clinicamente palpáveis	<input type="checkbox"/> 2
Sintomas pleuropulmonares (qualquer um dos seguintes)		
Pleurite	Confirmada por imagem, não relacionada à infecção.	<input type="checkbox"/>
Pneumonia (segmentar ou intersticial)	Aspecto de vidro fosco na tomografia computadorizada, não relacionado à infecção.	<input type="checkbox"/>
Mudança na vasculite	Aparecimento ou piora ou recorrência de púrpura palpável	<input type="checkbox"/> 3
Envolvimento renal ativo (qualquer um dos seguintes)		
Aparecimento ou piora de proteinúria	> 0,5 g/dia	<input type="checkbox"/>
Aumento do nível de creatinina sérica	Acima do limite normal	<input type="checkbox"/>
Aparecimento ou piora de nefrite	Glomerular ou intersticial, definida histologicamente	<input type="checkbox"/>
Neuropatia periférica	Início recente (<6 meses), confirmada por estudos de condução nervosa	<input type="checkbox"/> 1

*Excluindo outras causas de dor articular/muscular, tais como osteoartrite ou fibromialgia.

ANEXO B – SJÖGREN'S SYSTEMIC CLINICAL ACTIVITY INDEX (SCAI) em português

Pontuação: Quando houver a presença de parênteses ():

0 = ausência, 1 = melhora, 2 = igual, 3 = pior, 4 = início recente. ou: S=sim N=não, quando indicado.

Para pontuar as questões 1, 2, 3 e 4, por favor, leve em consideração a diferença em relação à última observação clínica.

Ver glossário para a definição do item.

Item	Marcação
1. Fadiga	()
CONSTITUCIONAL	
2. Febre (especifique ____°C)/Sudorese noturna ¹	()
3. Linfadenomegalia e esplenomegalia	()
4. Perda de peso involuntária >5%	()
MUSCULOESQUELÉTICO	
5. Dor articular (artralgia) ²	()
6. Rigidez matinal ≥30mins	()
7. Edema em grandes articulações (artrite) ³ (ombros, quadris, joelhos)	()
8. Edema em pequenas articulações (artrite) ⁴ (dedos, punhos, pés, dedos, tornozelos, cotovelos)	()
Por favor, pontue também separadamente:	
Interfalangeanas dos dedos	()
Metacarpofalangeanas	()
Punhos	()
Cotovelos	()
Tornozelos	()
Pés e artelhos	()
9. Poliartrite generalizada ⁵	()
10. Dor muscular (mialgia)	()
11. Fraqueza objetiva	()
12. Miosite	()
PELE / VASCULITE	
13. Raynaud	()
14. Vasculite cutânea leve	()
15. Vasculite cutânea extensa	()
16. Lupus eritematoso cutâneo subagudo leve	()
17. Lupus eritematoso cutâneo subagudo extenso (>60%/corpo + 4membros)	()
RESPIRATÓRIO	
18. Dispneia	()
19. Dor pericárdica pleurítica	()
20. Derrame pleural	()
21. Doença pulmonar intersticial	()
NEUROLÓGICO	
22. Neuropatia sensorial <6 meses ⁶	()
23. Neuropatia sensorial-motora <6 meses (ou neuropatia motora pura) ⁷	()
24. Neuropatia motora/sensorial cranial <6 meses ⁸	()
25. Envolvimento do sistema nervoso central <6 meses () (especifique_____, veja glossário) ⁹	()

Item	Marcação
RENAL	
26. Teste de proteinúria pelo método de fita valor: _____	()
27. Proteinúria 24 horas (valor: _____gr)	()
Proteinúria devido à nefrite ativa?	S/N
28. Sedimento urinário ativo	S/N
29. Nefrite ativa à biópsia <3 meses	()
30. Síndrome nefrótica	S/N
31. Creatinina sérica	()
Varição laboratorial normal _____	
32. Clearance de creatinina/TFG (ml/min) valor: _____	
33. Pressão arterial sistólica valor: _____	
34. Pressão arterial diastólica valor: _____	
GLÂNDULA SALIVAR	
35. Acentuado aumento do volume de glândulas salivares maiores	()
HEMATOLOGIA	
36. Hemoglobina g/dl	valor: _____
37. Contagem total de leucócitos x 10 ⁹ /l	valor: _____
38. Neutrófilos x 10 ⁹ /l	valor: _____
39. Linfócitos x 10 ⁹ /l	valor: _____
40. Plaquetas x 10 ⁹ /l	valor: _____
41. Evidência de hemólise ativa	S/N
42. Teste de Coombs positivo	S/N

1. Sudorese noturna de intensidade suficiente para umedecer as roupas durante a noite não relacionada à infecção ou menopausa ou outras causas. 2. Dor articular inflamatória sem sinais de inflamação (excluindo osteoartrite, problemas mecânicos, fibromialgia). 3. Presença de inflamação articular em 1 ou mais articulações (dor, calor ou edema) afetando ombros, quadris e/ou joelhos não atribuída à osteoartrite. 4. Presença de inflamação articular em 1 ou mais articulações (dor, calor ou edema) afetando articulações interfalangeanas, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, tornozelos, pés e/ou artelhos não atribuída à osteoartrite. 5. Presença de inflamação articular em pelo menos 4 articulações (dor, calor ou edema), envolvendo pequenas e grandes articulações, não atribuída à osteoartrite. 6. Neuropatia periférica sensorial distal simétrica sintomática (não pontuar pacientes que refiram apenas dormência ou formigamento). 7. Déficit periférico sensorial distal sintomático associado a déficit motor objetivo/comprovado por teste de condução nervosa. 8. Déficit motor e/ou sensorial craniano sintomático. 9. Atribuível à Síndrome de Sjögren: mielite, mielopatia, desmielinização, vasculite cerebral, meningoencefalite.

ANEXO C – EULAR SJOGREN'S SYNDROME DISEASE ACTIVITY INDEX (ESSDAI) em inglês

Constitutional domain (3)		
<i>Please be careful of not rating constitutional symptoms not related to the disease (such as fever of infectious origin, voluntary weight loss)</i>		
No activity	Absence of the following symptoms	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Mild or intermittent fever (37.5°-38.5°C) / night sweats Involuntary weight loss of 5 to 10% of body weight	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Severe Fever (>38.5°C) / night sweats Involuntary weight loss of >10% of body weight	<input type="checkbox"/> 2

Lymphadenopathy domain (4)		
No activity	Absence of the following features	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	- Lymphadenopathy ≥ 1cm in any nodal region or ≥ 2cm in inguinal region	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	- Lymphadenopathy ≥ 2cm in any nodal region or ≥ 3cm in inguinal region, - or splenomegaly (clinically palpable or assessed by imaging)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	- Current malignant B-cell proliferative disorder	<input type="checkbox"/> 3

Glandular domain (2)		
<i>Please be careful of not rating glandular swelling not related to the disease (such as stone or infection)</i>		
No activity	Absence of glandular swelling	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Small glandular swelling with: - enlarged parotid (≤ 3cm), - or limited submandibular or lachrymal swelling ¹	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Major glandular swelling with: - enlarged parotid (>3cm) - or important submandibular or lachrymal swelling ¹	<input type="checkbox"/> 2

¹ Distinction between limited and important submandibular or lachrymal swelling is left to the physician judgment

Articular domain (2)		
<i>Please be careful of not rating articular involvement not related to the disease, such as osteoarthritis</i>		
No activity	Absence of currently active articular involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Arthralgias in hands, wrists, ankles and feet accompanied by morning stiffness (>30 min)	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	1 to 5 synovitis among a 28 count	<input type="checkbox"/> 2
High activity	≥ 6 synovitis among a 28 count	<input type="checkbox"/> 3

Cutaneous domain (3)		
<i>Please be careful of rating as "No activity" stable long lasting features that are related to damage rather than disease activity, or cutaneous involvement not related to the disease</i>		
No activity	Absence of currently active cutaneous involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Erythema multiforme	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Limited cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis ² , or purpura limited to feet and ankle, or subacute cutaneous lupus	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Diffuse cutaneous vasculitis, including urticarial vasculitis ² , or diffuse purpura or ulcers related to vasculitis	<input type="checkbox"/> 3

² Limited cutaneous vasculitis involve <18% body surface area; Diffuse Cutaneous vasculitis involve >18% body surface area
Body surface area (BSA) is defined using the rules of nines (used to assess extent of burns) as follows: Palm (excluding fingers) = 1% BSA; each lower limb = 18% BSA; each upper limb = 9% BSA; torso (front) = 18% BSA; torso (back) = 18% BSA

Respiratory domain (5)		
<i>Please be careful of rating as "No activity" stable long lasting features that are related to damage rather than disease activity, or respiratory involvement not related to the disease, (tobacco...)</i>		
No activity	Absence of currently active pulmonary involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Persistent cough or bronchial involvement with no radiographic abnormalities on X-ray Or radiological or HRCT evidence of interstitial lung disease ³ with: <ul style="list-style-type: none"> - No breathlessness, - And normal lung function test. 	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderately active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease proven by HRCT ³ with <ul style="list-style-type: none"> • shortness of breath on exercise (NHYA II) • or abnormal lung function tests restricted to: <ul style="list-style-type: none"> - 70% >DLCO \geq 40% and/or 80% > FVC \geq 60% 	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Highly active pulmonary involvement, such as interstitial lung disease proven by HRCT ³ with : <ul style="list-style-type: none"> • shortness of breath at rest (NHYA III, IV) • or with abnormal lung function tests: <ul style="list-style-type: none"> - DLCO < 40% and/or FVC < 60% 	<input type="checkbox"/> 3

³For diagnosis of interstitial lung disease HRCT or radiography is required and must have been performed in the last 2 years

Renal domain (5)		
<i>Please be careful of rating as "No activity" stable long lasting features that are related to damage rather than disease activity, and renal involvement not related to the disease</i>		
<i>If biopsy has been performed, please rate activity based on histological features first</i>		
No activity	Absence of currently active renal involvement: <ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria < 0.5g/d, no hematuria, no leucocyturia, no acidosis. - Long lasting stable proteinuria due to damage 	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Evidence of specific active renal involvement, limited to: <ul style="list-style-type: none"> • Tubular acidosis without renal failure (GFR⁴\geq60ml/min) • Glomerular involvement <ul style="list-style-type: none"> - with proteinuria (between 0.5 and 1 g/d) - without hematuria or renal failure (GFR⁴\geq60ml/min) 	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderately active renal involvement, such as: <ul style="list-style-type: none"> • Tubular acidosis with renal failure (GFR⁴ < 60 ml/min) • Glomerular involvement <ul style="list-style-type: none"> - with proteinuria between 1 and 1.5g/d - without hematuria or renal failure (GFR⁴\geq 60ml/min) • or histological evidence of <ul style="list-style-type: none"> - Extra-membranous glomerulonephritis - Important interstitial lymphoid infiltrate 	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Highly active renal involvement, such as: <ul style="list-style-type: none"> • Glomerular involvement <ul style="list-style-type: none"> - with proteinuria > 1.5 g/d - or hematuria - or renal failure (GFR⁴ < 60 ml/min) • or histological evidence of <ul style="list-style-type: none"> - proliferative glomerulonephritis - cryoglobulinemia related renal involvement 	<input type="checkbox"/> 3

⁴ Glomerular filtration rate (GFR) estimated with MDRD formula

Muscular domain (6)		
<i>Please be careful of not rating muscular involvement not related to the disease, such as weakness due to corticosteroids...</i>		
No activity	Absence of currently active muscular involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with: <ul style="list-style-type: none"> - no weakness - and creatine kinase (N < CK \leq 2N) 	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Moderately active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with: <ul style="list-style-type: none"> - weakness (maximal deficit of 4/5), - or elevated creatine kinase (2N < CK \leq 4N), 	<input type="checkbox"/> 2

High activity	Highly active myositis proven by abnormal EMG or biopsy with: <ul style="list-style-type: none"> - weakness (deficit \leq 3/5) - or elevated creatine kinase ($>$ 4N) 	<input type="checkbox"/> 3
----------------------	--	----------------------------

Peripheral nervous system domain (5)		
<i>Please be careful of rating as "No activity" stable long lasting features that are related to damage rather than activity, or PNS involvement not related to the disease</i>		
No activity	Absence of currently active PNS involvement	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Evidence of ACTIVE peripheral nervous system involvement, such as: <ul style="list-style-type: none"> - Pure sensory axonal polyneuropathy proven by NCS - Trigeminal (V) neuralgia 	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	Evidence of moderately ACTIVE peripheral nervous system involvement, such as: <ul style="list-style-type: none"> - Axonal sensory-motor neuropathy proven by NCS with no motor deficit - Pure sensory neuropathy with presence of cryoglobulinemic vasculitis - Ganglionopathy⁴ with symptoms restricted to mild/moderate ataxia - Inflammatory demyelinating polyneuropathy⁵ (CIDP) with mild functional impairment (no motor deficit or mild ataxia) - Cranial nerve involvement of peripheral origin (except trigeminal (V) nerve) 	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Evidence of highly ACTIVE peripheral nervous system involvement, such as: <ul style="list-style-type: none"> - Axonal sensory-motor neuropathy proven by NCS with motor deficit \leq 3/5 - Peripheral nerve involvement proved to be due to vasculitis (mononeuritis multiplex...) - Severe ataxia due to ganglionopathy⁴ - Inflammatory demyelinating polyneuropathy⁵ (CIDP) with severe functional impairment: motor deficit \leq 3/5 or severe ataxia 	<input type="checkbox"/> 3

⁶ Pure sensory impairment with ataxia and diffuse impairment or abolition of sensitive potential on NCS

⁷ Polyradiculoneuropathy with suggestive clinical symptoms (4 limbs sensorimotor deficit, proximal motor deficit, generalised areflexia, initial sensory symptoms affecting the upper limbs, and/or associated involvement of cranial nerves), increased protein level and/or supportive abnormal NCS (prolonged motor distal latency, reduced nerve conduction velocity, prolonged F wave latency, conduction block and/or temporal dispersion)

Central nervous system domain (5)		
<i>Please be careful of rating as "No activity" stable long lasting features that are related to damage rather than disease activity, or CNS involvement not related to the disease</i>		
No activity	Absence of currently active CNS involvement	<input type="checkbox"/> 0
Moderate activity	Moderately active CNS features, such as: <ul style="list-style-type: none"> - cranial nerve involvement of central origin - optic neuritis - multiple sclerosis-like syndrome with symptoms restricted to pure sensory impairment or proven cognitive impairment 	<input type="checkbox"/> 1
High activity	Highly active CNS features, such as: <ul style="list-style-type: none"> - Cerebral vasculitis with cerebrovascular accident or transient ischemic attack - seizures - transverse myelitis. - lymphocytic meningitis - multiple sclerosis-like syndrome with motor deficit 	<input type="checkbox"/> 2

Hematological domain (2)		
<i>Please be careful :</i>		
<i>- considering anemia neutropenia and thrombocytopenia, only auto-immune cytopenia must be considered</i>		
<i>- not rating cytopenia not related to the disease (such as vitamin or iron deficiency, drug-induced cytopenia, as for example lymphocytopenia associated with cyclophosphamide)</i>		
No activity	Absence of auto-immune cytopenia	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	Cytopenia of auto-immune origin with: <ul style="list-style-type: none"> - neutropenia (1000 < neutrophils < 1500/mm3) - or anemia (10 < Hb < 12g/dl) - or thrombocytopenia (100.000 < Plt < 150.000/mm3) Or lymphopenia (500<lymphocytes<1000/mm3) 	<input type="checkbox"/> 1

Moderate activity	Cytopenia of auto-immune origin with: - neutropenia ($500 \leq$ neutrophils $\leq 1000/\text{mm}^3$), - or anemia ($8 \leq$ Hb $\leq 10\text{g/dl}$) - or thrombocytopenia ($50.000 \leq$ Plt $\leq 100.000/\text{mm}^3$) Or lymphopenia ($\leq 500/\text{mm}^3$)	<input type="checkbox"/> 2
High activity	Cytopenia of auto-immune origin with: - neutropenia (neutrophils $< 500/\text{mm}^3$), - or anemia (Hb $< 8 \text{ g/dl}$) - or thrombocytopenia (Plt $< 50.000/\text{mm}^3$),	<input type="checkbox"/> 3

⁸ Anemia with positive Coombs testing and increase reticulocyte count

⁹ Thrombopenia of peripheral origin with no other etiology found, or in case of difficulty with anti-platelet auto-antibodies and/or presence of megacaryocyte on bone marrow aspirate and/or associated auto-immune anemia.

¹⁰ Neutropenia with no other etiology found

Biological domain (1)		
No activity	Absence of any of the following biological feature	<input type="checkbox"/> 0
Low activity	- Clonal component - or hypocomplementemia (low C4 or C3 or CH50) - or hypergammaglobulinemia or IgG level between 16 and 20g/L	<input type="checkbox"/> 1
Moderate activity	- presence of cryoglobulinemia - or hypergammaglobulinemia or high IgG level $> 20\text{g/L}$ - or recent onset ¹¹ hypogammaglobulinemia or recent decrease of IgG level ($< 5\text{g/L}$)	<input type="checkbox"/> 2

¹¹ In the last 6 months

ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo

112/10



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 03 de março de 2010.

De: Profa. Dr^a. Ethel Leonor Noia Maciel
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

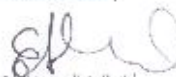
Para: Prof. (a) Valéria Valim Cristo
Pesquisadora Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: “Tradução, Adaptação Cultural e Validação do “EULAR Sjögren’s Syndrome Disease activity Index (ESSDAI)” e do “EULAR Sjögren’s Syndrome Patients Reported Index (ESSPRI)” para a Língua Portuguesa Brasileira.”.

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. 008/10 intitulado: “Tradução, Adaptação Cultural e Validação do “EULAR Sjögren’s Syndrome Disease activity Index (ESSDAI)” e do “EULAR Sjögren’s Syndrome Patients Reported Index (ESSPRI)” para a Língua Portuguesa Brasileira.” e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 24 de fevereiro de 2010.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX 2. letra “c”.

Atenciosamente,


Prof.^a Dr.^a Ethel Leonor Noia Maciel
COORDENADORA
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências da Saúde/UFES

Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde
Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.
Telefax: (27) 3335 7504