

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, LABORATORIAL E ADESÃO
AO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO DE
CORTE TRANSVERSAL**

**EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY
CHARACTERISTICS AND TREATMENT ADHERENCE OF PATIENTS WITH
SYSTEMIC SCLEROSIS: A CROSS SECTIONAL STUDY**

Pedro Arturo Bismara Carneiro Santos

Rafael da Rocha Caminha

Hugo Deleon de Lima

Laurindo Ferreira da Rocha Junior

2018

**AVALIAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO, LABORATORIAL E ADESÃO
AO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA: UM ESTUDO DE
CORTE TRANSVERSAL**

**EVALUATION OF EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND LABORATORY
CHARACTERISTICS AND TREATMENT ADHERENCE OF PATIENTS WITH
SYSTEMIC SCLEROSIS: A CROSS SECTIONAL STUDY**

PEDRO ARTURO BISMARA CARNEIRO SANTOS

Estudante do 4º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: pedrobismara@gmail.com

RAFAEL DA ROCHA CAMINHA

Estudante do 4º ano de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

E-mail: rrcaminha@gmail.com

HUGO DELEON DE LIMA

Pesquisador Colaborador no Hospital das Clínicas da UFPE, atuando no Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumatológicas (BiobadaBrasil), bem como Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira

E-mail: hugodeleondelima@gmail.com

LAURINDO FERREIRA DA ROCHA JUNIOR

Reumatologista do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

E-mail: laurindorochajr@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune caracterizada por vasculopatia, inflamação, deposição de colágeno e fibrose na pele e nos órgãos internos. A ES é considerada a mais grave doença do tecido conjuntivo e apresenta uma alta taxa de morbimortalidade. Por isso, é uma condição que merece extrema atenção, possui difícil controle, com progressão ininterrupta da fibrose, e com tratamento que se resume a combater os sintomas isoladamente. Há uma relevante administração de medicamentos, diária, que necessita de um rígido controle por parte do paciente.

MÉTODOS: Estudo descritivo de corte transversal com componente analítico, em pacientes com ES atendidos no ambulatório de reumatologia do IMIP de agosto/2017 a julho/2018. Foram coletados dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais de 22 pacientes colhidos por entrevistas e revisão de prontuários. Já a adesão ao tratamento foi avaliada pela aplicação dos questionários MAT e Morisky. A análise estatística foi realizada pelo uso do software GraphPad Prim v.6.0.

RESULTADOS: Os principais achados foram a associação significativa entre as escalas visuais analógicas (EVA) de interferência nas atividades na última semana e a idade dos pacientes, $p < 0.01$. Pelo teste de Morisky, 27% dos pacientes tiveram baixa adesão e pelo MAT 32% foram não aderentes ao tratamento. Houve diferença significativa entre os pacientes aderentes e não aderentes com a interferência das úlceras, $p = 0.0123$ e ainda, de quem esquece ou não de repor os medicamentos com a interferência do FRY, $p = 0.0252$. A idade apresentou correlação negativa significativa com a avaliação global da doença ($r = -0.5748$, $p = 0.0051$).

CONCLUSÃO: A concordância entre as queixas do paciente e as alterações encontradas nas ferramentas clínicas, reforça a importância da valorização dessas queixas no tratamento. Atentar-se às particularidades de cada paciente é de grande valia para uma intervenção mais breve e precisa. A má adesão, demanda políticas assistenciais e estratégias individuais de adesão ao tratamento. Otimizar a adesão farmacológica, além de aliviar os sintomas e modificar o curso da doença, torna-se de fundamental importância na estratégia terapêutica dos pacientes com esclerose sistêmica.

PARECER: 2.620.657

PALAVRAS CHAVE: Escleroderma Sistêmico, fatores de risco, tratamento.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic sclerosis (SS) is an autoimmune disease characterized by vasculopathy, inflammation, collagen deposition and fibrosis of the skin and internal organs. SS is considered the most severe connective tissue disorder with a high morbimortality. Therefore, it is a disease that demands extreme medical attention as fibrosis progresses uninterruptedly and has a difficult management. Therapeutical approach consists of treating the symptoms distinctly. Of note, there is a significant daily administration of medication which needs a rigid control by the patient.

METHODS: A descriptive cross-sectional study with an analytical component was carried out in patients with SS followed in the rheumatology outpatient care of IMIP from August/2017 to July/2018. Clinical, epidemiological and laboratorial data were collected by interview and review of hospital records. Treatment adherence was evaluated by the use of MAT and Morisky questionnaires. Statistical analysis was performed using GraphPad Prim software v.6.0.

RESULTS: The main findings were the significant association between the visual analog scales (VAS) scores of interference on activities during last week and the age of patients, $p < 0.01$. According to Morisky questionnaire, 27% of patients had poor adherence and regarding MAT, 32% were non-adherent to treatment. When comparing adherent and non-adherent patients there were significant differences in interference of ulcers on activities, $p = 0.0123$. Patients who forget to restore the medication had higher interference of Raynaud's phenomenon on activities compared to those who do not, $p = 0.0252$. Age showed a relevant negative correlation with the global evaluation of the disease, ($r = -0.5748$, $p = 0.0051$).

CONCLUSION: The correlation between complaints of the patients and alterations found in clinical tools reinforces the importance of valuing those complaints during treatment. In addition to that, to be alert to each patient's particularities is of great value for a more brief and precise intervention. There is also a necessity of more assistance-based policies and individual strategies of treatment adherence. Therefore, optimizing pharmacological adherence, not only relieves the symptoms and modifies the progression of the disease, but can be also fundamental to the therapeutical approach of the patients with Systemic Sclerosis.

TRIAL REGISTRATION: 2.620.657

KEY-WORDS: Systemic Scleroderma, risk factors, treatment.

INTRODUÇÃO

Esclerose sistêmica (ES) é uma enfermidade multissistêmica, caracterizada por um distúrbio na função dos fibroblastos[1], pela vasculopatia de pequenos vasos, produção de autoanticorpos e excessiva deposição de colágeno na pele e órgãos internos[2].

A ES representa um grande desafio clínico para os médicos e para os próprios pacientes apresentando a mais alta mortalidade dentre todas as doenças reumatológicas[3]. O tempo médio de sobrevida após o diagnóstico é de 11 anos, com os pacientes apresentando 3,7 vezes mais chance de morrer 10 anos após o diagnóstico da doença, quando comparados à população saudável[4]. Com uma prevalência estimada de 1:10.000 e incidência de 7 a 20 casos/10⁶ pessoas/ano, variando em função da região geográfica e grupo étnico; que predomina no sexo feminino (3:1) e com pico de incidência dos 30 aos 50 anos, trata-se de uma doença de extrema importância, tendo em vista seu prognóstico reservado, com altas taxas de morbimortalidade, sendo considerada a mais grave doença do tecido conjuntivo[5, 6].

De acordo com a extensão e localização do acometimento cutâneo, os pacientes são classificados em duas formas clínicas: a cutânea limitada (CL) e a cutânea difusa (CD). A CL é a forma mais frequente e é caracterizada pelo acometimento da pele restrito à face, ao pescoço e à região distal aos cotovelos e joelhos[7]. A forma CD, por sua vez, apresenta um envolvimento mais rápido e generalizado da pele, com comprometimento precoce de órgãos internos. Pacientes que não apresentam acometimento cutâneo, apenas visceral (geralmente gastrointestinal, pulmonar ou vascular periférico), constituem o fenótipo clínico chamado sine scleroderma[8].

O acometimento vascular é outra importante manifestação. Sua forma mais evidente é o Fenômeno de Raynaud (FRy), caracteriza-se por uma microangiopatia obliterante, resultando em uma isquemia digital episódica, provocada pelo frio ou por emoção; palidez, cianose e rubor de extremidades caracterizam a tríade do FRy[9]. Com a progressão da doença, essa isquemia pode resultar no surgimento de microúlcerações isquêmicas de polpas digitais que podem evoluir com acometimentos graves, causando até a perda de dígitos e membros. Na maioria das vezes, as úlceras são recorrentes, extremamente dolorosas e incapacitantes e podem evoluir para infecção secundária e gangrena, ocasionando a autoamputação (perda de dígitos). As úlceras isquêmicas representam uma manifestação grave e extremamente incapacitante que podem acometer até 50% dos pacientes com esclerose sistêmica[10]. Vale salientar que o acometimento vascular é uma manifestação inicial e ocorre em cerca de 70% dos casos, podendo preceder o início da ES em mais de 2 décadas e é a mais frequente das manifestações vasculares, ocorrendo em 95% a 98% dos pacientes[9, 11].

O envolvimento severo de órgãos internos em pacientes com ES ocorre mais frequentemente no início do curso da doença e incluem acometimento pulmonar, cardíaco, renal e do trato gastrointestinal (TGI). A sobrevida cumulativa foi calculada usando o tempo do diagnóstico do envolvimento orgânico severo como ponto inicial. A sobrevida para pacientes com envolvimento sistêmico severo foi marcadamente reduzida. A taxa de sobrevida cumulativa em 9 anos nos pacientes com acometimento orgânico severo foi de 38% [12].

Entretanto, nas últimas duas décadas, a sobrevivência dos pacientes com esclerose sistêmica (ES) melhorou significativamente. Contudo, a ES ainda pode causar um aumento na incapacidade e uma redução na qualidade de vida. Poucas condições clínicas costumam causar alterações significativas na aparência física, na esfera psicológica e no quadro funcional, em curto espaço de tempo, quanto às causadas pela ES. Isso acontece porque uma característica central da ES é a produção excessiva de colágeno nos tecidos, resultando no espessamento e endurecimento da pele. Este fenômeno, comumente, resulta em modificações significativas em várias partes do corpo, incluindo o rosto, com a perda das expressões faciais e afilamento do nariz; a boca, com o adelgaçamento dos lábios e diminuição da abertura da cavidade oral, alteração esta conhecida como microstomia – todas essas características compõem a fâcies esclerodérmica [13, 14]. Todas estas mudanças acarretam alto grau de inadequação social e grande prejuízo da qualidade de vida [14]. Vários fatores podem estar envolvidos com essas condições, como subtipo da doença, sexo, envolvimento pulmonar, prurido, fadiga, ansiedade e depressão [15]. O envolvimento da mão, tendões e articulações é outro fator que pode causar incapacidade funcional significativa e levar ao consequente desuso e agravamento da perda óssea em pacientes com ES [16].

Um estudo do ambulatório de esclerodermia da Universidade de São Paulo encontrou, entre as manifestações clínicas mais frequentes, a doença intersticial pulmonar (DIP) (79%), a hipomotilidade esofágica (63%), as úlceras digitais (UD) (63%) e o comprometimento articular (55%). Foram observadas deformidades na mão em 21 pacientes (55%) e calcinose subcutânea em cinco (13%). Encontrou-se ainda osteoporose (fêmur total, colo femoral e/ou coluna lombar) em 37% dos pacientes com ES difusa [17].

A avaliação das manifestações clínicas associada à análise laboratorial tem se mostrado uma boa forma de estabelecer um prognóstico menos impreciso da evolução da doença e, por consequência, estabelecer estratégias de tratamento mais individualizadas, como, por exemplo, a correlação entre os níveis séricos de vitamina D e a pior qualidade de vida e alterações capilaroscópicas graves [18]; a associação entre a presença dos autoanticorpos Anti-SCL70, anti-POL3 e anti-centrômero com, respectivamente, uma maior gravidade da doença, com a forma difusa da doença e com o desenvolvimento da forma limitada da doença [19].

De uma maneira geral, o tratamento é determinado pela extensão e gravidade das manifestações clínicas. Até o momento, a maioria das terapias disponíveis são direcionadas para o alívio sintomático, havendo poucas opções consideradas realmente eficazes[20]. Por se tratar de um tratamento fragmentado, com medicamentos diferentes voltados para cada manifestação da doença, a abordagem atual inclui regimes terapêuticos que necessitam a ingestão diária de vários comprimidos com diferentes horários de administração. Além disso, o acesso aos medicamentos é muitas vezes difícil, tendo em vista o alto custo ou a indisponibilidade no sistema público.

Diante disso, é de extrema importância reconhecermos os fatores envolvidos no tratamento da ES assim como sua adesão. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a adesão ao tratamento é definida como o grau de concordância entre o comportamento do paciente ao utilizar os medicamentos, seguir uma dieta ou executar mudanças no estilo de vida e o plano terapêutico orientado pelo agente promotor de saúde[21]. Com relação à terapêutica, o termo “boa adesão” é utilizado quando há o uso regular de mais de 80% dos medicamentos e de outras modalidades de tratamento prescritas. Estima-se que, nos países desenvolvidos, pacientes com doenças crônicas apresentam uma taxa de adesão ao tratamento de apenas 50%, sendo esse percentual provavelmente menor nos países em desenvolvimento[22].

Diversos fatores podem influenciar a adesão ao tratamento: fatores socioeconômicos, incluindo renda do indivíduo, escolaridade, acesso ao sistema de saúde; aspectos relacionados ao serviço de saúde, como a relação médico-paciente, treinamento dos profissionais de saúde no manejo de doenças crônicas, disponibilidade de medicamentos; aspectos relacionados à doença, como gravidade dos sintomas, incapacidade provocada e disponibilidade de tratamento efetivo; características relacionadas ao tratamento, como posologia, via de administração, efeitos colaterais; e, por fim, aspectos relacionados ao próprio paciente, como conhecimento do problema, atitudes e expectativas[21].

A ES, mesmo sendo uma doença relativamente rara, é considerada de extrema importância na Reumatologia, tendo em vista seu impacto na qualidade de vida do indivíduo acometido e, por vezes, apresentando um prognóstico grave, principalmente se não houver um acompanhamento médico ideal. O tratamento atualmente disponível apresenta ainda eficácia limitada e seu sucesso depende da sensibilidade individual dos pacientes, mas também é muito influenciado pelo grau de adesão por parte deles[23]. Neste contexto, este trabalho teve como objetivo analisar a existência de correlações e associações entre adesão, alterações em exames complementares e manifestações clínicas para melhor caracterizar as particularidades clínicas e epidemiológicas dos pacientes com esta doença.

MÉTODOS

Estudo do tipo descritivo de corte transversal com componente analítico, realizado no ambulatório de Reumatologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira no período de agosto de 2017 até julho de 2018. Os pacientes incluídos tinham o diagnóstico de Esclerose Sistêmica pelos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia (ACR, do inglês American College of Rheumatology) de 1980[24] ou Esclerose Sistêmica Precoce[25] ou EULAR 2013[26]. Os pacientes foram submetidos a uma entrevista, avaliação clínica e tiveram seus prontuários revisados. Foram inicialmente abordados 26 pacientes, entretanto, 4 destes, apesar de serem acompanhados com o diagnóstico de ES não preenchiam critérios de classificação, sendo, portanto, excluídos. Os dados dos pacientes foram coletados após esclarecimentos, confirmação e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), PARECER: 2.620.657.

Para a avaliação de adesão ao tratamento, foram utilizadas as ferramentas: questionário de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT) e o questionário de Morisky *et al.* O questionário de adesão ao tratamento MAT consiste de 7 perguntas que envolvem fatores associados à adesão. Cada pergunta é categorizada em 6 critérios, que vai da resposta (1) Sempre, até a (6) Nunca. Para ser considerado aderente ou não aderente, pelo questionário do MAT, realizam-se os seguintes passos: após a aplicação das 7 perguntas, é feito o somatório da pontuação e divide-se o valor por 7. Caso o resultado seja menor ou igual a 4, o paciente é considerado não aderente. Enquanto, a pontuação acima de 4, garante ao paciente o *status* de aderente. Já o questionário de Morisky *et al.*, envolve a aplicação de 4 perguntas com possibilidade de respostas binárias (sim) / (não), com pontuação 0 e 1 respectivamente, onde na ocorrência de pelo menos uma resposta sim, aplicam-se as duas questões seguintes, as quais o paciente é questionado sobre se foi informado sobre a importância e benefício de usar o medicamento e se o paciente esquece de repor os medicamentos antes que terminem. Por essa ferramenta, o paciente, após o somatório dos pontos - que variam do mínimo 0 ao máximo 4 – pode ser classificado com alta, média ou baixa adesão. Onde alta adesão ocorre com pontuação de 4, média adesão ocorre com a pontuação 2 ou 3 e baixa adesão ocorre a pontuação 0 ou 1.

Durante a avaliação, o grau de interferência nas atividades diárias dos pacientes na última semana foi mensurado através da utilização da escala visual analógica (EVA) para o Fenômeno de Raynaud (EVA_{FRy}), para as úlceras digitais (EVA_{UD}), para os problemas gastrointestinais (EVA_{TGI}) – como p. ex. dismotilidade esofageana -, para a dispneia (EVA_{Dispneia}) e para o conjunto de problemas da doença (EVA_{Global}); Escalas essas que variam, cardinalmente, de 0 a 10 onde 0 o paciente refere não existir interferência e 10 o paciente refere haver a pior interferência possível. Além disso, foi aplicado o questionário de avaliação funcional HAQ (do inglês, *Health Assessment Questionnaire*), o qual apresenta um valor possível de 0 a 3 onde uma pontuação maior indica maior incapacidade. Houve ainda, a utilização da Escala Modificada de Borg, um instrumento quantificado de 0 a 10, com

tradução qualitativa, que permite que o paciente reporte a dispneia por comparação com estados anteriores.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa de bioestatística Graphpad Prism, versão 6.0. Os resultados foram avaliados por análise univariada e as medidas de associação foram realizadas usando o teste não paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis de distribuição anormal, o test t de Student para as variáveis de distribuição normal. As medidas de correlação foram realizadas utilizando o teste de correlação de Pearson e o de Spearman, para variáveis de distribuição normal e anormal, respectivamente. Comparações da frequência de fenômeno entre grupos de variáveis qualitativas, foram realizadas pela aplicação do teste exato de fisher. Os resultados são apresentados na forma de média e desvio-padrão, para as variáveis normais, ou de mediana e interquartil (25% - 75%), para as variáveis anormais. Foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, idade, renda familiar, presença de comorbidades, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), número de articulações dolorosas, número de articulações edemaciadas; escala de avaliação de dispneia modificada de Borg, capacidade vital forçada (CVF), através de espirometria nos últimos 6 meses; presença do anticorpo anti-centrômero, anti-Scl70, FAN, VSH, PCR, CPK, creatinina, hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht); presença de vidro fosco à tomografia de tórax; a interferência do FRY nas atividades na última semana; interferência das úlceras nas atividades na última semana; interferência dos sintomas do trato gastrointestinal nas atividades na última semana; interferência dos sintomas pulmonares nas atividades na última semana; avaliação global da doença pelo paciente na última semana; tempo de doença em meses, escolaridade em anos.

RESULTADOS

Características dos Pacientes do Estudo

Dos 22 pacientes participantes, 18 eram mulheres e 4 eram homens, com média de idade de 46,5 anos (variação de 34,83 a 58,17 anos). Outras características sociodemográficas dos pacientes com ES, são apresentadas na tabela 1.

Variável	Resultados
Idade	46,5 ± 11,67
Sexo	
Masculino	4 (18,2)
Feminino	18 (81,8)
Renda (Salário Mínimo)	
0 – 1	4 (18,2)
1 – 2	15 (68,2)
2 – 4	3 (13,6)
Cor	
Branca	7 (31,8)
Negra	4 (18,2)
Parda	10 (45,5)
Amarela	1 (4,5)
Escolaridade	
Ensino Fundamental I	6 (27,3)
Ensino Fundamental II	5 (22,7)
Ensino Médio	10 (45,5)
Ensino Superior	1 (4,5)
Procedência	
Recife	6 (27,5)
Araçoiaba	1 (4,5)
Igarassu	2 (9,0)
Jaboatão dos Guararapes	1 (4,5)
Paulista	1 (4,5)
São Lourenço da Mata	1 (4,5)
Outro	10 (45,5)
Os resultados estão apresentados em média ± desvio padrão da média ou em frequência absoluta (frequência relativa).	

Tabela 1. Características demográficas dos pacientes incluídos.

Com referência aos dados clínicos dos pacientes coletados: 14 pacientes têm 5 anos ou mais de tempo de diagnóstico, 17 pacientes apresentam a forma clínica cutânea difusa, 3 a forma cutânea limitada e 2 a forma sine scleroderma; 3 pacientes apresentam sobreposição com outras doenças (destes, 1 paciente com Síndrome de Sjögren, Polimiosite e Artrite Reumatoide; 1 paciente com Artrite Reumatoide e uma com Lúpus Eritematoso Sistêmico). A comorbidade mais frequente é a hipertensão arterial sistêmica, presente em 6 pacientes, seguida de dislipidemia, hipotireoidismo e tabagismo (2 pacientes cada). O acometimento orgânico pela doença e a investigação laboratorial, que ocorreu,

principalmente, através da pesquisa de autoanticorpos, estão descritos, respectivamente, na figura 1 e na tabela 2.

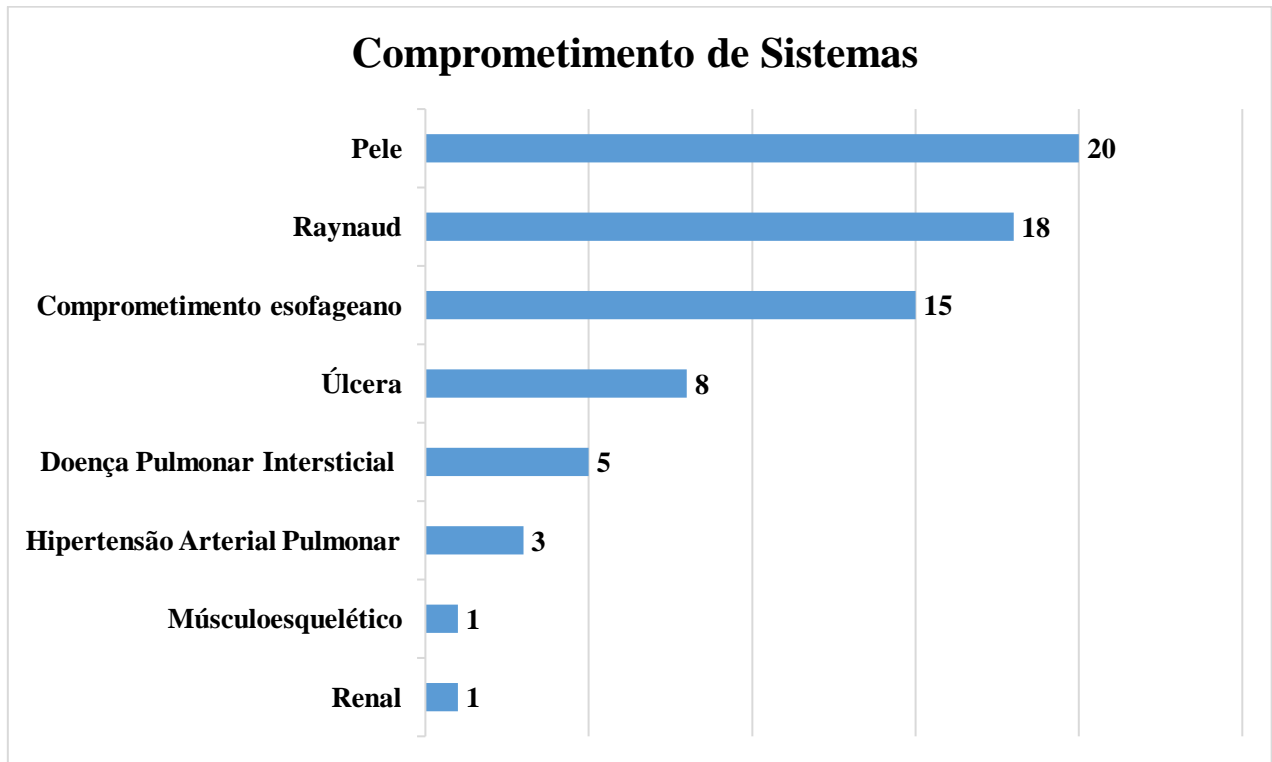


Figura 1. Comprometimento de sistemas.

Variável	Resultados
ANA	
Positivo	17 (77,27)
Negativo	4 (18,18)
Não Realizado	1 (4,54)
PADRÃO ANA	
Nuclear Quasi-Homogêneo	2 (11,74)
Nuclear Pontilhado Grosso	3 (17,64)
Nuclear Pontilhado Centromérico	4 (23,53)
Nuclear Homogêneo	1 (5,88)
Nuclear Pontilhado Fino Denso	1 (5,88)
Anti-Scl70	
Positivo	5 (22,72)
Negativo	16 (72,72)
Não Realizado	1 (4,5)
Anti-Centrômero	
Positivo	4 (18,18)
Negativo	17 (77,27)
Não Realizado	1 (4,5)
Fator Reumatoide	
Positivo	4 (18,18)
Negativo	12 (54,54)
Não Realizado	6 (27,27)
Anti-Ro	
Positivo	5 (22,72)
Negativo	8 (36,36)
Não Realizado	9 (40,90)
Anti-La	
Positivo	1 (4,54)
Negativo	12 (54,54)
Não Realizado	14 (40,90)
Anti-SM	
Positivo	1 (4,54)
Negativo	11 (50)
Não Realizado	10 (45,45)
Anti-RNP	
Positivo	6 (27,27)
Negativo	5 (22,72)
Não realizado	11 (50)
Os resultados estão apresentados em frequência absoluta (frequência relativa)	

Tabela 2 – Painel de autoanticorpos, para investigação inicial, em pacientes com Esclerose Sistêmica.

Associações clínicas e laboratoriais

No que diz respeito ao índice de massa corpórea (IMC) médio, obteve-se o valor de 24.57 (\pm 5.79). Os pacientes com IMC alterado (N=11) apresentaram significativamente um maior número de articulações edemaciadas com mediana 2 (intervalo interquartil, [IQ]: 0 – 4), já os com IMC normal (N=11), tiveram mediana 0 (IQ: 0 – 4), $p=0.0298$.

Os pacientes foram agrupados de acordo com a idade, maior que 60 anos (idosos) e menor que 60 anos (não idosos) e os resultados obtidos estão sumarizados na tabela 3.

Parâmetro	Idoso (n=04)	Não idoso (n=18)	Valor de p
Tempo de doença em meses (n=20)	155 (48 – 181)	84 (43.5 – 132)	0.3693
Escolaridade em anos (n=22)	8.5 (5.2 – 11.7)	10.5 (7.5 – 12)	0.5244
Articulações dolorosas (n=22)	0 (0 – 3.7)	19.5 (2.0 – 38.2)	0.0200*
Úlceras (n=22)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1.0)	0.3438
Articulações edemaciadas(n=22)	0 (0 – 0)	0.5 (0 – 2)	0.1523
Escala de Borg (n=22)	0 (0 – 0)	5.5 (0.3 – 8)	0.0167*
EVA _{FRy} (n=22)	6.5 (0 – 28.5)	32 (8.2 – 85.7)	0.1106
EVA _{UD} (n=22)	19.5 (0.5 – 46)	2 (0.7 – 70.2)	0.9185
EVA _{TGI} (n=22)	5.5 (0 – 16.2)	45 (23.7 – 69)	0.0070*
Eva _{Dispneia} (n=22)	0 (0 – 1.5)	52 (6.5 – 89.7)	0.0033*
Eva _{Global} (n=22)	6(0 – 26.2)	89 (50.2 – 98)	0.0034*
*p <0,05 em negrito; Mediana (IQ: 25-75%) - Teste de Mann-Whitney			

Tabela 3. Associação de idosos e não idosos com os parâmetros avaliados.

Na avaliação da presença de dispneia, os 13 pacientes com dispneia tiveram associações significativas com piores parâmetros clínicos. Na interferência do FRy nas atividades na última semana apresentaram escore mediano de EVA_{FRy} de 61.0 (IQ: 21.0 – 97.5), enquanto que os sem dispneia tiveram mediana de 1 (IQ: 0 – 32), $p=0.0040$. Na última semana, a EVA_{TGI} teve escore médio de 53.15 (± 29.37) nos pacientes com dispneia e 19.56 (± 17.73) nos pacientes sem dispneia, $p=0.0062$. Da mesma forma, na EVA_{Global}, que nos pacientes com dispneia teve mediana de 97.0 (IQ: 70.5 – 98.5) e nos sem dispneia mediana de 31 (IQ: 2 – 80), $p=0.0030$.

Ao exame físico, os pacientes que não apresentaram edema (N=09) obtiveram melhores resultados na Escala Modificada de Borg com mediana de 0.0 (IQ: 0.0 – 5.5), enquanto que a dos pacientes com edema (N=13) foi de 7 (IQ: 3 – 8), $p=0.0224$.

Os pacientes que não possuíam úlceras (N=16) estiveram associados a menores escores de EVA. A interferência dos sintomas do trato gastrointestinal foi menor em pacientes sem úlcera com pontuação na EVA_{TGI} mediana de 22.00 (IQ: 5.00–41.75) e de 58.50 (IQ: 50.25–89.75) para os pacientes com úlceras ($p=0.0042$). Já na EVA_{Dispneia}, os valores medianos obtidos para os pacientes sem úlcera foram de 6.00 (IQ: 0.25– 67.75) e para os pacientes com úlcera foram de 91.50 (IQ: 40.75– 99.25), $p=0.0134$. Do mesmo modo, na EVA_{Global}, que teve mediana de 97.50 (IQ: 83.00– 99.25) em pacientes com úlcera e mediana de 45.50 (IQ: 12.00– 89.00) em pacientes sem úlcera, $p=0.0374$.

Quando avaliadas a presença do anticorpo anti-centrômero, anti-Scl70, FAN e vidro fosco à tomografia de tórax, não houve associações significativas nos parâmetros avaliados. Também não apresentaram associações significativas quando analisadas a alterações bioquímicas laboratoriais, como: Hb, Ht, VSH, CPK, e creatinina. Enquanto que, pacientes com alterações da PCR (N=09) tiveram maiores valores de IMC com mediana de 26.30 (IQ: 23.90– 31.15), ao mesmo tempo que os sem alterações nos valores de PCR (N=13) obtiveram mediana de 22.06 (IQ: 19.65– 25.30), $p=0.0264$.

Correlações clínicas dos pacientes com Esclerose Sistêmica

Houve correlação negativa significativa entre o escore de avaliação global da doença na última semana e a idade dos pacientes ($r= -0.5748$, $p=0.0051$), que está representada na figura 2.

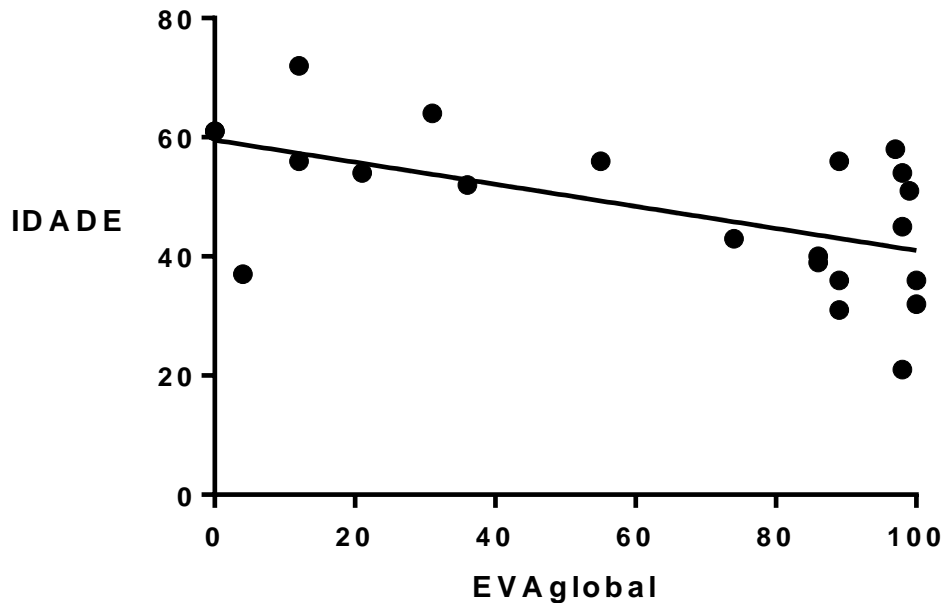


Figura 2. Correlação da avaliação global da doença pelo paciente na última semana com a idade dos pacientes.

O escore de número de úlceras foi negativamente correlacionado com o valor do CVF ($r = -0.1208$, $p < 0.0001$). Além disso, nas atividades da última semana, esse parâmetro foi correlacionado positivamente com a EVA_{TGI} ($r = 0.5971$, $p = 0.0033$) e com a $EVA_{Dispneia}$ ($r = 0.4816$, $p = 0.0233$). Já nos pacientes com articulações edemaciadas ($N = 09$), houve correlação positiva com o número de úlceras em atividade ($r = 0.6919$, $p = 0.0476$).

As correlações positivas dos escores medianos de EVA de interferência nas atividades na última semana e de avaliação global da doença pelo paciente estão apresentadas na tabela 4.

Tabela 4. Correlação dos escores medianos de EVA de interferência nas atividades na última semana e de avaliação global da doença pelo paciente*.

	EVA _{FRy}	EVA _{UD}	EVA _{TGI}	EVA _{Dispneia}	EVA _{Global}
EVA _{FRy}					
EVA _{UD}	r=0.2269; p=0.3099				
EVA _{TGI}	r=0.2707; p=0.2231	r=0.2459; p=0.2699			
EVA _{Dispneia}	r=0.4829; p=0.0228	r=0.2743; p=0.2168	r=0.6455; p=0.0012		
EVA _{Global}	r=0.7769; p<0.0001	r=0.2581; p=0.2462	r=0.5345; p=0.0104	r=0.7108; p=0.0002	

*Resultados com $p < 0.05$ estão em negrito.

EVA (Escala Visual Analógica); EVA_{FRy}, interferência do FRy nas atividades na última semana; EVA_{UD}, interferência das úlceras nas atividades na última semana; EVA_{TGI}, interferência dos sintomas do trato gastrintestinal nas atividades na última semana; EVA_{Dispneia}, interferência dos sintomas pulmonares nas atividades na última semana; EVA_{Global}, avaliação global da doença pelo paciente na última semana.

Ao mesmo tempo que, houve correlações negativas da EVA_{UD} com a escolaridade ($r = -0.4699$, $p=0.0273$) e ainda, da EVA_{Global} com a idade ($r = -0.5748$, $p=0.0051$).

Com relação à capacidade funcional nas atividades na última semana, obteve-se uma correlação positiva do HAQ com a EVA_{TGI} ($r=0.5212$, $p=0.0129$) e com a EVA_{Dispneia} ($r=0.5273$, $p=0.0117$). Outro dado significativo do HAQ, foi a correlação com a EVA_{Global} ($r=0.6457$, $p=0.0012$). A EVA_{Global} também mostrou correlação positiva com o número de articulações dolorosas ($r=0.4276$, $p=0.0471$).

No caso das análises bioquímicas, houve diversas correlações negativas, como da creatinina com a EVA_{FRy} ($p=0.0061$, $r = -0.5906$) e com a EVA_{Global} ($p=0.0189$, $r = -0.5196$). Além disso, da Hb com a PCR ($r = -0.5421$, $p=0.0301$) e com o VSH ($r = -0.6239$, $p=0.0057$). Já os valores de PCR, com o Ht ($r = -0.5077$, $p = 0.0450$) e com a escolaridade ($r = -0.4658$, $p = 0.0425$). E ainda, do VSH com o tempo de doença ($r = -0.5791$, $p = 0.0155$).

Adesão ao Tratamento

Para a realização dos cálculos de adesão ao tratamento, um dos pacientes foi excluído por não haver iniciado tratamento medicamentoso. Desse modo, foram utilizados 21 pacientes para os fins estatísticos.

Questionário de adesão ao tratamento (adaptado de Morisky *et al*)

Com relação ao Teste de Morisky, como mostrado na figura 3, 16 pacientes (72%) não obtiveram a pontuação máxima para a adesão ao tratamento. Dentre esses 16 pacientes, foram feitas duas perguntas específicas, nas quais, três pacientes (19%) relataram que não foram informados sobre o benefício e a importância de usar o medicamento e, ainda, cinco (31%) disseram esquecer de repor os medicamentos antes que terminem.

Não obteve-se resultados significativos, nas associações realizadas entre os pacientes com baixa adesão (N=06), média adesão (N=10) e alta adesão (N=05) para nenhum dos parâmetros avaliados. Dentre os pacientes que não tiveram alta adesão (N=16), não houve diferença significativa entre aqueles que foram informados sobre o benefício e a importância do medicamento e os que não foram informados. Porém, em relação a esquecer ou não de repor os medicamentos, os pacientes que esquecem apresentaram significativamente piores resultados para EVA_{FRY} com mediana de 34 (IQ: 26 – 98), enquanto os que não esquecem tiveram mediana de 1.0 (IQ: 0.0 – 53.5), $p=0.0252$.

Nessa amostra, dentre os domínios analisados, o questionário de Morisky apresentou correlação negativa com a EVA_{UD} ($r= - 0.5026$, $p=0.0202$).

Questionário de Medida de Adesão ao Tratamento (MAT)

Em relação ao questionário MAT, 14 pacientes (66.6%) foram considerados aderentes ao tratamento. Dentre as causas de não adesão ($n=07$), três pacientes (42.8%) alegaram o preço como principal fator, conforme figura 4.

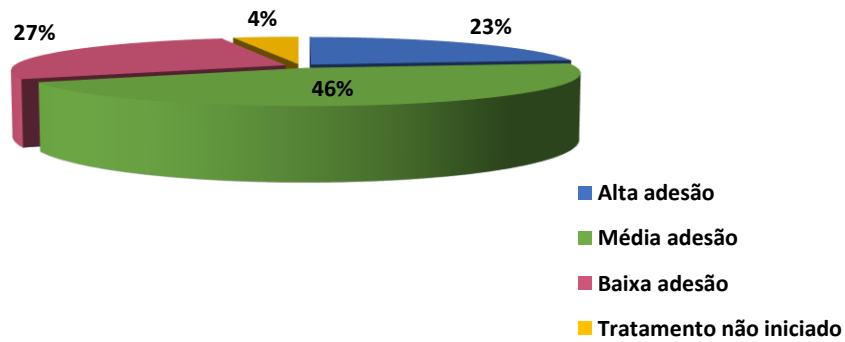
Os pacientes aderentes tiveram significativamente menores valores de EVA_{UD} com mediana de 1.5 (IQ: 0.0 – 40.5), enquanto os não aderentes ficaram com mediana 49 (IQ: 4 – 95). As demais análises não resultaram em dados significativos.

Na amostra analisada, a pontuação do MAT demonstrou correlação negativa com a EVA_{UD} ($r= - 0.6342$, $p=0.0020$). Porém, sem resultados significativos com os outros parâmetros.

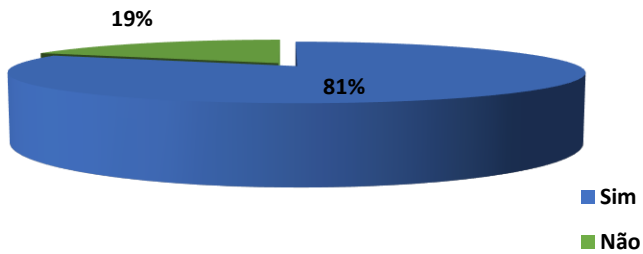
Os pacientes aderentes tiveram a pontuação do MAT correlacionada negativamente com o tempo de doença ($r= -0.6658$, $p=0.0131$). Já a pontuação dos pacientes não aderentes, não apresentou nenhuma correlação significativa para os critérios analisados.

Figura 3.

Morisky



Você foi informado sobre o benefício e a importância de usar o medicamento?



Você se esquece de repor os medicamentos antes que acabem?

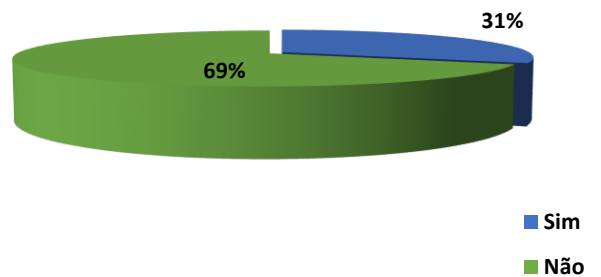
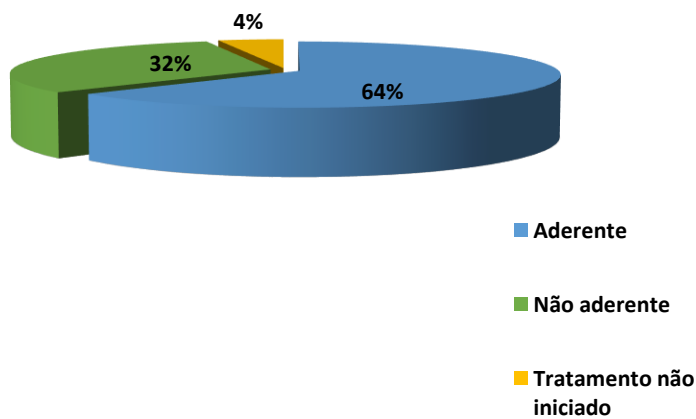
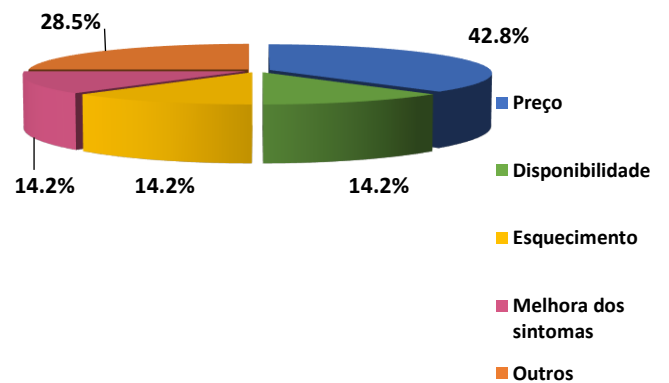


Figura 4.

MAT



Motivo da suspensão ou dose incorreta



Conforme a adesão ao tratamento medicamentoso, os pacientes foram dispostos em aderentes ou não aderentes ao tratamento e suas características demográficas, epidemiológicas e clínicas estão expostas na tabela 5.

Tabela 5. Características epidemiológicas, clínicas e demográficas de pacientes com ES, aderentes e não aderentes ao tratamento.

	Aderente n= 14	Não aderente n= 07	Valor p
Sexo, feminino, n (%)	12 (85.7)	6 (85.7)	1.00 ^B
Idade (anos) *	46.8 ±12.1	48.2 ±14.8	0.7019 ^A
Duração da doença (em meses) **	73 (43.5–146.5)	108 (59–155)	0.5744 ^A
Escolaridade (em anos) **	10.50 (7.5–12)	9 (5–12)	0.6562 ^A
Anti-Scl70 positivo, n (%)	5 (35.7)	1 (14.2)	0.6126 ^B
Anti-centrômero positivo, n (%)	1 (7.1)	2 (28.5)	0.2474 ^B
FAN positivo, n (%)	10 (71.4)	6 (85.7)	0.6244 ^B
CVF *	2.2 ±0.6	2 ±0.4	0.6124 ^A
Presença de Articulações dolorosas, n (%)	10 (71.4)	6 (85.7)	0.6244 ^B
Presença de Úlceras, n (%)	11(78.5)	3 (42.8)	0.1564 ^B
Presença de Articulações edemaciadas, n (%)	5 (35.7)	4 (57.1)	0.3972 ^B
EVA _{FRy} **	25.5 (0.7–63.0)	34 (17–97)	0.2164 ^A
EVA _{UD} **	1.5 (0–40.5)	49 (4–95)	0.0123^A
EVA _{TGI} **	41.5(17.7 –81.5)	41.5 (17.7–81.5)	0.5466 ^A
EVA _{Dispneia} **	14.5 (1.7–85.0)	52 (5– 95)	0.6480 ^A
EVA _{Global} **	86 (18.7–91.2)	97 (31–99)	0.4305 ^A
Pontuação do MAT *	5.4 ± 0.3	4.1 ± 0.5	<0.0001^A
Pontuação do HAQ *	1.3 ± 0.9	1.4 ± 0.7	0.7290 ^A

* média ± SD; ** mediana (intervalo); SD, desvio padrão;

^A Teste U de Mann–Whitney ou Teste t de Student;

^B Teste exato de Fisher;

Estatisticamente significativo se p <0,05 (em negrito);

ES, esclerose sistêmica; CVF, Capacidade Vital Forçada; EVA_{FRy}, Interferência do FRy nas atividades na última semana; EVA_{UD}, Interferência das úlceras nas atividades na última semana; EVA_{TGI}, Interferência do

TGI nas atividades na última semana; EVA_{Dispneia}, Interferência dos pulmões nas atividades na última semana; EVA_{Global}, Interferência da doença nas atividades na última semana; MAT, Teste de Medida de Adesão a Tratamentos; HAQ, Questionário de Avaliação de Saúde;

DISCUSSÃO

Não existe no Brasil estudos que avaliem, concomitantemente, dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e adesão ao tratamento em pacientes com Esclerose sistêmica, sendo este o primeiro a combinar esses parâmetros. Entretanto, existe um trabalho realizado no Mato Grosso do Sul[6] que descreveu a prevalência e a incidência de ES naquela população, encontrando, como resultado discrepante quando comparado a outros estudos, uma proporção de mulheres acometidas, muito superior a homens 28.6:1. Este trabalho descreveu ainda o perfil clínico e laboratorial dos pacientes inclusos. Já nosso estudo encontrou uma predominância de mulheres acometidas de 4.5:1.

O presente estudo demonstrou que os valores de IMC alterado, que variaram de obesidade classe I a baixo peso, associaram-se com um maior número de articulações edemaciadas. Um recente estudo de Baker, J. F.[27] mostrou associação entre pacientes diagnosticados com artrite reumatoide, que se apresentam com sobrepeso e obesidade, com a presença de juntas edemaciadas. Outrossim Caplan, L.[28], cita que a contagem de juntas dolorosas, em pacientes com artrite reumatoide mostra associação com atividade / gravidade da doença em indivíduos com IMC elevado.

É importante ressaltar que a presença de sintomas articulares também foi associada a uma maior avaliação global da doença pelo paciente na última semana, resultado este que condiz com diversos trabalhos[29-31].

Foram representativas as significâncias que relacionaram alterações sistêmicas e de exames complementares, como p.ex. o FRY, o valor do CVF, a avaliação da dispneia pela escala modificada de Borg, as úlceras digitais e a presença de dispneia com a avaliação global do paciente. Ou seja, as avaliações realizadas pelo paciente estão associadas com as alterações encontradas no exame físico e que foram detectadas nos exames complementares. O trabalho de Meunier, P. *et al*[32], uma revisão sistemática e metanálise, encontrou relação entre a presença de dispneia e uma pior avaliação global da doença pelo paciente. Ainda neste estudo, foi relacionada a presença de úlceras digitais e um importante acometimento pulmonar (doença pulmonar intersticial e hipertensão arterial pulmonar).

O presente estudo descreveu que a interferência dos sintomas gastrointestinais nas atividades na última semana relacionou-se com a presença de dispneia, dado, este, em concordância com os estudos de Panopoulos, S. *et al*[33] e Streck, M. E. *et al*[34], onde estabeleceram correlações entre o acometimento gastrointestinal e o acometimento pulmonar, nas quais alterações no diâmetro do esôfago, verificada à tomografia computadorizada (TC) de tórax, e dismotilidade esofageana,

respectivamente, resultaram na aspiração de fluidos ácidos causando doença pulmonar intersticial por aspiração.

Outros achados deste trabalho sugerem que a presença de úlceras digitais (UD) é de grande valor preditivo para a avaliação clínica do paciente, pois está relacionada com diversas manifestações da esclerose sistêmica. Giuggioli, D. *et al*[35] cita que a presença de UD causam um impacto importante na qualidade de vida dos pacientes, pois além da dor, elas levam a limitações muito importantes nas atividades ocupacionais. O trabalho de Meunier, P. *et al*[32] revelou maior mortalidade em pacientes com esclerose sistêmica e UD associadas. Afirma ainda que a presença de UD pode ser um fator preditivo para a ocorrência de eventos pulmonares ou cardiovasculares, eventos estes que estão associados a uma sobrevida ruim. Bruni, C. *et al*[36] sugerem uma associação entre UD e o envolvimento gastrointestinal, no entanto, ainda não há consenso sobre esta questão, por isso são necessários mais estudos. Panopoulos, S. *et al*[33] encontrou a associação entre UD e comprometimento esofageano, no início da doença, como sendo preditores de fibrose pulmonar. É importante ressaltar que além das úlceras digitais, a vasculopatia da esclerose sistêmica causa surgimento de úlceras em outros sítios, como nos membros inferiores. Tal localização causa elevada morbidade aos pacientes e necessitam de maior atenção da comunidade científica[37, 38].

O acometimento pulmonar é uma complicação grave da ES. Características à TC de tórax estão presentes em 55% a 65% de todos os pacientes com ES. Diante disso, a TC de tórax tornou-se uma parte importante da avaliação de rotina para doença intersticial pulmonar (DIP), em conjunto com o Teste de Função Pulmonar, desempenhando assim um papel crítico no tratamento da DPI e na previsão dos desfechos[12, 39, 40]. Sobre a importância da utilização do questionário de avaliação de capacidade HAQ e da EVA na avaliação cotidiana clínica do paciente com ES, Fausto Salafi *et al*[41] pontua que “a correlação do HAQ com o Teste de Função Pulmonar e com as medidas subjetivas de dispneia e TC de tórax associadas, sugeriram que este instrumento deveria ser incluído como medida de avaliação de desfecho para os pacientes com ES”. O mesmo sugere ainda que um sistema de quantificação baseado em exames computacionais de imagem, associado a técnicas de pontuação baseadas na escala visual analógica (EVA), oferecem vantagens indiscutíveis em avaliar a extensão do dano anatômico-funcional do pulmão causado pela ES, bem como no diagnóstico diferencial de outras causas de dispneia. Além disso, nosso estudo está em concordância com outros trabalhos que utilizaram o HAQ para avaliação do comprometimento da qualidade de vida e que também encontraram essa correlação positiva[11, 42].

É importante ressaltar que a presença do auto anticorpo anti-Sc170 é descrito como preditor do desenvolvimento de fibrose pulmonar[43, 44], bem como de úlceras digitais, crise renal ou complicações cardíacas[45]. Entretanto, em nosso estudo não encontramos associação entre a presença

de vidro fosco à TC de tórax e a presença de anti-Sc170, resultado também encontrado por Panopoulos, S. *et al*[33]. Além disso, Panopoulos, S. *et al* encontrou como preditores de mortalidade o aumento da VHS, da PCR e dos níveis séricos de creatinina [33]. Os demais dados bioquímicos laboratoriais não apresentaram dados significativos na literatura pesquisada.

Adesão ao Tratamento

A adesão terapêutica tem sido definida como a dimensão na qual a conduta do paciente adequa-se ao plano de cuidados ajustado com os profissionais de saúde[46]. No caso das doenças reumáticas, é um dos principais determinantes da eficácia dos medicamentos e dependerá em grande parte, da capacidade do paciente em assumir o controle sobre seu cuidado, da qualidade do relacionamento com o profissional de saúde e dos problemas econômicos[47].

Não existe um padrão ouro para determinar a real situação de uso dos medicamentos. Assim, a adesão ao tratamento reumático pode variar de acordo com o estudo realizado, da população estudada e dos métodos de detecção[48]. Os resultados obtidos nesse trabalho comparados a estudos semelhantes, mesmo com enfoque diferente ao nosso, poderá proporcionar incentivos valiosos na busca da compreensão das questões aqui discutidas.

Em relação ao questionário de Morisky, entre os pacientes que não tiveram alta adesão, não houve significativa diferença entre os que foram informados sobre o benefício e a importância da medicação, e aqueles que não foram. Entretanto, Larsson, I. *et al*[49] observou que as orientações médicas afetam positivamente o prognóstico em pacientes com doenças reumatológicas, principalmente naqueles que recebem tratamento biológico. Enquanto, o trabalho de Osterberg, L. *et al*[50] constatou que entre as estratégias para melhorar a adesão, está a melhoria da comunicação entre médicos, outros profissionais de saúde e pacientes.

O escore dos pacientes para a interferência do FRy nas atividades na última semana foi pior para os pacientes que esqueceram de repor os medicamentos, sendo essa interrupção um dos fatores para baixos níveis de adesão ao tratamento. Portanto, uma opção seria desenvolver um sistema de lembretes através do uso da tecnologia, que é cada vez mais difundida mesmo em países subdesenvolvidos, não representando uma barreira para a implantação dessa estratégia[51]. Como exemplo, em uma recente revisão sistemática, Horvath *et. al*[52] encontrou evidências da eficácia de intervenções utilizando mensagens de texto por telefonia curtas e semanais.

Tanto pela ferramenta MAT quanto pela Morisky, a interferência das úlceras nas atividades na última semana foi significativamente maior em pacientes que não aderem corretamente ao tratamento. Nesse sentido, apesar de não ser possível afirmar que a má aderência é um fator causal das úlceras, esta causalidade seria uma possível explicação para estes resultados. Assim, já que a ES não tem cura,

é importante o reforço para incentivar a adesão farmacológica, para aliviar os sintomas da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

De acordo com o Questionário MAT, a não aderência terapêutica nos pacientes com ES está em torno de 33,3%. Enquanto que, DiMatteo[53] constatou 66,6% de taxa de não adesão medicamentosa nos adultos com doenças crônicas na revisão sistemática que reuniu dados de estudos internacionais publicados em 50 anos (1948 a 1998). Já em relação à população geral, esse mesmo estudo encontrou uma taxa de 75,3% de não adesão ao tratamento farmacológico. Além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) registrou em 2013 cerca de 50% de não adesão medicamentosa na população em geral[54].

O custo dos medicamentos foi uma das causas mais importantes de não adesão para 42,8% dos entrevistados, de modo análogo ao encontrado em outro estudo com ênfase em doenças crônicas[55]. Esse dado é preocupante, pois apesar de teoricamente os pacientes terem acesso gratuito pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a medicamentos essenciais, com ênfase para as doenças crônicas, a realidade é bem diferente. Uma amostra disso, é o estudo realizado por Mendes *et al*[56], que avaliou a disponibilidade dos medicamentos nas unidades de saúde pública no País e encontrou baixa oferta de medicamentos disponíveis para os pacientes.

Esses fatos demonstram a relevância do Estado na implementação de políticas que propiciem a obtenção dos medicamentos por pacientes com doenças crônicas. Além do mais, reforça que os medicamentos não fornecidos pelo SUS podem levar os usuários a não cumprir os tratamentos prescritos pela incapacidade de adquirir no setor privado[57]. Logo, a preservação desse direito é parte fundamental de uma política assistencial, já que segundo estimativas, em 2025, o Brasil terá mais de 30 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais, e a maioria deles, cerca de 85%, apresentará pelo menos uma doença crônica[58].

Apesar do pequeno número de pacientes avaliados, em parte pela natureza rara dessa doença, os achados dessa análise sugerem que a aceitação aos medicamentos tende a diminuir ao longo do tempo. Outro estudo, de forma análoga ao que foi observado, demonstrou a mesma tendência em pacientes crônicos[59]. Isso mostra a necessidade de avanços neste campo, incluindo a melhoria das intervenções viáveis a longo prazo, das medidas objetivas de adesão e no poder dos estudos, que devem ser suficientes para detectar melhorias nos resultados clínicos dos pacientes.

É importante ressaltar, que uma revisão sistemática com metanálise realizada em 2013, demonstrou que a prevalência de danos ocasionados por baixa adesão ao tratamento no mundo é 10,1%[60]. Assim, o impacto socioeconômico vai além dos gastos por meio do sistema público de saúde, mas ainda com as despesas geradas em função do absenteísmo, das aposentadorias e da diminuição da produtividade da população economicamente ativa.

Entre as limitações do estudo, está a entrevista estruturada, na qual depende do uso de autorrelato para estimar a adesão ao tratamento medicamentoso, que está suscetível a vieses de aferição e ao próprio delineamento transversal, que não permite identificar as mudanças no estado de saúde ao longo do tempo. Entretanto, para o contexto da saúde pública no Brasil, ainda é o mais praticável. Outras vantagens, são o custo, a disponibilidade e a avaliação dos motivos pelos quais a adesão não ocorre.

CONCLUSÃO

A avaliação do paciente, assim como em outras doenças, está associada a melhores detecções das manifestações clínicas, detectáveis ao exame físico e exames complementares e não devem ser minimizadas. Verificamos a importância das queixas do paciente tendo em vista que ao uso de ferramentas clínicas como o questionário de avaliação funcional e a escala visual analógica demonstraram serem concordantes com estas alterações. Além disso, a taxa de má adesão verificada corrobora a importância e o entendimento da prescrição para uso correto dos medicamentos, fato este que demanda um maior tempo de consulta e, de certo, contribuiria de forma relevante um melhor controle e remissão da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS) pelo apoio financeiro, através de bolsa concedida pelo Programa de Iniciação Científica institucional (PIC-FPS) e teórico-metodológico, bem como o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) pelo apoio logístico e autorização para o desenvolvimento deste trabalho.

FINANCIAMENTO

A FPS financiou a bolsa de iniciação científica.

DIPONIBILIDADE DE DADOS

Declaramos que os dados coletados durante esta pesquisa são encontrados em bancos de dados do Excel e GraphPad Prism. Eles estão atualmente na posse dos pesquisadores responsáveis que se comprometem a disponibilizá-los a terceiros, quando solicitado. Para isso, pedimos que você envie o email para: pedrobismara@gmail.com.

DECLARAÇÃO

Declaramos que este trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e que foi aprovado pelo pelo Comitê de acordo com suas respectivas decisões que podem ser verificadas através do Parecer de nº 2.620.657 e do CAAE de nº 80243717.4.0000.5201.

Também afirmamos que todos os participantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, procedimento este baseado na Resolução CNS 196/96 e na Declaração de Helsinque.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

PABCS – Redação do Pré-projeto, submissão ao Comitê de Ética, recrutamento dos participantes, coleta de dados iniciais, coleta final de dados, tabulação dos resultados, coleta e análise de referências, análises estatísticas, redação do artigo. RRC - coleta de dados iniciais, coleta final de dados, tabulação dos resultados, coleta e análise de referências, análises estatísticas, redação do artigo. HDL – Co assessor, planejamento da coleta de dados iniciais do projeto de pesquisa, monitoramento de coleta e análise de referências. LFRJ – Planejamento do Projeto de Pesquisa, recrutamento de participantes, orientação das análises estatísticas, seleção dos participantes, confirmação do diagnóstico de Esclerose Sistêmica, triagem para inclusão e critérios de exclusão, monitoramento e orientação da redação do artigo. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado a este artigo.

CONSENTIMENTO PARA PUBLICAÇÃO

Não aplicável.

REFERÊNCIAS

1. Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M, et al. Quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and patients with other chronic conditions. *J Rheumatol.* 2009;36(4):768-72.
2. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165-70.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
4. Jewett LR, Hudson M, Malcarne VL, Baron M, Thombs BD, Group CSR. Sociodemographic and disease correlates of body image distress among patients with systemic sclerosis. *PLoS One.* 2012;7(3):e33281.
5. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):276-81.
6. Horimoto AMC, Matos ENN, Costa MRd, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista brasileira de reumatologia.* 2017;57(2):107-14.
7. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
8. Appenzeller S, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Crise renal como manifestação inicial de esclerose sistêmica sine scleroderma. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2004;44:87-9.
9. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD002069.
10. Simpson V, Hughes M, Wilkinson J, Herrick AL, Dinsdale G. Quantifying Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Reliability of Computer-Assisted Planimetry in Measuring Lesion Size. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(3):486-90.
11. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2410-20.
12. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.
13. Jewett LR, Hudson M, Malcarne VL, Baron M, Thombs BD, Canadian Scleroderma Research G. Sociodemographic and Disease Correlates of Body Image Distress among Patients with Systemic Sclerosis. *PLoS ONE.* 2012;7(3):e33281.

14. Rehberger P, Muller H, Gunther C, Schmitt J. Treatment satisfaction and health status in patients with systemic sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(12):905-12.
15. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol.* 2012;39(10):1971-8.
16. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1419-25.
17. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, Bonfá E, Pereira RMR. Baixos níveis séricos de vitamina D na esclerose sistêmica difusa: correlação com pior qualidade de vida e alterações capilaroscópicas graves. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2016;56(4):337-44.
18. Corrado A, Colia R, Mele A, Di Bello V, Trotta A, Neve A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0137912.
19. Coelho Horimoto AM, Costa IPd. Autoanticorpos em esclerose sistêmica e sua correlação com as manifestações clínicas da doença em pacientes do Centro-Oeste do Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2015;55:229-39.
20. Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Müller-Ladner U. Future targets in the management of systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009;48(suppl_3):iii49-iii53.
21. Dal-Fabbro AL. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Cadernos de Saúde Pública.* 2005;21:1297-8.
22. AlHewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *International Journal of Family Medicine.* 2014;2014:8.
23. Hromadkova L, Soukup T, Cermakova E, Vlcek J. Drug compliance in patients with systemic scleroderma. *Clin Rheumatol.* 2012;31(11):1577-83.
24. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
25. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
26. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
27. Baker JF, England BR, Mikuls TR, Sayles H, Cannon GW, Sauer BC, et al. Obesity, Weight Loss, and Progression of Disability in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018.

28. Caplan L, Davis LA, Bright CM, Kerr GS, Lazaro DM, Khan NA, et al. Body mass index and the rheumatoid arthritis swollen joint count: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):101-6.
29. Peytrignet S, Denton CP, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A, et al. Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):370-81.
30. Gordon JK, Girish G, Berrocal VJ, Zhang M, Hatzis C, Assassi S, et al. Reliability and Validity of the Tender and Swollen Joint Counts and the Modified Rodnan Skin Score in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Analysis from the Prospective Registry of Early Systemic Sclerosis Cohort. *J Rheumatol*. 2017;44(6):791-4.
31. Sariyildiz MA, Batmaz I, Budulgan M, Bozkurt M, Yazmalar L, Inanir A, et al. Sleep quality in patients with systemic sclerosis: relationship between the clinical variables, depressive symptoms, functional status, and the quality of life. *Rheumatol Int*. 2013;33(8):1973-9.
32. Meunier P, Dequidt L, Barnetche T, Lazaro E, Duffau P, Richez C, et al. Increased risk of mortality in systemic sclerosis-associated digital ulcers: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018.
33. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):816-20.
34. Streck ME. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Role of the oesophagus in outcomes. *Respirology*. 2018.
35. Giuggioli D, Manfredi A, Lumetti F, Colaci M, Ferri C. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2018;17(2):155-64.
36. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):72-6.
37. Sari-Kouzel H, Hutchinson CE, Middleton A, Webb F, Moore T, Griffin K, et al. Foot problems in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(4):410-3.
38. Blagojevic J, Piemonte G, Benelli L, Braschi F, Fiori G, Bartoli F, et al. Assessment, Definition, and Classification of Lower Limb Ulcers in Systemic Sclerosis: A Challenge for the Rheumatologist. *J Rheumatol*. 2016;43(3):592-8.
39. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1789-801.

40. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-9.
41. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G. Computer-Aided Tomographic Analysis of Interstitial Lung Disease (ILD) in Patients with Systemic Sclerosis (SSc). Correlation with Pulmonary Physiologic Tests and Patient-Centred Measures of Perceived Dyspnea and Functional Disability. *PLoS One.* 2016;11(3):e0149240.
42. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S98-111.
43. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada YMRM, Draeger H, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENI-SOS cohort. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R166.
44. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163894.
45. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1285-92.
46. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):Cd000011.
47. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8(4):337-51.
48. de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol.* 2010;5(3):313-26.
49. Larsson I, Fridlund B, Arvidsson B, Teleman A, Bergman S. Randomized controlled trial of a nurse-led rheumatology clinic for monitoring biological therapy. *Journal of Advanced Nursing.* 2014;70(1):164-75.
50. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.

51. Finitis DJ, Pellowski JA, Johnson BT. Text message intervention designs to promote adherence to antiretroviral therapy (ART): a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e88166.
52. Horvath T, Azman H, Kennedy GE, Rutherford GW. Mobile phone text messaging for promoting adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(3):Cd009756.
53. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*. 2004;42(3):200-9.
54. Remondi FA, Cabrera MAS, Souza RKTd. Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo: prevalência e determinantes em adultos de 40 anos e mais. *Cadernos de Saúde Pública*. 2014;30:126-36.
55. Maciejewski ML, Bryson CL, Perkins M, Blough DK, Cunningham FE, Fortney JC, et al. Increasing copayments and adherence to diabetes, hypertension, and hyperlipidemic medications. *Am J Manag Care*. 2010;16(1):e20-34.
56. Mendes LV, Campos MR, Chaves GC, Silva RMd, Freitas PdS, Costa KS, et al. Disponibilidade de medicamentos nas unidades básicas de saúde e fatores relacionados: uma abordagem transversal. *Saúde em Debate*. 2014;38:109-23.
57. Tavares NUL, Bertoldi AD, Thumé E, Facchini LA, França GVAd, Mengue SS. Fatores associados à baixa adesão ao tratamento medicamentoso em idosos. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47:1092-101.
58. Malta DC, Moura Ld, Prado RRd, Escalante JC, Schmidt MI, Duncan BB. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014;23:599-608.
59. Shah NR, Hirsch AG, Zacker C, Wood GC, Schoenthaler A, Ogedegbe G, et al. Predictors of First-Fill Adherence for Patients With Hypertension. *American journal of hypertension*. 2009;22(4):392-6.
60. Santos AdJ. Adesão à farmacoterapia em pacientes com hipertensão arterial : overview de revisões sistemáticas 2017.

NORMAS DE SUBMISSÃO

Research

Criteria

Research articles should report on original primary research.

Advances in Rheumatology strongly encourages that all datasets on which the conclusions of the paper rely should be available to readers. We encourage authors to ensure that their datasets are either deposited in publicly available repositories (where available and appropriate) or presented in the main manuscript or additional supporting files whenever possible. Please see Springer Nature's [information on recommended repositories](#). Where a widely established research community expectation for data archiving in public repositories exists, submission to a community-endorsed, public repository is mandatory. A list of data where deposition is required, with the appropriate repositories, can be found on the [Editorial Policies Page](#).

Double-blind peer review

Please note: *Advances in Rheumatology* operates double-blind peer review. The following information should not be included in the main manuscript file, but should instead be uploaded as part of the covering letter:

- Title page
- Competing interests
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information

Preparing your manuscript

The information below details the section headings that you should include in your manuscript and what information should be within each section.

Please note that your manuscript must include a 'Declarations' section including all of the subheadings (please see below for more information).

Title page

The title page should:

- present a title that includes, if appropriate, the study design e.g.:
 - "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial", "X is a risk factor for Y: a case control study", "What is the impact of factor X on subject Y: A systematic review"
 - or for non-clinical or non-research studies a description of what the article reports
- list the full names, institutional addresses and email addresses for all authors
 - if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "Acknowledgements" section in accordance with the instructions below
- indicate the corresponding author

Abstract

The Abstract should not exceed 350 words. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Reports of randomized controlled trials should follow the CONSORT extension for abstracts. The abstract must include the following separate sections:

- **Background:** the context and purpose of the study
- **Methods:** how the study was performed and statistical tests used
- **Results:** the main findings
- **Conclusions:** brief summary and potential implications
- **Trial registration:** If your article reports the results of a health care intervention on human participants, it must be registered in an appropriate registry and the registration number and date of registration should be in stated in this section. If it was not registered prospectively (before enrollment of the first participant), you should include the words 'retrospectively registered'. See our editorial policies for more information on trial registration

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article.

Background

The Background section should explain the background to the study, its aims, a summary of the existing literature and why this study was necessary or its contribution to the field.

Methods

The methods section should include:

- the aim, design and setting of the study
- the characteristics of participants or description of materials
- a clear description of all processes, interventions and comparisons. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses
- the type of statistical analysis used, including a power calculation if appropriate

Results

This should include the findings of the study including, if appropriate, results of statistical analysis which must be included either in the text or as tables and figures.

Discussion

This section should discuss the implications of the findings in context of existing research and highlight limitations of the study.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions and provide an explanation of the importance and relevance of the study reported.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations should be provided.

Declarations

All manuscripts must contain the following sections under the heading 'Declarations':

- Ethics approval and consent to participate
- Consent for publication
- Availability of data and material
- Competing interests
- Funding
- Authors' contributions
- Acknowledgements
- Authors' information (optional)

Please see below for details on the information to be included in these sections.

If any of the sections are not relevant to your manuscript, please include the heading and write 'Not applicable' for that section.

Ethics approval and consent to participate

Manuscripts reporting studies involving human participants, human data or human tissue must:

- include a statement on ethics approval and consent (even where the need for approval was waived)
- include the name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number if appropriate

Studies involving animals must include a statement on ethics approval.

See our [editorial policies](#) for more information.

If your manuscript does not report on or involve the use of any animal or human data or tissue, please state "Not applicable" in this section.

Consent for publication

If your manuscript contains any individual person's data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. All presentations of case reports must have consent for publication.

You can use your institutional consent form or our [consent form](#) if you prefer. You should not send the form to us on submission, but we may request to see a copy at any stage (including after publication).

See our [editorial policies](#) for more information on consent for publication.

If your manuscript does not contain data from any individual person, please state “Not applicable” in this section.

Availability of data and materials

All manuscripts must include an ‘Availability of data and materials’ statement. Data availability statements should include information on where data supporting the results reported in the article can be found including, where applicable, hyperlinks to publicly archived datasets analysed or generated during the study. By data we mean the minimal dataset that would be necessary to interpret, replicate and build upon the findings reported in the article. We recognise it is not always possible to share research data publicly, for instance when individual privacy could be compromised, and in such instances data availability should still be stated in the manuscript along with any conditions for access.

Data availability statements can take one of the following forms (or a combination of more than one if required for multiple datasets):

- The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS]
- The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
- All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].
- The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due [REASON WHY DATA ARE NOT PUBLIC] but are available from the corresponding author on reasonable request.
- Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analysed during the current study.

- The data that support the findings of this study are available from [third party name] but restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for the current study, and so are not publicly available. Data are however available from the authors upon reasonable request and with permission of [third party name].
- Not applicable. If your manuscript does not contain any data, please state 'Not applicable' in this section.

More examples of template data availability statements, which include examples of openly available and restricted access datasets, are available [here](#).

BioMed Central also requires that authors cite any publicly available data on which the conclusions of the paper rely in the manuscript. Data citations should include a persistent identifier (such as a DOI) and should ideally be included in the reference list. Citations of datasets, when they appear in the reference list, should include the minimum information recommended by DataCite and follow journal style. Dataset identifiers including DOIs should be expressed as full URLs. For example:

Hao Z, AghaKouchak A, Nakhjiri N, Farahmand A. Global integrated drought monitoring and prediction system (GIDMaPS) data sets. figshare. 2014. <http://dx.doi.org/10.6084/m9.figshare.853801>

With the corresponding text in the Availability of data and materials statement:

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the [NAME] repository, [PERSISTENT WEB LINK TO DATASETS].^[Reference number]

Competing interests

All financial and non-financial competing interests must be declared in this section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of competing interests. If you are unsure whether you or any of your co-authors have a competing interest please contact the editorial office.

Please use the authors initials to refer to each authors' competing interests in this section.

If you do not have any competing interests, please state "The authors declare that they have no competing interests" in this section.

Funding

All sources of funding for the research reported should be declared. The role of the funding body in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript should be declared.

Authors' contributions

The individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section. Guidance and criteria for authorship can be found in our [editorial policies](#).

Please use initials to refer to each author's contribution in this section, for example: "FC analyzed and interpreted the patient data regarding the hematological disease and the transplant. RH performed the histological examination of the kidney, and was a major contributor in writing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript."

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article who does not meet the criteria for authorship including anyone who provided professional writing services or materials.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

See our [editorial policies](#) for a full explanation of acknowledgements and authorship criteria.

If you do not have anyone to acknowledge, please write "Not applicable" in this section.

Group authorship (for manuscripts involving a collaboration group): if you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "Acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors' information

This section is optional.

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

Examples of the Vancouver reference style are shown below.

See our editorial policies for author guidance on good citation practice

Web links and URLs: All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Example reference style:

Article within a journal

Smith JJ. The world of science. *Am J Sci.* 1999;36:234-5.

Article within a journal (no page numbers)

Rohrmann S, Overvad K, Bueno-de-Mesquita HB, Jakobsen MU, Egeberg R, Tjønneland A, et al. Meat consumption and mortality - results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine*. 2013;11:63.

Article within a journal by DOI

Slifka MK, Whitton JL. Clinical implications of dysregulated cytokine production. *Dig J Mol Med*. 2000; doi:10.1007/s801090000086.

Article within a journal supplement

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. *Blood* 1979;59 Suppl 1:26-32.

Book chapter, or an article within a book

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. In: Bourne GH, Danielli JF, Jeon KW, editors. *International review of cytology*. London: Academic; 1980. p. 251-306.

OnlineFirst chapter in a series (without a volume designation but with a DOI)

Saito Y, Hyuga H. Rate equation approaches to amplification of enantiomeric excess and chiral symmetry breaking. *Top Curr Chem*. 2007. doi:10.1007/128_2006_108.

Complete book, authored

Blenkinsopp A, Paxton P. *Symptoms in the pharmacy: a guide to the management of common illness*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1998.

Online document

Doe J. Title of subordinate document. In: *The dictionary of substances and their effects*. Royal Society of Chemistry. 1999. [http://www.rsc.org/dose/title of subordinate document](http://www.rsc.org/dose/title%20of%20subordinate%20document). Accessed 15 Jan 1999.

Online database

Healthwise Knowledgebase. US Pharmacopeia, Rockville. 1998. <http://www.healthwise.org>. Accessed 21 Sept 1998.

Supplementary material/private homepage

Doe J. Title of supplementary material. 2000. <http://www.privatehomepage.com>. Accessed 22 Feb 2000.

University site

Doe, J: Title of preprint. <http://www.uni-heidelberg.de/mydata.html> (1999). Accessed 25 Dec 1999.

FTP site

Doe, J: Trivial HTTP, RFC2169. <ftp://ftp.isi.edu/in-notes/rfc2169.txt> (1999). Accessed 12 Nov 1999.

Organization site

ISSN International Centre: The ISSN register. <http://www.issn.org> (2006). Accessed 20 Feb 2007.

Dataset with persistent identifier

Zheng L-Y, Guo X-S, He B, Sun L-J, Peng Y, Dong S-S, et al. Genome data from sweet and grain sorghum (*Sorghum bicolor*). GigaScience Database. 2011. <http://dx.doi.org/10.5524/100012>.

Figures, tables and additional files

See [General formatting guidelines](#) for information on how to format figures, tables and additional files.

Para maiores informações, acesse: <https://advancesinrheumatology.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research>