



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Correlação dos índices de atividade da artrite reumatoide (Disease Activity Score 28 medidos com VHS, PCR, Simplified Disease Activity Index e Clinical Disease Activity Index) e concordância dos estados de atividade da doença com vários pontos de corte numa população do nordeste brasileiro



Marta Maria das Chagas Medeiros^{a,*}, Brenda Maria Gurgel Barreto de Oliveira^b,
João Victor Medeiros de Cerqueira^c, Raquel Telles de Souza Quixadá^b
e Ídila Mont'Alverne Xavier de Oliveira^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^b Hospital Universitário Walter Cantídio, Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de fevereiro de 2014

Aceito em 1 de dezembro de 2014

On-line em 7 de fevereiro de 2015

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Atividade doença

DAS28

Correlação

Concordância

R E S U M O

Introdução: O Disease Activity Score 28 (DAS28) e versões têm sido usados para medir atividade da artrite reumatoide (AR), mas não existe consenso sobre qual é o melhor.

Objetivos: Determinar a correlação entre os índices (DAS28 VHS, DAS28 PCR, SDAI e CDAI) e avaliar a concordância dos estratos de atividade com o uso de diferentes pontos de corte.

Métodos: Pacientes com artrite reumatoide foram avaliados transversalmente com coleta de dados para cálculo do DAS28 (VHS e PCR), SDAI e CDAI, com o uso de pontos de cortes diferentes para definição de remissão, atividade leve, moderada e alta. Correlações de Pearson foram calculadas para medidas contínuas e concordância (teste de kappa) para os estratos (remissão, atividade leve, moderada e alta).

Resultados: De 111 pacientes incluídos, 108 foram mulheres, média de 55,6 anos, tempo de doença de 11 anos. DAS28 (VHS) foi significativamente maior do que DAS28 (PCR) (4 vs. 3,5; $p < 0,001$) e os valores permaneceram maiores após estratificação por idade, sexo, tempo doença, fator reumatoide e HAQ. Correlações entre índices variaram de 0,84 a 0,99, com melhor correlação entre SDAI e CDAI. Concordâncias entre estratos de atividade variaram de 46,8% a 95,8%. DAS28 (PCR) com ponto de corte para remissão de 2,3 subestimou atividade da doença em 45,8% quando comparado com DAS28 (VHS). SDAI e CDAI apresentaram concordância de 95,8%. Os quatro índices mostraram associação com tempo de doença e HAQ.

* Autor para correspondência.

E-mail: mmcmedeiros@hotmail.com (M.M.C. Medeiros).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.12.005>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Conclusões: Embora os índices de atividade apresentem boa correlação, mostram discrepâncias nos estratos de atividade. Tornam-se necessários mais estudos para definir melhor índice e melhores pontos de corte.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Correlation of rheumatoid arthritis activity indexes (Disease Activity Score 28 measured with ESR and CRP, Simplified Disease Activity Index and Clinical Disease Activity Index) and agreement of disease activity states with various cut-off points in a Northeastern Brazilian population

A B S T R A C T

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Disease activity
DAS28
Correlation
Agreement

Introduction: The Disease Activity Score 28 (DAS28) and its versions have been used to measure rheumatoid arthritis (RA) activity, but there is no consensus about which one is the best.

Objectives: Determine the correlation among indexes (DAS28 ESR, DAS28 CRP, SDAI and CDAI) and evaluate agreement of activity strata using different cutoff points.

Methods: Rheumatoid arthritis patients were cross-sectionally evaluated with data collection to calculate the DAS28 (ESR and CRP), SDAI and CDAI, using different cut-offs for defining remission, mild, moderate and high activity. Pearson correlations were calculated for continuous measures and agreement (kappa test) for the strata (remission, mild, moderate and high activity).

Results: Of 111 patients included, 108 were women, age 55.6 years, 11-year disease duration. DAS28 (ESR) was significantly higher than DAS28 (CRP) (4.0 vs. 3.5; $p < 0.001$) and the values remained higher after stratification by age, gender, disease duration, rheumatoid factor and HAQ. Correlations among indexes ranged from 0.84 to 0.99, with better correlation between SDAI and CDAI. Agreements among activity strata ranged from 46.8% to 95.8%. DAS28 (CRP) with cut-off point for the remission of 2.3 underestimated disease activity by 45.8% compared with DAS28 (ESR). SDAI and CDAI showed agreement of 95.8%. The four indexes were associated with disease duration and HAQ.

Conclusions: Although the activity indexes show good correlation, they show discrepancies in activity strata, thus requiring more researches to define a better index and better cutoff points.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

As principais metas a serem atingidas durante o tratamento de pacientes com artrite reumatoide (AR) são o alívio da dor e o controle rigoroso do processo inflamatório articular. Com o propósito principal de uma avaliação mais adequada da atividade inflamatória nos ensaios clínicos, o American College of Rheumatology (ACR), a European League Against Rheumatism (EULAR) e a World Health Organization/International League Against Rheumatism (WHO/ILAR) propuseram um conjunto de variáveis (*core sets*), que incluía número de juntas dolorosas e edemaciadas, medida da dor, avaliação global da atividade da doença feita pelo médico e paciente, reagente de fase aguda e medida funcional.¹⁻³

No início dos anos 1990 foi proposto outro índice para medida de atividade da AR na prática clínica chamado Disease Activity Score (DAS), que leva em consideração o número de juntas dolorosas e edemaciadas, velocidade de hemossedimentação (VHS) e avaliação global de saúde ou da atividade da doença feita pelo paciente.⁴ Esse DAS original

usa o índice articular de Ritchie (26 regiões articulares) para avaliar o número de juntas dolorosas e 44 articulações para avaliar juntas edemaciadas. O DAS28 proposto, posteriormente, passou a usar somente 28 articulações para contagem das juntas edemaciadas e dolorosas⁵ e permitiu o uso opcional da Proteína C Reativa (PCR) como marcador inflamatório em vez da VHS.⁶ Desde então, o DAS28 passou a ser a medida mais usada para avaliação da atividade inflamatória, tanto nos ensaios clínicos quanto na prática clínica diária. No entanto, esse índice requer uma fórmula complexa que inclui raiz quadrada de logaritmo neperiano e necessita de um instrumento tecnológico para seu cálculo. Por esse motivo, índices mais simples foram, posteriormente, propostos: Simplified Disease Activity Index (SDAI)⁷ e Clinical Disease Activity Index (CDAI).⁸ SDAI é uma medida proposta por Smolen et al.⁷ cujo resultado é a soma simples do número de juntas dolorosas (28 articulações), do número de juntas edemaciadas (28 articulações), da avaliação da atividade da doença feita pelo paciente numa escala visual analógica de 0 a 10 cm, da avaliação da atividade da doença feita pelo médico (0-10 cm) e da PCR (mg/dL). O cálculo do CDAI é mais simples porque

Tabela 1 – Pontos de corte dos índices DAS28, SDAI e CDAI para definir estados de atividade da doença

Índices	Remissão da doença	Atividade leve	Atividade moderada	Atividade alta
DAS28 (VHS) original ⁵	< 2,6	2,6-3,2	> 3,2-5,1	> 5,1
DAS28 (VHS) Aletaha et al. ¹⁶	< 2,4	2,4-3,6	> 3,6-5,5	> 5,5
DAS28 (PCR) Inoue et al. ¹⁷	< 2,3	2,3-2,7	> 2,7-4,1	> 4,1
DAS28 (PCR) Castrejón et al. ¹⁸	< 2,3	2,3-3,8	> 3,8-4,9	> 4,9
DAS28 (PCR) Fujiwara et al. ¹¹	< 1,72	1,72-2,98	> 2,98-4,77	> 4,77
SDAI ⁷	< 3,3	3,3-11	> 11-26	> 26
CDAI ⁸	< 2,8	2,8-10	> 10-22	> 22

DAS28, Disease Activity Score (28 articulações); SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index; VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C Reativa.

o somatório não leva em consideração a PCR, apenas as quatro primeiras medidas. Embora os índices mostrem boa correlação entre si,⁷⁻¹¹ o DAS28 é o índice mais validado para medir atividade da doença. Oferece outra vantagem de se poder usar tanto o VHS quanto a PCR como marcador inflamatório, mas o uso desse último marcador ainda requer mais estudos, pois discrepâncias entre VHS e PCR têm sido registradas em alguns pacientes com AR, com tendência a valores mais altos de VHS e mais baixos de PCR.^{12,13}

Todos estes índices (DAS28, SDAI e CDAI), além de medir a atividade da doença numa escala contínua, permitem categorizar o paciente em estratos de atividade, com o uso de diferentes pontos de corte: remissão, atividade leve, moderada e alta. Com o surgimento de várias novas drogas nos últimos 15 anos para tratar AR, a remissão da doença é uma meta que deve ser buscada. Os pontos de corte dos índices para definir remissão da doença variam na literatura. Por exemplo, o DAS28 original estabeleceu que a remissão clínica fosse definida quando o DAS28 (VHS) fosse < 2,6.⁵ Em 2005, Aletaha et al. propuseram baixar o ponto de corte para < 2,4.¹⁴ Com relação ao melhor ponto de corte para definir remissão quando se usa a PCR no cálculo do DAS28, valor abaixo de 2,3 já foi sugerido.^{15,16} Em 2013, estudo de Fujiwara & Kita concluiu que o melhor índice para definir remissão clínica era o DAS28 medido pela PCR com o ponto de corte convencional de 2,3 reduzido para 1,72.¹⁰ Os pontos de corte para os outros estratos de atividade da doença variam também entre os índices. Isso pode gerar discordância na classificação da atividade da doença e implicar condutas práticas diferentes, além de prejudicar a comparação dos estudos quando se usam critérios diferentes.

Outro ponto muito importante é a possibilidade de a origem étnica dos pacientes influenciar os índices de atividade e tornar a generalização dos resultados dos estudos inadequada. Diferenças no polimorfismo genético que influencia níveis de PCR, além de outros fatores genéticos e culturais de cada população, podem influenciar as medidas de atividade da doença e tornar necessário que estudos referentes ao tema sejam desenvolvidos em populações diferentes para se estabelecer o melhor índice. Os estudos que compararam as versões diferentes do DAS28 foram feitos predominantemente em populações da Europa e Ásia e alguns em populações negras americanas e africanas.

Os objetivos deste estudo foram determinar a correlação entre os índices mais usados para medir atividade da artrite reumatoide (DAS28 calculado com VHS, DAS28 calculado com

PCR, SDAI e CDAI) e avaliar a concordância dos estados de atividade da doença definidos pelos índices com o uso de diferentes pontos de corte do DAS28 em uma amostra de pacientes do nordeste brasileiro.

Métodos

Pacientes com diagnóstico de AR de acordo com os critérios do ACR¹⁷ acompanhados ambulatorialmente no serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará foram sequencialmente convidados a participar do estudo. Presença de outras doenças autoimunes, exceto síndrome de Sjogren secundária, foi excluída. O delineamento do estudo foi do tipo transversal. A coleta de dados foi de janeiro a dezembro de 2013. Dados demográficos (sexo, idade, etnia, nível de escolaridade), clínicos relacionados a AR (tempo de doença desde o diagnóstico, presença de manifestações extra-articulares, fator reumatoide, medicações usadas) foram coletados dos prontuários.

Para o cálculo dos índices de atividade da doença (DAS28, SDAI e CDAI), o médico reumatologista no dia da consulta coletou os seguintes dados: contagem do número de juntas dolorosas e edemaciadas em 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, joelhos), avaliação global de saúde (escala de 0-100) pelo paciente, avaliação da atividade da doença pelo paciente e médico (0-10) e marcadores de atividade inflamatória feitos dentro de um prazo de até duas semanas antes da consulta (VHS e PCR). Caso o quadro clínico do paciente tivesse mudado após a feitura dos marcadores inflamatórios, esses não eram considerados e uma nova avaliação era marcada. Pacientes com resultado da PCR de forma categórica (reagente ou não reagente; < ou >) não foram considerados para cálculo dos índices que levam em consideração a PCR. Os exames laboratoriais foram feitos no Laboratório Central do HUWC e os métodos empregados foram: VHS (Automação Sedi-System) e PCR (imunoturbidimetria Roche-Cobas). O DAS28 foi calculado com o uso de um programa de computador para cálculo específico do DAS, com o uso tanto do VHS quanto da PCR (mg/dL), a avaliação global de saúde pelo paciente e o número de juntas dolorosas e edemaciadas (28 articulações). SDAI foi calculado somando-se o número de juntas edemaciadas (0-28), número de juntas dolorosas (0-28), avaliação da atividade da doença pelo paciente (0-10), avaliação da atividade da doença pelo médico (0-10) e valor da PCR (0,1-10 mg/dL). O resultado do

CDAI foi a soma das quatro medidas clínicas anteriores, sem a PCR.

Os pontos de corte considerados para definir os estados de atividade inflamatória estão mostrados na [tabela 1](#). Para o DAS28 calculado com o VHS, usamos os pontos de corte do estudo original⁵ e do estudo de Aletaha et al.¹⁴ Para o DAS28 calculado com a PCR usamos os pontos de corte propostos por Inoue et al.,¹⁵ Castrejón et al.¹⁶ e Fujiwara et al.¹⁰ A função física foi avaliada com o Health Assessment Questionnaire (HAQ),¹⁸ com escore de 0 a 3, 0 nenhum prejuízo da função física e 3 completa incapacidade física.

Estatística

Dados pareados de variáveis contínuas como DAS28 (VHS) e DAS28 (PCR) e do SDAI e CDAI foram comparados entre si com o teste t pareado. Para estimar correlação entre os valores contínuos do DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI, CDAI e HAQ foi usado o coeficiente de correlação de Pearson. Para comparar médias foram usados os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. A concordância entre os estados de atividade inflamatória (remissão, atividade leve, moderada e alta) foi determinada pelo teste kappa. O nível de significância estatística considerado foi de 0,05. A análise estatística foi feita no programa Stata versão 9.0.

Resultados

Foram estudados 111 pacientes, predominantemente do sexo feminino (108 mulheres e três homens), maioria de etnia branca/parda (62%), com média de 55,5 anos (DP = 12,9) e duração de doença de 11,08 anos (DP = 7,3) ([tabela 2](#)). O fator reumatoide foi positivo em 84,1% da amostra e a maioria fazia uso de metotrexate e/ou leflunomide (95,5% e 71,2%). A média (\pm DP) e mediana (intervalo interquartil 25 e 75) dos valores do DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI, CDAI e HAQ são mostrados também na [tabela 2](#). A média do DAS28 (VHS) foi estatisticamente maior do que a média do DAS28 (PCR) ($p < 0,001$) e também o do SDAI foi estatisticamente maior do que CDAI ($p < 0,001$). O cálculo dos índices que usam a PCR foi feito com 96 dos 111 pacientes, pois em 15 pacientes não obtivemos a dosagem adequada da PCR, apenas do VHS.

As médias do DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI e CDAI foram também avaliadas por estratos de idade (< 40, 40 a < 50, 50 a < 60 e \geq 60 anos), duração da doença (\leq 5, > 5 a 10, > 10 a 20, > 20 anos), sexo, fator reumatoide (positivo, negativo), HAQ (0-1, >1-2, >2-3) ([tabela 3](#)). Os valores dos quatro índices de atividade foram estatisticamente diferentes por estrato de tempo de doença, com os maiores valores após 20 anos de doença e depois com \leq cinco anos de doença. As médias das medidas também foram estatisticamente diferentes por estrato do HAQ, com aumento progressivo dos valores à medida que aumentava a faixa de escore do HAQ.

Correlações entre DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI e CDAI foram todas estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Correlações muito fortes ($> 0,90$) foram observadas entre DAS28 (VHS) e DAS28 (PCR) (0,92), DAS28 (PCR) e SDAI (0,93), DAS28 (PCR) e CDAI (0,92) e entre SDAI e CDAI (0,99). Correlações fortes (entre 0,6 a 0,9) foram observadas

Tabela 2 – Características dos pacientes com artrite reumatoide

Característica	
Sexo feminino (%)	97,3%
Idade (média \pm DP)	55,6 \pm 12,9
Cor da pele (%)	
Branca	22,2%
Parda	31,5%
Morena	39,8%
Negra	6,5%
Estado civil (%)	
Solteiro	33,9%
Casado	50,5%
Separado/viúvo	15,6%
Nível escolar (%)	
Analfabeto/alfabetizado	33,6%
Fundamental	40,0%
Médio	22,7%
Superior	3,7%
Tempo doença (anos)	
Média \pm DP	11,08 \pm 7,3
Mediana (intervalo interquartil)	10 (5, 16)
Fator reumatoide (%)	84,1%
Medicações usadas (%)	
Cloroquina	58,6%
Metotrexate	95,5%
Leflunomide	71,2%
Sulfasalazina	15,3%
Biológicos (anti TNF- α e abatacepte)	22,5%
Dose diária atual de prednisona (mg)	
Média \pm DP	5,1 \pm 2,2
VHS (mm/h)	
Média \pm DP	29,7 \pm 21,5
Mediana (intervalo interquartil)	24,5 (15-38)
PCR (mg/dL)	
Média \pm DP	0,9 \pm 1,0
Mediana (intervalo interquartil)	0,6 (0,3-1,1)
DAS28 (VHS)	
Média \pm DP	4,03 \pm 1,40
Mediana (IQ)	3,99 (3,09-4,92)
DAS28 (PCR)	
Média \pm DP	3,55 \pm 1,27
Mediana (IQ)	3,38 (2,52-4,47)
SDAI	
Média \pm DP	16,53 \pm 10,54
Mediana (IQ)	14,1 (9,05-22,4)
CDAI	
Média \pm DP	15,62 \pm 10,03
Mediana (IQ)	13,5 (8-21)
HAQ	
Média \pm DP	0,98 \pm 0,69
Mediana (IQ)	1 (0,37-1,62)

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; DAS28 (VHS), Disease Activity Score com o VHS; DAS28 (PCR), Disease Activity Score com o PCR; SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index; HAQ, Health Assessment Questionnaire. Comparando DAS28 (VHS) com DAS28 (PCR) e SDAI com CDAI o nível de significância estatística foi $< 0,001$.

Tabela 3 – Valores (média ± DP) do DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), CDAI e SDAI por estratos de idade, tempo de doença, fator reumatoide e sexo

	DAS28 (VHS) (n = 111)	DAS28 (PCR) (n = 96)	SDAI (n = 96)	CDAI (n = 111)
Idade:				
< 40 anos	3,7 ± 1,6	3,6 ± 1,3	14,9 ± 11,0	14,4 ± 11,0
40-49 anos	3,8 ± 1,4	3,6 ± 1,3	16,0 ± 10,5	15,2 ± 10,1
50-59 anos	4,3 ± 1,3	3,8 ± 1,3	17,8 ± 10,7	16,8 ± 10,1
≥ 60 anos	3,8 ± 1,4	3,3 ± 1,2	13,8 ± 9,3	13,0 ± 8,9
p	NS	NS	NS	NS
Sexo:				
Feminino	3,9 ± 1,3	3,5 ± 1,3	15,5 ± 10,0	14,7 ± 9,6
Masculino	5,0 ± 2,3	5,1 ± 0,6	24,6 ± 17,5	22,6 ± 15,0
p	NS	0,07	NS	NS
Tempo doença:				
≤ 5 anos	4,4 ± 1,4	4,1 ± 1,2	20,2 ± 10,7	19,0 ± 10,2
>5-10 anos	3,7 ± 1,3	3,4 ± 1,2	13,9 ± 10,1	13,0 ± 9,7
>10-20 anos	3,6 ± 1,3	3,1 ± 1,2	12,7 ± 9,2	12,1 ± 8,7
> 20 anos	5,0 ± 1,2	4,2 ± 0,8	22,8 ± 5,7	22,0 ± 5,6
p	0,007	0,003	0,0005	0,0005
Fator reumatoide:				
Positivo	3,9 ± 1,3	3,6 ± 1,2	15,7 ± 9,6	14,9 ± 9,3
Negativo	3,9 ± 1,7	3,5 ± 1,6	16,6 ± 14,0	15,6 ± 13,2
p	NS	NS	NS	NS
HAQ:				
0-1	3,5 ± 1,2	3,1 ± 1,1	11,8 ± 8,4	11,2 ± 8,1
>1-2	4,5 ± 1,4	4,0 ± 1,3	20,8 ± 10,3	19,8 ± 9,8
>2-3	4,7 ± 1,6	4,2 ± 1,2	23,0 ± 9,7	21,6 ± 8,9
p	0,001	0,001	0,0001	0,0001

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; DAS28 (VHS), Disease Activity Score com o VHS; DAS28 (PCR), Disease Activity Score com o PCR; SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index; HAQ, Health Assessment Questionnaire.

comparando DAS28 (VHS) com SDAI e CDAI (0,84). Correlações regulares (0,3 a 0,6) foram observadas comparando o HAQ com o DAS28 (VHS) (0,50), com o DAS28 (PCR) (0,48), com o SDAI e CDAI (0,53 ambos).

Quando os índices foram categorizados por estratos de atividade da doença (remissão, atividade leve, moderada e alta), as proporções de pacientes em cada categoria de acordo com os pontos de corte adotados para cálculo do DAS28 com o uso do VHS (original⁵ e Aletaha¹⁴), do DAS28 com a PCR (Inoue,¹⁵ Castrejón¹⁶ e Fujiwara¹⁰) e do SDAI e CDAI foram as apresentadas na [tabela 4](#). A redução do ponto de corte de 2,6 para 2,4 no cálculo do DAS28 (VHS) proposto por Aletaha reduz de 15,6% para 13,5% o percentual de pacientes considerados em remissão. Calculando o DAS28 com a PCR e o ponto de corte de 2,3 proposto por Inoue e Castrejón, o percentual de pacientes categorizados em remissão sobe cerca de 2,1% e 4,2% em relação aos critérios do DAS28 (VHS) original e de Aletaha, respectivamente ([tabela 4](#)). A redução do ponto de corte para 1,72 proposta por Fujiwara torna esse critério mais rigoroso para considerar remissão, pois reduz de 15,6% (DAS28 VHS) para 6,3% nessa categoria. De todos os índices analisados e apresentados na [tabela 4](#), os pontos de corte do SDAI e CDAI para definir remissão clínica são os mais rigorosos, reduzem de 15,6% pelo cálculo do DAS28 (VHS) original para 4,2%. A

falta da PCR no cálculo do CDAI não altera absolutamente nada para critério de remissão quando comparado com o SDAI. Os percentuais de pacientes nas categorias de atividade leve e moderada apresentam maior variação entre os índices do que as categorias das pontas (remissão e atividade alta).

As concordâncias entre os estratos de atividade (remissão, atividade leve, moderada e alta) dos diferentes índices e com o uso de diferentes pontos de corte são mostradas na [tabela 5](#). A melhor concordância nas categorias observada foi entre SDAI e CDAI (95,8%). Apenas um paciente foi subestimado de categoria quando usada a definição do CDAI. Quando DAS28 (VHS) original foi comparado com o DAS28 (VHS) proposto por Aletaha, concordância dos estratos de atividade foi observada em 83,3% dos pacientes (80/96), com 14 pacientes (14,6%) descendo de categoria (atividade subestimada) quando se usou os critérios de Aletaha ([tabela 6](#)). Quando se comparou o DAS28 (VHS) original com o DAS28 (PCR) de Inoue, Castrejón e Fujiwara, a melhor concordância foi com os critérios de Fujiwara (67,7%). Os pontos de corte sugeridos por Castrejón subestimaram a atividade em quase metade dos pacientes (45,8%), enquanto os de Inoue e Fujiwara subestimaram em 16,6%. As proporções de categorias superestimadas por Castrejón, Inoue e Fujiwara foram, respectivamente, 7,3%, 20,8% e 14,6%. Comparando entre si os índices que usam a PCR para cálculo do DAS28, a melhor concordância foi entre o proposto por Inoue e Fujiwara (71,8%), com Fujiwara superestimando os estratos em 11 pacientes (11,4%) e subestimando em 16 pacientes (16,7%). As outras concordâncias entre várias comparações feitas variaram de 46,8% a 67,7%.

Discussão

Com a necessidade crescente e imperiosa de avaliação da atividade da artrite reumatoide não só na prática clínica, mas na avaliação de eficácia dos novos tratamentos em ensaios clínicos, torna-se cada vez mais importante a existência de instrumentos capazes de medir da forma mais acurada possível a atividade da doença. Alguns índices têm sido propostos nas últimas décadas. No entanto, eles ainda apresentam propriedades que precisam de melhor validação, já que foram testados em populações específicas.⁴⁻¹⁶ Existem duas maneiras principais de se comparar os índices entre si: 1) como medidas contínuas, comparando médias e medianas nos mesmos pacientes; e 2) como medidas categóricas (remissão, atividade leve, moderada e alta) e comparando a concordância entre os estratos.

No presente estudo, analisamos o DAS28 calculado com o VHS e PCR, o SDAI e CDAI como variáveis contínuas e também comparamos entre si os quatro estratos de acordo com os critérios propostos originalmente⁵ e mais recentemente por Aletaha¹⁴ para o cálculo do DAS28 com o uso do VHS, os critérios propostos para o DAS28 com a PCR de acordo com três estudos (Inoue,¹⁵ Castrejón¹⁶ e Fujiwara¹⁰) e os do SDAI e CDAI. A primeira observação do presente estudo corroborada por vários outros estudos^{8,13,16,19-21} é que os valores do DAS28 com VHS são maiores do que os valores do DAS28 pela PCR, mesmo quando se estratificam por faixas de idade, tempo de doença, fator reumatoide, sexo e escore de HAQ. Portanto, a atividade da doença pode ser subestimada quando se usa o

Tabela 4 – Proporção de pacientes em remissão, atividade leve, moderada e alta de acordo com os escores do DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI e CDAI

	Remissão	Atividade leve	Atividade moderada	Atividade alta
DAS28 (VHS) original	15,6%	12,5%	50,0%	22,9%
DAS28 (VHS) Aletaha et al.	13,5%	28,1%	36,5%	21,9%
DAS28 (PCR) Inoue et al.	17,7%	13,5%	37,5%	31,3%
DAS28 (PCR) Castrejón et al.	17,7%	43,7%	21,9%	16,7%
DAS28 (PCR) Fujiwara et al.	6,3%	30,2%	43,7%	19,8%
SDAI	4,2%	30,2%	48,9%	16,7%
CDAI	4,2%	31,3%	44,8%	19,7%

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; DAS28 (VHS), Disease Activity Score com o VHS; DAS28 (PCR), Disease Activity Score com o PCR; SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index.

Tabela 5 – Proporções de concordância e coeficientes kappa entre DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI e CDAI por estratos de atividade da doença

	Coeficiente kappa	Concordância
DAS28 (VHS) original vs. DAS28 (VHS) Aletaha	0,76	83,3%
DAS28 (VHS) original vs. DAS28 (PCR) Inoue	0,46	62,5%
DAS28 (VHS) original vs. DAS28 (PCR) Castrejón	0,31	46,8%
DAS28 (VHS) original vs. DAS28 (PCR) Fujiwara	0,53	67,7%
DAS28 (VHS) original vs. SDAI	0,46	63,5%
DAS28 (VHS) original vs. CDAI	0,44	61,5%
DAS28 (PCR) Inoue vs. DAS28 (PCR) Castrejón	0,42	55,2%
DAS28 (PCR) Inoue vs. DAS28 (PCR) Fujiwara	0,61	71,8%
DAS28 (PCR) Inoue vs. SDAI	0,38	56,2%
DAS28 (PCR) Inoue vs. CDAI	0,42	58,3%
DAS28 (PCR) Castrejón vs. DAS28 (PCR) Fujiwara	0,45	60,4%
DAS28 (PCR) Castrejón vs. SDAI	0,38	55,2%
DAS28 (PCR) Castrejón vs. CDAI	0,35	53,1%
SDAI vs. CDAI	0,93	95,8%

VHS, velocidade de hemossedimentação; PCR, proteína C reativa; DAS28 (VHS), Disease Activity Score com o VHS; DAS28 (PCR), Disease Activity Score com o PCR; SDAI, Simplified Disease Activity Index; CDAI, Clinical Disease Activity Index.

Tabela 6 – Concordância entre DAS28 (VHS) original e DAS28 (VHS) de Aletaha et al

	Remissão (Aletaha)	Atividade leve (Aletaha)	Atividade moderada (Aletaha)	Atividade alta (Aletaha)	Total pacientes
Remissão (original)	13	2	0	0	15
Atividade leve (original)	0	12	0	0	12
Atividade moderada (original)	0	13	34	0	47
Atividade alta (original)	0	0	1	21	22
Total	13	27	35	21	96

VHS, velocidade de hemossedimentação; DAS28 (VHS), Disease Activity Score com o VHS.

DAS28 com a PCR em vez do DAS28 com VHS. A excelente correlação entre os índices observada no nosso estudo também já foi registrada por outros autores.^{13,15,21-23} Embora a correlação entre os dois índices tenha sido muito alta (92%), a concordância nos quatro estratos de atividade comparando o DAS28 (VHS) original com o DAS28 (PCR) com pontos de cortes diferentes variou de 46,8% a 62,5% dos pacientes. Portanto, uma excelente correlação não necessariamente significa boa concordância entre as categorias de atividade. Os critérios propostos, por exemplo, por Castrejón et al. subestimam o nível de atividade em quase metade dos pacientes. Estudo de Tamhane et al., que comparou DAS28 (VHS) original com DAS28 (PCR) de Inoue e Castrejón, também encontrou uma

subestimação de atividade da doença em 40% dos pacientes quando a PCR era usada.¹³ Isso pode ser explicado pelo abaixamento do ponto de corte e pela ampliação da faixa de atividade leve e redução do ponto de corte para atividade alta, o que faz com que um maior número de pacientes migre das categorias mais altas para mais baixas. Interessante ressaltar que Castrejón et al.¹⁶ estimaram os referidos pontos de corte numa população de pacientes com AR de início recente (mediana de duração da doença na primeira visita: seis meses (IQ 3,6-9 meses)). A população testada no presente estudo foi de pacientes com AR de longa duração (média: 11,08 ± 7,3 anos; mediana: 10 anos; IQ: 5-16 anos) e do estudo de Tamhane et al.¹³ apresentava média de 6,6 ± 9,3 anos (mediana: 1,8

anos; IQ: 0,8-9,3). Quando categorizamos o tempo de doença em faixas (≤ 5 anos; $>5-10$ anos; $>10-20$ anos e > 20 anos) os valores médios de todos índices avaliados foram estatisticamente diferentes, com os valores maiores nos extremos das faixas etárias. Podemos concluir que o tempo de doença pode influenciar os índices de atividade da doença e, portanto, a validação de um determinado índice deve levar em consideração o tempo da doença. Os pontos de corte propostos por Castrejón et al.¹⁶ podem não se aplicar em pacientes com longo tempo de doença. Já os pontos de corte do DAS28 (PCR) de Inoue e Fujiwara foram estabelecidos numa população de pacientes com AR de longa duração (aproximadamente 10 anos) e ambos subestimaram o nível de atividade em apenas 16,6% quando comparados com o DAS28 (VHS) original e superestimaram em 20,8% e 14,6%, respectivamente. Na análise dessas propriedades, parece que a redução de todos os pontos de corte para os quatro estratos proposta por Fujiwara aproxima-se mais dos critérios do DAS28 (VHS) original.

O SDAI e CDAI apresentaram correlação com o DAS28 (VHS) de 0,84 e os dois primeiros entre si de 0,99. No estudo original do SDAI a correlação com o DAS28 (VHS) foi de 0,90.⁷ A validade estatística excluindo-se a PCR do SDAI foi muito testada no estudo original do CDAI.⁸ Em várias análises feitas entre SDAI e CDAI os valores se correlacionaram quase perfeitamente e as correlações entre SDAI ou CDAI com DAS28 (VHS) original variaram de 0,87 a 0,90. Embora a PCR não tenha mostrado significativa colinearidade com outras medidas do SDAI, somente 5% do SDAI permaneceu inexplicado quando se excluía a PCR; no DAS28 (VHS), a VHS contribuiu somente com aproximadamente 15%. Os valores médios do CDAI são, obviamente, menores do que os do SDAI, já que se suprime o valor da PCR no cálculo. Já os graus de concordância do presente estudo do DAS28 (VHS) original com o SDAI e CDAI foram baixos, mas a concordância do SDAI com CDAI foi quase perfeita (95,8%). Essa alta concordância reforça que a exclusão da PCR para o cálculo do CDAI não altera em quase nada a avaliação do nível de atividade da doença quando comparado com o SDAI. Somente quatro pacientes dos 96 analisados discordaram com relação ao estrato.

Definir um paciente em remissão pode significar redução ou até retirada de algum medicamento em uso e, portanto, os critérios devem evitar que um paciente com atividade residual deixe de ser adequadamente tratado (subestimação da atividade), mas também devem evitar que o paciente não seja tratado de forma exagerada (superestimação da atividade). A definição de atividade alta é importante, principalmente para se definir a introdução de agentes biológicos e também por razões prognósticas, já que a probabilidade de uma progressão mais rápida é maior em pacientes que mantêm atividade mais alta. A categorização de altos níveis de atividade da doença também é um fator importante para elegibilidade de pacientes em ensaios clínicos. Comparando os índices testados no presente estudo, os mais rigorosos para a categoria de remissão são os SDAI e CDAI. Enquanto 15,6% dos pacientes estudados foram classificados nesse estrato pelo DAS28 (VHS) original, apenas 4,2% ficaram nesse nível pelo SDAI e CDAI. O ponto de corte usado por Fujiwara para remissão de 1,72, bem abaixo dos pontos de cortes dos outros índices, classificou em remissão 6,3% dos pacientes. Com relação à definição de atividade alta, o índice que abrangiu maior número de pacientes nesse

estrato foi o DAS28 (PCR) de Inoue (31,3%) e o menor número foi o SDAI e DAS28 (PCR) de Castrejón (16,7%). Então, para definição de atividade alta o DAS28 (PCR) de Inoue foi o mais sensível na população testada neste estudo.

Outro dado interessante do presente estudo é que os valores médios dos quatro índices estudados aumentaram progressivamente com o aumento do HAQ e foram estatisticamente diferentes. Isso pode ser explicado porque a função física pode influenciar a avaliação global de saúde e de atividade feita pelo paciente e médico. As correlações do HAQ com os índices foram muito semelhantes às de outros estudos.^{7,9,14} Idade, sexo e fator reumatoide não influenciaram os valores dos índices estudados no presente estudo. Embora os valores médios dos quatro índices tenham sido todos numericamente maiores nos homens do que nas mulheres, apenas para o DAS28 (PCR) houve uma tendência para diferença estatística ($p=0,07$). O pequeno número de pacientes do sexo masculino pode ter influenciado o resultado estatístico. Alguns autores sugerem que o cálculo do DAS28 leve em consideração o sexo e idade,^{13,21} mas isso ainda não foi estabelecido e validado.

Em resumo, embora os índices DAS28 (VHS), DAS28 (PCR), SDAI e CDAI tenham mostrado boa correlação entre si, apresentaram muitas discrepâncias com relação às categorias/estratos da atividade inflamatória. Com relação ao cálculo do DAS28, o valor da atividade da doença quando medido com a PCR foi subestimado em relação à medida com o VHS. Portanto, a definição de remissão e atividade por um determinado índice pode não ter o mesmo significado quando avaliada por outro índice.

Já a atividade da doença avaliada pelo SDAI e CDAI apresentou excelente correlação e concordância e reforçou que a dosagem da PCR não é imprescindível para avaliação clínica de atividade. Portanto, o CDAI pode ser usado em vez do SDAI, pois sua simplicidade permite seu uso em qualquer hora e em qualquer lugar. Outro dado interessante é que todos os índices avaliados no estudo para medir a atividade da AR apresentaram associação com tempo de doença e capacidade funcional, fatores esses que devem ser levados em consideração na avaliação da atividade da doença medida pelos índices estudados.

O estudo apresenta algumas limitações: tamanho pequeno da amostra, diferentes avaliadores para contar número de juntas dolorosas e edemaciadas e o contexto cultural e étnico dos pacientes. Uma amostra de tamanho maior acarretaria maior número de pacientes nos quatro estratos de atividade de acordo com os pontos de corte analisados, o que aumentaria o poder de conclusão do estudo. A contagem de juntas dolorosas e edemaciadas pode apresentar pequena variabilidade quando feita por avaliadores diferentes. O ideal seria que todos os pacientes fossem examinados sempre pelo mesmo observador ou que a técnica do exame fosse padronizada pelos avaliadores e treinada previamente. Os pacientes do estudo foram provenientes de uma instituição pública de nível de atenção terciária, apresentavam baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade e longo tempo de doença, características que podem influenciar o grau de resposta dos componentes para cálculo dos índices de atividade, incluindo a avaliação do estado de saúde e de atividade feita pelos pacientes e a contagem de articulações dolorosas.

Portanto, são necessários mais estudos para se estabelecer a melhor medida de atividade da doença e melhores pontos de corte, para que os índices expressem da forma mais acurada o estado inflamatório e para que os resultados dos estudos sejam comparáveis, levando-se em consideração fatores demográficos, culturais e clínicos que possam interferir na avaliação da atividade da doença. Até que isso seja possível, a escolha do índice a ser usado vai depender: 1) do propósito da avaliação (se para uso na prática diária ou em ensaios clínicos); 2) da meta desejada (remissão ou mudança terapêutica); 3) do contexto de prática (disponibilidade de tecnologia, exames laboratoriais, tempo) e 4) das preferências pessoais do clínico. Ao analisar estudos publicados, devemos levar em consideração qual índice e qual ponto de corte foram usados para efeitos de comparação. Na prática clínica, o mesmo índice com os mesmos componentes para seu cálculo deve ser sempre usado consistentemente para permitir comparações longitudinais na tomada de decisão.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993;36:729-40.
- Smolen JS. The work of the Eular Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials. *Br J Rheumatol.* 1992;31:219-20.
- Boers M, Tugwell P, Felson DT, Van Riel PL, Kirwan JR, Edmonds JP, et al. World Health Organization and International League of Associations for Rheumatology core endpoints for symptom modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 1994;41 Suppl.:86-9.
- Prevoo ML, Van't Hof MA, Van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, Van Leeuwen MA, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 1990;49:916-20.
- Prevoo ML, Van't Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van de Putte LB, Van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-8.
- Wells G, Becker JC, Teng J, Dougados M, Schiff M, Smolen J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:954-60.
- Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:244-57.
- Aletaha D, Nell VP, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther.* 2005;R796-806.
- Aletaha D, Smolen J. The simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl. 39:S100-8.
- Fujiwara M, Kita Y. Reexamination of the assessment criteria for rheumatoid arthritis disease activity based on comparison of the Disease Activity Score 28 with other simpler assessment methods. *Mod Rheumatol.* 2013;23:260-8.
- Sing H, Gupta V, Ray S, Kumar H, Talapatra P, Kaur M, et al. Evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis by Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) and its correlation to Disease Activity Score 28 (DAS28) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): an Indian experience. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1663-9.
- Rosa Neto NS, De Carvalho JF, Shoenfeld Y. Screening tests for inflammatory activity: applications in rheumatology. *Mod Rheumatol.* 2009;19:469-77.
- Tamhane A, Redden DT, McGwin G Jr, Brown EE, Westfall AO, Reynolds RJ 4th, et al. Comparison of the disease activity score using erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in African Americans with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1812-22.
- Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2625-36.
- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:407-9.
- Castrejón I, Ortiz AM, Toledano E, Castañeda S, Garcia-Vadillo A, Patino E, et al. Estimated cutoff points for the 28-joint disease activity score based on C-reactive protein in a longitudinal register of early arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1439-43.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
- Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reability of the physical ability dimension of the Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.* 1990;17:813-7.
- Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1221-6.
- Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Bingham CO, Whitmore JB, Eickendorst T. Disease activity scores using CRP versus ESR and the relationship between EULAR and ACR responses in patients with early rheumatoid arthritis (abstract). *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 3:173.
- Hensor EM, Emery P, Bingham SJ, Conaghan PG. Discrepancies in categorizing rheumatoid arthritis patients by DAS-28 (ESR) and DAS28 (CRP): can they be reduced? *Rheumatology.* 2010;49:1521-9.
- Crowson CS, Rahman MU, Matteson EL. Which measure of inflammation to use? A comparison of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements from randomized clinical trials of golimumab in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36:1606-10.
- Rintelen B, Sautner J, Haindl PM, Andel I, Maktari A, Leeb BF. Comparison of three rheumatoid arthritis disease activity scores in clinical routine. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:336-41.