

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO BASEADO EM METAS EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDADA: ESTUDO DE
COORTE PROSPECTIVA**

NICOLE PAMPLONA BUENO DE ANDRADE

PORTO ALEGRE

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DA ESTRATÉGIA DE TRATAMENTO BASEADO EM METAS EM
PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ESTABELECIDO: ESTUDO DE
COORTE PROSPECTIVA**

NICOLE PAMPLONA BUENO DE ANDRADE

Orientador Prof. Dr. Claiton Viegas Brenol

Dissertação apresentada como requisito parcial obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

Andrade, Nicole Pamplona Bueno de
Impacto da estratégia de tratamento baseado em
metas em pacientes com artrite reumatoide
estabelecida: Estudo de coorte prospectiva / Nicole
Pamplona Bueno de Andrade. -- 2015.
70 f.

Orientador: Claiton Viegas Brenol.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. artrite reumatoide. 2. artrite estabelecida.
3. tratamento baseado em metas. 4. coorte. I.
Brenol, Claiton Viegas , orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Professora Adriana Maria Kakehasi

Professor Markus Bredemeier

Professor Odirlei André Monticielo

Professor Ricardo Machado Xavier

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Claiton Viegas Brenol, meu orientador, pela confiança depositada em mim e pelo incentivo de crescimento e de qualificação. Um exemplo de jovem pesquisador.

Ao Professor Ricardo Machado Xavier, pelos ensinamentos e pela competência científica. Um modelo de liderança e de excelência.

Aos Professores João Carlos Tavares Brenol, Charles Lubianca Kohem e Odirlei André Monticielo por sua contribuição na minha formação como médica reumatologista e por serem exemplos de caráter e de dedicação.

Aos colegas médicos contratados Sandra Helena Machado, Rafael Mendonça da Silva Chakr, Penélope Esther Palominos e Andrese Aline Gasparin por serem colegas excepcionais e por todo amparo no trabalho diário.

Aos médicos residentes da reumatologia Carolina Tesche, Carla Forgiarini Saldanha Alessandra Kisner, André Luis Morsch, Mariele Zardim e Natali Sartori pelo companheirismo e pelo aprendizado.

Aos alunos de iniciação científica do Ambulatório de Artrite Reumatoide, que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial Ricardo Correa e Cilomar Martins.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de qualificação.

À minha família, em especial minha mãe, Cátia Maria Pamplona, que me proporcionou as condições necessárias para meu crescimento pessoal e profissional, além de me incentivar e me apoiar incondicionalmente. A ela dedico este trabalho.

RESUMO

Introdução: A estratégia de tratamento baseado em metas tem sido extensamente estudada em pacientes com AR inicial. No entanto, estudos sobre os benefícios de longo prazo do controle de atividade de doença em pacientes com AR estabelecida ainda são escassos.

Objetivo: Avaliar a efetividade de longo prazo da estratégia de tratamento baseado em metas em pacientes com artrite reumatoide estabelecida na prática diária.

Métodos: Pacientes com AR, previamente tratados de forma convencional, iniciaram estratégia de tratamento baseado em metas, sendo incluídos de março de 2005 a fevereiro de 2007 e acompanhados até dezembro de 2014. Os pacientes eram avaliados a cada 3 meses até remissão ou baixa atividade de doença serem alcançadas, e após a cada 6 meses. O tratamento seguiu um escalonamento de acordo com as recomendações vigentes. A atividade de doença foi mensurada através do DAS28 e do CDAI e a capacidade funcional, através do HAQ-DI. As informações foram extraídas pela revisão de formulários e de tabelas padronizadas. Variações na atividade de doença e na capacidade funcional foram comparadas pelo teste de Wilcoxon e Equações de Estimativas Generalizadas (GEE) A mortalidade foi avaliada através da curva de Kaplan-Meier.

Resultados: Duzentos e vinte e nove pacientes foram incluídos, com duração média de doença $10,6 \pm 7,4$ anos. Dentre os pacientes em moderada e alta atividade de doença no início da coorte, houve significativa redução do DAS28 ($4,6 \pm 0,1$ vs. $3,1 \pm 0,1$; $p < 0,001$) e do CDAI ($21,2 \pm 1,0$ vs. $7,9 \pm 0,7$; $p < 0,001$). Também houve redução do HAQ-DI ($1,3 \pm 0,05$ vs $1,0 \pm 0,1$; $p < 0,001$). A proporção de pacientes em remissão ou em baixa atividade de doença aumentou de 20% para 62% pelo DAS28. Com a estratégia de tratamento baseado em metas, houve um aumento na proporção de pacientes em uso de biológico para 30%. A taxa de mortalidade foi de 24,2 por 1000 pacientes-ano, discretamente superior à descrita na literatura.

Conclusão: A estratégia de tratamento baseado em metas com objetivo de remissão e de baixa atividade de doença é efetivo em pacientes com AR estabelecida.

Palavras-chave: artrite reumatoide, AR estabelecida, tratamento baseado em metas, coorte.

ABSTRACT

Introduction: Treating RA to a target has become a landmark strategy to be pursued in every patient. Nonetheless, few studies have addressed the true long-term impact of a T2T strategy in a real-world setting with established RA patients.

Objective. To examine the long-term effectiveness of a treat-to-target (T2T) strategy in patients with established rheumatoid arthritis (RA) in daily practice.

Methods. Patients with RA who were previously given the standard of care were started on a T2T strategy between March 2005 and February 2007 and followed through December 2014. Participants were seen every 3 months until remission/low disease activity was achieved and every 6 months thereafter. Treatment escalation followed a step-up strategy, according to national recommendations. Disease activity was measured by the DAS28 score and Clinical Disease Activity Index (CDAI), and physical function by the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Data were extracted with standardized forms and a chart review. Changes in disease activity and physical function were compared using Wilcoxon's test and generalized estimating equations. Mortality was analyzed using a Kaplan–Meier survival curve.

Results. Two hundred and twenty-nine patients were included, with a mean (S.D.) disease duration of 10.6 (7.4) years. Significant reductions were observed in DAS28 (4.6 ± 0.1 vs. 3.1 ± 0.1 ; $p<0.001$), CDAI (21.2 ± 1.0 vs. 7.9 ± 0.7 ; $p<0.001$), and HAQ (1.3 ± 0.05 vs 1.0 ± 0.1 ; $p<0.001$) scores. The proportion of participants in remission/with low disease activity according to DAS28 increased from 20% to 62%. During implementation of the T2T strategy, a gradual increase in the proportion of participants using biologics was observed, to nearly 30%. The mortality rate was 24.2 per 1000 patient-years, slightly higher than that reported in other cohorts.

Conclusion. A treat-to-target strategy aiming for remission or low disease activity is effective in patients with established RA.

Key words: rheumatoid arthritis, established rheumatoid arthritis, treat to target, cohort study

LISTA DE FIGURAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Figura 1. Fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a artrite reumatoide no Brasil	26
---	----

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO

Figure 1. DAS28, CDAI and HAQ-DI curves	588
Figure 2. Mean DAS28 and frequency of biologic use	60
Figure 3. Distribution of disease activity categories at baseline and at the end of the study according to CDAI and DAS28.....	60
Figure 4. Kaplan-Meier survival curve	62

LISTA DE TABELAS DA REVISÃO DE LITERATURA

Tabela 1. Estudos comparando estratégia de tratamento baseado em metas e tratamento convencional	31
--	----

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with established RA at baseline.....	57
Table 2. Treatment characteristics of patients with RA at baseline and at last visit after treat-to-target strategy.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
Anti-CCP	Antipeptídeo citrulinado cíclico
AR	Artrite reumatoide
CAA	Célula apresentadora de antígenos
CCR	<i>CC chemokine receptor</i>
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
COX-2	Ciclooxigenase 2
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte- associated protein 4</i>
DAS28	<i>Disease activity score 28</i>
DMCD	Drogas modificadoras do curso de doença
EC	Epítopo compartilhado
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FLS	<i>Fibroblast-like synoviocytes</i>
FR	Fator reumatoide
HAQ-DI	<i>Health assesement questionnaire disability index</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
ICAD	Índice composto de atividade de doença
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-1	Interleucina 1
IL-17	Interleucina 17
IL-6	Interleucina 6
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
MTX	Metotrexato
OSRA	<i>Overall Status in Rheumatoid Arthritis</i>
PADI4	Peptidilarginina deaminase tipo 4
PCR	Proteína C reativa

PTPN22	Proteína tirosina fosfatase N22
RANKL	<i>Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand</i>
SDAI	<i>Simplified disease activity index</i>
T2T	<i>Treat-to-target</i>
TNFAIP	<i>TNF alpha-induced protein</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor- α</i>
TRAF	<i>TNF receptor –associated factor</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	16
2.2. Conceito e epidemiologia da AR.....	16
2.3. Genética da AR.....	17
2.4. Patogênese da AR.....	18
2.5. Manifestações clínicas e diagnóstico da AR.....	20
2.6. Índices compostos de atividade de doença.....	21
2.7. Tratamento da AR.....	23
2.8. Mortalidade da AR.....	27
2.9. Definição de controle intensivo.....	27
2.9.1. Estudos comparando estratégia de tratamento baseado em metas contra tratamento convencional.....	28
2.9.2. Estudos sobre estratégia de tratamento baseado em metas com diferentes metas terapêuticas.....	32
2.9.3. Discussão sobre os estudos.....	33
3. MARCO TEÓRICO.....	36
4. JUSTIFICATIVA.....	37
5. OBJETIVOS.....	38
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	38
5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	38
6. REFERÊNCIAS.....	39
7. ARTIGO EM INGLÊS.....	49
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	66
10. ANEXOS.....	67

Anexo 1: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia 1987 para classificação da artrite reumatoide.....	67
Anexo 2: Critério classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR	68
Anexo 3: Cálculo e valor total dos índices compostos de atividade de doença.....	69
Anexo 4: Versão brasileira do questionário de capacidade física (HAQ-DI).....	70
Anexo 5: Formulário de avaliação de atividade de doença	72

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica, caracterizada por proliferação sinovial simétrica acometendo particularmente pequenas articulações das mãos e dos pés. A sinovite crônica leva à destruição da cartilagem articular e às erosões do osso marginal.

O caráter crônico e destrutivo da AR pode levar a importante limitação funcional, perda de capacidade laboral, pior qualidade de vida, além de menor sobrevida. O dano articular ocorre no início do curso da doença e, conseqüentemente, a progressão radiográfica é mais rápida durante os primeiros anos. Portanto, o período inicial da doença é considerado uma janela de oportunidade terapêutica, em que a intervenção farmacológica pode mudar o curso da doença.

Recentemente, estudos demonstraram que o controle de atividade de doença determina melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, além de retardar a progressão radiográfica. Baseado nesses dados, foram elaboradas recomendações nacionais e internacionais para acompanhamento e tratamento da AR.

Entretanto, estes estudos foram realizados em pacientes selecionados, usualmente com doença inicial em atividade, sem histórico de tratamento prévio e acompanhados por poucos meses ou anos. Assim, são necessários mais dados de vida real, derivados de pacientes com doença estabelecida e acompanhados por maior período de tempo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

Na revisão da literatura, pretende-se apresentar os principais aspectos relacionados ao tratamento baseado em metas e ao controle intensivo de atividade doença na artrite reumatoide. A estratégia de busca incluiu a base de dados MEDLINE (PubMed) até maio de 2015. Foi realizada revisão das referências bibliográficas dos artigos citados com finalidade de localizar estudos não contemplados na busca. Também foram consultados livros-textos. Os termos utilizados foram “rheumatoid arthritis”, “treat to target”, “treat-to-target”, “T2T”, “tight control”, além de suas combinações. Foram encontrados 123.076 artigos com o termo “rheumatoid arthritis”; 1.918 com os termos “rheumatoid arthritis” e “treat to target”, 31 com os termos “rheumatoid arthritis” e “T2T”; 173 com os termos “rheumatoid arthritis” e “tight control”.

2.2. Conceito e epidemiologia da AR

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica, de etiologia autoimune, que afeta as articulações diartrodiais. Ocorre proliferação sinovial que pode levar à destruição da articulação e de estruturas periarticulares. Tem como características principais o acometimento poliarticular, particularmente, de mãos e pés, de forma simétrica, com rigidez matinal prolongada, além de manifestações extraarticulares (1). O período inicial da doença, especialmente seus primeiros 12 meses, é conhecido como AR inicial (2,3). Por outro lado, o termo ‘AR estabelecida’ geralmente é usado para descrever pacientes com sintomas da doença há mais de 2 anos (4).

A AR pode iniciar em qualquer idade, tendo pico de incidência na quinta década de vida, com aumento da prevalência com a idade. É quatro vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Diversos estudos de incidência e de prevalência foram relatados na última década, sugerindo considerável variação na

ocorrência dessa doença em diferentes populações. A maioria dos estudos estima uma prevalência de 0,5 a 1% e uma incidência anual de 0,02-0,05% (5). Estudo multicêntrico brasileiro, em amostras populacionais das macrorregiões do país, encontrou prevalência de até 1% da população adulta(6).

2.3. Genética da AR

Embora a etiologia da AR não seja completamente conhecida, tanto fatores genéticos, quanto ambientais apresentam um papel em seu desenvolvimento. As primeiras evidências do componente genético na AR foram procedentes de estudos familiares. A hereditariedade, definida como a contribuição da variação genética à suscetibilidade a essa doença, foi estimada em 60%, indicando que uma grande proporção da doença pode ser resultado de fatores genéticos (7).

O principal fator de risco genético encontra-se na região do HLA classe II, que codifica a molécula *HLA-DRB1*. Em 1987, Peter Gregersen e colaboradores demonstraram que os alelos de risco para AR compartilham uma sequência de cinco aminoácidos nos resíduos 70 a 74 da terceira região hipervariável do gene *HLA-DRB1*(8). Esta sequência é conhecida como epítipo compartilhado (EC). Acredita-se que a presença de diferentes alelos no EC influencie a interação entre MHC classe II e receptores de células T, afetando a apresentação de antígenos. O EC foi associado ao desenvolvimento de anticorpos antiproteínas citrulinadas cíclicas, assim como marcadores de doença severa, como dano radiográfico e mortalidade (9).

Embora essa hipótese seja aceita, existem algumas tentativas de redefini-la. Recentemente, outros estudos demonstraram que aminoácidos nos resíduos 11 e 13, que se encontram fora da região clássica do EC, estão independentemente associados com AR (10). Genes do HLA classe II foram retratados como importantes fatores ligados à AR, entretanto, por responderem por apenas um terço da susceptibilidade genética, outros genes também devem ser considerados. Ao invés de mapear genes através de transmissão familiar, posteriormente foram desenvolvidos estudos de associação ampla do genoma, comparando a frequência de variantes genéticas entre indivíduos afetados e saudáveis. Esses estudos

identificaram mais de 100 *loci* de risco para AR, incluindo *PTPN22*, *PADI4*, *TNFAIP3*, *TRAF1/C5*, *CCR6*. A associação genética mais forte, fora da região HLA, é com a proteína tirosina fosfatase não receptor 22 (*PTPN22*) (11).

A maioria dos *loci* identificados conferem um efeito de pequeno tamanho, conseqüentemente uma proporção considerável da hereditariedade da AR permanece inexplicada. Outros fatores poderiam ser devidos a mudanças epigenéticas, interações gene-ambiente ou gene-gene ou mesmo variantes raras negligenciadas (12).

2.4. Patogênese da AR

A patogênese da AR é complexa e envolve processos celulares e moleculares que, em última análise, ocasionam a inflamação e dano articular. Aparentemente, vários fenômenos de modificações pós-translacionais têm papel fundamental associado à quebra da tolerância imunológica e na ativação de respostas autoimunes. Modificações em proteínas próprias podem expressar epítomos e/ou criar novos epítomos aos quais não exista uma tolerância preestabelecida, podendo suscitar resposta autoimune em indivíduos suscetíveis (13). Uma dessas modificações que criam novos epítomos pode ser a citrulinização, que consiste na conversão de proteínas contendo arginina catalisada por uma família de enzimas nomeadas peptidilarginina deaminases (PADI) (13).

O tabagismo é o principal fator de risco ambiental associado à AR. Um aumento na expressão de PADI e na citrulinização foi descrita no tecido pulmonar de tabagistas e portadores do *HLA-DRB1*, demonstrando uma interação genética-ambiental (14). A presença do microorganismo *Porphyromonas gingivalis* também foi associada à AR através da produção de PADI4 (15).

Agentes infecciosos, como vírus Epstein–Barr, citomegalovírus, espécies de *Proteus* e *Escherichia coli*, e seus produtos (*heat-shock proteins*) há muito tempo têm sido relacionados à AR. O mecanismo postulado é o de mimetismo molecular. A formação de complexos imunes durante a infecção pode desencadear a produção de fator reumatoide de alta afinidade, implicado na patogênese da AR (16).

O alelo HLA-DR contendo epítipo compartilhado demonstrou se ligar mais fortemente a um peptídeo citrulinado do que seu peptídeo equivalente contendo arginina, desencadeando uma resposta imune. Se o peptídeo não modificado falha em se ligar fortemente ao MHC no timo, a célula T específica para aquele autopeptídeo não será negativamente selecionada (16).

Ativação da imunidade inata é provavelmente o processo mais incipiente na AR, seguido por citrulinização de proteínas, acúmulo de células apresentadoras de antígenos (CAA) com autoantígenos na articulação e posterior migração para órgãos linfoides centrais. Nesses órgãos, as CAA apresentam uma variedade de antígenos para células T, que podem ativar células B e/ou migrar para a sinóvia. Um espectro de antígenos articulares é responsável pela autoimunidade. Exemplos de peptídeos citrulinados que foram implicados incluem fibrinogênio, vimentina, enolase e colágeno, cada um dos quais pode provocar respostas imunes de forma mais eficiente do que as proteínas não modificadas.

Uma variedade de proteínas citrulinadas está presente na membrana sinovial, incluindo fibrinogênio, colágeno e fibronectina. Estudos de imuno-histoquímica demonstraram a presença de anticorpos anticitrulina altamente específicos em sinóvia de pacientes com AR. Anticorpos antiproteínas citrulinadas formam complexos imunes e induzem a secreção de fator de necrose tumoral (TNF) em macrófagos e a ativação do complemento. TNF- α , IL-6 e IL-1 são os mediadores chave da inflamação e migração celular na AR, embora IL-17 e VEGF também tenham um papel importante (17). O TNF estimula a proliferação de células T, aumenta a proliferação e diferenciação de células B, induz a expressão de moléculas de adesão no endotélio e provoca a expressão de colagenase, matrix metaloproteinases (MMP) e prostaglandinas pelas células sinoviais. A IL-6 age diretamente em neutrófilos, que por sua vez secretam enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio. A IL-17 aumenta a produção de IL-6 e a expressão de ciclooxigenase 2 (COX-2) e prostaglandina E2, além de aumentar a reabsorção óssea através da ativação de osteoclastos. Níveis elevados de IL-17 podem estar associados com aumento no risco de progressão radiográfica apesar do tratamento com drogas sintéticas (18). Células B contribuem para patogênese da AR não apenas através da apresentação de antígenos, mas também com produção de anticorpos, autoanticorpos e citocinas (19).

Sinovite é causada pelo influxo e ativação local de células mononucleares e pela angiogênese. O revestimento sinovial se torna espessado e com formação de vilosidades. A perda dos fatores protetores da sinóvia promovem a adesão e invasão de fibroblastos (FLS). FLS sintetizam MMP levando ao desmantelamento da rede de colágeno tipo II. A degradação da cartilagem na AR ocorre quando TNF- α , IL-1 e IL-6 ativam sinoviócitos, resultando na secreção de MMP no líquido sinovial. Citocinas também ativam condrócitos, levando à liberação de MMP adicionais diretamente na cartilagem (19). Os osteoclastos são as principais células mediadoras da destruição óssea. Citocinas sinoviais, particularmente o fator estimulador de colônias de macrófagos e o RANKL, promovem a diferenciação de osteoclastos e invasão da superfície periosteal adjacente à cartilagem articular. TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17 amplificam a diferenciação e ativação de osteoclastos. Essas células dispõem do maquinário enzimático necessário para dano do tecido mineralizado, que leva à reabsorção e preenchimento das lacunas com tecido inflamatório (19).

2.5. Manifestações clínicas e diagnóstico da AR

A AR pode acometer qualquer articulação sinovial. Caracteristicamente, afeta as pequenas articulações das mãos e dos pés, de forma simétrica e aditiva, porém pode acometer grandes articulações. Entretanto, pacientes com quadros muito iniciais podem ter apresentação assimétrica. A rigidez matinal prolongada (maior de uma hora) é um sintoma cardinal, sendo que sua duração se correlaciona com o grau de inflamação articular. Por se tratar de uma doença sistêmica, sintomas constitucionais podem ocorrer no início do quadro, como fadiga e perda ponderal (20). Com a evolução da doença, estruturas não-articulares podem ser afetadas, particularmente em pacientes com doença soropositiva e mais severa. Diversos sistemas podem ser envolvidos como cutâneo, ocular, pulmonar, cardíaco, neurológico, hematológico e vascular. As manifestações extraarticulares mais frequentes são síndrome sicca e nódulos reumatoides (21).

Diversas alterações em exames de imagem são encontradas na AR. As alterações mais iniciais são osteopenia periarticular e edema de partes moles. Erosões ósseas marginais, redução simétrica do espaço articular e subluxação articular são achados mais específicos. Erosões ósseas são encontradas em 50%

dos pacientes no diagnóstico e em 90% dos pacientes após dois anos de acompanhamento (22). A radiografia convencional de mãos (incluindo punhos) e pés deve ser realizada no momento do diagnóstico e repetida periodicamente para avaliar a progressão ou estabilidade da doença, em vigência de um tratamento clinicamente efetivo. A ressonância magnética nuclear e a ultrassonografia são métodos mais sensíveis para detecção de erosões, além de avaliarem estruturas periarticulares e demonstrar atividade inflamatória (23). Apesar disso, são métodos de custo mais elevado e operador-dependentes.

A maneira aceita e padronizada de definir AR é pelo uso de critérios de classificação. Esses critérios permitem a estratificação de grupos de indivíduos com e sem AR, com objetivo de recrutamento para ensaios clínicos, além de fornecer uma definição comum para comparar diferentes estudos. Os critérios de classificação definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia de 1987 foram estabelecidos a partir de pacientes com AR de longa data (24), conseqüentemente, apresentam baixa sensibilidade para pacientes com doença inicial. Por este motivo, em 2010 foram desenvolvidos novos critérios de classificação (25). Os mesmos levam em consideração o tempo de sintomas, número e tamanho de articulações acometidas, presença de autoanticorpos e elevação de provas inflamatórias, além de pontuar estes dados de forma diferenciada. Podem-se utilizar os critérios de classificação, como um guia para auxiliar no diagnóstico de pacientes com artrite inicial, embora ainda não validados para esta finalidade.

2.6. Índices compostos de atividade de doença

Para otimização do tratamento das artropatias inflamatórias, faz-se necessária avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao esquema terapêutico instituído. Em virtude da natureza multifacetada da AR, nenhum parâmetro clínico ou laboratorial, isoladamente, é capaz de traduzir, de forma satisfatória, o nível de atividade inflamatória em determinado momento (27). Índices compostos de atividade de doença (ICADs) são capazes de capturar o espectro da doença apesar de suas variações. Eles fornecem um único resultado baseado na combinação de múltiplas variáveis e estratificam a atividade de doença em remissão ou em atividade baixa, moderada e alta, através de pontos de corte.

São utilizados para cálculo dos ICADs, dados clínicos e laboratoriais. A variável considerada mais importante é a contagem de articulações edemaciadas, pois esta se correlaciona com a progressão do dano articular (28). Em relação à contagem de articulações dolorosas, como os ICADs foram elaborados a partir da análise de pacientes de AR com pouco tempo de evolução, sendo que a dor, quando presente, traduzia predominantemente o processo inflamatório. Em pacientes com longo tempo de evolução, apresentando graus variados de destruição e ou deformidades articulares, a dor pode não traduzir, necessariamente, atividade de doença (27).

Os principais índices são o índice de atividade da doença - DAS28 (*Disease Activity Score 28*), o índice simplificado de atividade de doença - SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade de doença - CDAI (*Clinical Disease Activity Index*). Existe uma boa correlação entre esses índices e qualquer um deles pode ser utilizado isoladamente (26,29).

O DAS28 é o escore mais utilizado atualmente, tanto na prática, quanto em ensaios clínicos. Este índice utiliza a contagem de articulações edemaciadas e dolorosas (de 28 articulações pré-estabelecidas), avaliação global de saúde pelo paciente e reagentes de fase aguda (30). Pode ser estimado tanto pela velocidade de hemossedimentação, quando pela proteína C reativa. O cálculo do DAS28 requer transformação dos dados, sendo necessária uma calculadora específica para sua obtenção, o que pode dificultar seu uso. SDAI e CDAI são escores mais facilmente utilizáveis, já que resultam da soma simples das variáveis clínicas, sendo que o SDAI acrescenta a proteína C reativa em sua fórmula.

O critério de resposta do ACR tem sido amplamente utilizado em ensaios clínicos nas últimas décadas. Ele exige um percentual de melhora no número de articulações edemaciadas e dolorosas, além do mesmo percentual de melhora em 3 de outras 5 variáveis (escalas visuais de atividade de doença pelo paciente e pelo médico, escala visual de dor, capacidade funcional e reagentes de fase aguda) (31). A resposta mínima é de 20% (ACR20), mas este critério também pode ser aplicado para respostas maiores, como ACR50 e ACR70. O ACR20 é empregado para discriminar o efeito de um medicamento e do efeito placebo (32). O critério de resposta EULAR requer não apenas um grau de melhora, mas também a obtenção de um estado de atividade. Este critério é fundamentado no cálculo do DAS28 (33).

O HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) é um questionário amplamente utilizado para avaliação da funcionalidade em paciente com AR. Está validado para autoaplicação pelo paciente ou aplicação por profissional treinado, por correspondência e por telefone. É composto por 20 perguntas, divididas em 8 categorias, sobre realização de atividades do cotidiano. Para a resposta de cada pergunta, é atribuído um valor de 0 a 3 conforme a dificuldade da atividade. Os maiores valores de cada categoria são somados e divididos por 8, fornecendo um escore que varia também de 0 a 3 (34).

2.7. Tratamento da AR

O manejo da AR fundamenta-se no uso de drogas modificadoras do curso de doença (DMCD). Esses medicamentos caracterizam-se pela capacidade de reduzir ou reverter sinais e sintomas, incapacidade, piora da qualidade de vida e progressão do dano articular, conseqüentemente interferindo com todo processo de evolução da doença (35).

O estratégia *step-up* é atualmente a mais utilizada na prática e na maioria dos ensaios clínicos de tratamento da AR. Neste manejo, um segundo medicamento (DMCD sintética ou biológica) é acrescentado ao primeiro, usualmente metotrexato, caso a resposta a este não seja adequada. A vantagem dessa estratégia é permitir escalonamento gradual da terapia até o controle da atividade de doença, sem expor o paciente a mais DMCD do que o necessário. A desvantagem é o tempo decorrido até que o controle da doença seja alcançado. Durante este período, danos articulares irreversíveis podem se estabelecer. Por este motivo, se recomenda avaliação frequente do paciente e rápido escalonamento da terapia em face a uma resposta insatisfatória (16).

O principal objetivo do tratamento deve ser alcançar a remissão. Em pacientes com doença de longa data, portadores de deformidades e histórico de falhas a tratamentos prévios, a baixa atividade de doença pode ser uma alternativa aceitável. Até que o objetivo do tratamento seja alcançado, a terapia medicamentosa deve ser ajustada a cada um a três meses. O tratamento deve ser alterado, caso o paciente não atinja pelo menos baixa atividade de doença em três meses após o

início da terapia (36). Quando o tratamento necessita ser ajustado, outros fatores além da atividade de doença precisam ser levados em consideração, como progressão radiográfica, comorbidades e segurança.

As DMCD devem ser indicadas ao paciente a partir da definição do diagnóstico. O tratamento de primeira linha inclui DMCD sintéticas (3). O metotrexato (MTX) é a droga de escolha para o tratamento da AR. É efetivo para reduzir a atividade de doença, melhorando o estado funcional e impedindo a progressão radiográfica. Não havendo a resposta clínica objetivada com dose máxima tolerada de MTX, ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca por outra DMCD em monoterapia ou o uso de combinações de DMCD (3,16). A leflunomida inibe a diidroorotato desidrogenase, uma enzima mitocondrial fundamental para a síntese *de novo* das pirimidinas, o que resulta no bloqueio da proliferação de células T. Já foi demonstrado que sua eficácia em suprimir sinovite e impedir a progressão radiográfica é equivalente à do metotrexato e da sulfassalazina. A eficácia da sulfassalazina na AR foi reconhecida pela primeira vez na década de 40, embora seu mecanismo de ação não tenha sido completamente elucidado. É uma opção de tratamento para pacientes com AR e hepatite C crônica ou outras condições hepáticas. A hidroxicloroquina é um medicamento com boa tolerância, seguro e de baixo custo. Entretanto estudos comparando-a com outras DMCD, confirmaram que essa é uma droga com menor potência. Consequentemente, é um medicamento útil para doença menos agressiva, sem fatores de mau prognóstico, ou em combinação com outras DMCD (16). Outros medicamentos, como sais de ouro, D-penicilamina, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida e azatioprina, são raramente utilizados, por baixa evidência de eficácia e maior toxicidade em comparação com opções atuais de tratamento. Dose baixa de corticoides deve ser considerada como parte do tratamento inicial (em combinação com uma ou mais DMCD), com redução programada de dose (35).

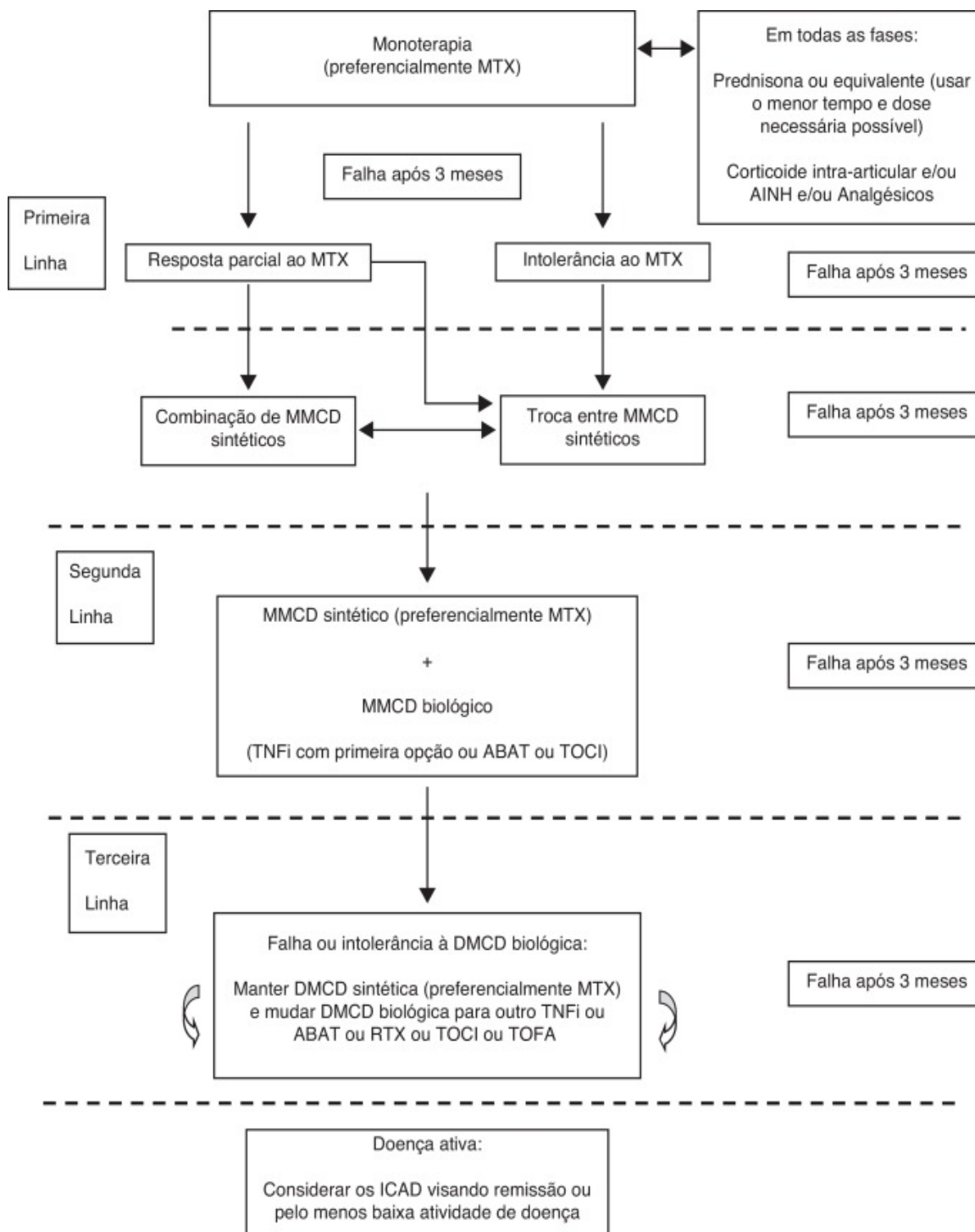
Pacientes que não alcançaram resposta, caracterizada por remissão clínica ou pelo menos baixa atividade da doença, após a utilização de ao menos dois esquemas de DMCD sintéticas, incluindo pelo menos uma combinação de DMCD sintéticas, devem ser avaliados quanto ao uso de DMCD biológicas (3). Em situações excepcionais, a DMCD biológica pode ser indicada após falha do primeiro esquema de DMCD sintética naqueles pacientes com vários fatores de mau

prognóstico, incluindo doença com atividade muito intensa, elevado número de articulações dolorosas/inflamadas, FR e/ou anti-CCP em altos títulos e ocorrência precoce de erosões radiográficas (3,35).

As drogas anti-TNF são a primeira opção no Brasil, dentre os biológicos, após falha dos esquemas com DMCD sintéticas. Isto é justificável pela experiência mais abrangente pós-comercialização, bem como pelo maior volume de informações de segurança oriundas de estudos clínicos, registros e recomendações nacionais e internacionais (3). Atualmente, oito DMCD biológicas estão aprovadas para tratamento da AR no Brasil: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe, tocilizumabe, abatacepte, rituximabe. Os inibidores do TNF foram as primeiras DMCD aprovadas para o tratamento da AR. Quando administrados em combinação com metotrexato, esses medicamentos demonstram eficácia em sinais e sintomas de artrite, inibem dano estrutural e melhoram a qualidade de vida (37–41). Tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra receptores de IL-6, reduz atividade de doença, melhora o estado funcional, assim como inibe o dano estrutural (42). Parece ter eficácia comparável quando usado em associação com metotrexato ou em monoterapia (43). Abatacepte é uma proteína de fusão recombinante, que modula a coestimulação, impedindo a ativação de células T. É efetivo em reduzir atividade de doença, impedir a progressão radiográfica e melhorar funcionalidade e qualidade de vida, em combinação com metotrexato (44). Abatacepte e tocilizumabe podem ser prescritos a critério do médico assistente após falha da DMCD sintética, tendo em vista a publicação de ensaios clínicos randomizados que embasam esta indicação (3). Rituximabe é um anticorpo monoclonal anti-CD20, que atua depletando células B. Inicialmente desenvolvido para tratamento de linfoma, comprovou sua eficácia na AR após diversos ensaios clínicos randomizados (45,46). A prescrição de rituximabe deve ser evitada como biológico de primeira escolha, a não ser em casos específicos (pacientes com contraindicação a outros biológicos, preferencialmente que sejam positivos para FR e/ou anti-CCP, ou aqueles que apresentam diagnóstico associado de linfoma, por exemplo) (3).

O tofacitinibe é um inibidor preferencial da JAK1/JAK3, seu uso pode ser indicado na falha de pelo menos dois esquemas de MMCD sintéticos e ao menos um esquema de MMCD biológico, pela menor experiência clínica com essa droga em longo prazo na prática clínica (47).

Figura 1: Fluxograma atualizado de tratamento medicamentoso para a artrite reumatoide no Brasil



ABAT, abatacepte; AINH, anti-inflamatório não hormonal; MMCD, medicamento modificador do curso da doença; MTX, metotrexato; RTX, rituximabe; TNFi, inibidores do fator de necrose tumoral; TOCI, tocilizumabe; TOFA, tofacitinibe.

Fonte: Modificado a partir de Mota et al, 2015 (47)

2.8. Mortalidade da AR

Desde 1953, diversos estudos têm investigado a mortalidade de pacientes com AR. A expectativa de vida destes é reduzida entre 3 e 10 anos, dependendo da severidade e do tempo de doença. Uma meta-análise de artigos dos últimos 50 anos sugere que pacientes com AR tenham risco de morte 47% maior do que a população em geral (48). Os preditores de mortalidade mais significativos são idade avançada, sexo masculino, comorbidades e baixa capacidade funcional (49). A positividade do fator reumatoide e do anti-CCP também estão relacionados à maior taxa de mortalidade (50). A doença cardiovascular é a principal causa de morte, entretanto infecções e doença pulmonar são causas de morte com maior prevalência do que na população em geral. Pacientes com AR apresentam maior prevalência e gravidade de aterosclerose. Este risco é similar ao de pacientes com diabetes melito com mesmo tempo de doença (51). A taxa de redução da mortalidade de pacientes com AR nos últimos 20 anos é similar à taxa de redução da mortalidade da população em geral (52).

2.9. Definição de controle intensivo

O tratamento e o acompanhamento da AR mudaram drasticamente nos últimos 30 anos. Diversos fatores levaram à intensificação do manejo da AR. Entre eles está o reconhecimento da significativa morbidade e mortalidade relacionadas a esta doença (53). Também o fato de o tratamento demonstrar melhora não apenas nos sintomas e na qualidade de vida, mas sobretudo impedir ou retardar a progressão radiográfica (54). Além disso, os medicamentos atuais não apenas são mais efetivos do que os antigos, como também apresentam menos efeitos adversos. O desenvolvimento dos ICADs facilitou a avaliação da atividade de doença e permitiu uma comparação de resposta a diferentes esquemas terapêuticos. O tratamento baseado em metas (*treat to target*) pode ser definido como a estratégia de alcançar e manter remissão ou, pelo menos, baixa atividade de doença. Controle intensivo (*tight control*) é definido como a otimização do tratamento através de avaliações frequentes da atividade de doença através dos ICADs (55).

2.9.1. Estudos comparando tratamento baseado em metas contra convencional

No estudo TICORA (*Tight Control of Rheumatoid Arthritis*), pacientes com menos de dois anos de sintomas foram randomizados para controle intensivo ou de rotina (56). No grupo intensivo, os pacientes eram avaliados mensalmente pelo mesmo reumatologista, através do DAS. Em cada avaliação após o terceiro mês, pacientes com $DAS > 2,4$ tinham seu tratamento escalonado de acordo com um protocolo pré-estabelecido. Após 18 meses, 65% dos pacientes do grupo intensivo e 16% do grupo rotina estavam em remissão. Os pacientes do grupo intensivo demonstraram significativamente maiores respostas em todas as variáveis de atividade de doença, função física e qualidade de vida. Também houve redução na progressão radiográfica no grupo intensivo. De maneira surpreendente, foram relatados mais efeitos adversos no grupo de manejo de rotina. Além disso, os custos gerais de tratamento não tiveram diferença entre os grupos.

Fransen e colaboradores randomizaram 24 centros para tratamento baseado em metas ou para tratamento convencional (57). Os paciente apresentavam AR estabelecida, com duração entre 2 e 14 anos de doença. Não houve um protocolo específico de tratamento, sendo que os mesmos foram tratados de acordo com as recomendações vigentes. Ao final de 24 meses, 31% dos pacientes do grupo intensivo apresentam $DAS_{28} < 3,2$ contra 16% dos pacientes do grupo convencional. Houve mudança de DMCD em 20% das visitas no primeiro grupo contra 9% no segundo, embora a dose de DMCD ou de glicocorticoide não tenha sido diferente entre os grupos.

O BROSG (British Rheumatoid Outcome Study Group) recrutou apenas pacientes com mais de 5 anos de doença (58). Este estudo definiu a capacidade funcional, avaliada através do HAQ-DI, como desfecho primário. Após três anos de acompanhamento, ambos os grupos apresentaram deterioração da função física. Conseqüentemente, os autores concluíram que não houve benefício do tratamento intensivo, apesar de terem observado melhora da qualidade de vida e redução no escore de atividade de doença utilizado (OSRA - *Overall Status in Rheumatoid Arthritis*). Entretanto, houve resistência na progressão do tratamento, demonstrado através de manutenção da terapêutica quando havia atividade leve de doença.

Outro estudo que comparou a estratégia intensiva contra a convencional em pacientes com AR inicial foi o CAMERA (*Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis*) (59). Este utilizou o mesmo tratamento para ambos os grupos, porém no grupo de tratamento intensivo, a decisão sobre mudança na terapia foi auxiliada por um programa de computador. O modelo de decisão foi baseado em variáveis clínicas e laboratoriais, porém nenhum escore de atividade foi calculado para esta finalidade. Os autores justificam a ausência do cálculo do DAS28, pela exclusão da contagem articular de tornozelos e de pés, além de não estar validado para uso em pacientes individuais. A terapia era intensificada caso não houvesse melhora de 20% das variáveis em cada avaliação mensal, a não ser que a remissão fosse alcançada. Os pacientes do grupo intensivo alcançaram remissão de forma mais rápida, mais frequente e por mais tempo do que os do grupo de rotina.

Pacientes do estudo BeSt recebendo DMCD sintéticas foram comparados com pacientes de duas coortes de artrite inicial. Os pacientes do primeiro grupo apresentavam tratamento baseado em meta de baixa atividade de doença ($DAS \leq 2,4$), enquanto nos outros grupos, o tratamento foi deixado a critério do médico assistente. Após 1 ano, os participantes do estudo BeSt, apresentaram maior taxa de remissão, maior queda do HAQ-DI e menor progressão radiográfica (60).

Resultados semelhantes foram observados no registro da coorte holandesa DREAM (*Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring*) de pacientes com doença inicial. O protocolo de tratamento previa o uso de anti-TNF, após falha de metotrexato em monoterapia e em associação com sulfassalazina. Foram publicados resultados após 1 e 3 anos de acompanhamento (61,62). Em ambos os momentos, um significativo percentual de pacientes encontrava-se em remissão pelo DAS28 (55% e 61% respectivamente). Apenas 16% dos pacientes em remissão e 20% dos pacientes em atividade terminaram o acompanhamento em uso de anti-TNF.

Pacientes do estudo GUEPARD (*Guérir la Polyarthrite Rhumatoïde Débutante*) foram comparados com controles pareados da coorte ESPOIR (*Etude et Suivi des Polyarthrites Indifférenciées Récentes*). No estudo GUEPARD, pacientes em monoterapia de metotrexato ou em associação de metotrexato e adalimumabe foram submetidos ao tratamento baseado em meta de baixa atividade de doença pelo DAS28. ESPOIR é uma coorte prospectiva de pacientes com AR ou artrite indiferenciada, tratados de forma convencional, sem protocolo ou alvo terapêutico específico. Após 1 ano, pacientes do grupo baseado em meta alcançaram maior

percentual de remissão e baixa atividade, com HAQ<0,5 e ausência de progressão radiográfica. Entretanto, o percentual de progressão radiográfica foi semelhante nas duas coortes (63). Através de análise *post hoc* destes dados, Castrejo e colaboradores observaram que o RAPID3 detectou melhora clínica da mesma forma que DAS28 e CDAI (64).

O estudo STREAM (*Strategies in Early Arthritis Management*) teve a progressão radiográfica como desfecho principal (65). Os pacientes do grupo intensivo tinham como objetivo remissão por DAS44, sendo submetidos a um protocolo de tratamento *step-up* que incluía adalimumabe. Quarenta e cinco por cento dos pacientes do grupo intensivo fizeram uso deste biológico. Não houve diferença estatisticamente significativa do escore de Sharp-van der Heijde entre os grupos após 2 anos de acompanhamento.

Gullick e colaboradores também compararam o tratamento baseado em metas contra o tratamento de rotina em pacientes com AR de longa data. Os autores observaram que o tratamento baseado em metas foi associado com melhora da capacidade funcional em pacientes com até 15 anos de doença (66).

Um estudo recente avaliou o tratamento baseado em metas em pacientes com AR estabelecida recebendo adalimumabe por 18 meses (67). Três grupos foram analisados: tratamento convencional, tratamento baseado em meta de remissão pelo DAS28 e tratamento com alvo de zero articulações edemaciadas. Foi observada redução de atividade de doença, em todos os grupos, sem diferença entre eles. O tempo para atingir resposta EULAR boa ou moderada foi menor nos grupos com meta estabelecida. Além disso, a taxa de descontinuação do estudo foi significativamente maior no grupo de tratamento convencional. Os autores não conseguiram refutar que pacientes do grupo convencional também tenham sido tratados com uma meta, pois o tratamento foi deixado a critério do médico assistente.

Tabela 1: Estudos comparando tratamento baseado em metas e tratamento convencional

Autor	Número de pacientes		Meta	Duração do estudo (meses)	Duração de doença (anos)		Tratamento	Intervalo de avaliações (meses)	Proporção de remissão (%)		Alteração no ICAD (média)		Alteração no HAQ (média)	
	TM	TC			TM	TC			TM	TC	TM	TC	TM	TC
Grigor <i>et al.</i> (56)	55	55	DAS<2,4	18	1,5	1,6	Protocolado	3	65	16	-4,2	-2,6	-0,97	-0,47
Frasen <i>et al.</i> (57)	61	81	DAS28≤3,2	6	4	5	Não protocolado	0, 1, 3 e 6	31	16	-0,4	-0,14	NM	
Symmons <i>et al.</i> (58)	203	201	OSRA	36	12,5	12,5	Não protocolado	4	NM		+0,01	-0,45	+0,25	+0,12
Verstappen <i>et al.</i> (59)	151	148	CAE=0	24	NM		Protocolado	3	50	37	2,9	2,1	-0,44	-0,39
Goekoop-Ruiterman <i>et al.</i> (60)	234	201	DAS ≤2,4	12	0,5	0,4	Protocolado	3	31	18	-2,7	-1,9	-0,70	-0,50
Schipper <i>et al.</i> (61)	126	126	DAS<2,6	12	0,3	0,3	Protocolado	3	55	30	-2,5	-1,5	-0,50	-0,30
Soubrier <i>et al.</i> (63)	65	130	DAS<3,2	12	5,6	3,5	Protocolado	3	47	29	-3,12	-2,65	-0,94	-0,68
van Eijk <i>et al.</i> (65)	42	40	DAS<1,6	24	0,5	0,5	Protocolado	3	66	49	-1,8	-0,7	-0,09	-0,25
Pope <i>et al.</i> (67)	100 99	109	DAS28<2,6 CAE=0	18	NM		Não protocolado	0, 2, 4, 6, 9, 12 e 18	51 32	37	NM		-0,51 -0,41	-0,49

ICAD: índice composto de atividade de doença; HAQ: *health assessment questionnaire*; TM: tratamento baseado em metas; TC: tratamento convencional; CAE: contagem de articulações edemaciadas; NM: não mencionado; DAS: *disease activity score*, OSRA: *overall status in rheumatoid arthritis*

2.9.2. Estudos de tratamento baseado em metas com diferentes estratégias terapêuticas

O FIN-RACo (*Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy Trial*) foi o primeiro estudo que buscava remissão comparando diferentes estratégias de tratamento: terapia tríplice inicial e prednisolona ou monoterapia com uso opcional de glicocorticoide. Após 11 anos de acompanhamento, 138 de 199 pacientes foram analisados. Os índices de atividade estavam baixos em ambos os grupos. Houve progressão radiográfica em ambos os grupos, porém em menor escala no grupo de tratamento baseado em metas (68).

No estudo BeSt, os pacientes foram randomizados para 4 diferentes estratégias terapêuticas, que incluíam monoterapia sequencial (grupo 1), combinação *step-up* (grupo 2), terapia tríplice com prednisolona (grupo 3) e combinação inicial de metotrexato e infliximabe (grupo 4). Todos os pacientes foram submetidos ao controle intensivo, com objetivo de obter DAS44 menor ou igual a 2,4. Após 1 ano, os pacientes em uso de combinação inicial (grupos 3 e 4) atingiram maiores taxas de remissão, melhora funcional mais rápida e menor dano radiográfico (69). Entretanto, após seguimento em anos posteriores, não houve diferença quanto à melhora funcional entre os grupos. Dos 508 pacientes incluídos inicialmente, 307 (60%) mantiveram acompanhamento por 10 anos (70). Os fatores associados ao término precoce do estudo foram idade avançada, incapacidade funcional no ano anterior, remissão livre de droga e poucos eventos adversos.

O estudo TEAR (Treatment of Early Aggressive RA) demonstrou que a terapia tríplice inicial é comparável à estratégia tríplice sequencial (71). O número de pacientes em remissão e a progressão radiográfica foi similar em ambos os grupos no final de 1 ano de seguimento.

Santos-Moreno e colaboradores acompanharam uma coorte de pacientes com doença de longa data, em atividade moderada e alta, tratados apenas com metotrexato em monoterapia ou em combinação com outras drogas sintéticas, aplicando a estratégia de tratamento baseado em metas (72). Em 6 meses de seguimento, 80% dos pacientes apresentaram algum grau de melhora, sendo que mais de 50% estavam em remissão e quase 30% em baixa atividade de doença.

Recentemente, foram publicados dados nacionais a respeito do tratamento baseado em metas. Duzentos e quarenta e um pacientes com AR estabelecida em

uso de DMCD sintéticas, foram acompanhados por 14 meses, com meta de remissão ou baixa atividade de doença pelo DAS28 (73). Houve redução significativa dos escores de atividade de doença, aumento da proporção de pacientes em remissão e baixa atividade, além de melhora da capacidade funcional.

2.9.3. Discussão sobre os estudos

Na última década, vários estudos abordaram o tratamento baseado em metas, evidenciando que o monitoramento sistemático com alvo estabelecido, resultando em ajustes na terapia farmacológica, acarreta em redução da atividade de doença, com uma grande proporção dos pacientes atingindo a remissão. Similarmente, observaram melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida e redução da progressão radiográfica.

Estes estudos são heterogêneos, com relação a desenho, duração, população e desfecho. Apesar dos ensaios clínicos utilizarem diferentes critérios de resposta, os mesmos corroboraram que o uso de qualquer alvo terapêutico é benéfico. Uma metanálise demonstrou que a probabilidade de um paciente alcançar a remissão é 1,87 vezes maior no grupo com meta do que no convencional (74). Da mesma forma, os trabalhos que compararam diferentes estratégias de tratamento baseado em metas constataram que quanto mais rígido o objetivo, maiores são as taxas de remissão (74).

Deve-se salientar que a maioria dos ensaios incluiu pacientes com AR inicial cujo tempo de sintomas variou entre menos de seis meses a menos de cinco anos. Poucos estudos foram realizados em pacientes com doença estabelecida. Este dado é relevante, visto que pacientes com doença inicial tem maior potencial de melhora, quando comparado com doença de longa data (75).

Com relação à terapêutica, a maior parte dos ensaios excluiu pacientes recebendo qualquer DMCD. Muitos deles utilizaram um protocolo de tratamento pré-estabelecido, baseados principalmente no uso de DMCD sintéticas. Em primeiro lugar, foi observado que estudos com um protocolo de tratamento estabelecido obtiveram maior redução do DAS28 quando comparados com estudos sem um plano terapêutico pré-estabelecido (76). Ademais, mesmo utilizando apenas DMCD sintéticas, os resultados são favoráveis, com grande proporção dos pacientes

atingindo o objetivo de remissão, ratificando que a estratégia é mais importante do que o medicamento (77).

Considerando que a AR é uma doença crônica, que acomete pacientes jovens e conseqüentemente apresenta longa evolução, o período de observação dos estudos é restrito, em especial para avaliação de progressão radiográfica. Recentemente, foram publicados dados de seguimento de longo prazo de alguns estudos, como COBRA, BeSt e FIN-RACo (68,78–80). Estas publicações têm ratificado que a estratégia de tratamento baseado em metas continua beneficiando os pacientes, observando tanto dados clínicos quanto radiográficos.

As informações derivadas desses estudos e suas respectivas revisões sistemáticas ou metanálises permitiram, em 2010, o desenvolvimento de quatro princípios e dez recomendações internacionais a respeito do acompanhamento e do tratamento da AR. Em 2014, esse documento foi atualizado (81). Os autores reiteraram que não se deve substituir o alvo de remissão por baixa atividade, mas que, se a remissão não pode ser alcançada por algum motivo (como em pacientes com doença de longa data), a baixa atividade é um objetivo válido. Evidências recentes sugerem que a remissão acrescenta benefícios clínicos e radiográficos, tanto em pacientes com doença inicial quanto estabelecida, comparado com a baixa atividade de doença (82,83). Outro autor sugere que em pacientes com anti-CCP negativo, por apresentarem menor probabilidade de dano articular, a baixa atividade seria uma meta terapêutica suficiente (84).

Avaliações de custo e de custo-efetividade foram abordadas em alguns desses estudos. Tanto custos diretos, como de medicações, consultas, internações, quanto custos indiretos, como os relacionados ao trabalho, são levados em consideração. A Razão Custo/Efetividade Incremental (incremental cost-effectiveness ratio - ICER), que corresponde à divisão da diferença nos custos pela diferença nos efeitos, tem sido utilizada para expressar numericamente o valor de um paciente em remissão (85). Dados do estudo DREAM, obtiveram valor de ICER de €3591 em um ano. (86). Com exceção do estudo britânico de 2005, cujo desfecho foi negativo (58), os outros estudos consideraram a estratégia de tratamento baseado em metas custo-efetivo.

A implementação da estratégia de controle intensivo apresenta diversas barreiras na vida real, que muitas vezes não são abordadas na literatura. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, o diagnóstico da AR em sua fase inicial é difícil,

pelo acesso tardio ao sistema de saúde (87). Muitos pacientes acabam sendo tratados pelo clínico geral, que desconhece a estratégia de tratamento baseado em metas. Mesmo quando o paciente tem acesso ao reumatologista, as consultas nem sempre ocorrem na frequência necessária para uma rápida otimização do tratamento. Outro problema recorrente é o atraso no acesso às medicações em quase todo o território nacional. Em última análise, a adesão próprio paciente pode ser comprometida. Muitas questões podem estar relacionadas à adesão, como uso de múltiplos medicamentos, efeitos adversos, discordância sobre necessidade de progressão do tratamento. A presença de deformidades, preferências individuais, dor musculoesquelética não-inflamatória, receio sobre segurança e comorbidades são alguns dos principais fatores que os pacientes apontam como barreiras à otimização da terapia medicamentosa (88).

3. MARCO TEÓRICO

A artrite reumatoide é uma patologia crônica cujo principal foco é a inflamação e a destruição articular. As opções terapêuticas disponíveis reduzem a atividade inflamatória e o risco de dano estrutural, melhorando a qualidade de vida e a capacidade funcional. Os escores compostos têm sido utilizados como metas para guiar o tratamento medicamentoso. O tratamento baseado em metas demonstrou ser tanto factível quanto efetivo.

4. JUSTIFICATIVA

O número de opções terapêuticas para tratamento da AR aumentou substancialmente nos últimos 15 anos com o desenvolvimento de novas drogas sintéticas e biológicas. O advento de novos medicamentos modificou a maneira como os reumatologistas têm acompanhado e tratado os seus pacientes. Existem evidências suficientes de que o tratamento deve ser instituído precocemente no curso da AR. Uma vez que o processo inflamatório gerou erosões e deformidades, o potencial de modificação da doença é menor. É notório que o tratamento de pacientes com doença inicial deve ser intensivo, com objetivo suprimir sinais e sintomas inflamatórios e alcançar a remissão. Entretanto, os dados sobre os benefícios do tratamento baseado em metas em pacientes com doença estabelecida são escassos. Há necessidade de mais informações sobre o impacto da estratégia de tratamento baseado em metas nesses pacientes, principalmente no longo prazo.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar a efetividade em longo prazo da estratégia de tratamento baseado em metas, através dos índices compostos de atividade de doença, DAS 28 e CDAI, em pacientes com artrite reumatoide estabelecida entre 2005 e 2014 em ambulatório de hospital universitário.

5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a evolução da capacidade funcional através do Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), a proporção de pacientes em remissão e em baixa atividade de doença ao final do acompanhamento e a mortalidade nessa população de pacientes entre os anos de 2005 e 2014.

6. REFERÊNCIAS

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;358:903–11.
2. van der Horst-Bruinsma IE, Speyer I, Visser H, Breedveld FC, Hazes JM. Diagnosis and course of early-onset arthritis: results of a special early arthritis clinic compared to routine patient care. *Br J Rheumatol*.1998;37(10):1084–8.
3. Mota LMH Da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*.2012;52(2):152–74.
4. Horton SC, Walsh C a E, Emery P. Established rheumatoid arthritis: Rationale for best practice - Physicians' perspective of how to realise tight control in clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(4):509–21.
5. Alamanos Y, Drosos A a. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005,4(3): 130–6.
6. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha Mfl, Radominski S OS. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reum*. 1993;33:169–73.
7. MacGregor a J, Snieder H, Rigby a S, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):30–7.
8. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–13.
9. Viatte S, Plant D, Han B, Fu B, Yarwood A, Thomson W, et al. Association of HLA-DRB1 Haplotypes With Rheumatoid Arthritis Severity, Mortality, and Treatment Response. *JAMA*. 2015;313(16):1645.
10. Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl E a, Freudenberg J, Lee H, Jia X, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2012;44(3):291–6.
11. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: A current review. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014;

451(2):254–62.

12. Yarwood a., Huizinga TWJ, Worthington J. The genetics of rheumatoid arthritis: risk and protection in different stages of the evolution of RA. *Rheumatology*. 2014;1–11.
13. Alarcon RT, Andrade LEC. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(3):180–7.
14. Huizinga TWJ, Amos CI, Van Der Helm-Van Mil AHM, Chen W, Van Gaalen F a., Jawaheer D, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3433–8.
15. Wegner N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen K-A, Lundberg K, et al. Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2662–72.
16. Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt and MHW. *Rheumatology*. 6th edition. Elsevier; 2015.
17. Townsend MJ. Molecular and cellular heterogeneity in the Rheumatoid Arthritis synovium: Clinical correlates of synovitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(4):539–49.
18. Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, Juhasz KM, Bird P a., Lee CS, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum*. 2006;54(4):1122–31.
19. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51(5):v3–11.
20. Klippel JH, Stone, J.H., Crofford, L.J., White P. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, editors. New York, NY: Springer New York; 2008. 122-132 p.
21. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722–7.

22. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):611–6.
23. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Saraux A, et al. Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2011.50(6):1137–47.
24. 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(3):315–24.
25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
26. Mota LMH Da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LSR, Bertolo MB, et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(3):207–19.
27. Pinheiro GDRC. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide - Por que e como empregá-los. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2007; 47(5): 362–5.
28. Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(5):75–9.
29. Medeiros MMDC, Oliveira BMGB de, Cerqueira JVM De, Quixadá RTDS, Oliveira ÍMX De. 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 nu. *Rev Bras Reumatol.* 2015; 55(6):477-84
30. van der Heijde DM, van 't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol.* 1993;20(3):579–81.
31. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(6):727–35.

32. Pincus T, Amara I, Koch GG. Continuous indices of core data set measures in rheumatoid arthritis clinical trials: lower responses to placebo than seen with categorical responses with the American College of Rheumatology 20% criteria. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1031–6.
33. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Cri. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):34–40.
34. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol.* 2003;30(1):167–78.
35. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(6): 964–75.
36. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Revmatol.* 2012;20:5–16.
37. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara C a, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and rheumatism.* 2003; 48(1):35-45.
38. Emery P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. *Rheumatol (United Kingdom).* 2012;51(5):22–30.
39. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst a D, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England journal of medicine.* 1999; 340 (4):253-59.
40. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Lijitens K, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals*

of the rheumatic diseases. 2009; 68(6):797-804.

41. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; 68 (6):789-96.
42. Yazici Y, Curtis JR, Ince a., Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):198–205.
43. Jones G, Sebba a, Gu J, Lowenstein MB, Calvo a, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):88–96.
44. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1907–15.
45. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: Results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1390–400.
46. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay J-L, Carreño L, Armstrong G, et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1683–93.
47. Mota LMH da, Cruz BA, Albuquerque CP de, Gonçalves DP, Laurindo IMM, Pereira IA, et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*. 2015; 55(6):512-21.
48. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine*. 2013;80:29–33.
49. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):s35-61 .

50. Humphreys JH, van Nies JA, Chipping J, Marshall T, Mil AH van der H, Symmons DP, et al. Rheumatoid factor and anti-citrullinated protein antibody positivity, but not level, are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from two large independent cohorts. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(6):483.
51. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, Chrysoshoou E, Kyrkou K, Georgiopoulos G, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: A comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(10):1702–8.
52. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(9):1296–301.
53. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. Review: Treat to target in rheumatoid arthritis: Fact, fiction, or hypothesis? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(4):775–82.
54. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852–63.
55. Kiely PDW, Brown AK, Edwards CJ, O'reilly DT, Östör AJK, Quinn M, et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: A consensus statement. *Rheumatology.* 2009;48(7):765–72.
56. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263–9.
57. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1294–8.
58. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. Aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess (Rockv).* 2005;9(34).

59. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens a HM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1443–9.
60. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJSM, Nielen MMJ, Vos K, van Schaardenburg D, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* . 2010;69(01):65–9.
61. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Broeder AA Den, et al. A Tight Control Treatment Strategy Aiming for Remission in Early Rheumatoid Arthritis Is More Effective than Usual Care Treatment in Daily Clinical Practice: A Study of Two Cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (6):845-50
62. Vermeer M, Kuper HH, Moens HJB, Drossaers-Bakker KW, Van Der Bijl a. E, Van Riel PLCM, et al. Sustained beneficial effects of a protocolized treat-to-target strategy in very early rheumatoid arthritis: Three-year results of the dutch rheumatoid arthritis monitoring remission induction cohort. *Arthritis Care Res*. 2013;65(8):1219–26.
63. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Gossec L, et al. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):611–5.
64. Castrejón I, Pincus T, Soubrier M, Lin YC, Rat AC, Combe B, et al. GUEPARD treat-to-target strategy is significantly more efficacious than ESPOIR routine care in early rheumatoid arthritis according to patient-reported outcomes and physician global estimate. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52:1890–7.
65. van Eijk IC, Nielen MMJ, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans B a C, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology*. 2012;51(4):686–94.
66. Gullick NJ, Oakley SP, Zain A, Gibson T, Jones T, Mistlin A, et al. Goal-directed therapy for RA in routine practice is associated with improved function in patients with disease duration up to 15 years. *Rheumatology*. 2012;51(4):759–61.
67. Pope JE, Haraoui B, Rampakakis E, Psaradellis E, Thorne C, Sampalis JS. Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients

- Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial. *Arthritis Care Res.* 2013;65(9):1401–9.
68. Rantalaiho V, Puolakka K, Korpela M, Hannonen P, Möttönen T. Long-term results of the FIN-RACo trial; treatment with a combination of traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs is an excellent option in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4):s27-31.
 69. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the best study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3381–90.
 70. Markusse IM, Dirven L, Han KH, Roday HK, Kerstens PJSM, Lems WF, et al. Continued Participation in a Ten-Year Tight Control Treat-to-Target Study in Rheumatoid Arthritis: Why Keep Patients Doing their Best? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):739–45.
 71. Saunders S a., Capell H a., Stirling A, Vallance R, Kincaid W, McMahon a. D, et al. Triple therapy in early active rheumatoid arthritis: A randomized, single-blind, controlled trial comparing step-up and parallel treatment strategies. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1310–7.
 72. Santos-Moreno PI, de la Hoz-Valle J, Villarreal L, Palomino A, Sánchez G, Castro C. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;34:215–20.
 73. Brenol CV, da Chakr RMS, Andrade NPB, Toni M, Laurindo IMM, Brenol JCT, et al. Daily practice feasibility and effectiveness of treating long-standing rheumatoid arthritis to target with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1781-5.
 74. Jurgens MS, Welsing PMJ, Jacobs JWG. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:s55-63.
 75. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000;43(1):22–9.
 76. Schipper LG, van Hulst LTC, Grol R, van Riel PLCM, Hulscher MEJL, Fransen J. Meta-analysis of tight control strategies in rheumatoid arthritis: Protocolized treatment has additional value with respect to the clinical outcome.

- Rheumatology. 2010;49:2154–64.
77. Pincus T, Castrejón I. Evidence that the Strategy is More Important than the Agent to Treat Rheumatoid Arthritis. *Bull Hosp Joint Dis.* 2013;71(Suppl 1):33–40.
 78. MS JM, A G-M, Rivera. Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):195–8.
 79. van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):807–12.
 80. Markusse IM, Dirven L, Gerards AH, van Groenendael JHLM, Runday HK, Kerstens PJSM, et al. Disease flares in rheumatoid arthritis are associated with joint damage progression and disability: 10-year results from the BeSt study. *Arthritis Res Ther . Arthritis Research & Therapy;* 2015;17(1):232.
 81. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1–13.
 82. Ruysen-Witrand A, Guernec G, Nigon D, Tobon G, Jamard B, Rat A-C, et al. Aiming for SDAI remission versus low disease activity at 1 year after inclusion in ESPOIR cohort is associated with better 3-year structural outcomes. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(9):1676–83.
 83. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Remission in rheumatoid arthritis: benefit over low disease activity in patient-reported outcomes and costs. *Arthritis Res Ther . Arthritis Research & Therapy;* 2014;16(1):R56.
 84. de Punder YMR, Hendrikx J, den Broeder AA, Valls Pascual E, van Riel PL, Fransen J. Should We Redefine Treatment Targets in Rheumatoid Arthritis? Low Disease Activity Is Sufficiently Strict for Patients Who Are Anticitrullinated Protein Antibody-negative. *J Rheumatol.* 2013;40(8):1268–74.
 85. Bang H, Zhao H. Median-Based Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). *J Stat Theory Pract.* 2012;6(3):428–42.
 86. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM a, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis

- is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:350.
87. da Mota LMH, Brenol CV, Palominos P, da Rocha Castelar Pinheiro G. Rheumatoid arthritis in Latin America: the importance of an early diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2015;34(S1):29–44.
88. Tymms K, Zochling J, Scott J, Bird P, Burnet S, de Jager J, et al. Barriers to optimal disease control for rheumatoid arthritis patients with moderate and high disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(2):190–6.

7. ARTIGO EM INGLÊS

LONG-TERM OUTCOMES OF TREAT-TO-TARGET STRATEGY IN ESTABLISHED RHEUMATOID ARTHRITIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

Nicole Pamplona Bueno de Andrade^{1,2}, Rafael Mendonça da Silva Chakr^{1,2}, Daniela Viecceli¹, Ricardo Correa¹, Cilomar Martins¹, Claiton Viegas Brenol^{1,2}.

1 Department of Internal Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

2 Rheumatology Division, Hospital de Clínicas (HCPA), Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: Nicole Pamplona Bueno de Andrade. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350/645, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil e-mail: nandrade@hcpa.edu.br

Abstract

Objective. To examine the long-term effectiveness of a treat-to-target (T2T) strategy in patients with established rheumatoid arthritis (RA) in daily practice.

Methods. Patients with RA who were previously given the standard of care were started on a T2T strategy between March 2005 and February 2007 and followed through December 2014. Participants were seen every 3 months until remission/low disease activity was achieved and every 6 months thereafter. Treatment escalation followed a step-up strategy, according to national recommendations. Disease activity was measured by the DAS28 score and Clinical Disease Activity Index (CDAI), and physical function by the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Data were extracted with standardized forms and a chart review. Changes in disease activity and physical function were compared using Wilcoxon's test and generalized estimating equations. Mortality was analyzed using a Kaplan–Meier survival curve.

Results. Two hundred and twenty-nine patients were included, with a mean (S.D.) disease duration of 10.6 (7.4) years. Significant reductions were observed in DAS28 (4.6 ± 0.1 vs. 3.1 ± 0.1 ; $p<0.001$), CDAI (21.2 ± 1.0 vs. 7.9 ± 0.7 ; $p<0.001$), and HAQ (1.3 ± 0.05 vs. 1.0 ± 0.1 ; $p<0.001$) scores. The proportion of participants in remission/with low disease activity according to DAS28 increased from 20% to 62%. During implementation of the T2T strategy, a gradual increase in the proportion of

participants using biologics was observed, to nearly 30%. The mortality rate was 24.2 per 1000 patient-years, slightly higher than that reported in other cohorts.

Conclusion. A treat-to-target strategy aiming for remission or low disease activity is effective in patients with established RA.

Key words: rheumatoid arthritis, established rheumatoid arthritis, treat to target, cohort study

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic inflammatory condition that can lead to articular destruction, with such consequences as severe disability, poor quality of life, and premature mortality. As joint damage occurs early in the course of RA, radiographic progression is most rapid during the first years of disease [1]. It is now well accepted that current treatment, particularly when initiated soon after diagnosis, has the potential to halt or at least minimize the progression of damage [2].

Therefore, treating RA to a target has become a landmark strategy to be pursued in every patient. According to the treat-to-target (T2T) strategy, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) should be escalated every 3 months until remission or low disease activity is reached. Compared to usual care, T2T has been shown to decrease radiographic progression and improve quality of life and physical function [3-7]. Nonetheless, few studies have addressed the true long-term impact of a T2T strategy in a real-world setting of patients with established RA [8-12].

Our primary goal is to evaluate the effectiveness of the T2T strategy in real-world practice; namely, in patients with established RA previously treated with the usual standard of care. Mortality was investigated as a secondary objective. Short-term data from this cohort have been reported previously [13].

Methods

Patients and study design

This was a single-center prospective cohort study performed at a tertiary public hospital between 2005 and 2014. Participants were adults (age > 18 years) who regularly attended an outpatient RA clinic. The criterion for inclusion was fulfilment of the 1987 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for RA. Patients with other systemic inflammatory conditions were excluded, as were participants from the original cohort whose follow-up duration was less than 2 years. The study protocol was approved by the institutional Research Ethics Committee. In compliance with the Declaration of Helsinki, all participants gave informed consent for the T2T strategy, and investigators signed a data use agreement.

Assessments

Patients with RA previously treated under the usual standard of care were started on a T2T strategy between March 2005 and February 2007 and followed through December 2014. Participants were evaluated by a rheumatologist every 3 months until remission or low disease activity was achieved and every 6 months thereafter. Patients who had been in remission for 2 years were followed annually. After any DMARD switch, participants were assessed monthly for 3 consecutive months. Demographic data were recorded at baseline. The following clinical characteristics were obtained at baseline and at each visit: 28-joint counts of swollen and tender joints (SJC28 and TJC28), assessment scores by visual analogue scales (Physician Global Assessment, Patient Global Assessment, and Pain Assessment Score), Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and C-reactive protein (CRP). DAS28 and CDAI scores were calculated during every visit and recorded in standardized research forms. Radiographic assessment (X-rays of hands and feet) was undertaken annually. Screening for hepatitis C, hepatitis B (antibody assay), and tuberculosis (Mantoux test and plain chest radiographs) was routinely performed before initiation of therapy. ANA and anti-dsDNA results were required prior to initiation of biologics.

Treatment strategy

Therapy followed a step-up strategy, according to national recommendations [14-15]. Treatment adjustment could be done at any visit if the patient had active disease. The first line of therapy comprised synthetic DMARDs, preferably methotrexate. Other synthetic DMARDs, such as leflunomide or sulfasalazine, could

be prescribed accordingly with patient comorbidities or preferences. Participants who failed to achieve a response after at least two schemes of synthetic DMARDs were started on a biologic DMARD in association with a synthetic DMARD. Anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents were the first choice of biologic therapy. Other drugs, such as abatacept or tocilizumab, could be prescribed at the physician's discretion. Rituximab was recommended as a first-line drug only to patients with contraindications to other biologic DMARDs and with positive rheumatoid factor (RF) and/or anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies. Adalimumab, etanercept, infliximab, and rituximab were available in the Brazilian national health system since 2006. Abatacept and tocilizumab became available in 2010, and certolizumab and golimumab, in 2012. Intra-articular or oral steroids were prescribed as required per clinical judgment.

Endpoints

The primary endpoint was change in DAS28 throughout the follow-up period. Secondary endpoints included disease activity changes as measured by CDAI, functional status as measured by HAQ-DI, proportion of participants who achieved remission and low disease activity as measured by DAS28 and CDAI, and mortality.

Statistical analysis

Demographic data were mainly reported as frequencies (%). Mean and standard deviation (S.D.) and median and interquartile range (IQR) were used as measures of central tendency as appropriate. To perform longitudinal data analysis, generalized estimating equations (GEE) and Kaplan–Meier curves were used. Categories of disease activity were compared using the Wilcoxon nonparametric test for paired data. Logistic regression analyses were performed to identify predictors for improvement of composite scores. In addition to gender and age, analyses were adjusted for baseline ESR, DAS28, and HAQ. A *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed in PASW Statistics, version 18.0.

Results

Twelve participants from the original cohort were excluded due to insufficient follow-up time (less than 2 years). Of the 229 participants included, 192 (83.8%) were women, with a mean (S.D.) age of 55 (11) years and mean disease duration of 10.6 (7.4) years. One hundred and ninety-two participants (86.0%) had positive RF and erosive disease. The mean follow-up time was 6.9 (2.1) years. Forty-two participants were lost to follow-up and 31 participants died; therefore, 156 completed the predetermined study period (68%). The reasons for discontinuation were switch to private treatment (n=14), participation in clinical trials (n=5), withdrawal from treatment (n=3), and unspecified (n=8). Twelve participants were untraceable. Demographic and baseline characteristics are listed in Table 1.

Significant improvements were seen in both composite scores during the follow-up period. There was a significant reduction in DAS28 (4.6 ± 0.1 vs. 3.1 ± 0.1 ; $p < 0.001$) and in CDAI (21.2 ± 1.0 vs. 7.9 ± 0.7 ; $p < 0.001$). Physical function also improved, as demonstrated by reductions in HAQ-DI (1.3 ± 0.05 vs 1.0 ± 0.1 ; $p < 0.001$). The reduction in DAS28, CDAI, and HAQ-DI was nonlinear (Figure 1). At year 2 of cohort follow-up, DAS28, CDAI, and HAQ-DI scores had decreased 0.8, 7.2, and 0.17, respectively; between years 3 and 5, a plateau followed. In the last 4 years of follow-up, DAS28, CDAI, and HAQ-DI scores decreased by 0.7, 4.7, and 0.15, respectively. This second fall in composite scores began when 15% of participants were on biologic DMARD (Figure 2). Disease duration, RF, and ESR were not predictors of improvement in disease activity.

The percentage of participants in remission increased significantly from 11% to 35% by DAS28 and from 6% to 19% by CDAI ($p < 0.001$). Likewise, the proportion of participants achieving low disease activity improved from 10% to 28% by DAS28 and from 22% to 52% by CDAI ($p = < 0.001$). At the end of follow-up, 62% of the cohort had achieved the target by DAS28 and 71% by CDAI (Figure 3); 30% of participants reached HAQ ≤ 0.5 and DAS ≤ 3.2 .

Methotrexate was the most prescribed DMARD throughout the study, with doses increasing over the follow-up period (11.5 ± 7.5 vs. 14 ± 8.9 ; $p = 0.003$). There was a significant increase in prescription of leflunomide, both as monotherapy and in combination with methotrexate (3.9% vs. 41.2%, $p < 0.001$), and reduction of sulfasalazine (13.5% vs. 1.3%; $p < 0.001$). The frequency of corticosteroid therapy did not change, although there was a significant dose reduction (4.9 ± 5.5 vs. 3.3 ± 4.6 ;

$p=0.006$). At baseline, no participant was taking biologic DMARDs, as these were only introduced in the Brazilian national health system in 2006. By 2014, nearly 30% of the cohort was on biologic therapy (table 2).

From 2005 to 2014, 31 participants (13.5%) died at a mean age of 68 years (Figure 4). On average, deaths occurred after 19.3 (6.7) years of RA diagnosis. The mortality rate was 24.2 per 1000 persons-year. Cardiovascular disease was the leading cause of death (45%), followed by infections (32%). Cause of death could not be determined in 5 participants (16%), and 2 others (6%) died of cancer (breast and lung).

Discussion

The main finding of this study is that the T2T strategy is effective when implemented as part of daily practice in patients with established RA. Our cohort was composed predominantly of patients with erosive and long-standing disease. This finding confirms the results of a short-term analysis that has been published previously [13]. In that study, however, participants were treated exclusively with synthetic DMARDs, with a target of remission or low disease activity. After 14 months of follow-up, there was a statistically significant decrease in DAS28, CDAI, and HAQ-DI. In the present study, these patients were observed for 9 years, during the shift to the era of biologics in Brazil.

Few studies have investigated implementation of the T2T strategy in established disease. In 2005, the British Rheumatoid Outcome Study Group (BROSG) randomized 466 patients with RA of more than 5 years' duration to aggressive or symptomatic care. The main outcome measure of this trial was HAQ score. After 3 years, significant deterioration of physical function was observed in both arms [9]. In a study by Fransen et al., outpatient centers were randomized to systematic monitoring using the DAS28 (205 patients) or usual care (179 patients). At 24 weeks, the number of patients achieving low disease activity in the DAS group increased to 31%, versus 16% in the usual care group [8]. Another trial was conducted in patients initiating treatment with adalimumab as part of usual care. Participating physicians were randomized to routine care, achieving a DAS28 <2.6 , or achieving a swollen joint count (SJC) of zero. There was no difference between groups, but low disease

activity occurred earlier in targeted care, at 18 months [11]. The authors could not exclude that patients randomized to routine care could have been treated with a T2T approach. Another study showed that T2T is associated with significantly improved function for patients with a disease duration of up to 15 years [12]. More recently, Santos-Moreno et al. studied the effect of methotrexate as part of a T2T strategy in 307 patients with moderate and high disease activity in a retrospective cohort with a 6-month follow-up. A reduction in severity of disease activity was observed in 80% of patients, with more than 50% entering remission by DAS28 [10].

Our cohort demonstrated improvement both clinically and functionally at long-term follow-up. We noticed more pronounced reductions in composite scores in the first 2 years and last 4 years of the study. The first drop in scores was probably related to introduction of the T2T strategy with synthetic DMARDs. However, after the second year, composite scores ceased to fall, which may suggest that the T2T strategy has a limit when implemented with synthetic DMARDs alone in patients with unfavorable prognostic factors and long-standing disease. Beyond that, the beginning of this study coincided with the period when biologic DMARDs first became available in the Brazilian national health system. Consequently, we believe the second drop in scores might be a consequence of these new therapeutic options. Indirectly, the switch to biologic DMARDs led to more frequent visits, which may have improved treatment adherence.

Although this has not been formally evaluated, we noticed a reluctance towards escalation of therapy by physicians and patients alike due to fear of infections and other adverse reactions, as in other studies. As most patients were elderly, comorbidities and advanced age were important barriers to implementation of the T2T strategy. Additionally, since most had joint deformities, the joint count may have been overestimated and patient assessment on visual scales may have been influenced by noninflammatory pain. In our view, these factors may have prevented additional clinical improvement in this cohort.

A meta-analysis of data from the last 50 years showed an incident mortality rate (IMR) of 2.0/100 person-years for studies starting after 1985 [16]. The mortality rate in this cohort was slightly higher (2.42/100 person-years). Considering advanced age, multiple comorbidities, and long-standing RA, a higher rate of death was expected among these patients. Bacterial infections were an important cause of

deaths in this cohort, and were probably associated with the above-mentioned factors.

Although a considerable proportion of participants (32%) were lost to follow-up, other long-term studies in RA reported similar rates of discontinuation [17-19]. When contacted, most patients who left the study were found to be under private treatment or participating in clinical trials, although some patients were untraceable.

Conclusion

Our study confirms the long-term effectiveness in daily practice of a T2T strategy aiming for remission or low disease activity in patients with established rheumatoid arthritis (RA). In this cohort, access to biologic DMARDs might have contributed to achievement of disease activity control in a substantial proportion of patients. Real-world studies in different clinical settings, countries, and socioeconomic backgrounds continue to demonstrate the potential benefits of the T2T approach to RA management.

Disclosure statement: The authors have declared no conflicts of interest.

Funding: No specific funding was received from any funding bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this article.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with established RA at baseline (N = 229)

Characteristics	N = 229
Gender, female (%)	192 (83.8)
Age, years ^a	55±11
IgM-RF positive (%)	197 (86.0)
Erosive disease (%)	197 (86.0)
Extra-articular manifestations* (%)	84 (36.6)
Disease duration, years ^a	10.6 ± 7.4
DAS28 ^a	4.5 ± 1.5
CDAI ^a	21.3 ± 15.3
HAQ-DI score ^a	1.4 ± 0.8
Erythrocyte sedimentation rate ^a	30 ± 24
Swollen joint count ^a	8 ± 7.5
Tender joint count ^a	5.2 ± 5
Physician's assessment of disease activity ^a	36.9 ± 28.7
Participant's assessment of disease activity ^a	44.2 ± 28.8
Participant's assessment of pain ^a	53.6 ± 29.7

^a Presented as mean (S.D.).

* Scleritis, pneumonitis, pleural effusion, rheumatoid nodules.

RF: rheumatoid factor; HAQ: health assessment questionnaire; DAS28: disease activity score; CDAI, clinical disease activity index.

Table 2. Treatment characteristics of patients with RA at baseline and at last visit after treat-to-target strategy

Treatment characteristics	Baseline (N = 229)	Final (N = 149)	<i>p</i>
Methotrexate, n (%)	173 (75.5)	114 (76.5)	0.659
Methotrexate dose (mg)	11.5±7.5	14±8.9	0.003
Sulfasalazine, n (%)	31 (13.5)	2 (1.3)	<0.001
Antimalarials, n (%)	25 (10.9)	10 (6.7)	0.108
Leflunomide, n (%)	9 (3.9)	61 (41.2)	<0.001
Triple therapy, n (%)	5 (2.1)	1 (0.06)	0.219
Combination therapy ^a , n (%)	7 (3.1)	39 (26.2)	<0.001
Biologic therapy, n (%)	0 (0)	43 (28.9)	<0.001
Corticosteroid therapy, n (%)	130 (56.8)	67 (45)	0.126
Corticosteroid dose (mg)	4.9±5.5	3.3±4.6	0.006

**p*<0.05

^a Methotrexate and leflunomide.

n: number; N: number of available records.

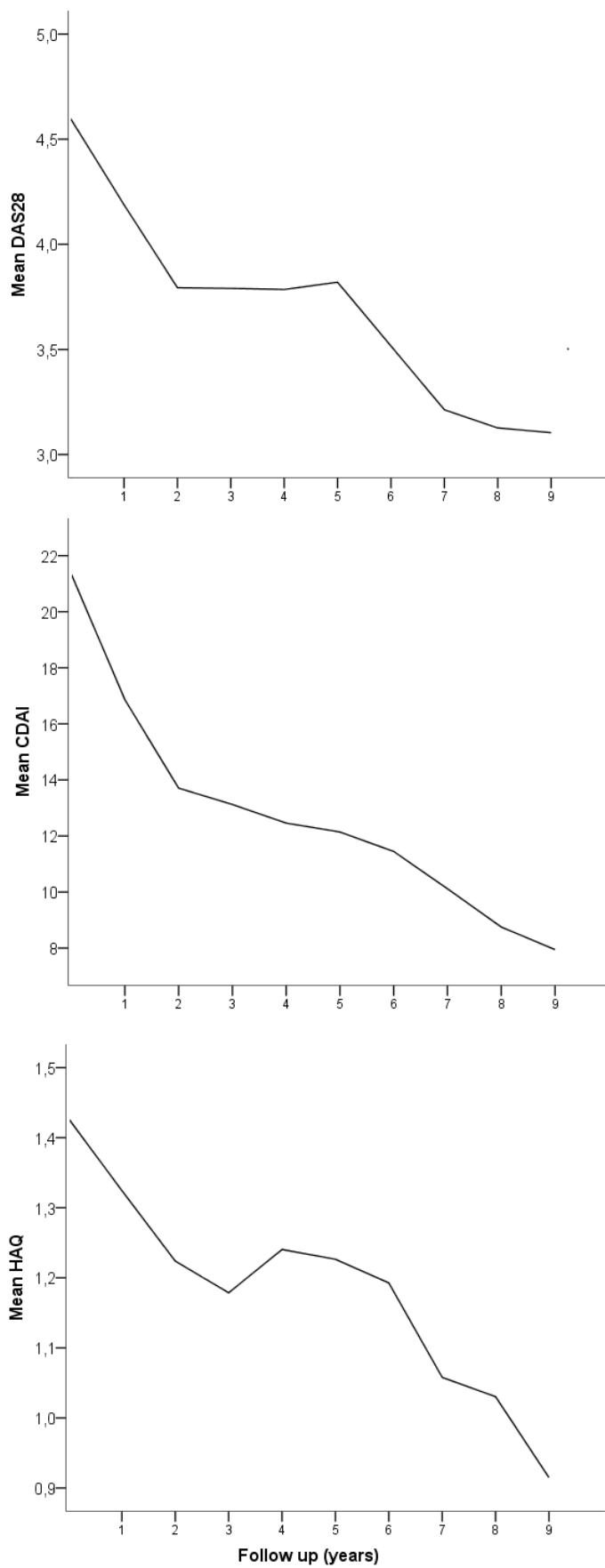
Figure 1. DAS28, CDAI, and HAQ-DI curves, 9-year follow-up

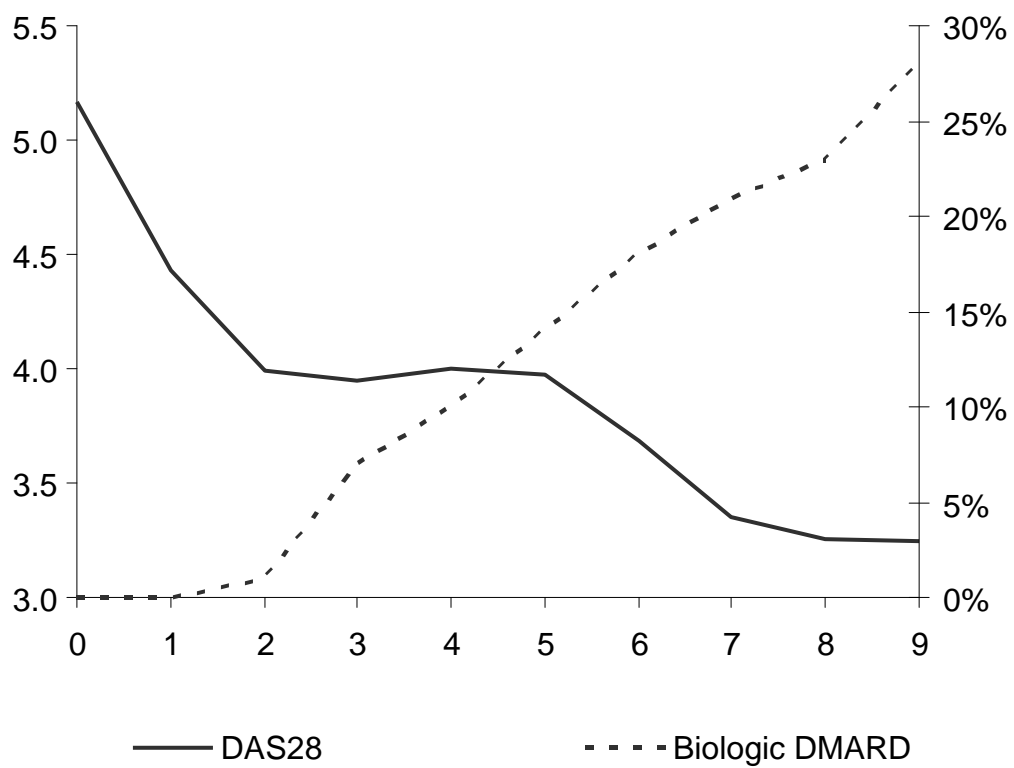
Figure 2. Mean DAS28 and frequency of biologic use

Figure 3. Distribution of disease activity categories at baseline (n=299) and at the end of the study (n=156) according to CDAI and DAS28

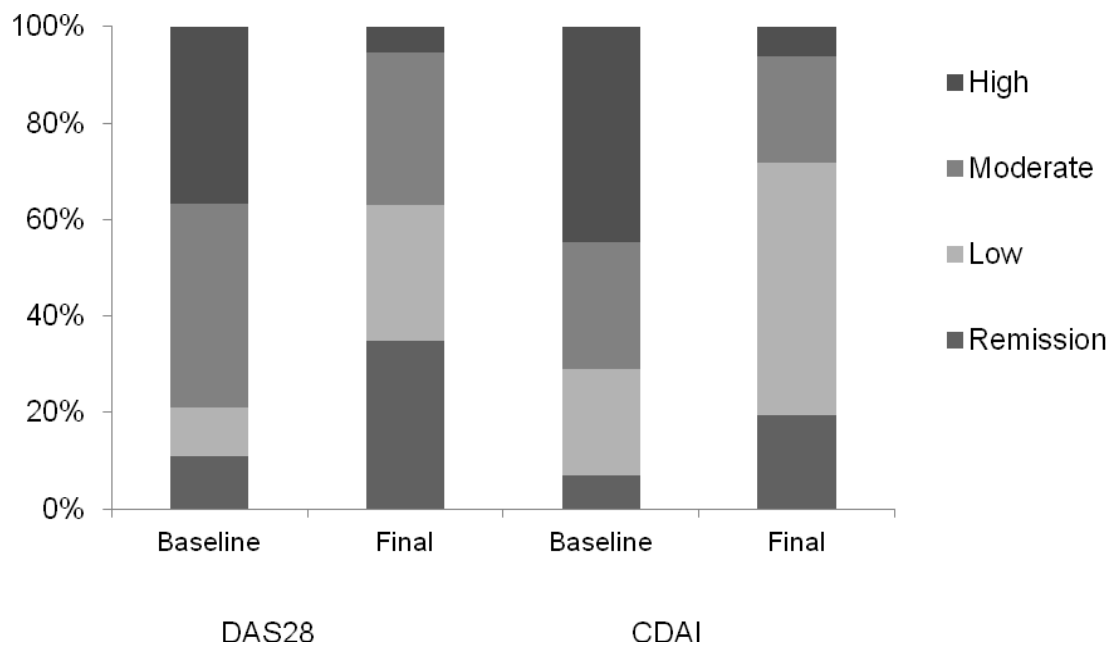
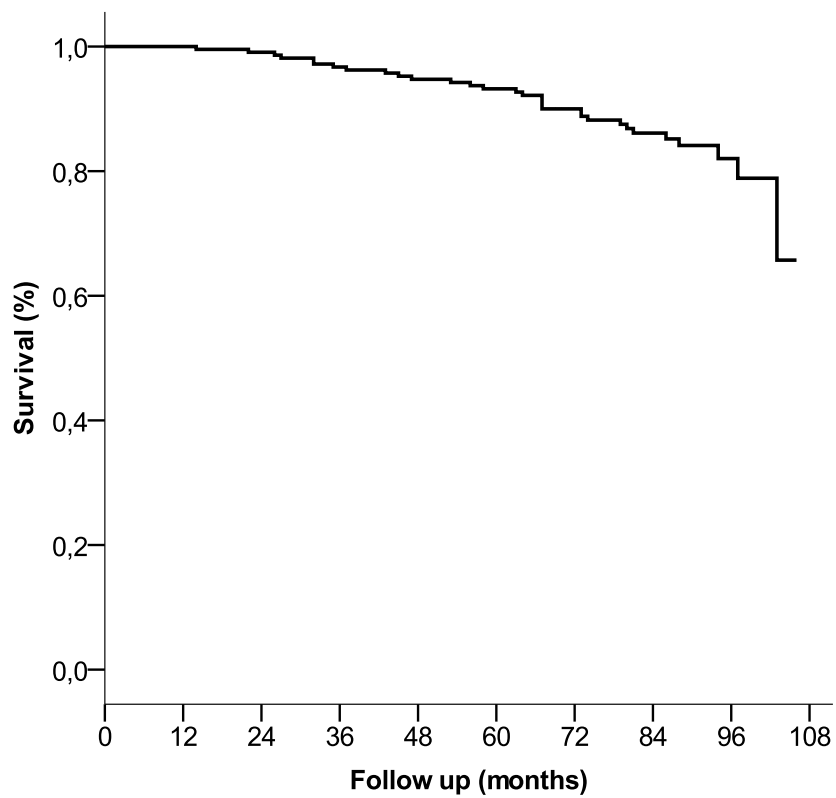


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve, 9-year follow-up



References

1. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, Eberhardt K. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(7):611–6.
2. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2852–63.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): A single-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:263–9.
4. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Gossec L, et al. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):611–5.
5. van Eijk IC, Nielen MMJ, van der Horst-Bruinsma I, Tjhuis GJ, Boers M, Dijkmans B a C, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: The STREAM randomized trial. *Rheumatology.* 2012;5:686–94.
6. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen MJ, Heurkens a HM, Schenk Y, ter Borg EJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. *Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial).* *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1443–9.
7. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM a, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:350.
8. Fransen J, Moens HB, Speyer I, van Riel PLCM. Effectiveness of systematic monitoring of rheumatoid arthritis disease activity in daily practice: a multicentre, cluster randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1294–8.
9. Symmons D, Tricker K, Roberts C, Davies L, Dawes P, Scott DL. Aggressive versus symptomatic therapy in established rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess (Rockv).* 2005;9(34).

10. Santos-Moreno PI, de la Hoz-Valle J, Villarreal L, Palomino A, Sánchez G, Castro C. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone and in combination with other conventional DMARDs using the T2T strategy. A cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;34:215–20.
11. Pope JE, Haraoui B, Rampakakis E, Psaradellis E, Thorne C, Sampalis JS. Treating to a Target in Established Active Rheumatoid Arthritis Patients Receiving a Tumor Necrosis Factor Inhibitor: Results From a Real-World Cluster-Randomized Adalimumab Trial. *Arthritis Care Res.* 2013;65(9):1401–9.
12. Gullick NJ, Oakley SP, Zain A, Gibson T, Jones T, Mistlin A, et al. Goal-directed therapy for RA in routine practice is associated with improved function in patients with disease duration up to 15 years. *Rheumatology.* 2012;51(4):759–61.
13. Brenol CV, da Chakr RMS, Andrade NPB, Toni M, Laurindo IMM. Daily practice feasibility and effectiveness of treating long-standing rheumatoid arthritis to target with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2015;34(10):1781-5
14. Bértolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F. Atualização do Consenso Brasileiro no Diagnóstico e Tratamento da Artrite Reumatóide Update on the Brazilian Consensus for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(3):151–9.
15. Mota LMH Da, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152–74.
16. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine.* 2013;80:29–33.
17. Markusse IM, Dirven L, Han KH, Runday HK, Kerstens PJSM, Lems WF, et al. Continued Participation in a Ten-Year Tight Control Treat-to-Target Study in Rheumatoid Arthritis: Why Keep Patients Doing their Best? *Arthritis Care Res.* 2015 May 7;67(6):739–45
18. van Tuyl LHD, Boers M, Lems WF, Landewe RB, Han H, van der Linden S, et al. Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(5):807–12.
19. MS JM, A G-M, Rivera. Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid. A 9-year prospective follow-up. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(4):195–8.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que existe benefício da estratégia de tratamento baseado em metas em pacientes com AR de longa data. Houve um significativo aumento na proporção de pacientes em remissão ou em baixa atividade de doença após a introdução dessa estratégia. Este foi o primeiro estudo a avaliar o tratamento baseado em metas em longo prazo nos pacientes com doença estabelecida. Considerando o tempo de evolução da AR, é evidente que um maior período de observação torna os resultados mais fidedignos à vida real. Além disso, o início deste estudo coincidiu com o período de introdução das DMCD biológicas. Pôde-se observar a mudança de paradigma no tratamento da AR, bem como a grande contribuição dessas medicações, principalmente para paciente com doença severa.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

As evidências atuais suportam a superioridade do tratamento baseado em metas sobre o acompanhamento de rotina nos paciente com AR. Entretanto ainda é necessário avaliar quais os fatores associados a esta discrepância: frequência das visitas, rápido ajuste do tratamento, ponto de corte para escalonamento do tratamento, persistência de um alvo terapêutico ou outro fator? A implementação dos elementos mais relevantes poderia resultar em melhores resultados na prática diária.

Além disso, acreditamos que os exames de imagem, em especial a ultrassonografia e a ressonância magnética, serão cada vez mais utilizados para avaliação de atividade de doença e para controle do dano estrutural. O emprego destes recursos tem complementado o exame físico, fornecendo informações adicionais, especialmente em pacientes com deformidades ou com aumento da sensibilidade.

Finalmente, é notório que os pacientes com AR apresentam maior risco cardiovascular do que a população geral. Entretanto estas informações são provenientes de estudos observacionais. O impacto do tratamento baseado em metas no risco cardiovascular deve ser mais bem avaliado através de estudos prospectivos e controlados.

10. ANEXOS

Anexo 1: Critérios do Colégio Americano de Reumatologia 1987 para classificação da artrite reumatoide

Rigidez matinal: Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima

Artrite de três ou mais áreas articulares: Ao menos 3 áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximais, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsfalangeanas)

Artrite em articulações das mãos: Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas ou interfalangeanas proximais

Artrite simétrica: Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo

Nódulos reumatoides: Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares

Fator reumatoide positivo: Presença de quantidades anormais de fator reumatoide

Alterações radiográficas: Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

Para a classificação como artrite reumatoide, o paciente deve satisfazer a pelo menos 4 dos 7 critérios. Os critérios 1 até o 4 devem estar presentes por, no mínimo, 6 semanas.

Modificado a partir de Arnett *et al* (24).

Anexo 2: Critério classificatórios para AR 2010 ACR/EULAR

População alvo	
Paciente com pelo menos uma articulação com sinovite clínica definida (edema). Sinovite que não seja mais bem explicada por outra doença.	
Envolvimento articular	
1 grande articulação	0
2-10 grandes articulações	1
1-3 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	2
4-10 pequenas articulações (com ou sem envolvimento de grandes articulações)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
Sorologia	
FR negativo e AACP negativo	0
FR positivo em título baixo ou AACP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou AACP positivo em título alto	3
Provas de fase aguda	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

Pontuação maior ou igual a 6 é necessária para classificação definitiva de um paciente como AR. O domínio acometimento articular refere-se a qualquer articulação dolorosa ou inchada (excluindo interfalangeanas distais do pé ou mão, primeira metatarsofalangeana e primeira carpometacarpéna). Evidência adicional obtida por exames de imagem pode ser utilizada para confirmação dos achados clínicos. Consideram-se, para fins de classificação, como pequenas articulações as metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, metatarsofalangeanas (segunda a quinta), primeira interfalangeana e punhos, e como grandes articulações ombros, cotovelos, quadril, joelhos, tornozelos. Articulações adicionais (temporomandibular, esternoclavicular, acromioclavicular, entre outras) podem ser contadas, na avaliação de "mais de 10 articulações", desde que uma pequena articulação (ao menos) esteja acometida. No domínio sorologia, considera-se o resultado de fator reumatoide ou de anticorpos anti-peptídeos/proteínas citrulinadas negativo se o valor encontrado for igual ou menor ao limite superior da normalidade para o respectivo laboratório; positivo baixo se o resultado encontrado for maior que o limite superior da normalidade, mas menor ou igual a 3 vezes o limite superior da normalidade; e positivo alto quando o valor encontrado for superior a 3 vezes o limite superior da normalidade. O domínio duração dos sintomas se refere ao relato do próprio paciente quanto à duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação. Já as provas de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) são consideradas normais ou anormais de acordo com o valor de referência do laboratório utilizado. Adaptado de Mota et al (26).

Anexo 3: Cálculo e valor total dos índices compostos de atividade de doença

Elementos	SDAI	CDAI	DAS28
Contagem de articulações edemaciadas	(0-28) Soma simples	(0-28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Contagem de articulações dolorosas	(0-28) Soma simples	(0-28) Soma simples	Raiz quadrada da soma simples
Reagentes de fase aguda	PCR	--	PCR ou VHS transformação logarítmica
Avaliação global de saúde	--	--	0 – 100mm
Avaliação de atividade de doença (paciente)	0 – 10cm	0 – 10cm	--
Avaliação de atividade de doença (avaliador)	0 – 10cm	0 – 10cm	--
Índice total (variação do índice)	Soma simples (0,1 – 86)	Soma simples (0 – 76)	Requer inserir o número na calculadora (0,49 – 9,07)

SDAI: Índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença; DAS28: índice de atividade de doença (28 articulações); PCR: proteína C reativa; VHS: velocidade de hemossedimentação. Assumindo uma variação entre 2 -100 mm/h para a VHS e entre 0,1-10 mg/dL para a PCR. Adaptado de Mota et al (26).

Anexo 4: Versão brasileira do questionário de capacidade física (HAQ-DI)

QUADRO 1

	Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
1. Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos, abotoar as suas roupas?	0	1	2	3
2. Lavar a sua cabeça e os seus cabelos?	0	1	2	3
3. Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
4. Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
5. Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
6. Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
7. Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
8. Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
9. Subir cinco degraus?	0	1	2	3
10. Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	0	1	2	3
11. Tomar um banho de chuveiro?	0	1	2	3
12. Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
13. Levantar os braços e pegar um objeto de 2,5kg que está posicionado um pouco acima da sua cabeça?	0	1	2	3
14. Curva-se para pegar suas roupas do chão?	0	1	2	3
15. Segurar-se em pé no ônibus ou no metro?	0	1	2	3
16. Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
17. Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
18. Fazer compras na redondeza onde mora?	0	1	2	3
19. Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
20. Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer ou rodo para puxar água?	0	1	2	3

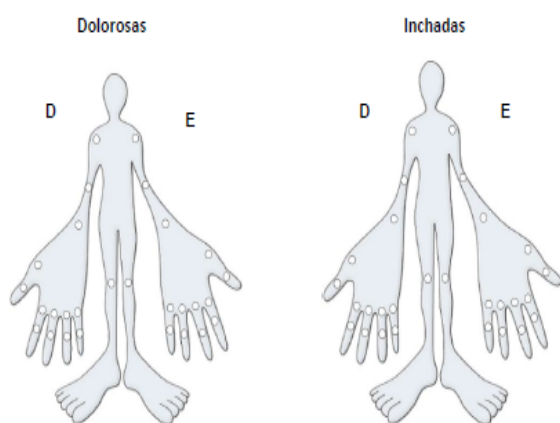
QUADRO 2

Componente 1 (vestir-se)	Perguntas 1 e 2	Maior escore =
Componente 2 (levantar-se)	Perguntas 3 e 4	Maior escore =
Componente 3 (alimentar-se)	Perguntas 5,6 e 7	Maior escore =
Componente 4 (caminhar)	Perguntas 8 e 9	Maior escore =
Componente 5 (higiene pessoal)	Perguntas 10, 11 e 12	Maior escore =
Componente 6 (alcançar objetos)	Perguntas 13 e 14	Maior escore =
Componente 7 (apreender objetos)	Perguntas 15, 15 e 17	Maior escore =
Componente 8 (outras atividades)	Perguntas 18, 19 e 20	Maior escore =

O HAQ-DI é calculado a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.

Anexo 5: Formulário de avaliação de atividade de doença

AVALIAÇÃO ARTICULAR
FOLHA DE AVALIAÇÃO ARTICULAR

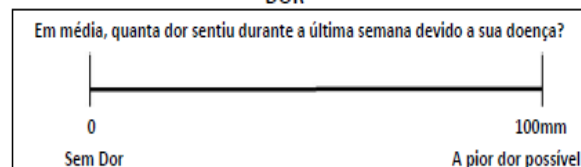


Dolorosas (0-28)	<input type="text"/>
Inchadas (0-28)	<input type="text"/>
Eritrossedimentação	<input type="text"/>
VAS atividade da doença segundo o paciente (0-100mm)	<input type="text"/>
DAS28	<input type="text"/>

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

AVALIAÇÃO DO PACIENTE

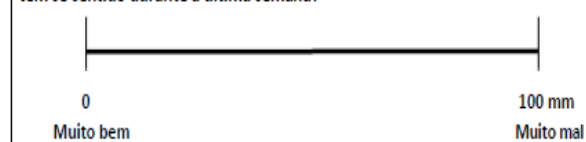
DOR



Avaliação global do paciente em relação à atividade da doença

VAS

Considerando todas as formas como a artrite o afeta, em média, como tem se sentido durante a última semana?



AVALIAÇÃO DO MÉDICO

Avaliação global do médico em relação a atividade da doença
 Como avalia a atividade da Artrite de seu paciente?

