Gustavo Fogolin Rosal

Qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com artrite reumatóide tratados com biológicos: *overview* de revisões sistemáticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Medicina Preventiva

Orientador: Profº Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre

São Paulo
2017

Gustavo Fogolin Rosal

Qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com artrite reumatóide tratados com biológicos: *overview* de revisões sistemáticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de: Medicina Preventiva

Orientador: Profº Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rosal, Gustavo Fogolin

Qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com artrite reumatóide tratados com biológicos : *overview* de revisões sistemáticas / Gustavo Fogolin Rosal. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Moacyr Roberto Cucê Nobre.

Descritores: 1.Artrite reumatóide 2.Terapia biológica 3.Biológicos 4.Antirreumáticos 5.Capacidade funcional 6.Qualidade de vida 7.Inquéritos e questionários 8.HAQ 9.SF-36 10.*Overview*

USP/FM/DBD-108/17

Sumário

Lista de siglas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO:	1
1.1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA	1
1.2. QUALIDADE DE VIDA E CAPACIDADE FUNCIONAL	2
1.3. DESCRIÇÃO DAS INTERVENÇÕES	4
1.4. PORQUE REALIZAR ESTA OVERVIEW	6
2. OBJETIVOS:	9
2.1. GERAL:	9
2.2. ESPECÍFICO:	9
3. MÉTODOS:	10
3.1. CRITÉRIOS PARA A INCLUSÃO DOS ESTUDOS	10
3.2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA A IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS	10
3.3. COLETA E ANÁLISE DOS DADOS:	12
3.3.1. Seleção dos estudos:	12
3.3.2. Avaliação da qualidade metodológica:	13
3.3.3. Extração e gerenciamento dos dados:	14
3.3.4. Síntese dos dados:	15
4. RESULTADOS:	15
4.1. DESCRIÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS OU META-ANÁLISES INCLUÍDAS...	16
4.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	19
4.2.1 Qualidade dos estudos	19
4.3 EFEITOS DAS INTERVENÇÕES	20
4.3.1 Desfecho relacionado a capacidade funcional (HAQ):	21
4.3.2 Desfecho relacionado a qualidade de vida na pontuação do componente físico do SF-36.	28
4.3.3 Desfecho relacionado a qualidade de vida na pontuação do componente mental do SF-36.	31
5. DISCUSSÃO	34

5.1 RESUMO DOS PRINCIPAIS RESULTADOS.....	35
5.2 APLICABILIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA	36
5.3 VIESES POTENCIAIS NO PROCESSO DA OVERVIEW.....	37
5.4 ACORDOS E DESACORDOS COM OUTROS ESTUDOS.....	37
6. CONCLUSÕES DOS AUTORES.....	38
6.1 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA E CIENTÍFICA	38
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	39
Apêndice	

Lista de siglas:

ABA: abatacepte

ACR: *American College of Rheumatology*

ADA: adalimumabe

AINES: anti-inflamatórios não esteroidais

AMSTAR: *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

anti-TNF α : anti-fator de necrose tumoral α

anti-TNF RI = resposta inadequada ao anti-TNF

AR: artrite reumatóide

CIF: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde

CTZ: certolizumabe pegol

DARMD RI: resposta inadequada às DARMD

DM: diferença entre grupos da média pré e pós tratamento

DARMDq: drogas anti-reumáticas modificadoras da doença de síntese química

cDARMDq: combinação entre drogas anti-reumáticas modificadoras da doença de síntese química

ECR: ensaios clínicos randomizados

ETA: etanercepte

EULAR: *European League Against Rheumatism*

GLM: golimumabe

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HAQ: *Stanford Health Assessment Questionnaire*

IFX: infliximabe

MTX: metotrexato

OMS: Organização Mundial da Saúde

PRISMA-P: *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols*

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

RR: razões de risco / risco relativo

RTX: rituximabe

SF-36: Short-Form 36

SF-36 PCF: pontuação do componente físico no SF-36

SF-36 PCM: pontuação do componente mental no SF-36

TCZ: tocilizumabe

TFC: tofacitinibe

RESUMO

Rosal GF. Qualidade de vida e capacidade funcional de pacientes com artrite reumatóide tratados com biológicos: *overview* de revisões sistemáticas [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) foram realizados nos últimos anos sobre a eficácia dos agentes biológicos no tratamento da artrite reumatóide (AR). Porém, as revisões sistemáticas sobre o tema ainda geram dúvidas sobre a real eficácia relacionada à capacidade funcional e qualidade de vida. **MÉTODOS:** O presente estudo sintetizou as evidências geradas pelas revisões sistemáticas que compararam o tratamento realizado com a utilização dos agentes biológicos e o tratamento convencional com a utilização das drogas anti-reumáticas modificadoras da doença de síntese química (DARMDq), considerando a capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com AR, além de avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas recuperadas. Utilizamos as bases de dados *PubMed* (*Medline*), *EMBASE* e *Cochrane* para realizar o levantamento de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ECR. Dois pesquisadores de maneira independente realizaram a seleção das revisões sistemáticas, avaliaram a qualidade metodológica utilizando a ferramenta AMSTAR e classificaram a qualidade das evidências pelo GRADE. **RESULTADOS:** Esta *overview* incluiu 10 revisões sistemáticas e meta-análises de ECR que avaliaram a capacidade funcional mensurada pelo HAQ e a qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF e PCM) em pacientes com AR que utilizaram a terapia com os agentes biológicos comparada a terapia convencional com a utilização das DARMDq. A maioria das revisões sistemáticas apresentaram alta qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR e a qualidade da evidência variou entre baixa a alta qualidade pelo GRADE. A melhora da capacidade funcional e qualidade de vida observada no período inicial do tratamento (24 semanas) com a terapia biológica, foi de pequena relevância clínica. Esta diferença entre os tratamentos não foi observada no longo prazo (52 semanas), principalmente com os agentes biológicos na forma de monoterapia. **CONCLUSÃO:** Evidências que variam entre baixa a alta qualidade mostraram que os agentes biológicos apresentaram

melhora de baixa relevância clínica na capacidade funcional e qualidade de vida no período inicial do tratamento em comparação à terapia convencional com as DARMDe. Entretanto, não há diferenças entre a utilização da terapia biológica e da terapia convencional a longo prazo.

Descritores: artrite reumatóide; terapia biológica; biológicos; antirreumáticos; capacidade funcional; qualidade de vida; inquéritos e questionários; HAQ; SF-36; overview

ABSTRACT

Rosal GF. Quality of life and functional capacity of rheumatoid arthritis patients treated with biologics: overview of systematic reviews [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

INTRODUCTION: Several randomized clinical trials (RCTs) have been conducted in recent years on the efficacy of biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). However, systematic reviews on this topic still raise doubts about the real efficacy related to functional capacity and quality of life.

METHODS: This study synthesized the evidence generated by systematic reviews comparing the treatment with biological agents and the conventional treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), considering the functional capacity and quality of life of patients with RA, also evaluating the methodological quality of the systematic reviews retrieved. PubMed (Medline), EMBASE and Cochrane databases were searched for systematic reviews with or without RCT meta-analyzes. Two researchers independently carried out the selection of systematic reviews, assessed the methodological quality using the

AMSTAR tool and classified the quality of the evidence by GRADE. **RESULTS:** This overview included 10 systematic reviews and meta-analyzes of RCTs that assessed functional capacity measured by HAQ and quality of life measured by SF-36 (PCS and MCS) in RA patients who used therapy with biological agents compared to conventional therapy with DMARDq. Most of the systematic reviews presented high methodological quality evaluated by the AMSTAR tool and the quality of the evidence ranged from low to high quality by GRADE. The improvement in functional capacity and quality of life observed in the initial period of treatment (24 weeks) with biological therapy presented low clinical relevance. This difference between the treatments was not observed in the long term (52 weeks), mainly with the biological agents in the form of monotherapy.

CONCLUSION: Evidence that varied between low to high quality demonstrated that biological agents presented improvement with low clinical relevance of the functional capacity and quality of life during the initial period of treatment compared to conventional therapy with DMARDq. However, there are no differences in the long term between the use of biological therapy and conventional therapy.

Descriptors: rheumatoid arthritis; biological therapy; biologic; disease-modifying antirheumatic drugs; functional capacity; quality of life; surveys and questionnaires; HAQ; SF-36; overview

1. Introdução:

1.1. Descrição da doença

A artrite reumatóide (AR) é considerada uma doença inflamatória sistêmica, auto-imune, de etiologia desconhecida e manifesta-se nos pacientes como poliartrite periférica. Uma cascata inflamatória é desencadeada por diversas células do sistema imunológico e presença de citocinas, que promovem a inflamação da membrana sinovial articular evoluindo para a destruição da cartilagem e do osso subcondral.(1,2)

Através de um quadro inflamatório crônico caracterizado por edemas articulares e fortes dores, a doença promove a incapacidade progressiva para a realização de diversas atividades diárias e consequentemente a diminuição da qualidade de vida dos pacientes. A auto-imunidade e a atividade inflamatória articular crônica que a doença apresenta, podem tornar a AR uma doença degenerativa progressiva e sem cura definitiva.(1,2)

A AR é considerada uma doença multifatorial, resultado da interação entre fatores genéticos e ambientais, porém, o curso da doença também é afetado pelo estilo de vida dos pacientes.(3–5)

Diversos estudos epidemiológicos foram realizados ao longo do tempo, encontrando desafios referente a estimativas sobre a prevalência da AR. Cerca de 0,5 – 2% da população adulta nos países desenvolvidos é acometida pela AR e o início da doença é entre os 40 e 70 anos de idade, com o acometimento maior em pacientes do sexo feminino. A AR gera impacto significativo ao paciente, por apresentar incapacidade a longo prazo e impacto econômico negativo.(6–8)

Devido ao caráter multifatorial da doença e complexidade diagnóstica, o *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) desenvolveram critérios de classificação da AR, com o intuito de padronizar a caracterização dos pacientes.(6,9–11)

Apesar da patogênese da AR apresentar ligação importante à fatores genéticos e ambientais, existe a necessidade da identificação de vias imunológicas que caracterizam as fases iniciais da doença, ou a formação de subgrupos específicos de pacientes com predições clínicas, facilitando o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas e estratégias terapêuticas adequadas.(5)

1.2. Qualidade de vida e capacidade funcional

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o impacto de uma doença na vida de um indivíduo pode ser descrita em três níveis: deficiência, incapacidade e desvantagem. A deficiência é descrita por qualquer alteração estrutural ou funcional ligada ao aspecto psicológico ou anatômico do ser humano, a incapacidade pode ser definida como qualquer restrição ou ausência da capacidade de realizar qualquer atividade de maneira considerada normal para os indivíduos e a desvantagem expressa os dois níveis anteriores limitando ou impedindo o indivíduo de desempenhar um papel socioeconômico e cultural considerado normal.(12)

A OMS descreve a saúde, bem como os estados relacionados à saúde dos indivíduos em uma linguagem estruturada e padronizada, denominada Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF). Através de uma abordagem que contempla as estruturas e funções corporais, a capacidade de desempenho ou participação em atividades sociais e fatores ambientais envolvidos, torna-se uma ferramenta muito ampla quando comparada a uma ideia simplificada de saúde e incapacidade.(12–14)

A qualidade de vida do indivíduo em sua essência, inclui fatores físicos, estado psicológico, níveis de capacidade para o desempenho de qualquer atividade, relações sociais e fatores ambientais. Entretanto, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) abrange tanto a percepção do paciente em relação aos conceitos descritos anteriormente, afetados pelo seu estado de saúde atual ou condição de tratamento quanto à sua preferência ou satisfação dependendo de fatores estritamente pessoais.(15,16)

Os pacientes com AR apresentam déficits significativos na QVRS, principalmente na função física e estado emocional, podendo ter uma relação íntima entre estes aspectos e que geralmente são avaliados por questionários preenchidos pelos próprios pacientes. Entretanto, vantagens e desvantagens são percebidas na utilização destes questionários, onde a principal vantagem é a comparação entre pacientes com determinadas doenças e indivíduos saudáveis. Como desvantagens, estes questionários podem não apresentar uma abordagem específica para uma determinada doença ou não ser sensível o suficiente para mudanças ocorridas ao longo de um tratamento.(17)

Os questionários além de apresentar viabilidade, confiabilidade e validade, devem ser capazes de captar a responsividade às mudanças promovidas pelo tratamento em que os pacientes são submetidos.(18)

Existem diversos questionários descritos na literatura que se enquadram nestes quesitos descritos anteriormente para avaliar a QVRS que geralmente se dividem em duas categorias: medidas genéricas ou específicas do estado de saúde dos pacientes. Os questionários genéricos independente da doença, são utilizados para obter as informações necessárias sobre os pacientes e permitem a mensuração de diferentes fatores relacionados a diferentes doenças. Os questionários específicos por sua vez, foram desenvolvidos para pacientes que apresentam doenças específicas, como exemplo, a AR ou artrites em geral.(16,19,20)

Estudos que avaliam a qualidade de vida e a capacidade funcional em pacientes com AR, utilizam medidas de instrumentos genéricos e específicos como as escalas de dor, o Short-Form 36 (SF-36) e o *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ).(18–26)

1.3. Descrição das intervenções

A redução da atividade da doença ou remissão, o alívio das dores, a melhora ou não progressão da incapacidade funcional apresentada, com consequente melhora da qualidade de vida dos pacientes, são os principais objetivos do tratamento de pacientes com AR.(27,28)

Dentre as opções de tratamento para a doença estão os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticóides, as drogas anti-reumáticas modificadoras da doença de síntese química (DARMDq), como o metotrexato, sulfassalazina, hidroxicloroquina, leflunomide e diversas medidas não farmacológicas, como dietas, exercícios físicos, recursos fisioterapêuticos e abordagens psicológicas para aumentar o sucesso terapêutico.(28,29)

A utilização de drogas opióides ou AINEs no tratamento da artrite reumatóide trazem resultados terapêuticos insatisfatórios, por não atuarem sobre o caráter auto-imune da doença. No entanto as tradicionais DARMDq apresentam-se como a base do tratamento da AR e o metotrexato (MTX) é a droga principal no início rápido e benefícios em curto prazo no tratamento da artrite reumatóide.(28,30,31)

Nas últimas décadas, muitas opções de tratamento evoluíram significativamente a partir do início da utilização das terapias com os denominados agentes biológicos e diversos destes agentes desenvolvidos nos últimos anos proporcionaram um avanço nas alternativas de tratamento da doença. A utilização dos agentes biológicos atualmente é considerada uma

alternativa de tratamento para pacientes com artrite reumatóide que falharam ou obtiveram respostas insatisfatórias com os tratamentos convencionais anteriores.(23,27,32–34)

Entretanto, mesmo com as recomendações da utilização do metotrexato como primeira escolha no tratamento da AR pelas diretrizes nacionais e internacionais, uma importante parcela destes pacientes não atingem ou não mantêm os resultados esperados. Pesquisadores atentam para o alto-custo do tratamento com os agentes biológicos e relatam a possibilidade de haver a combinação entre as drogas anti-reumáticas de síntese química, a chamada terapia tríplice com DARMDq (metotrexato, hidroxicloroquina e sulfassalazina), como substituição de tratamento para aqueles pacientes com resultados insatisfatórios com o metotrexato.(35,36)

Grande parte dos estudos realizados nos últimos anos, sugerem que os tratamentos medicamentosos realizados através da utilização dos agentes biológicos, parecem promover a redução da atividade da doença com consequente melhora da capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com artrite reumatóide, comparado aos tratamentos convencionais com as DARMDq.(37–39)

Os medicamentos biológicos incluem o infliximabe (IFX), etanercepte (ETA), adalimumabe (ADA), tocilizumabe (TCZ), abatacepte (ABA), rituximabe (RTX), certolizumabe pegol (CTZ), golimumabe (GLM) e mais recentemente foi aprovada uma nova DMARD não biológica, o tofacitinibe (TFC), sendo que todos estes medicamentos, diferem principalmente no mecanismo de ação, na posologia (esquema de administração), na forma de aplicação (tabela 1) e custo. (33,37,40–45)

Os medicamentos biológicos descritos anteriormente estão aprovados para o tratamento da AR pelas principais agências mundiais de vigilância sanitária, havendo ainda questionamentos sobre a eficácia, tempo de tratamento, efeitos adversos, custo-efetividade e principalmente sobre a melhora

da capacidade funcional e da qualidade de vida dos pacientes com artrite reumatóide.(33,37,40–45)

Tabela 1 – Drogas registradas para o tratamento da AR e seus mecanismos de ação, vias de administração e dosagem indicada com o regime de tratamento

Droga	Mecanismo de ação	Via de administração	Dose / Tratamento
Infliximabe	Anti-TNF- α	Intra-venoso	3mg/kg nas semanas 0, 2 e 6, e em seguida, a cada 8 semanas como dose de manutenção.
Etanercepte	Anti-TNF- α	Subcutâneo	25mg 2 vezes por semana ou 50mg semanalmente.
Adalimumabe	Anti-TNF- α	Subcutâneo	40mg a cada 14 dias.
Golimumabe	Anti-TNF- α	Subcutâneo	50 mg uma vez por mês.
Certolizumabe	Anti-TNF- α	Subcutâneo	400mg nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, 200mg a cada 14 dias. Dose de manutenção: 400mg a cada 4 semanas.
Abatacepte	Inibidor dos linfócitos T	Intra-venoso	500mg (pacientes com < 60 kg); 750mg (60 a 100 kg); 1g (> 100 kg). Nas semanas 0, 2 e 4 e, em seguida, a cada 4 semanas.
Rituximabe	Destruição dos linfócitos B	Intra-venoso	2 infusões de 1.000mg cada, com 2 semanas de intervalo entre elas. Não deve-se administrar um segundo curso nas 16 semanas após a primeira infusão.
Tocilizumabe	Inibidor da IL-6	Intra-venoso	8 mg/kg, administrada uma vez a cada 4 semanas.
Tofacitinibe	Inibidor da <i>Janus Kinase</i> (JAK)	Oral	5 mg 2 vezes ao dia.

1.4. Porque realizar esta *Overview*

Para lidar com os desafios da prática clínica em saúde é necessária a atualização frequente do profissional da saúde, seja ele um clínico ou tomador

de decisão. Considerando a evolução da produção científica e a velocidade com que as informações são geradas, o desafio torna-se complexo devido a diversidade de métodos e como as evidências sobre um determinado assunto são descritas.

O desenvolvimento metodológico das revisões sistemáticas e meta-análises no entanto, mudou significativamente a prática clínica, promovendo benefícios relevantes. As revisões sistemáticas foram desenvolvidas para sintetizar as evidências dos estudos originais, ensaios clínicos randomizados ou não, permitindo que o profissional da saúde obtenha informações relevantes à prática clínica de assuntos na maioria das vezes complexos ou controversos. Porém, dificilmente as revisões sistemáticas conseguem abordar todas as intervenções ou desfechos relevantes para determinado cenário clínico, o que dificulta a extração da informação necessária para a tomada de decisão.(46–48)

Thorlund e cols (2013) em uma revisão sistemática de meta-análises de comparações indiretas ou comparação de múltiplos tratamentos publicadas sobre a eficácia dos agentes biológicos no tratamento de pacientes com AR, avaliaram a qualidade metodológica destes estudos e ressaltam que ainda existem muitas incertezas sobre a real eficácia, a segurança, o custo-efetividade e sobre a efetividade do tratamento em relação à qualidade de vida dos pacientes com artrite reumatóide.(49)

Estas incertezas, podem estar relacionadas a diversos fatores, dentre eles a baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos, que não atendem o mínimo exigido pelos critérios de qualidade existentes e as deficiências e inconsistências metodológicas identificadas nos métodos de meta-análises de comparações indiretas. Portanto, muitas divergências ainda persistem, ocorrendo uma discrepância entre o cenário ideal que os experimentos atingem ou exigem, e o cenário real que os pacientes necessitam para o tratamento da doença, os clínicos prezam pela assistência e os gestores se baseiam para gerenciamento dos custos.(49)

Muitas barreiras ainda existem para o uso direto das informações extraídas em estudos originais ou ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, sendo elas, a falta de habilidades para a identificação, avaliação da qualidade metodológica, qualidade da evidência e aplicabilidade na tomada de decisão clínica. Inúmeros ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas estiveram no topo da evidência por décadas, no entanto, precisamos entender como estas evidências foram geradas e analisadas. Os profissionais de saúde ou tomadores de decisão em saúde que necessitam da atualização frequente, devem compreender que existe abordagens metodológicas específicas para lidar com as evidências e serem capazes de julgar se uma síntese da evidência foi gerada de forma confiável.(50–53)

A metodologia recentemente desenvolvida, denominada *overview*, integra e sintetiza as evidências geradas por revisões sistemáticas que abordam diferentes tratamentos para uma determinada doença e isso permite aos profissionais da saúde, clínicos ou tomadores de decisão em saúde, acessar as evidências disponíveis sobre um determinado assunto e manter-se atualizado em um único documento que deve conter informação de boa qualidade.(46)

Apesar do seu desenvolvimento recente e ainda em evolução, esta metodologia está estruturada em métodos explícitos e sistemáticos, não apenas resumindo ou compilando de maneira simplificada as informações extraídas das revisões sistemáticas, mas integrando e sintetizando as evidências existentes sobre um determinado assunto.(54–56)

Busca no PubMed em janeiro de 2017 por estudos do tipo *overview* de revisões sistemáticas sobre a utilização dos agentes biológicos para o tratamento de pacientes com AR, identificou uma única citação que avaliou o risco de doença maligna em pacientes com AR tratados com DARMDq ou anti-TNF α .(57) O presente estudo se justifica pela ausência de revisão sistemática de revisões sistemáticas que incluíram ECR com comparação direta entre os agentes biológicos e o tratamento convencional com as DARMDq considerando a capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes com AR.

2. Objetivos:

2.1. Geral:

Avaliar a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes com artrite reumatóide relatadas por revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que compararam os agentes biológicos aos tratamentos convencionais com DARMQ.

2.2. Específico:

Avaliar a qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas sobre este tema.

3. Métodos:

A presente dissertação de mestrado foi registrada na base de dados PROSPERO (58,59) através do número de registro **CRD42015013025**, disponível no site <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.

3.1. Critérios para a inclusão dos estudos

Para a realização desta *overview*, seguimos as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)* (60) e do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P) (Apêndice 1).(61,62)

Realizamos o levantamento de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECR) existentes, que avaliaram a utilização dos agentes biológicos em comparação ao tratamento convencional com as DARMQ no tratamento de pacientes com artrite reumatóide, nos quais a qualidade de vida e a capacidade funcional dos pacientes foram considerados como desfechos primários ou secundários.

3.2. Estratégias de busca para a identificação dos estudos

A revisão da literatura foi realizada através das bases de dados *PubMed* (*Medline*), *EMBASE* e *Cochrane*. A busca nas bases de dados utilizada para esta dissertação de mestrado foi realizada até a data de 14 de novembro de 2015.

Elaboramos questões clínicas para a construção da estratégia de busca extensa e sistemática dos artigos, através da estratégia *P.I.C.O.D.*, sendo a letra “D” contida na sigla, o filtro específico de cada base de dados utilizada, para limitar a pesquisa aos desenhos de estudo (revisões sistemáticas ou meta-análises) que se adequam ao nosso objeto de pesquisa:

P: população (pacientes com artrite reumatóide)

I: intervenção sob investigação (tratamento com agentes biológicos)

C: comparação com as drogas convencionais (DARMD químicas)

O: *outcomes* ou desfechos (qualidade de vida e capacidade funcional)

D: desenho dos estudos (filtros para revisões sistemáticas e meta-análises)

Utilizamos os operadores *Booleanos AND e OR*, para combinar os descritores durante a formulação da estratégia de busca para adequar a sensibilidade e especificidade do tema proposto ao processo de seleção dos artigos.

A estratégia principal adotada com os descritores definidos para compor o cenário clínico e modelo para as bases de dados, podendo ser alterada devido a mudança de padrão nos descritores em cada base de dados, pode ser compreendida no Apêndice 2.

Utilizamos a estratégia indicada pela base *PubMed* (última modificação em Fevereiro de 2015) usada para limitar a busca dos subconjuntos de revisões sistemáticas ou meta-análises denominada “*systematic [sb]*” expressa no Apêndice 3.

Para a base de dados *Cochrane*, utilizamos os seguintes filtros como limites de busca: “*in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*” apresentado no Apêndice 4.

Os filtros utilizados para a pesquisa na base de dados *EMBASE*, foram os convencionais da própria base para revisões sistemáticas ou meta-análises.

3.3. Coleta e análise dos dados:

3.3.1. Seleção dos estudos:

Selecionamos as revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes adultos com diagnóstico de artrite reumatóide em fase ativa da doença e que utilizaram nos grupos de intervenção, os agentes biológicos na forma de monoterapia ou terapia associada ao metotrexato (MTX) e apresentaram preferencialmente grupos de comparação ao grupo tratamento, na forma de controle (placebo) ou com pacientes tratados com MTX ou outras DARMD de síntese química.

Não avaliamos os dados dos grupos de tratamentos que não respeitaram as indicações das agências reguladoras ou informações contidas nas bulas dos medicamentos, quanto a dosagem, forma de aplicação e esquema de administração.

Foram excluídos os estudos que não apresentaram planejamento metodológico de pesquisa que se adequasse ao objeto de estudo desta dissertação de mestrado, como exemplo, as meta-análises com comparações indiretas ou ensaios de comparações diretas (*head-to-head*) entre os agentes biológicos. Não foram excluídos os estudos que além dos dados de tratamento de nosso interesse, também apresentaram dados referentes a outros esquemas de tratamento não priorizado em bula ou pelas agências reguladoras, esses dados apenas não foram inseridos na análise de resultados para o objetivo geral desta *overview*. Foram incluídos os artigos publicados nas línguas latinas e inglesa.

Dois pesquisadores de forma independente fizeram a seleção dos artigos, inicialmente pela leitura do título e resumo e posteriormente a leitura dos textos integrais de cada estudo. Para os processos de seleção e avaliação dos estudos, armazenamos as referências através do software *Mendeley* (www.mendeley.com).

3.3.2. Avaliação da qualidade metodológica:

Dois pesquisadores de forma independente avaliaram a qualidade metodológica das revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade, utilizando a ferramenta *Assessment of Multiple Systematic Reviews* (AMSTAR) (Apêndice 5).

Esta ferramenta contempla 11 itens que avaliam os aspectos metodológicos das revisões sistemáticas e a cada item recebe uma pontuação de 0 ou 1 ponto de acordo com a presença ou ausência da informação (1 ponto = sim e 0 ponto = não, não posso responder – NR ou não aplicável – NA). Portanto, a pontuação total pode variar de 0 ponto a 11 pontos.(63,64)

Utilizamos também, o *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), um sistema de classificação da qualidade da evidência em revisões sistemáticas.(65–68)

As dúvidas ou discordâncias que surgiram quanto à avaliação da qualidade metodológica dos estudos foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores.

3.3.3. Extração e gerenciamento dos dados:

Os dados referentes a qualidade de vida de interesse para esta dissertação de mestrado, foram mensurados pelo *Short-Form-36* (SF-36) (Apêndice 6), através da pontuação do componente físico (PCF) e pontuação do componente mental (PCM) e os dados referentes a capacidade funcional foram mensurados pelo *Stanford Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (Apêndice 7).

O SF-36 é um auto questionário genérico que contém 36 itens divididos em 8 domínios físicos e psicológicos para serem respondidos pelo próprio paciente: função física, papel das limitações físicas, dor, vitalidade, função social, função emocional, saúde mental e percepção da saúde global. Este questionário mensura a saúde do paciente em relação ao estado funcional, bem-estar, e avaliação global da saúde. As pontuações variam de 0 (pior estado de saúde) a 100 (saúde perfeita).(19,21,69,70)

O HAQ é um questionário específico para a função física que o paciente responde 20 perguntas divididas em 8 categorias que avaliam diversas atividades funcionais diárias, como levantar-se, caminhar, alcançar, agarrar, vestir-se, alimentar-se, higiene e atividades habituais levando em consideração a utilização de dispositivos ou auxílio de outra pessoa. Apresentando 4 níveis de resposta para cada item e pontuação de 0 a 3, as respostas com pontuações mais altas indicam maior incapacidade do paciente (0 = nenhuma dificuldade; 1 = alguma dificuldade; 2 = muita dificuldade, e 3 = não é possível realizar).(71,72)

Dois pesquisadores de forma independente extraíram os dados e os armazenaram em uma planilha modelo criada no *Microsoft Excel*, onde todas as dúvidas ou discordâncias durante o processo de extração dos dados foram resolvidas entre os pesquisadores.

Os dados extraídos dos artigos de revisão sistemática selecionados e nesta *overview* analisados, se associam ao número de estudos em cada revisão sistemática, o número total da população total estudada em cada revisão sistemática, aos agentes biológicos e o esquema terapêutico utilizado pelos estudos, o tempo de seguimento do tratamento, o tipo de desfecho analisado (primário ou secundário) e o tamanho do efeito do tratamento expressos pelos desfechos de capacidade funcional mensurada pelo HAQ e qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF e PCM) dos pacientes com AR.

3.3.4. Síntese dos dados:

A heterogeneidade metodológica presente nas revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados incluídos nessas revisões não permitem a combinação dos resultados e a consequente síntese quantitativa meta-analítica.

Para cada desfecho de capacidade funcional e qualidade de vida foram extraídos os dados meta-analisados relatados pelos autores em cada revisão sistemática incluída. Apresentamos os dados dicotômicos como Razões de Risco / Risco Relativo (RR) ou *Odds Ratios* (OR) com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e os dados contínuos como diferenças entre os grupos comparados das médias pré e pós tratamento (DM), com os respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Os dados relacionados a capacidade funcional (HAQ) e qualidade de vida (SF-36 – PCF e PCM) extraídos das revisões sistemáticas foram agregados em tabelas e realizamos a síntese descritiva (qualitativa) dos resultados, relatando o efeito do tratamento apresentado pelas revisões sistemáticas como recomendado pelas as diretrizes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*.

4. Resultados:

4.1. Descrição das revisões sistemáticas ou meta-análises incluídas

A partir das bases de dados pesquisadas, foram encontrados inicialmente 89 artigos de revisões sistemáticas potencialmente relevantes para serem incluídos nesta *overview*. Destes, 29 foram recuperados na *PubMed*, 25 na *EMBASE* e 35 na *Cochrane*.

Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos de revisões sistemáticas encontrados na busca preliminar, foram excluídos 68 artigos por diferentes motivos. Após a leitura dos textos integrais, foram excluídos 11 artigos por diferentes motivos.

Todas as informações referentes à busca da literatura e os diferentes motivos de exclusão dos artigos de revisão sistemáticas estão apresentados a seguir, na Figura 1.

Figura 1 – Detalhamento das diferentes fases desta overview. Etapas da seleção com o número de estudos incluídos, excluídos e as razões para sua exclusão

Das 89 revisões sistemáticas encontradas inicialmente, apenas 10 preencheram os critérios de inclusão para esta *overview*: Calhoff 2013(73); Chen 2006(74); de Lemos 2014(75); Garcia 2014(76); Hernández-Cruz 2011(77); Lethaby 2013(78); Lopez-Olivo 2015(79); Scott 2014(80); Singh 2010(81); Singh 2011(82) e as características de cada revisão sistemática incluída podem ser encontradas na Tabela 2.

Tabela 2 – Características das revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*

Autor / Ano	No. De estudos (n total)	Comparação	Drogas estudadas	Desfechos analisados	Meta-análise	Avaliação de qualidade
Chen, 2006	29 (9.927)	- Biológico x DARMDq	IFX, ADA*, ETA*	HAQ	Sim	Sim
		- Biológico x placebo (DARMDq)				
		- Biológico + DARMDq x DARMDq				
Singh, 2010	4 (919)	- Biológico + DARMDq x DARMDq	GLM	HAQ	Sim	Sim
Singh, 2011	8 (3334)	- Biológico x placebo (DARMDq)	TCZ	HAQ; SF-36 (PCF e PCM)	Não	Sim
Hernández-Cruz, 2011	5 (2.410)	- Biológico (DARMDq RI) x DARMDq	RTX*	HAQ	Sim	Sim
		- Biológico (anti-TNF RI) x DARMDq				
Calhoffs, 2013	35 (13.397)	- Biológico x DARMDq	IFX*, ADA*, ETA, ABA*, CTZ, GLM, RTX	HAQ	Sim	Não
		- Biológico x DARMDq RI				
Lethaby, 2013	9 (2.842)	- Biológico x DARMDq	ETA	HAQ; SF-36 (PCF e PCM)	Sim	Sim
Garcia, 2014	11 (não informado)	- Biológico x placebo (DARMDq)	CTZ	HAQ; SF-36 (PCF e PCM)	Sim	Sim
De Lemos, 2014	6 (2.139)	- Biológico + DARMDq x DARMDq	RTX	HAQ; SF-36 (PCF e PCM)	Sim	Sim
		- Biológico x DARMDq				
Scott, 2014	32 (8.475) ^a	- cDARMDq x DARMDq***	IFX, ADA, ETA, GLM, CTZ	HAQ	Sim	Não
	19 (5.202) ^b	- Biológico + DARMDq x DARMDq				
		- Biológico +DARMDq x cDARMDq***				
Lopez-Olivo, 2015	8 (2.720)	- Biológico (DARMDq) x placebo (DARMDq)	RTX**	HAQ; SF-36 (PCF e PCM)	Sim	Sim

* Diferentes doses e esquemas de administração na mesma meta-análise;

** Diferentes doses e esquema de administração em meta-análises separadas;

*** Utilização de combinação terapêutica entre as DARMD; a = AR inicial; b = AR estabelecida

ADA = adalimumabe; ABA = abatacepte; anti-TNF RI = resposta inadequada ao anti-TNF; CTZ = certolizumabe; DARMDq RI = resposta inadequada às DARMDq; cDARMDq = combinação entre DARMDq; ETA = etanercepte; GLM = golimumabe; HAQ = Health Assessment Questionnaire; IFX = infliximabe; RTX = rituximabe; SF-36 PCF = pontuação do componente físico no short-form 36; SF-36 PCM = pontuação do componente mental no short-form 36.

4.2. Avaliação da qualidade metodológica

4.2.1 Qualidade dos estudos

Através da ferramenta AMSTAR, avaliamos a qualidade metodológica das 10 revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*, Calhoff 2013; Chen 2006; de Lemos 2014; Garcia 2014; Hernández-Cruz 2011; Lethaby 2013; Lopez-Olivo 2015; Scott 2014; Singh 2010; Singh 2011 e as pontuações finais podem ser observadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas (AMSTAR)

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	AMSTAR (TOTAL)
Calhoff, 2013	S	S	S	NR	S	S	N	N	S	N	S	7
Chen, 2006	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	10
De Lemos, 2014	S	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	10
Garcia, 2014	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Hernández-Cruz, 2011	S	S	S	S	S	NR	NR	NR	NR	N	S	6
Lethaby, 2013	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	10
Lopez-Olivo, 2015	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	11
Scott, 2014	S	NR	S	N	S	S	N	N	S	N	S	6
Singh, 2010	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	S	S	10
Singh, 2011	S	S	S	NR	S	S	S	S	S	N	S	9

S = sim; N = Não; NR = não posso responder; NA = não aplicável.

1. Desenho do estudo 'a priori' foi fornecido?
2. Houve "duplicata" na seleção do estudo e extração de dados?
3. Uma pesquisa abrangente da literatura foi realizada?
4. Foi o status de publicação (ex: literatura cinzenta) usado como critério de inclusão?
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?
7. Foi avaliada e documentada a qualidade científica dos estudos incluídos?
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?
9. Os métodos utilizados para combinar os resultados dos estudos foram adequados?

10. Foi avaliada a probabilidade de viés de publicação?

11. Foram incluídos os conflitos de interesses?

Os estudos de Calhoff 2013, Hernandez-Cruz 2011 e Scott 2014 apresentaram uma pontuação abaixo de 8 pontos, podendo ser consideradas revisões sistemáticas com média qualidade metodológica. Os outros 7 estudos, Chen 2006; de Lemos 2014; Garcia 2014; Lethaby 2013; Lopez-Olivo 2015; Singh 2010; Singh 2011 apresentaram uma pontuação maior que 8 pontos, podendo ser consideradas revisões sistemáticas com qualidade metodológica alta.

De todas as revisões sistemáticas incluídas, apenas duas (Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) conseguiram atingir a pontuação máxima de 11 pontos na avaliação da qualidade metodológica.

O fator principal que contribuiu para a diminuição da qualidade metodológica das revisões sistemáticas de Calhoff 2013 e Scott 2014 foi a ausência da avaliação do risco de viés dos estudos originais, comprometendo assim, a confiabilidade de seus resultados. A revisão sistemática de Hernandez-Cruz 2011 não apresentou de forma clara os ECR incluídos na meta-análise relacionada ao HAQ e a avaliação da qualidade destes estudos, diminuindo sua pontuação.

As informações relacionadas a qualidade da evidência apresentada pelas revisões sistemáticas incluídas e avaliada através da ferramenta GRADE, podem ser observadas na tabela 4.

4.3 Efeitos das intervenções

Dentre as dez revisões sistemáticas incluídas nesta *overview* e que participaram da síntese descritiva dos resultados relacionados a capacidade

funcional e qualidade de vida, três revisões sistemáticas (Chen 2006, Calhoff 2013 e Scott 2014) preencheram grande parte dos critérios de inclusão e analisaram a capacidade funcional mensurada pelo HAQ, entretanto, apresentam resultados meta-analíticos que combinam diferentes biológicos e diferentes esquemas terapêuticos utilizados, não estão apresentadas na tabela de resultados e foram analisadas separadamente por considerarmos que ainda assim, estes estudos agregam informações importantes para este cenário.

O tempo de seguimento do tratamento avaliado para os desfechos relacionados a capacidade funcional e qualidade de vida entre as revisões sistemáticas variou entre 14 a 52 semanas, e em relação às drogas estudadas, o rituximabe aparece em três revisões sistemáticas (Hernandez-Cruz 2011; de Lemos 2014; Lopez-Olivo 2015), o golimumabe em uma (Singh 2010), o tocilizumabe em uma (Singh 2011), o etanercepte em uma (Lethaby 2013) e o certolizumabe em uma (Garcia 2014).

4.3.1 Desfecho relacionado a capacidade funcional (HAQ):

Das sete revisões sistemáticas incluídas, três estudos (Hernandez-Cruz 2011; Garcia 2014; Lopez-Olivo 2015) analisaram como desfecho primário a capacidade funcional dos pacientes com AR pelo HAQ e os outros quatro estudos (Singh 2010; Singh 2011; Lethaby 2013; de Lemos 2014) analisaram estes desfechos como secundários (Tabela 4).

Tabela 4 – Resultados relacionados ao HAQ no tratamento com os agentes biológicos comparado ao tratamento com DMARDq em pacientes com AR

Estudo (autor,ano)	Droga (esquema terapêutico)	Estudos (n)	Tipo de desfecho	Tempo de Seguimento (semanas)	Resultados	GRADE
Singh, 2010	GLM + MTX	1	secundário	14	RR 1,79 [95% IC 1,38, 2,31]*	Moderado
Singh, 2011	TCZ + MTX	3	secundário	até 24	DM -0,29 [95% IC -0,34, -0,23]*	Alto
	TCZ	2		16-52	RR 1,77 [95% IC 1,46, 2,15]*	
Hernández-Cruz, 2011	RTX + MTX	2	primário	até 24	OR 2,3 [95% IC 1,7, 3,1]*	Baixo
Lethaby, 2013	ETA + MTX	2	secundário	até 24	DM -0,49 [95% IC -0,77, -0,21]*	Alto
		2		48-52	DM -0,24 [95% IC -0,33, -0,15]*	
	ETA	2		até 24	DM -0,06 [95% IC -0,83, 0,72]	
		1		48-52	DM -0,10 [95% IC -0,25, 0,05]	
de Lemos, 2014	RTX + MTX	4	secundário	até 24	RR 1,61 [95% IC 1,22, 2,12]*	Moderado
		2		48-52	RR 1,57 [95% IC 0,71, 3,44]	
Garcia, 2014	CTZ**	5	primário	até 24	DM -0,36 [95% IC -0,43, -0,29]*	Alto
		1		52	DM -0,43 [95% IC -0,52, -0,35]*	
Lopez-Olivo, 2015	RTX + MTX	4	primário	até 24	DM -0,24 [95% IC -0,30, -0,18]*	Alto
		2		48 – 52	DM -0,29 [95% IC -0,38, -0,20]*	
	RTX	1		até 24	DM -0,40 [95% IC -0,49, -0,15]*	
		1		48	DM -0,20 [95% IC -0,49, -0,09]	

* diferença estatística; ** dados agregados com ou sem a utilização de MTX; DM = diferença entre os grupos da média pré e pós tratamento; OR = Odds Ratio; RR = risco relativo

A revisão sistemática realizada por Singh e cols (2010), comparou a intervenção com golimumabe em combinação com o metotrexato versus o placebo mais metotrexato em pacientes com AR e em seus resultados apresentam 1 ECR, mostrando a melhora estatisticamente significativa do HAQ (RR 1,79 [95% IC 1,38, 2,31]) no grupo dos pacientes tratados com o golimumabe associado ao metotrexato quando comparados aos pacientes do grupo controle até a semana 14.

Singh e cols (2011), realizaram uma revisão sistemática de ECR comparando a utilização do tocilizumabe em combinação ao metotrexato e em monoterapia versus o metotrexato em pacientes com AR. Em seus resultados, a meta-análise de 3 ECR apresentou a melhora estatisticamente significativa do HAQ (DM -0,29 [95% IC -0,34, -0,23]) no grupo de pacientes que receberam o

tocilizumabe combinado ao metotrexato em comparação ao grupo controle em até 24 semanas. Para o grupo que recebeu o tocilizumabe em monoterapia, a meta-análise de 2 ECR apresentou uma melhora estatisticamente significativa do HAQ (RR 1,77 [95% IC 1,46, 2,15]) em comparação aos pacientes do grupo controle, de 16 até 52 semanas.

A revisão sistemática realizada por Hernandez-Cruz e cols (2011), avaliou ECR de pacientes com AR tratados com o rituximabe em combinação ao metotrexato versus um grupo de pacientes que utilizaram o placebo associado ao metotrexato. A meta-análise de 2 ECR apresenta como resultado, a melhora estatisticamente significativa do HAQ (OR 2,3 [95% IC 1,7, 3,1]) no grupo de pacientes que receberam o rituximab combinado ao metotrexato em comparação ao grupo controle até a semana 24.

Em 2013, Lethaby e cols realizaram uma revisão sistemática de ECR que compararam o tratamento de pacientes com AR que utilizaram o etanercepte em combinação às DARMDq (metotrexato ou sulfassalazina) ou em monoterapia versus o placebo associado às DARMDq. Como resultados, no grupo de pacientes que recebeu o etanercepte em combinação às DARMDq, uma meta-análise de 2 ECR para o HAQ analisado em 24 semanas (DM -0,49 [95% IC -0,77, -0,21]) e outra meta-análise de 2 ECR para o HAQ analisado em até 48 – 52 semanas (DM -0,24 [95% IC -0,33, -0,15]) apresentaram melhora estatisticamente significativa em comparação ao grupo placebo associado às DARMDq.

A meta-análise de 2 ECR para o HAQ analisado em 24 semanas (DM -0,06 [95% IC -0,83, 0,72]) e o resultado de 1 ECR para o HAQ em 48 – 52 semanas (DM -0,10 [95% IC -0,25, 0,05]), não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes que recebeu o etanercepte em monoterapia e o grupo de pacientes que utilizou o placebo associado às DARMDq.

De Lemos e cols (2014) realizaram uma revisão sistemática de ECR que

compararam o esquema terapêutico com a utilização do rituximabe associado ao metotrexato versus placebo no tratamento de pacientes com AR. A meta-análise de 4 ECR apresentou a melhora estatisticamente significativa do HAQ em 24 semanas (RR 1,61 [95% IC 1,22, 2,12]) no grupo de pacientes que utilizou rituximabe associado ao metotrexato em comparação ao grupo placebo, porém, em 48 – 52 semanas não houve diferença estatística no HAQ (RR 1,57 [95% IC 0,71, 3,44]) entre os grupos.

A revisão sistemática realizada por Garcia e cols (2014), avaliou ECR que compararam o tratamento em pacientes com AR utilizando o certolizumab pegol em monoterapia, que não responderam satisfatoriamente às DARMDq ao grupo de pacientes tratados com placebo ou tratamentos convencionais com DARMDq. Em seus resultados, a meta-análise de 5 ECR (DM -0,36 [95% IC -0,43, -0,29]) em 24 semanas e o resultado de 1 ECR (DM -0,43 [95% IC -0,52, -0,35] em 48 – 52 semanas apresentaram a melhora estatisticamente significativa do HAQ para o grupo que recebeu o certolizumabe pegol em monoterapia em comparação ao grupo controle.

Lopez-Olivo e cols (2015) realizaram uma revisão sistemática de ECR que compararam o tratamento de pacientes com AR utilizando o rituximabe em combinação com qualquer DARMDq ou em monoterapia versus o placebo, DARMDq ou outros biológicos. Como resultados, uma meta-análise de 4 ECR (DM -0,24 [95% IC -0,30, -0,18]) em 24 semanas e outra meta-análise de 2 ECR (DM -0,29 [95% IC -0,38, -0,20]) em 48 – 52 semanas apresentaram melhora estatisticamente significativa em no HAQ para o grupo de pacientes que recebeu o rituximabe em combinação às DARMDq em relação ao grupo controle.

Para o grupo de tratamento com o rituximabe em monoterapia versus as DARMDq, o resultado de 1 ECR para o HAQ analisado em 24 semanas (DM -0,40 [95% IC -0,65, -0,15]) apresentou a melhora estatisticamente significativa para o grupo com rituximabe, porém, não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos em 48 semanas (DM -0,20 [95% IC -0,49, -0,09]).

As 7 RS incluídas nesta overview (Singh 2010, Singh 2011, Henández-Cruz 2011, Lethaby 2013, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os resultados relacionados a capacidade funcional avaliada pelo HAQ em até 24 semanas e independente da utilização do agente biológico em combinação às DARMDq ou na forma de monoterapia, a terapia biológica apresentou a melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Apenas 5 RS (Singh 2011, Lethaby 2013, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os dados relacionados a capacidade funcional avaliados pelo HAQ em até 52 semanas, apresentando dados discordantes quanto a melhora da função física nos grupos que utilizaram as terapias biológicas, independente da utilização do agente biológico em combinação às DARMDq ou na forma de monoterapia, quando comparados ao grupo controle.

Por apresentarem resultados meta-analíticos que combinam diferentes biológicos e diferentes esquemas terapêuticos utilizados na avaliação da capacidade funcional medida pelo HAQ, porém, com informações importantes sobre este desfecho, as 3 RS (Chen 2006, Calhoffs 2013, e Scott 2014) foram analisadas separadamente a seguir.

Chen e cols (2006) realizaram um estudo de custo efetividade da terapia biológica com os anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) utilizada no tratamento de pacientes com AR. Como um de seus objetivos, realizaram a revisão sistemática e meta-análise de ECR que analisaram a terapia com os anti-TNF combinada ao metotrexato ou em monoterapia versus o grupo placebo associado ou não ao metotrexato.

Como resultados, o grupo de pacientes que realizou a terapia com anti-TNF em monoterapia apresentou a capacidade funcional mensurada pelo HAQ estatisticamente superior para adalimumabe, etanercepte e infliximabe respectivamente (DM -0,31 [95% IC -0,36, -0,26]; DM -0,50 [95% IC -0,59, -0,42]; DM -0,27 [95% IC -0,35, -0,19]) versus o grupo placebo, porém, não apresentou

diferença estatística para o adalimumabe e etanercepte respectivamente (DM 0,00 [95% IC -0,13, 0,13]; DM -0,10 [95% IC -0,23, 0,03]), quando comparado ao metotrexato.

O grupo de pacientes que realizou a terapia com anti-TNF associado ao metotrexato apresentou a capacidade funcional mensurada pelo HAQ estatisticamente superior para adalimumabe, etanercepte e infliximabe respectivamente (DM -0,10 [95% IC -0,23, 0,03]; DM -0,40 [95% IC -0,52, -0,28]; DM -0,17 [95% IC -0,29, -0,06]) comparado ao grupo que utilizou o metotrexato.

A revisão sistemática de ECR realizada por Calhoffs e cols (2013) analisou o tratamento de pacientes com AR que utilizaram diversos biológicos (abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab e rituximab), que não haviam realizado previamente ou obtiveram respostas inadequadas à terapia convencional com as DARMQ versus o grupo placebo ou associado às DARMQ.

A capacidade funcional foi analisada como desfecho primário através do HAQ, utilizando-se a diferença de média padronizada (DMP) em três grupos: 1) ECR que analisaram a terapia biológica em pacientes que não haviam recebido a terapia convencional com as DARMQ previamente versus terapia convencional com as DARMQ, 2) ECR que analisaram a terapia biológica em pacientes que não responderam adequadamente à terapia convencional com as DARMQ anteriormente versus terapia convencional com as DARMQ e 3) Todos os ECR agrupados.

Como resultados, o tratamento com a terapia biológica apresentou a melhora estatisticamente significativa na capacidade funcional analisada pelo HAQ comparado ao tratamento convencional (DMP 0,32 [95% IC 0,19, 0,55]; DMP 0,48 [95% IC 0,41, 0,56]; DMP 0,44 [95% IC 0,38, 0,50]) para os grupos de terapia biológica em pacientes que não haviam recebido a terapia convencional previamente, terapia biológica em pacientes que não responderam

adequadamente à terapia convencional anteriormente e todos os ECR agrupados.

Scott e cols (2014) com o objetivo de avaliar se a terapia com a combinação entre as DARMDq (cDARMDq) proporcionaria benefícios clínicos equivalentes e a custos mais baixos comparada ao tratamento com os medicamentos anti-TNF em pacientes com AR, realizaram um estudo que agrupou diferentes metodologias (ensaio clínico randomizado aberto de 12 meses, revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, avaliação econômica).

A revisão sistemática avaliou ECR que compararam (1) cDARMDq versus DARMDq em monoterapia; (2) anti-TNF associado ao metotrexato versus o metotrexato em monoterapia; e (3) cDARMDq versus anti-TNF associado ao metotrexato. A análise dos resultados foi realizada separadamente entre os ECR que estudaram os pacientes com AR inicial e ECR que estudaram os pacientes com AR estabelecida.

A capacidade funcional mensurada pelo HAQ foi analisada como desfecho primário e para os pacientes com AR inicial, a comparação indireta apresentou a melhora estatisticamente significativa tanto para o grupo tratado com cDARMDq quanto para o grupo tratado com anti-TNF associado ao metotrexato, quando comparados as DARMDq (OR -0,15 [95% IC -0,23, -0,07]) ou ao metotrexato em monoterapia (OR -0,17 [95% IC -0,33, -0,01]).

Para os pacientes com AR estabelecida, a meta-análise de 3 ECR mostrou a melhora na capacidade funcional avaliada pelo HAQ para o grupo que utilizou a terapia com cDARMDq em comparação a terapia com DARMDq em monoterapia.

A meta-análise de 5 ECR mostrou a melhora da capacidade funcional avaliada pelo HAQ no grupo que utilizou a terapia biológica combinada às

DARMDq em comparação a terapia convencional com a utilização das DARMDq em monoterapia.

Entretanto, não houve diferença estatística na capacidade funcional avaliada pelo HAQ entre a terapia biológica combinada às DARMDq e a terapia com cDARMDq.

4.3.2 Desfecho relacionado a qualidade de vida na pontuação do componente físico do SF-36.

Das sete revisões sistemáticas incluídas, apenas cinco revisões (Singh 2011; Lethaby 2013; de Lemos 2014; Garcia 2014; Lopez-Olivo) apresentam os dados relacionados ao desfecho de qualidade de vida (SF-36 PCF). As revisões sistemáticas de Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015 analisaram a qualidade de vida dos pacientes com AR pelo SF-36 (PCF) como desfecho primário e as outras três revisões (Singh 2011; Lethaby 2013; de Lemos 2014) analisaram como desfecho secundário (Tabela 5).

Tabela 5 – Resultados relacionados ao SF-36 (PCF) no tratamento com os agentes biológicos comparado ao tratamento com DMARDq em pacientes com AR

Estudo (autor,ano)	Droga (Esquema terapêutico)	Estudos (n)	Tipo de desfecho	Tempo de Seguimento (semanas)	Resultados	GRADE
Singh, 2011	TCZ + MTX	2	secundário	24	RR 4,72 [95% IC 4,01, 5,43]*	Alto
Lethaby, 2013	ETA +MTX	1	secundário	48 - 52	DM 2,80 [95% IC 1,00, 4,60]*	Alto
	ETA	1		48 - 52	DM 1,10 [95% IC -1,12, 3,32]	
de Lemos, 2014	RTX + MTX	2	secundário	24	RR 2,48 [95% IC 1,13, 5,46]*	Moderado
		1		52	RR 1,21 [95% IC 1,08, 1,36]*	
Garcia, 2014	CTZ**	3	primário	24	DM 5,29 [95% IC 4,37, 6,21]*	Alto
		1		52	DM 6,47 [95% IC 5,13, 7,81]*	
Lopez-Olivo, 2015	RTX + MTX	3	primário	24	DM -4,44 [95% IC -5,52, -3,36]*	Alto
		1		52	DM -3,53 [95% IC -4,97, -2,09]*	

* diferença estatística; ** dados agregados com ou sem a utilização de MTX; DM = diferença entre os grupos da média pré e pós tratamento; RR = risco relativo;.

Na revisão sistemática realizada por Singh e cols (2011), comparando a utilização do tocilizumabe em combinação ao metotrexato e em monoterapia versus o metotrexato em pacientes com AR, os resultados da meta-análise de 2 ECR apresentam a melhora estatisticamente significante da qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF) em 24 semanas (RR 4,72 [95% IC 4,01, 5,43]) no grupo de pacientes que receberam o tocilizumab combinado ao metotrexato em comparação ao grupo controle.

Nos resultados apresentados pela revisão sistemática de Lethaby e cols (2013), 1 ECR comparou o tratamento de pacientes com AR que utilizaram o etanercepte em combinação às DARMDq (metotrexato ou sulfassalazina) e a melhora na qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF) foi estatisticamente superior (DM 2.80 [95% IC 1,00, 4,60]) no grupo que recebeu o etanercepte combinado às DARMDq em 48 – 52 semanas comparado ao grupo controle, porém, não houve diferença estatisticamente significante na qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF) em 1 ECR que comparou o etanercepte em monoterapia versus o grupo controle em 48 – 52 semanas (DM 1,10 [IC 95% - 1,12, 3,32]).

A revisão sistemática de ECR realizada por De Lemos e cols (2014) comparou o esquema terapêutico com a utilização do rituximabe associado ao metotrexato versus o grupo placebo no tratamento de pacientes com AR e a qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCF) apresentou a melhora estatisticamente significativa no grupo de pacientes que utilizou rituximabe associado ao metotrexato na meta-análise de 2 ECR em 24 semanas (RR 2,48 [95% IC 1,13, 5,46]) e no resultado de 1 ECR em 52 semanas (RR 1,21 [95% IC 1,08, 1,36]).

A revisão sistemática realizada por Garcia e cols (2014), avaliou ECR que compararam o tratamento em pacientes com AR utilizando o certolizumab pegol em monoterapia, que não responderam satisfatoriamente às DARMDq versus um grupo controle. Os resultados de uma meta-análise de 3 ECR (DM 5,29 [95% IC 4,37, 6,21]) em 24 semanas e o resultado de 1 ECR (DM 6,47 [95% IC 5,13, 7,81]) em 52 semanas apresentaram a melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 (PCF) para o grupo que recebeu o certolizumabe pegol em monoterapia em comparação ao grupo controle.

Lopez-Olivo e cols (2015) realizaram uma revisão sistemática de ECR que compararam o tratamento de pacientes com AR utilizando o rituximab em combinação à qualquer DARMDq ou em monoterapia versus o grupo controle. Os resultados de uma meta-análise de 3 ECR (DM -4,44 [95% IC -5,52, -3,36]) em 24 semanas e o resultado de 1 ECR (DM -3,53 [95% IC -4,97, -2,09]) em 52 semanas apresentaram melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 (PCF) para o grupo de pacientes que recebeu o rituximabe em combinação às DARMDq em relação ao grupo controle.

Em relação a qualidade de vida avaliada pela pontuação do componente físico do SF-36, apenas 4 RS (Singh 2011, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os resultados em até 24 semanas e independente da combinação do agente biológico às DARMDq ou na forma de monoterapia, a

terapia biológica apresentou a melhora estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

Apenas 4 RS (Lethaby 2013, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os dados relacionados a qualidade de vida avaliada pela pontuação do componente físico do SF-36 em até 52 semanas e houve a melhora estatisticamente significativa no grupo que utilizou a terapia biológica em combinação às DARMDq comparado ao grupo controle, porém, os resultados são discordantes para a utilização da terapia biológica na forma de monoterapia quando comparada a terapia convencional com as DARMDq em 52 semanas.

4.3.3 Desfecho relacionado a qualidade de vida na pontuação do componente mental do SF-36.

Apenas cinco (Singh 2011; Lethaby 2013; de Lemos 2014; Garcia 2014; Lopez-Olivo) das sete revisões sistemáticas incluídas, apresentam os dados relacionados ao desfecho de qualidade de vida (SF-36 PCM). As revisões sistemáticas de Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015 analisaram a qualidade de vida dos pacientes com AR pelo SF-36 (PCF) como desfecho primário e as outras três revisões (Singh 2011; Lethaby 2013; de Lemos 2014) analisaram como desfecho secundário (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados relacionados ao SF-36 (PCM) no tratamento com os agentes biológicos comparado ao tratamento com DMARDq em pacientes com AR

Estudo (autor,ano)	Droga (Esquema terapêutico)	Estudos (n)	Tipo de desfecho	Tempo de Seguimento (semanas)	Resultados	GRADE
Singh, 2011	TCZ + MTX	2	secundário	24	RR 3,44 [95% IC 2,34, 4,54]*	Alto
Lethaby, 2013	ETA + MTX	1	secundário	48 - 52	DM 0,60 [95% IC -1,35, 2,55]	Alto
	ETA	1		48 - 52	DM -0,50 [95% IC -2,72, 1,72]	
de Lemos, 2014	RTX + MTX	2	secundário	24	RR 1,71 [95% IC 1,36, 2,16]*	Moderado
		1		52	RR 1,16 [95% IC 0,98, 1,37]	
Garcia, 2014	CTZ**	4	primário	24	DM 4,01 [95% IC 2,94, 5,08]*	Alto
		1		52	DM 4,30 [95% IC 2,57, 6,03]*	
Lopez-Olivo, 2015	RTX + MTX	3	primário	24	DM -2,44 [95% IC -4,05, -0,82]*	Alto
		1		52	DM -1,81 [95% IC -4,02, -0,39]	

* diferença estatística; ** dados agregados com ou sem a utilização de MTX; DM = diferença entre os grupos da média pré e pós tratamento; RR = risco relativo.

Singh e cols (2011), na revisão sistemática que comparou o tratamento de pacientes com AR que utilizaram o tocilizumabe combinado ao metotrexato versus o metotrexato em pacientes com AR, apresentam como resultados a meta-análise de 2 ECR que evidenciou a melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCM) em 24 semanas (RR 3,44 [95% IC 2,34, 4,54]) no grupo de pacientes que receberam o tocilizumab combinado ao metotrexato comparado ao grupo controle.

Na revisão sistemática realizada por Lethaby e cols (2013), que comparou o tratamento de pacientes com AR que utilizaram o etanercepte combinado às DARMDq (metotrexato ou sulfassalazina) ou em monoterapia versus as DARMDq, para o desfecho relacionado a qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCM) não houve diferença estatisticamente significativa em 48 – 52 semanas em um único ECR (DM 0,60 [95% IC -1,35, 2,55]) no grupo que recebeu o etanercepte combinado às DARMDq comparado ao grupo controle e 1 ECR (DM -0,50 [95% IC -2,72, 1,72]) que comparou o etanercepte em monoterapia versus o grupo controle.

Nos resultados apresentados na revisão sistemática realizada por de Lemos e cols (2014), que comparou o esquema terapêutico com a utilização do

rituximabe associado ao metotrexato versus o grupo placebo no tratamento de pacientes com AR, a melhora na qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (PCM) em uma meta-análise de 2 ECR foi estatisticamente superior (RR 1,71 [95% IC 1,36, 2,16]) em 24 semanas no grupo de pacientes que utilizou rituximabe associado ao metotrexato, porém, o resultado de um único ECR não apresentou diferença estatisticamente significativa (RR 1,16 [95% IC 0,98, 1,37]) em 52 semanas.

A revisão sistemática realizada por Garcia e cols (2014) que avaliou ECR no tratamento de pacientes com AR utilizando o certolizumab pegol em monoterapia, que não responderam satisfatoriamente às DARMQ versus grupo controle apresenta os resultados em uma meta-análise de 4 ECR (DM 4,01 [95% IC 2,94, 5,08]) em 24 semanas e o resultado de 1 ECR (DM 4,30 [95% IC 2,57, 6,03]) em 52 semanas com a melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 (PCM) para o grupo que recebeu o certolizumabe pegol em monoterapia em comparação ao grupo controle.

Lopez-Olivo e cols (2015) realizaram uma revisão sistemática de ECR que compararam o tratamento de pacientes com AR utilizando o rituximab em combinação à qualquer DARMQ ou em monoterapia versus o placebo, outras DARMQ ou outros biológicos. O resultado de uma meta-análise de 3 ECR (DM -2,44 [95% IC -4,05, -0,82]) em 24 semanas apresentou a melhora estatisticamente significativa da qualidade de vida avaliada pelo SF-36 (PCM) no grupo de pacientes que recebeu o rituximabe em combinação às DARMQ em relação ao grupo controle, porém, o resultado de 1 ECR (DM -1,81 [95% IC -4,02, -0,39]) em 52 semanas não apresentou diferença.

Em relação a qualidade de vida avaliada pela pontuação do componente mental do SF-36 e independente da combinação do agente biológico às DARMQ ou na forma de monoterapia, apenas 4 RS (Singh 2011, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os resultados em até 24 semanas, apresentando como resultados a melhora estatisticamente significativa

na qualidade de vida para o grupo que utilizou a terapia biológica em relação ao grupo controle.

Apenas 4 revisões sistemáticas (Lethaby 2013, de Lemos 2014, Garcia 2014 e Lopez-Olivo 2015) analisaram os dados relacionados a qualidade de vida avaliada pela pontuação do componente mental do SF-36 em até 52 semanas e independente da terapia biológica em combinação às DARMDq ou na forma de monoterapia, os resultados não mostraram diferença na melhora da qualidade de vida entre os grupos.

5. Discussão

5.1 Resumo dos principais Resultados

Esta *overview* incluiu 10 revisões sistemáticas e meta-análises de ECR que analisaram a capacidade funcional mensurada pelo HAQ e a qualidade de vida mensurada pelo SF-36 (pontuações dos componentes físico e mental) em pacientes com artrite reumatóide que utilizaram a terapia com os agentes biológicos e a terapia convencional com a utilização das DARMDq.

A maioria das revisões sistemáticas apresentaram alta qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR e em relação à classificação da qualidade da evidência através da ferramenta GRADE, as revisões sistemáticas apresentaram a variação entre baixa e alta qualidade.

As revisões sistemáticas mostraram que em 24 semanas de tratamento, capacidade funcional avaliada pelo HAQ se mostrou maior para a utilização da terapia biológica combinada às DARMDq ou na forma de monoterapia em comparação à terapia convencional com a utilização das DARMDq. Entretanto em 52 semanas de tratamento, a capacidade funcional avaliada pelo HAQ apresentou dados discordantes quanto à melhora da função física nos grupos que utilizaram as terapias biológicas, independente da combinação às DARMDq ou na forma de monoterapia em comparação à terapia convencional com a utilização das DARMDq.

A qualidade de vida avaliada pelo componente físico do SF-36 em 24 semanas se mostrou maior para a utilização da terapia biológica combinada às DARMDq ou na forma de monoterapia em comparação à terapia convencional com a utilização das DARMDq. Em 52 semanas de tratamento, a qualidade de vida foi maior para a terapia biológica combinada às DARMDq, porém, não há

diferença entre a terapia biológica na forma de monoterapia em comparação a terapia convencional com a utilização das DARMDq.

A qualidade de vida medida pelo componente mental do SF-36 se mostrou maior para a utilização da a terapia biológica combinada às DARMDq ou na forma de monoterapia em comparação a terapia convencional com a utilização das DARMDq em até 24 semanas, porém, em 52 semanas de tratamento não há diferença na qualidade de vida entre a terapia biológica combinada às DARMDq ou na forma de monoterapia em comparação a terapia convencional com a utilização das DARMDq.

5.2 Aplicabilidade geral da evidência

Para os desfechos relacionados à capacidade funcional e qualidade de vida, em mais de 13 mil pacientes com AR analisados pelos ECR incluídos nos resultados das revisões sistemáticas avaliadas nesta overview, parece haver a melhora destes pacientes no período inicial (24 semanas) do tratamento com a utilização da terapia biológica em comparação às terapias convencionais, porém, parece não haver diferença entre os tratamentos ou não haver a manutenção da melhora da capacidade funcional e qualidade de vida destes pacientes no longo prazo (52 semanas), exceto para o componente físico do SF-36 com a utilização da terapia biológica em combinação às DARMDq.

Outra questão importante a ser discutida, está relacionada com a obtenção da diferença de média estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento para o HAQ, o SF-36 ou outros desfechos bastante avaliados em estudos experimentais, como a mensuração do índice de atividade da doença (exemplo: DAS 28), em que muitas vezes, uma mudança de valor numérico num instrumento de avaliação específico, genérico ou no escore de mensuração em determinada condição da doença ou nível de acometimento dos pacientes, não

traduz a verdadeira relevância clínica ou o real benefício percebido pelo paciente.

Este ponto é extremamente importante na prática clínica ou na tomada de decisão em saúde, pois os profissionais se deparam com diversos desfechos centrados em uma mudança numérica que se almeja alcançar e, muitas vezes, mudanças estas numericamente não tão expressivas, que não atingem os desfechos centrados no que realmente os pacientes necessitam, resultando em baixa relevância clínica.

5.3 Vieses potenciais no processo da *overview*

Esta *overview* apresenta limitações que devem ser reconhecidas. A estratégia de busca da literatura estendida para outras bases de dados poderia ter sido realizada, ampliando a possibilidade de incluir outras fontes de informação. Na maioria das revisões sistemáticas incluídas, os desfechos relacionados a capacidade funcional e a qualidade de vida, foram definidos como desfecho secundário do estudo, enfraquecendo a obtenção de informações mais robustas se tivessem sido considerados desfecho primário. A variabilidade encontrada entre os estudos na forma de comunicar as medidas dos desfechos dificultou a interpretação dos nossos resultados.

Não recuperamos os dados dos estudos originais analisados nas revisões sistemáticas incluídas nesta *overview*, limitando-nos às informações e julgamentos relatados pelos autores das revisões sistemáticas.

5.4 Acordos e desacordos com outros estudos

Não existe outra *overview* sobre este mesmo assunto.

6. Conclusões dos autores

6.1 Implicações para a prática clínica e científica

De acordo com as evidências que variaram entre baixa e alta qualidade presentes na literatura, os pacientes com artrite reumatóide tratados com a utilização das terapias biológicas apresentam a melhora da capacidade funcional e qualidade de vida de baixa relevância clínica no período inicial do tratamento em comparação ao tratamento convencional realizado com a utilização das DARMQ. Entretanto, não há diferenças entre a terapia biológica e a terapia convencional relacionada a melhora da capacidade funcional e qualidade de vida destes indivíduos no tratamento a longo prazo.

7. Referências Bibliográficas:

1. Lee D, Weinblatt M. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2001;15;358:903–11.
2. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010; 376:1094–1108.
3. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4:130–6.
4. Klareskog L, Catrina A, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2009;373:659–72.
5. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:551–8.
6. Carmona L, Cross M, Williams B, Lassere M, March L. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:733–45.
7. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1316–22.
8. Rudan I, Sidhu S, Papan A, Meng S, Wei Y, Wang W, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in low – and middle – income countries : A systematic review and analysis. *J Glob Health*. 2015;5(1):1–10.
9. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, 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.
10. Kay J, Upchurch K. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2012;51(suppl. 6):vi5-vi9.
11. Vonkeman H, van de Laar M. The new European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology diagnostic criteria for rheumatoid arthritis: how are they performing? *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(3):354–9.
12. World Health Organization. Towards a Common Language for Functioning

- , Disability and Health: ICF - The International Classification of Functioning, Disability and Health. World Heal Organ. 2002;1149:1–22.
13. Stucki G, Cieza A. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 (suppl 2):ii40-ii45.
 14. Scott D, Smith C, Kingsley G. What are the consequences of early rheumatoid arthritis for the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):117–36.
 15. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(suppl 59):S32-S40.
 16. Lillegraven S, Kvien T. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(5):827–40.
 17. Kvien T, Uhlig T. Quality of life in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:333–41.
 18. Ward M, Guthrie L, Alba M. Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity: thresholds applicable in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1691–6.
 19. Campolina A, Bortoluzzo A, Ferraz MB, Ciconelli R. Mensuração de preferências em saúde: uma comparação do SF-6D Brasil com derivações do SF-36, em pacientes com artrite reumatóide. *Acta Reum Port*. 2010;35:200–6.
 20. de Oliveira L, Natour J, Roizenblatt S, Poli de Araujo P, Ferraz MB. Acompanhamento da capacidade funcional de pacientes com artrite reumatoide por três anos. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(1):62–7.
 21. da Mota Falcão D, Ciconelli R, Ferraz MB. Translation and cultural adaptation of quality of life questionnaires: an evaluation of methodology. *J Rheumatol*. 2003;30(2):379–85.
 22. Tugwell P, Idzerda L, Wells G. Generic Quality-of-life Assessment in Rheumatoid Arthritis. *Am J Manag Care*. 2007;13:S224–36.
 23. Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P, Pincus T. Changes in Health Assessment Questionnaire disability scores over five years in patients with rheumatoid arthritis compared with the general population. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3113–8.

24. Wells G, Boers M, Shea B, Brooks P, Simon L, Vibeke C, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis : a preliminary definition . Minimal Disease Activity for Rheumatoid Arthritis : A Preliminary Definition. *J Rheumatol*. 2005;32(10):2016–24.
25. Oude Voshaar M, ten Klooster P, Taal E, van de Laar M. Measurement properties of physical function scales validated for use in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. BioMed Central Ltd; 2011;9(99):1–13.
26. Linde L, Sørensen J, Ostergaard M, Hørslev-Petersen K, Hetland M. Health-related quality of life: validity, reliability, and responsiveness of SF-36, EQ-5D, RAQoL, and HAQ in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1528–37.
27. Stoffer M, Schoels M, Smolen J, Aletaha D, Breedveld F, Burmester G, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:16–22.
28. Favalli E, Biggioggero M, Meroni P. Methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis in the biologic era: Still an “anchor” drug? *Autoimmun Rev*. 2014;13:1102–8.
29. Christie A, Jamtvedt G, Dahm K, Moe R, Haavardsholm E, Hagen K. Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical interventions for patients with rheumatoid arthritis: an overview of systematic reviews. *Phys Ther*. 2007;87(12):1697–715.
30. Lopez-Olivo M, Siddhanamatha H, Shea B, Tugwell P, Wells G, Suarez-Almazor M. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):1–126.
31. Romão V, Canhão H, Fonseca J. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? *BMC Med*. 2013;11(17):1–34.
32. da Mota L, Cruz B, Brenol C, Pereira I, Rezende-Fronza L, Bertolo M, et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev Bras Reumatol*. 2013;53(2):158–83.
33. Smolen J, Landewé R, Breedveld F, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis

- with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492–509.
34. Smolen J, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(5):276–89.
 35. Sethi M, O'Dell J. Combination conventional DMARDs compared to biologicals: What is the evidence? *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:183–8.
 36. Mok M, Danda D. “Treat to target” for rheumatoid arthritis in 2014 - time tested triple therapy or logical Biologics? *Int J Rheum Dis*. 2014;17:1–3.
 37. Agarwal S. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9–B):S14–8.
 38. Donahue K, Gartlehner G, Jonas D, Lux L, Thieda P, Jonas B, et al. Systematic Review : Comparative Effectiveness and Harms of Disease-Modifying Medications for Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2008;148:124–34.
 39. Nam J, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Landewé R, Buch M, Smolen J, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):516–28.
 40. Albert D. Are All Biologics the Same? Optimal Treatment Strategies for Patients With Early Rheumatoid Arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2015;21(8):398–404.
 41. Brown P, Isaacs J. Rheumatoid arthritis: an evolutionary force in biologics. *Curr Pharm Des*. 2015;21:2170–8.
 42. Scott L. Tofacitinib: A review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013;73:857–74.
 43. Singh J, Furst D, Bharat A, Curtis J, Kavanaugh A, Kremer J, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625–39.
 44. Smolen J, Aletaha D, Koeller M, Weisman M, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2007;370:1861–74.

45. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam J, Smolen J, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–35.
46. Silva V, Grande A, Martimbianco A, Riera R, Carvalho A. Overview de revisões sistemáticas - um novo tipo de estudo. Parte I: Por que e para quem? *Diagn Trat*. 2012;17(4):195–200.
47. Moher D, Tetzlaff J, Tricco A, Sampson M, Altman D. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007;4(3:e78):447–55.
48. Elliott J, Turner T, Clavisi O, Thomas J, Higgins J, Mavergames C, et al. Living Systematic Reviews: An Emerging Opportunity to Narrow the Evidence-Practice Gap. *PLoS Med*. 2014;11(2):1–6.
49. Thorlund K, Druyts E, Aviña-Zubieta J, Wu P, Mills E. Why the findings of published multiple treatment comparison meta-analyses of biologic treatments for rheumatoid arthritis are different: an overview of recurrent methodological shortcomings. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1524–35.
50. Zeng X, Zhang Y, Kwong J, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2–10.
51. Straus S, Haynes R. Managing evidence-based knowledge: The need for reliable, relevant and readable resources. *Cmaj*. 2009;180(9):942–5.
52. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
53. Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. *Br Med J*. 2004;328:39–41.
54. Li L, Tian J, Tian H, Sun R, Liu Y, Yang K. Quality and transparency of overviews of systematic reviews. *J Evid Based Med*. 2012;5:166–73.
55. Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A Descriptive Analysis of Overviews of Reviews Published between 2000 and 2011. *PLoS One*. 2012;7(11):1–8.
56. Hartling L, Vandermeer B, Fernandes R. Systematic reviews, overviews of

- reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. *Evid-Based Child Heal.* 2014;9:486–94.
57. Chen Y, Sun J, Yang Y, Huang Y, Liu G. Malignancy risk of anti-tumor necrosis factor alpha blockers: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1–18.
 58. Moher D, Booth A, Stewart L. How to reduce unnecessary duplication: Use PROSPERO. *BJOG.* 2014;121:784–6.
 59. Booth A, Clarke M, Dooley G, Gherzi D, Moher D, Petticrew M, et al. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Syst Rev.* 2012;1(2):1–8.
 60. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
 61. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349:g7647.
 62. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4:1.
 63. Shea B, Grimshaw J, Wells G, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7(10).
 64. Shea B, Hamel C, Wells G, Bouter L, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:1013–20.
 65. Guyatt G, Oxman A, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383–94.

66. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck- Y, Alonso-coello P, et al. GRADE : An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6.
67. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G, Liberati A, et al. GRADE: going from Evidence to Recommendations. *BMJ*. 2009;336:1049–51.
68. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Vist G, Falck-Ytter Y, Schünemann H. GRADE: What is “Quality of evidence” and why is it important to clinicians? *Chinese J Evidence-Based Med*. 2008;336:995–8.
69. Matcham F, Scott I, Rayner L, Hotopf M, Kingsley G, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:123–30.
70. Brazier J, Harper R, Jones N, O’Cathain A, Thomas K, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 1992;305:160–4.
71. Bruce B, Fries J. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(20).
72. Bruce B, Fries J. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(suppl 39):S14-18.
73. Callhoff J, Weiß A, Zink A, Listing J. Impact of biologic therapy on functional status in patients with rheumatoid arthritis - a meta-analysis. *Rheumatology*. 2013;52(12):2127–35.
74. Chen Y-F, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10(42):1–245.
75. de Lemos L, Costa J, Machado M, Almeida A, Barbosa M, Kakehasi A, et al. Rituximabe para o tratamento da artrite reumatóide: revisão sistemática. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(3):220–30.
76. Garcia V, Jobanputra P, Burls A, Cabello J, Vela Casasempere P, Bort-

- Marti S, et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):1–263.
77. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza Ariza R, Martín Mola E. Rituximab en artritis reumatoide: una revisión sistemática de eficacia y seguridad. *Reumatol Clínica*. 2011;7(5):314–22.
 78. Lethaby A, Lopez-Olivo M, Maxwell L, Burls A, Tugwell P, Wells G. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):1–452.
 79. Lopez-Olivo M, Amezaga Urruela M, Mcgahan L, Pollono E, Suarez-almazor M. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(1):1–366.
 80. Scott D, Ibrahim F, Farewell V, O’Keeffe A, Ma M, Walker D, et al. Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: The TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2014;18(66):1–163.
 81. Singh J, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20(1):CD008341.
 82. Singh J, Beg S, Lopez-Olivo M. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol*. 2011;38(1):10–20.

Apêndice

Apêndice 1: PRISMA-P

PRISMA-P (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols) 2015 checklist: recommended items to address in a systematic review protocol*

Section and topic	Item No	Checklist item
ADMINISTRATIVE INFORMATION		
Title:		
Identification	1a	Identify the report as a protocol of a systematic review
Update	1b	If the protocol is for an update of a previous systematic review, identify as such
Registration	2	If registered, provide the name of the registry (such as PROSPERO) and registration number
Authors:		
Contact	3a	Provide name, institutional affiliation, e-mail address of all protocol authors; provide physical mailing address of corresponding author
Contributions	3b	Describe contributions of protocol authors and identify the guarantor of the review
Amendments	4	If the protocol represents an amendment of a previously completed or published protocol, identify as such and list changes; otherwise, state plan for documenting important protocol amendments
Support:		
Sources	5a	Indicate sources of financial or other support for the review
Sponsor	5b	Provide name for the review funder and/or sponsor
Role of sponsor or funder	5c	Describe roles of funder(s), sponsor(s), and/or institution(s), if any, in developing the protocol
INTRODUCTION		
Rationale	6	Describe the rationale for the review in the context of what is already known
Objectives	7	Provide an explicit statement of the question(s) the review will address with reference to participants, interventions, comparators, and outcomes (PICO)
METHODS		
Eligibility criteria	8	Specify the study characteristics (such as PICO, study design, setting, time frame) and report characteristics (such as years considered, language, publication status) to be used as criteria for eligibility for the review
Information sources	9	Describe all intended information sources (such as electronic databases, contact with study authors, trial registers or other grey literature sources) with planned dates of coverage
Search strategy	10	Present draft of search strategy to be used for at least one electronic database, including planned limits, such that it could be repeated

Study records:		
Data management	11a	Describe the mechanism(s) that will be used to manage records and data throughout the review
Selection process	11b	State the process that will be used for selecting studies (such as two independent reviewers) through each phase of the review (that is, screening, eligibility and inclusion in meta-analysis)
Data collection process	11c	Describe planned method of extracting data from reports (such as piloting forms, done independently, in duplicate), any processes for obtaining and confirming data from investigators
Data items	12	List and define all variables for which data will be sought (such as PICO items, funding sources), any pre-planned data assumptions and simplifications
Outcomes and prioritization	13	List and define all outcomes for which data will be sought, including prioritization of main and additional outcomes, with rationale
Risk of bias in individual studies	14	Describe anticipated methods for assessing risk of bias of individual studies, including whether this will be done at the outcome or study level, or both; state how this information will be used in data synthesis
Data synthesis	15a	Describe criteria under which study data will be quantitatively synthesised
	15b	If data are appropriate for quantitative synthesis, describe planned summary measures, methods of handling data and methods of combining data from studies, including any planned exploration of consistency (such as I^2 , Kendall's τ)
	15c	Describe any proposed additional analyses (such as sensitivity or subgroup analyses, meta-regression)
	15d	If quantitative synthesis is not appropriate, describe the type of summary planned
Meta-bias(es)	16	Specify any planned assessment of meta-bias (es) (such as publication bias across studies, selective reporting within studies)
Confidence in cumulative evidence	17	Describe how the strength of the body of evidence will be assessed (such as GRADE)

*** It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the PRISMA-P Explanation and Elaboration (cite when available) for important clarification on the items. Amendments to a review protocol should be tracked and dated. The copyright for PRISMA-P (including checklist) is held by the PRISMA-P Group and is distributed under a Creative Commons Attribution Licence 4.0.**

From: Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart L, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. BMJ. 2015 Jan 2;349(jan02 1):g7647.

Apêndice 2: Estratégia de busca utilizada nas bases de dados

#1: *rheumatoid*

#2: *adalimumab*

#3: *infliximab*

#4: *etanercept*

#5: *abatacept*

#6: *rituximab*

#7: *golimumab*

#8: *certolizumab*

#9: *tocilizumab*

#10: *tofacitinib*

#11: HAQ

#12: SF-36

#13: SF36

#14: #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

#15: #11 OR #12 OR #13

#16: #1 AND #14 AND #15

Apêndice 3: Estratégia utilizada pela PubMed para limitar a busca dos subconjuntos de revisões sistemáticas ou meta-análises (última modificação em Fevereiro de 2015)

“(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta synthesis [ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criter* [tw]) OR exclusion criter* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])”.

Apêndice 4: Estratégia de busca realizada na Cochrane

#1 - *"rheumatoid":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#2 - *"rheumatoid arthritis":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#3 - *"infliximab":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#4 - *"adalimumab":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#5 - *"etanercept":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#6 - *"abatacept":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#7 - *"rituximab":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#8 - *golimumab:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#9 - *"certolizumab":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#10 - *tocilizumab:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#11 - *tofacitinib:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#12 - *haq:ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#13 - *"SF-36":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#14 - *"SF36":ti,ab,kw in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Other Reviews (Word variations have been searched)*

#15 - #1 or #2

#16 – #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11

#17 - #12 or #13 or #14

#18 - #15 and #16 and #17

Apêndice 5: Ferramenta AMSTAR

AMSTAR — a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews.

1. Was an 'a priori' design provided?

The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Need to refer to a protocol, ethics approval, or pre-determined/a priori published research objectives to score a "yes."

2. Was there duplicate study selection and data extraction?

There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: 2 people do study selection, 2 people do data extraction, consensus process or one person checks the other's work.

3. Was a comprehensive literature search performed?

At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: If at least 2 sources + one supplementary strategy used, select "yes" (Cochrane register/Central counts as 2 sources; a grey literature search counts as supplementary).

4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion?

The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: If review indicates that there was a search for "grey literature" or "unpublished literature," indicate "yes." SIGLE database, dissertations, conference proceedings, and trial registries are all considered grey for this purpose. If searching a source that contains both grey and non-grey, must specify that they were searching for grey/unpublished lit.

5. Was a list of studies (included and excluded) provided?

A list of included and excluded studies should be provided.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Acceptable if the excluded studies are referenced. If there is an electronic link to the list but the link is dead, select "no."

6. Were the characteristics of the included studies provided?

In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Acceptable if not in table format as long as they are described as above.

Continuação do Apêndice 5:

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Can include use of a quality scoring tool or checklist, e.g., Jadad scale, risk of bias, sensitivity analysis, etc., or a description of quality items, with some kind of result for EACH study ("low" or "high" is fine, as long as it is clear which studies scored "low" and which scored "high": a summary score/range for all studies is not acceptable).

8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions?

The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Might say something such as "the results should be interpreted with caution due to poor quality of included studies." Cannot score "yes" for this question if scored "no" for question 7.

9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate?

For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: Indicate "yes" if they mention or describe heterogeneity, i.e., if they explain that they cannot pool because of heterogeneity/variability between interventions.

10. Was the likelihood of publication bias assessed?

An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken).

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.

11. Was the conflict of interest included?

Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.

- ☐ Yes
- ☐ No
- ☐ Can't answer
- ☐ Not applicable

Note: To get a "yes," must indicate source of funding or support for the systematic review AND for each of the included studies.

Shea et al. *BMC Medical Research Methodology* 2007 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10

Additional notes (in italics) made by Michelle Weir, Julia Worswick, and Carolyn Wayne based on conversations with Bev Shea and/or Jeremy Grimshaw in June and October 2008 and July and September 2010.

Apêndice 6: Questionário SF-36

Your Health and Well-Being

This survey asks for your views about your health. This information will help keep track of how you feel and how well you are able to do your usual activities. *Thank you for completing this survey!*

For each of the following questions, please mark an ☒ in the one box that best describes your answer.

1. In general, would you say your health is:

Excellent	Very good	Good	Fair	Poor
☐	☐	☐	☐	☐

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

Much better now than one year ago	Somewhat better now than one year ago	About the same as one year ago	Somewhat worse now than one year ago	Much worse now than one year ago
☐	☐	☐	☐	☐

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36 Standard, US Version 1.0)

4. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your physical health?

	Yes	No
	☐	☐
• Cut down on the <u>amount of time</u> you spent on work or other activities	☐	☐
• <u>Accomplished less</u> than you would like	☐	☐
• Were limited in the <u>kind</u> of work or other activities	☐	☐
• Had <u>difficulty</u> performing the work or other activities (for example, it took extra effort)	☐	☐

5. During the past 4 weeks, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any emotional problems (such as feeling depressed or anxious)?

	Yes	No
	☐	☐
• Cut down on the <u>amount of time</u> you spent on work or other activities	☐	☐
• <u>Accomplished less</u> than you would like	☐	☐
• Did work or other activities <u>less carefully than usual</u>	☐	☐

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36 Standard, US Version 1.0)

3. The following items are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all
	☐	☐	☐
• <u>Vigorous activities</u> , such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	☐	☐	☐
• <u>Moderate activities</u> , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	☐	☐	☐
• Lifting or carrying groceries	☐	☐	☐
• Climbing <u>several</u> flights of stairs	☐	☐	☐
• Climbing <u>one</u> flight of stairs	☐	☐	☐
• Bending, kneeling, or stooping	☐	☐	☐
• Walking more than a <u>mile</u>	☐	☐	☐
• Walking <u>several</u> blocks	☐	☐	☐
• Walking <u>one</u> block	☐	☐	☐
• Bathing or dressing yourself	☐	☐	☐

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36 Standard, US Version 1.0)

6. During the past 4 weeks, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

Not at all	Slightly	Moderately	Quite a bit	Extremely
☐	☐	☐	☐	☐

7. How much bodily pain have you had during the past 4 weeks?

None	Very mild	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. During the past 4 weeks, how much did pain interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

Not at all	A little bit	Moderately	Quite a bit	Extremely
☐	☐	☐	☐	☐

SF-36® Health Survey © 1988, 2002 by Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All Rights Reserved. SF-36® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust. (SF-36 Standard, US Version 1.0)

Continuação do Apêndice 6:

9. These questions are about how you feel and how things have been with you during the past 4 weeks. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling. How much of the time during the past 4 weeks...

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
Did you feel full of pep?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Have you been a very nervous person?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Have you felt calm and peaceful?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Did you have a lot of energy?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Have you felt downhearted and blue?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Did you feel worn out?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Have you been a happy person?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Did you feel tired?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. During the past 4 weeks, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

All of the time	Most of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
☐	☐	☐	☐	☐

11. How TRUE or FALSE is each of the following statements for you?

	Definitely true	Mostly true	Don't know	Mostly false	Definitely false
I seem to get sick a little easier than other people	☐	☐	☐	☐	☐
I am as healthy as anybody I know	☐	☐	☐	☐	☐
I expect my health to get worse	☐	☐	☐	☐	☐
My health is excellent	☐	☐	☐	☐	☐

Thank you for completing these questions!

Apêndice 7: Questionário HAQ

Stanford HAQ 20-Item Disability Scale

Please check (✓) the **one** best answer for your abilities over the **past week**.

At this moment, are you able to:	Without ANY difficulty	With SOME difficulty	With MUCH difficulty	UNABLE to do
DRESSING & GROOMING				
1. Dress yourself, including shoelaces and buttons?...	☐	☐	☐	☐
2. Shampoo your hair?.....	☐	☐	☐	☐
ARISING				
3. Stand up from an armless straight chair?	☐	☐	☐	☐
4. Get in and out of bed?	☐	☐	☐	☐
EATING				
5. Cut your meat?	☐	☐	☐	☐
6. Lift a full cup or glass to your mouth?	☐	☐	☐	☐
7. Open a new milk carton?	☐	☐	☐	☐
WALKING				
8. Walk outdoors on flat ground?	☐	☐	☐	☐
9. Climb up five steps?.....	☐	☐	☐	☐

Please check any **AIDS OR DEVICES** that you usually use for any of the above activities:

☐ Devices used for dressing
(button hook, zipper pull, etc.)	☐ Built up or special utensils	☐ Crutches
☐ Special or built up chair	☐ Cane	☐ Wheelchair
	☐ Walker	

Please check any categories for which you usually need **HELP FROM ANOTHER PERSON**:

☐ Dressing and grooming	☐ Arising
☐ Eating	☐ Walking

Continuação do Apêndice 7:

Please check (✓) the **one** best answer for your abilities over the **past week**.

At this moment, are you able to:	Without ANY difficulty	With SOME difficulty	With MUCH difficulty	UNABLE to do
HYGIENE				
10. Wash and dry your body?	☐	☐	☐	☐
11. Take a tub bath	☐	☐	☐	☐
12. Get on and off the toilet?	☐	☐	☐	☐
REACH				
13. Reach and get down a 5-pound object (such as a bag of sugar) from just above your head?	☐	☐	☐	☐
14. Bend down to pick up clothing from the floor?	☐	☐	☐	☐
GRIP				
15. Open car doors?	☐	☐	☐	☐
16. Open previously opened jars?	☐	☐	☐	☐
17. Turn faucets on and off?	☐	☐	☐	☐
ACTIVITIES				
18. Run errands and shop?	☐	☐	☐	☐
19. Get in and out of a car?	☐	☐	☐	☐
20. Do chores such as vacuuming or yard work?	☐	☐	☐	☐

Please check any **AIDS OR DEVICES** that you usually use for any of the above activities:

☐ Raised toilet seat	☐ Bathtub bar	☐ Long-handled appliances for reach
☐ Bathtub seat	☐ Long-handled appliances in the bathroom	☐ Jar opener (for jars previously opened)

Please check any categories for which you usually need **HELP FROM ANOTHER PERSON**:

☐ Hygiene	☐ Gripping and opening things
☐ Reach	☐ Errands and chores