BRUNA RIZZATTI TAINO

**Agentes biológicos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide:
revisão sistemática dos estudos de eficácia e efetividade**

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

Programa de Medicina Preventiva

Orientador: Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Taino, Bruna Rizzatti

Agentes biológicos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide : revisão
sistemática dos estudos de eficácia e efetividade / Bruna Rizzatti Taino. -- São
Paulo, 2014.

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

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Moacyr Roberto Cucê Nobre.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Fator de necrose tumoral alfa 3.Revisão
sistemática 4.Eficácia 5.Efetividade

DEDICATÓRIA

A **Deus**, pelo dom da vida e da inteligência.

Aos meus pais, **Waldir e Cleide**, pelo incentivo e por me proporcionarem sempre e com muito esforço todas as condições necessárias para que eu pudesse atingir meus objetivos.

A meu marido **Ricardo**, que tanto admiro por sua inteligência e extrema excelência com que realiza tudo o que se propõe a fazer. Obrigada pela sempre disposição em ajudar e pela compreensão dos momentos de ausência.

Ao meu irmão **André**, que cresceu ao meu lado sempre me protegendo, incentivando e torcendo pelo meu sucesso.

A minha tia **Célia**, que sempre me incentivou e deu exemplo na busca do conhecimento.

AGRADECIMENTOS

A toda minha família e amigos por sempre torcerem para que eu conseguisse alcançar os meus objetivos.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Moacyr Roberto Cucê Nobre**, por acreditar em mim, me orientar com tanta dedicação e paciência, proporcionando-me esta oportunidade de buscar conhecimento.

Ao **Grupo de epidemiologia clínica do InCor**, em especial aos colegas **Rachel Zanetta, Fernanda Marques da Costa, Gustavo Fogolin, Henry Dan Kiyomoto e Alexandre Luque**, pela troca de experiências e ensinamentos tão relevantes para a realização desse trabalho.

Aos membros da banca de Qualificação, **Prof. Dr. Moisés Goldbaum, Profa. Dra. Jussara Kochen, Profa. Dra. Denise Bergamaschi e Prof. Dr. José Augusto Taddei**, pelas importantes contribuições.

Aos docentes, pesquisadores, funcionários e colegas da do **Departamento de Medicina Preventiva** pelas trocas de experiência e colaboração nos diversos trabalhos realizados.

Aos meus pacientes, que me permitiram evoluir na profissão.

Nem a sociedade, nem o homem, nem nenhuma outra coisa deve ultrapassar os limites estabelecidos pela natureza.

Hipócrates

NORMATIZAÇÃO ADOTADA NESTA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências formato Vancouver adaptado.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÕES SISTEMÁTICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA	6
3	OBJETIVOS	16
	3.1 Objetivo geral	16
	3.2 Objetivos específicos	16
4	MATERIAIS E MÉTODOS	17
	4.1 Desenho do estudo	17
	4.2 Critérios de Elegibilidade para inclusão de estudos na Revisão	17
	4.2.1 Tipos de estudos	17
	4.2.2 Características dos pacientes participantes do estudo	18
	4.2.3 Intervenções estudadas	18
	4.2.4 Intervenções-controle	19
	4.2.5 Desfechos	19
	4.2.5.1 Benefício clínico atribuído ao tratamento	19
	4.2.6 Tempo de seguimento dos pacientes	19
	4.3 Identificação, avaliação e extração dos dados dos estudos relevantes	19
	4.4 Base de dados	21
	4.5 Análise estatística	21
	4.6 Fluxograma da revisão sistemática	21
	4.6.1 Identificação pela Estratégia de Busca	21
	4.6.2 Rastreamento por título e resumo	21
	4.6.3 Elegibilidade por texto integral	22
	4.6.4 Artigos incluídos	22
5	RESULTADOS	23
	5.1 Fluxograma da Revisão Sistemática	24
	5.2 Análise dos dados	25

	5.2.1 Ensaios clínicos randomizados	33
	5.2.1.1 Análise de sensibilidade por biológicos	40
	5.2.1.2 Análise de sensibilidade por grupo-controle	41
	5.2.1.3 Análise de sensibilidade por cegamento	41
	5.2.1.4 Análise de sensibilidade por GRADE	46
	5.2.1.5 Análise de sensibilidade por tempo de doença	46
	5.2.1.6 Análise de sensibilidade por tempo de seguimento	58
	5.2.1.7 Análise de sensibilidade por <i>double dummy</i>	58
	5.2.2 Estudos Observacionais	68
6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÕES	85
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
	ANEXOS	96

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Dosagem, periodicidade, e forma de administração recomendadas pelas agências reguladoras	4
Quadro 2.	Análise exploratória inicial dos valores NNT para o desfecho ACR50 e número de artigos originais referentes às três drogas por revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Na: não se aplica	7
Quadro 3a.	Quadro descritivo dos ensaios clínicos randomizados. n/c: não caracterizada; n/i: não informado; Ada: adalimumabe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; HCQ: Hidroxicloroquina; PRED: Prednisolona (Parte I)	26
Quadro 3b.	Quadro descritivo dos ensaios clínicos randomizados. n/i: não informado; n/a: não avaliado; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; (Parte II)	28
Quadro 4a.	Quadro descritivo dos estudos observacionais. n/i: não informado; Ada: adalimumabe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; HCQ: (Parte I)	31
Quadro 4b.	Quadro descritivo dos estudos observacionais. n/a: não avaliado; (Parte II)	32
Quadro 5.	Avaliação da qualidade dos artigos, pelo GRADE, que correspondem aos estudos com maior erro padrão e maior assimetria observados nos gráficos <i>funnel plot</i> referentes aos desfechos ACR50, ACR70, fase tardia de doença e estudos com cegamento do tipo <i>double dummy</i> referentes ao ACR50. n/a: não avaliado	67
Quadro 6.	Valores das sínteses meta-analíticas referentes aos ECRs e estudos observacionais de todos os desfechos analisados	78

Quadro 7.	Avaliação do GRADE para o desfecho ACR 70.	
	OBS = estudos de efetividade. Inf: Infliximabe.	
	Leflu: leflunomide. ETA: etanercepte	102
Quadro 8.	Avaliação do GRADE para o desfecho ACR 50.	
	OBS = estudos de efetividade. Inf: Infliximabe.	
	Leflu: leflunomide.ETA: etanercepte	107
Quadro 9.	Avaliação do GRADE para os resultados referentes	
	a remissão pelo desfecho DAS 28. OBS= estudos	
	de efetividade	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR50	34
Figura 2.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR50	35
Figura 3.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR70	36
Figura 4.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR70	37
Figura 5.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram a remissão pelo DAS28	38
Figura 6.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos que avaliaram a remissão pelo DAS28	39
Figura 7.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos que não utilizaram placebo do ACR50	43
Figura 8.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos que não utilizaram placebo do ACR70	45
Figura 9.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do ACR50	48
Figura 10.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do ACR50	49
Figura 11.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do ACR50	50
Figura 12.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do ACR50	51
Figura 13.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente a análise de sensibilidade por imprecisão da fase tardia de doença do ACR50	52
Figura 14.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente a análise de sensibilidade por imprecisão da fase tardia de	

	doença do ACR50	53
Figura 15.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do DAS28 (remissão)	54
Figura 16.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do DAS28 (remissão)	55
Figura 17.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do DAS28 (remissão)	56
Figura 18.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do DAS28 (remissão)	57
Figura 19.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos sem cegamento por <i>double dummy</i> do ACR50	59
Figura 20.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos sem cegamento por <i>double dummy</i> do ACR50	60
Figura 21.	<i>Forest plot</i> da análise de sensibilidade por imprecisão referente aos estudos sem cegamento por <i>double dummy</i> do ACR50	61
Figura 22.	<i>Funnel plot</i> da análise de sensibilidade por imprecisão referente aos estudos sem cegamento por <i>double dummy</i> do ACR50	62
Figura 23.	<i>Forest plot</i> dos ECRs referente aos estudos com cegamento por <i>double dummy</i> do DAS28 (remissão)	64
Figura 24.	<i>Funnel plot</i> dos ECRs referente aos estudos com cegamento por <i>double dummy</i> do DAS28 (remissão)	65
Figura 25.	<i>Forest plot</i> dos estudos observacionais referentes ao ACR50	69
Figura 26.	<i>Funnel plot</i> dos estudos observacionais referentes ao ACR50	70
Figura 27.	<i>Forest plot</i> dos estudos observacionais referentes ao ACR70	71
Figura 28.	<i>Funnel plot</i> dos estudos observacionais referentes ao ACR70	72
Figura 29.	<i>Forest plot</i> dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)	74

Figura 30.	<i>Funnel plot</i> dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)	75
Figura 31.	<i>Forest plot</i> da análise de sensibilidade dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)	76
Figura 32.	<i>Funnel plot</i> da análise de sensibilidade dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)	77

LISTA DE SIGLAS

ACR: *American College of Rheumatology*

ACR50: critério do ACR de 50% de melhora clínica

ACR70: critério do ACR de 70% de melhora clínica

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APP: análise por protocolo

AR: artrite reumatoide

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*

DAS28: Escore de atividade de doença

DMARDs: Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença

DREAM: *Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring*

ECRs: ensaios clínicos randomizados

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FDA: *U.S Food and Drug Administration*

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

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

ITT: Análise por Intenção de tratamento

MS: Ministério da Saúde

MTX: metotrexato

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NNT: Número Necessário Tratar para obter um benefício

PCR: proteína C reativa

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia

SDAI: *Simplified Disease Activity Index*

SF-36: *Short Form (36 itens) Health Survey*

SUS: Sistema Único de Saúde

TNF: fator de necrose tumoral

VHS: velocidade de hemossedimentação

RESUMO

TAINO BR. *Agentes biológicos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática dos estudos de eficácia e efetividade*. [Dissertação de Mestrado] Departamento de Medicina Preventiva. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: A utilização dos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide é uma realidade cada vez mais frequente. Estudos de eficácia e efetividade têm trazido resultados de grande valor clínico. No entanto, a maneira como os diferentes desenhos de estudos são conduzidos pode mostrar resultados conflitantes. **OBJETIVO:** Avaliar o uso dos anti-TNF no tratamento da artrite reumatoide, comparando estudos de eficácia e efetividade. **MÉTODOS:** Rever sistematicamente a literatura sobre o assunto com as seguintes etapas: 1) Busca na base de dados eletrônica *Pubmed*; 2) Armazenamento e avaliação por título e resumo dos estudos selecionados com auxílio do aplicativo ZOTERO, versão 3.0.8; 3) Avaliação da qualidade de 39 estudos de eficácia e 06 de efetividade, utilizando a ferramenta GRADE; 4) Extração dos dados referentes aos desfechos ACR50, ACR70 e DAS28; 5) Análise dos dados extraídos. **RESULTADOS:** Para todos os desfechos analisados, em ambos os tipos de estudo, a síntese meta-analítica demonstrou que a terapia associada dos biológicos com MTX ou outro DMARD beneficiou o tratamento da doença. Nos estudos de eficácia, as sínteses meta-analíticas foram: ACR50: 1,64 (IC^{95%} 1,57 a 1,72); ACR70: 1,92 (IC^{95%} 1,80 a 2,06); remissão pelo DAS28: 1,78 (IC^{95%} 1,67 a 1,90). Nos estudos de efetividade: ACR50: 1,29 (IC^{95%} 1,04 a 1,59); ACR70: 1,27 (IC^{95%} 1,05 a 1,52); remissão pelo DAS28: 1,36 (IC^{95%} 1,18 a 1,57). Na comparação indireta dos três biológicos entre si, os valores das sínteses meta-analíticas dos riscos relativos aos DMARDs apresentou sobreposição dos intervalos de confiança, sugerindo que a magnitude do benefício é semelhante entre os anti-TNF. A análise de sensibilidade mostrou, que os estudos com cegamento placebo, com melhor qualidade, com pacientes em fase mais adiantada da doença e com menor tempo de acompanhamento dos pacientes, apresentaram valores maiores de benefício dos biológicos. **CONCLUSÃO:** Este estudo permitiu observar que o benefício dos biológicos está presente tanto nos estudos de eficácia quanto nos de efetividade. Entretanto, as diferenças observadas sugerem que, no mundo real da assistência ao paciente, o benefício dos anti-TNF seja menor do que o sugerido nos ensaios randomizados.

Descritores: Artrite reumatoide, Fator de necrose tumoral alfa, Revisão sistemática, Eficácia, Efetividade

ABSTRACT

TAINO BR. *Anti-TNF biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis: systematic review of efficacy and effectiveness studies.* [Dissertation] Department of Preventive Medicine. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo; 2014.

INTRODUCTION: The use of anti-TNF in the treatment of rheumatoid arthritis is an increasingly common reality. Efficacy and effectiveness studies has brought results of great clinical value, but how different study designs are conducted can show conflicting results. **OBJECTIVE:** Evaluate the use of anti-TNF in the treatment of rheumatoid arthritis, comparing studies of efficacy and effectiveness. **METHODS:** Systematically review the literature about the subject, with the following steps: 1) Searching electronic databases of Pubmed; 2) Storage and evaluation by title and summary of selected studies with aid of the Zotero version 3.0.8 application software; 3) Evaluation of quality of 39 studies of efficacy and 06 studies of effectiveness, using the GRADE tool; 4) Data extraction of ACR50, ACR70 and DAS28 outcomes; 5) Analysis of the extracted data. **RESULTS:** For all analyzed outcomes in both types of studies, a meta-analytic synthesis demonstrated that the associated therapy of the biologicals agents with MTX or other DMARD benefited the treatment of disease. In efficacy studies, the meta-analytic syntheses were: ACR50: 1.64 (CI^{95%} 1.57 to 1.72); ACR70: 1.92 (CI^{95%} 1.80 to 2.06); DAS28 remission: 1.78 (CI^{95%} 1.67 to 1.90). In effectiveness studies: ACR50: 1.29 (CI^{95%} 1.04 to 1.59); ACR70: 1.27 (CI^{95%} 1.05 to 1.52); DAS28 remission: 1.36 (CI^{95%} 1.18 to 1.57). In the sensitivity analysis of RCTs for indirect comparison of the three biological agents each other, the values of the meta-analytic synthesis of the relative risks to DMARDs had overlapping confidence intervals, suggesting that the magnitude of benefit is similar between anti-TNF.

The sensitivity analysis showed that studies with blinded placebo, studies with better quality, studies in patients with more advanced stage of the disease and studies with shorter follow-up of patients showed higher values of biological benefit. **CONCLUSION:** This study lead to the observation that the benefit of biologics is present in both studies of efficacy and effectiveness. However, suggests that in the real world, patient care benefit of the anti-TNF is smaller than suggested by randomized trials.

Descriptors: rheumatoid arthritis, tumor necrosis factor alpha, systematic review, efficacy, effectiveness

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide do adulto é uma doença que acomete uma proporção maior de mulheres, principalmente na faixa etária dos 40 aos 60 anos, com variação de prevalência de 0,2% a 1,0% entre os brasileiros (Marques et al.,1993).

Acompanhamento de 183 pacientes em tratamento ao longo de 10 anos mostrou que 94% deles estavam em fase controlada da doença, com independência nas atividades diárias; 79% apresentavam recidivas constantes, 18% se mantinham em remissão, e 25% evoluíam com pior prognóstico, incluindo complicações extra-articulares ou necessidade de cirurgias ortopédicas corretivas (Lindqvist et al.,2002).

Ao longo de 20 anos de acompanhamento dos seus pacientes, Scott et al. (1987) observaram que 35% dos pacientes faleceram, 80% apresentaram incapacidades e 19% incapacidades sérias.

Drogas antirreumáticas modificadoras da doença reduzem a atividade da doença e retardam sua progressão, como a cloroquina, sulfasalazina, leflunomide e methotrexate. Porém, parte dos pacientes não responde ou deixa de apresentar melhora com essas medicações ao longo do tempo (Chen et al., 2009).

Os agentes imunobiológicos (anti-TNF) que bloqueiam a ação da citocina conhecida como fator de necrose tumoral fazem parte de uma nova geração de medicamentos utilizados como segunda opção terapêutica, na falha dos DMARDs, sendo geralmente associados a alguns destes (Smolen

et al., 2013). Algumas pesquisas de eficácia sugerem que os anti-TNF sejam empregados como monoterapia. No entanto, sua efetividade precisa ser mais bem avaliada em estudos observacionais na prática clínica (Soubrier et al., 2009).

Existem outros agentes imunobiológicos além dos anti-TNF disponíveis no mercado, aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento da artrite reumatoide, tais como: rituximabe, abatacepte e tocilizumabe. A diferença entre eles se baseia no mecanismo de ação, na composição, na dosagem, na forma de administração e no preço.

Atualmente, 05 agentes anti-TNF são aprovados pela Anvisa: certolizumabe pegol, golimumabe, adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Porém, estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) apenas os três últimos descritos.

Infliximabe foi o primeiro anti-TNF liberado para o tratamento da artrite reumatoide no Brasil, por meio da **PORTARIA SAS N° 865** do Ministério da Saúde, em 12 de novembro de 2002. Adalimumabe e etanercepte foram liberados somente em 27 de outubro de 2006, quando aprovada a **PORTARIA GM N° 2.577**. Depois dessa data, muitos outros estudos foram publicados, comprovando que novas doses e formas de administração dessas drogas estão relacionadas à sua eficácia. Em 26 de novembro de 2009, uma nova norma, a **PORTARIA N° 2981**, regulamentou definitivamente esses medicamentos.

Em 27 de junho de 2013, o Ministério da Saúde (MS) publicou a **PORTARIA N° 710** que aprovou o protocolo clínico e as diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide.

Apesar dos diversos ensaios experimentais com essas drogas, ainda existem dúvidas em relação à proporção de pacientes que respondem ao tratamento; tempo de manutenção do tratamento; efeitos adversos e relação custo-efetividade (Chen et al., 2006).

As agências reguladoras de saúde como a *Food and Drug Administration* (FDA) e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), e as diretrizes das sociedades especialistas *American College of Rheumatology* (ACR), *European League Against Rheumatism* (EULAR) e Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) recomendam de forma semelhante a utilização dos medicamentos de base:

- 1° Uso de um DMARD, dependendo da característica clínica da doença;
- 2° Associação de dois ou mais DMARDs;
- 3° Um agente biológico anti-TNF, com a possibilidade de troca entre agentes biológicos, se necessário;
- 4° Agentes Biológicos não anti-TNF.

Com relação à dosagem, periodicidade e forma de administração, as agências reguladoras têm recomendações semelhantes, diferenciando no infliximabe, pois o NICE sugere não ultrapassar a dose máxima de 7,5 mg/Kg e a SBR sugere somente a dose de 3mg/kg. Com relação ao adalimumabe, o FDA é a única agência a sugerir uma dosagem de 20mg. A

SBR recomenda somente a dosagem de 25 mg duas vezes por semana para o etanercepte (Quadro 1).

Quadro 1. Dosagem, periodicidade, e forma de administração recomendadas pelas agências reguladoras

Drogas	Infliximabe	Adalimumabe	Etanercepte
Via	Injeção intravenosa	Injeção subcutânea	Injeção subcutânea
Dose	3mg/kg + MTX	40mg	25mg ou 50 mg
Periodicidade	Na semana 0, 2 e 6; depois, a cada 8 semanas	A cada 15 dias ou 1x/sem, se não associado ao MTX	25mg 2x/sem ou 50 mg 1x/sem
Incremento	Falta de resposta: diminuir o tempo de administração com intervalos 4 semanas, mantendo a dose de 3mg/kg ou aumentar a dosagem para 10mg/kg, se o paciente não apresentar melhora com a dosagem padrão	Não há recomendação	Não há recomendação
Associado ao MTX	Obrigatório	Opcional	Opcional

No início deste estudo, outros agentes biológicos com diferentes mecanismos de ação estavam em fase de aprovação ou de testes clínicos para liberação de uso no país. Atualmente, essas informações já foram atualizadas.

Por solicitação do Ministério da saúde (MS), o grupo de pesquisa do qual a autora desta dissertação faz parte realizou revisão sistemática de 23 ensaios clínicos randomizados que mostraram resposta de atividade clínica de doença muito semelhante para os três anti-TNF. O gasto estimado no nosso meio variou entre R\$ 272 mil a R\$ 365 mil por ano, a partir do valor médio de aquisição desses medicamentos, o que corresponde ao tratamento de 6 pacientes para um deles ter 50% de melhora no índice de atividade de

doença do ACR. São poucas as evidências quanto aos índices de remissão da doença (Nobre et al., 2012).

2 REVISÕES SISTEMÁTICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA

Existem muitos estudos a respeito dessas drogas. Porém, muita dúvida ainda persiste em relação à efetividade, à segurança, e aos custos para os sistemas de saúde. Além disso, a qualidade metodológica dos trabalhos é bem variável, caracterizando a necessidade de análises sistemáticas e meta-análises dessas evidências.

Como abordagem inicial para o desenvolvimento deste estudo, realizou-se uma busca ampla na literatura, a fim de encontrar as revisões sistemáticas existentes sobre o assunto. Essas revisões foram selecionadas de acordo com os critérios propostos pela lista de verificação conhecida como *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Os resultados extraídos foram expressos em número necessário a tratar (NNT) para o ACR50, conforme apresentado no Quadro 2. A escolha do ACR50 como medida da atividade clínica da doença se deve à percepção do especialista de ser essa a resposta minimamente aceitável na prática clínica.

Foi observado que, do total de 09 revisões sistemáticas selecionadas, 07 incluíam apenas ensaios clínicos randomizados. Somente uma, além dos ensaios clínicos randomizados (ECRs), também utilizou dados de uma base de registros assistenciais (Kievit et al., 2007), e apenas duas se referiam a estudos observacionais (Smitten et al., 2008; Bernatzk et al., 2010).

Quadro 2. Análise exploratória inicial dos valores NNT para o desfecho ACR50 e número de artigos originais referentes às três drogas por revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Na: não se aplica

	Valor do NNT encontrado			Número de Artigos Originais			
Autor	Infliximabe	Adalimumabe	Etanercepte	Total	Infliximabe	Adalimumabe	Etanercepte
Chen,2006	7	5	6	29	9	9	11
Gartlehner,2006	Na	Na	Na	17	4	5	5
Kristensen,2007	Na	Na	Na	3	1	1	1
Ruiz,2008	5	6	6	13	4	5	4
Lee,2008	Na	na	Na	3	1	1	1
Singh,2009	5	3	3	31	4	8	4
Wiens,2010	7	6	7	21	7	8	6
Variabilidade	5-7	3-6	3-7				

Gartlehner et al. (2006) não apresentaram seus resultados em NNT e também não disponibilizaram dados absolutos suficientes para calcular o número necessário a tratar. Desse modo, não foi possível obter a informação dos resultados absolutos.

Estudo de Chen et al. (2006) incluiu na revisão sistemática somente ensaios clínicos randomizados das drogas infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Como os resultados foram apresentados em risco relativo, o valor de NNT que se mostrou melhor para o adalimumabe foi calculado por meio dos dados absolutos fornecidos pelos autores.

Kristensen et al. (2007) e Lee et al. (2008) incluíram em suas revisões sistemáticas apenas três ensaios clínicos randomizados das drogas infliximabe, adalimumabe e etanercepte, sendo exatamente os mesmos em ambas revisões, e apresentaram motivos de exclusão semelhantes aos demais estudos previamente selecionados, tais como: dados publicados mais de uma vez, estudos com tempo de seguimento menor de 12 meses, grupos-controle que não se encaixavam nos critérios de inclusão estabelecidos, pacientes em fase inicial de doença e artigos de revisão. Ambos selecionaram um único trabalho para cada droga, impossibilitando a compilação do NNT.

Ruiz et al. (2008) realizaram uma revisão sistemática somente dos três anti-TNF destacados no Quadro 2 e calcularam o efeito da droga de três formas: quando utilizada em doses recomendadas, em altas dosagens e em baixas dosagens. Optou-se por utilizar somente os dados das doses recomendadas, uma vez que são essas as permitidas pela Anvisa e pelas

frequentemente utilizadas. O valor de NNT foi mais favorável para o infliximabe, diferentemente do observado pelos outros autores.

Singh et al. (2009) estudaram outros agentes anti-TNF. Por isso, obtiveram 31 artigos incluídos no total. Os resultados do artigo foram apresentados em NNT. No presente estudo foram utilizados apenas os dados dos medicamentos que fazem parte do presente estudo.

Wiens et al. (2010) incluíram na revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados as drogas infliximabe, adalimumabe e etanercepte, sendo os valores do NNT calculados por nosso grupo de pesquisa.

Dos dados relacionados no Quadro 2, os resultados mais favoráveis apontaram, por ordem decrescente de eficácia, o adalimumabe, seguido pelo etanercepte e o infliximabe, com a ressalva de que o cálculo do NNT derivado do risco absoluto pode ser desviado pelos diferentes riscos de base das diferentes populações estudadas. Estes achados se assemelham aos resultados preliminares do grupo de pesquisa do qual a autora desta dissertação faz parte (Nobre et al., 2012). Foram apresentados com o objetivo de explorar inicialmente o cenário no qual se insere a proposta deste estudo, justificando a necessidade de ampliar as medidas de eficácia a partir dos dados dos estudos originais, selecionados de acordo com um critério de elegibilidade específico.

Kievit et al. (2007) realizaram revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados comparados com uma base de registro assistencial chamada *Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring* (DREAM), que incluiu pacientes com artrite reumatoide submetidos a tratamento com anti-TNF desde 2003 em onze hospitais da Holanda. Os autores mostraram que o benefício dos

biológicos foi maior nos pacientes participantes dos ensaios do que nos indivíduos da base DREAM. Eles relacionaram esse resultado ao fato de os ensaios clínicos randomizados selecionarem para seus estudos apenas pacientes com alto nível de atividade da doença, enquanto a base avaliava todo paciente com artrite reumatoide que fazia uso do anti-TNF, com grande variação do nível de atividade e tempo de doença, ou seja, apresentando viés devido ao fenômeno de regressão à média que pode correr com doença de evolução crônica e episódios de agudização cíclica. Outro fator discutido foi uma quantidade menor de pacientes da base de registro fazerem uso de corticosteroides como medicamento associado. Os autores concluíram que a eficácia avaliada nos ensaios clínicos randomizados não reflete os resultados obtidos no mundo real. Também concluíram que o estudo observacional na base de registro assistencial tem o valor de complementar a avaliação dos benefícios e danos da intervenção por tempo mais prolongado, além de envolver pacientes com diferentes características clínicas que se apresentam na prática clínica, mas são excluídos nos estudos de eficácia. Como dado limitante dessas observações, os autores avaliaram uma única base de registro, justificando a necessidade de ampliar para outras experiências assistenciais.

A meta-análise de Smitten et al. (2008) avaliou a incidência de malignidade em adultos com artrite reumatoide. Os estudos observacionais incluídos demonstraram que tanto os pacientes expostos como os não expostos aos anti-TNF apresentaram risco de desenvolver câncer de pulmão e linfoma, e menor risco de câncer colorretal e de mama. Os biológicos parecem não influenciar os riscos observados.

Bernatzky et al. (2010), investigando o risco de infecção séria em pacientes submetidos ao tratamento com anti-TNF por meio de revisão sistemática de 05 estudos de coorte e 02 do tipo caso-controle aninhado, concluíram que os biológicos aumentam o risco de os pacientes com artrite reumatoide desenvolverem infecção séria.

A observação advinda do levantamento das revisões sistemáticas mostra um número consideravelmente menor de revisões referentes a estudos observacionais quando comparados às revisões de estudos experimentais. A maioria das revisões de estudos de efetividade teve como principal objetivo avaliar o malefício clínico.

As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são consideradas os melhores desenhos de estudo para avaliar a eficácia de novas drogas. No entanto, o fato de os estudos originais utilizarem um número grande de critérios de exclusão acaba levando à formação de grupos muito específicos de pacientes, com características prognósticas menos graves e atividade de doença mais intensa, o que não representa a maioria os pacientes avaliados na prática assistencial. Pacientes que apresentam maior número de comorbidades fazem uso associado de outras medicações ou se encaixam em outras fases evolutivas da doença acabam sendo excluídos dos ECRs (McKee et al., 1999). Desse modo, obtêm-se dados referentes a um grupo muito específico de pacientes, conferindo artificialidade à população estudada. Isso acentua o interesse pelos resultados encontrados na prática clínica. Além disso, os ensaios clínicos randomizados tomam medidas que ampliam a adesão do paciente ao tratamento, a fim de manter a homogeneidade da amostra. Essas medidas

evitam perdas de seguimento evolutivo e costumam ser feitas em intervalo curto de tempo, diferentemente das coortes assistenciais (Wolf et al., 2004).

Os estudos de efetividade têm como principal objetivo observar o comportamento dos pacientes ao longo do tempo, quando submetidos ou não a uma determinada intervenção. Sendo assim, os indivíduos estudados não são designados aos grupos de comparação por processo aleatório, mas pelas características da natureza clínica da doença, minimizando o viés decorrente da exclusão dos pacientes que não se adéquam aos critérios de inclusão do experimento. Além disso, levam em conta a preferência do paciente em relação às intervenções a ele disponibilizadas, ou seja, o paciente é apresentado aos tipos de tratamento existentes, podendo optar pelo grupo a participar, e tendo a possibilidade de migrar de um grupo para outro, ou desistir do tratamento com maior facilidade (McKee et al., 1999; Black, 1996).

Essas observações fazem supor que os dados de efetividade dos estudos observacionais devem se relacionar de maneira mais fidedigna ao que acontece na realidade assistencial, justificando a necessidade de comparar informações de benefícios clínicos advindos de estudos experimentais com as que provêm dos estudos observacionais.

Muitos ECRs utilizam achados laboratoriais como a proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação e alterações radiológicas incipientes como marcadores substitutos da progressão clínica. Porém, ainda não existem evidências definitivas de que a melhora desses desfechos considerados intermediários esteja relacionada à melhora clínica dos

pacientes (Nobre et al., 2011), o que pode gerar vieses importantes nos resultados, superestimando o benefício.

Desfechos clínicos que se estabelecem no longo prazo são considerados achados relevantes, pois afetam diretamente a vida do paciente, como: mortalidade, morbidade, mudanças nas funções físicas e mentais e dias de hospitalização (Valderas et al., 2008).

Smolen et al. (2013) citam diferentes índices formados a partir da combinação de manifestações clínico-laboratoriais para avaliar a atividade da artrite reumatoide, dentre os quais o EULAR, SDAI, CDAI, DAS28, ACR20, ACR50, ACR70, ACR90. Quanto maior o valor do ACR, melhor a resposta ao tratamento. O ACR é um desfecho composto pela avaliação de 07 medidas, sendo 03 realizadas pelo avaliador: contagem de articulações inchadas, número de articulações dolorosas e avaliação global da doença; 03 medidas realizadas por um questionário autoaplicativo: estado funcional, dor e avaliação global da doença, e 01 medida laboratorial: PCR ou VHS.

Os índices mais usados na pesquisa clínica são o DAS28 e o ACR. O ACR20 é considerado um desfecho intermediário de baixa relevância clínica, uma vez que inclui medidas laboratoriais somadas a apenas 20% de melhora nos sintomas clínicos. Isso justifica a opção do presente estudo pelas medidas de melhora de 50% e 70%, que correspondem aos índices ACR50 e ACR70. O índice DAS28 é um desfecho composto pela avaliação da dor e do inchaço das 28 articulações periféricas, acrescida da autoavaliação de doença e o valor do teste da velocidade de hemossedimentação.

Quanto menor a pontuação do DAS28, menor a atividade clínica da doença. Pontuações menores do que 2,6 são consideradas o desfecho clínico mais relevante, por corresponder à remissão da doença. As pontuações entre 2,6 e 3,2 são consideradas apropriadas para identificar a presença de baixa atividade de doença. Optou-se por utilizar na presente revisão os desfechos de maior relevância clínica para o paciente.

O *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) é uma ferramenta de avaliação de qualidade bastante utilizada por possibilitar pontuar e retirar pontos da evidência que está sendo avaliada de acordo com os tópicos levados em conta pela ferramenta. Classifica a qualidade da evidência em quatro níveis – alta, moderada, baixa e muito baixa – para cada desfecho analisado no mesmo estudo (Balslem et al., 2011).

Os tópicos são:

- Características dos pacientes, intervenção, controle e desfecho estudados diretamente relacionados à pergunta de pesquisa;
- Presença de vieses que comprometam a validade da pesquisa;
- Inconsistência de resultados entre os subgrupos pesquisados;
- Probabilidade do resultado ter sido ao acaso;
- Diferença do tamanho do efeito terapêutico entre os grupos comparados;
- Presença do gradiente dose-resposta;
- Controle do viés de confusão;
- Presença do viés de publicação que pode ocorrer nas revisões sistemáticas.

As evidências baseadas nos ECRs iniciam a avaliação em alta qualidade. Porém, podem perder pontos e evoluir para os níveis de qualidade mais baixos por várias razões: limitações no estudo, risco de viés (seleção, aferição e confusão), imprecisão, presença de evidência indireta e inconsistência dos resultados (Balshem et al., 2011).

Por outro lado, os estudos observacionais iniciam a avaliação com qualidade baixa, podendo elevar a qualidade para os níveis mais altos por apresentarem itens que pontuam para o estudo, como: magnitude de efeito alta, presença do controle do viés de confusão e presença de gradiente dose-resposta. Portanto, é uma ferramenta que proporciona a todos os tipos de estudo as mesmas chances de ganhar ou perder pontos e, por consequência, subir ou descer o nível de qualidade. Além disso, permite realizar uma avaliação de qualidade para cada desfecho analisado no mesmo estudo, possibilitando que um estudo tenha várias avaliações de qualidade de acordo com o número de desfechos estudados (Balshem et al., 2011).

A proposta do presente estudo é estender as informações originadas nos estudos randomizados e observacionais de forma comparada e, assim, complementar os conhecimentos provenientes dos estudos experimentais em busca de conhecimento de maior relevância para a prática clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Ampliar o conhecimento clínico referente ao uso dos agentes imunobiológicos adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide.

3.2 Objetivos específicos

- Atualizar as evidências de eficácia e estender as evidências de efetividade sobre o tema definido no objetivo geral;
- Comparar os benefícios medidos pelo ACR50, ACR70 e DAS28 observados nos estudos considerados de eficácia ou explanatórios provenientes de ensaios clínicos randomizados com resultados dos estudos de efetividade ou pragmáticos, obtidos nos estudos observacionais;
- Avaliar se a diferença de resultados obtidos em estudos experimentais comparados aos estudos observacionais está relacionada às diferenças das associações medicamentosas, tempo de duração da doença, grau de atividade clínica, e medicamentos utilizados no grupo de comparação.

4 MATERIAS E MÉTODOS

O projeto de pesquisa foi planejado para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos clínicos sobre o tema, para, em seguida, fazer a síntese descritiva e meta-analítica dos resultados encontrados.

4.1 Desenho do estudo

Revisão sistemática de estudos de natureza observacional ou experimental de fase III, publicados nas línguas inglesa, portuguesa, espanhola, francesa ou italiana.

A revisão foi registrada na base *International Prospective Register of Systematic Reviews – Centre for Reviews and Dissemination - University of York* (PROSPERO). Número do registro: CRD42013005495. O protocolo de estudo seguiu as normas de estudo sugeridas pelo PRISMA. (Moher et al., 2009).

4.2 Critérios de Elegibilidade para inclusão de estudos na Revisão

4.2.1 Tipos de estudos

Estudos observacionais incluídos: coorte prospectiva controlada, coorte retrospectiva controlada, caso-controle, transversal, *outcome research* e pesquisa de efetividade comparativa.

Estudos experimentais incluídos: ensaios clínicos randomizados, ensaios controlados não randomizados.

Foram excluídas séries temporais, *case-crossover*, séries de casos ou coortes de sobreviventes, ou seja, qualquer outro estudo sobre o tratamento da artrite reumatoide que não avaliasse dois ou mais grupos de forma comparada, revisões narrativas, artigos opinativos, publicações duplicadas que apresentassem as mesmas características quanto à população, à intervenção, ao desfecho e ao tempo de seguimento.

4.2.2 Características dos pacientes participantes do estudo

Pacientes adultos, de qualquer faixa etária, dos dois sexos, com diagnóstico de artrite reumatoide, somente em fase inicial ou tardia da doença, ou ainda populações mistas de pacientes quanto a essas duas condições.

4.2.3 Intervenções estudadas

Agentes imunobiológicos anti-TNF alfa do tipo infliximabe, adalimumabe e etanercepte, na forma de monoterapia ou terapia associada ao metotrexato ou a outro DMARDs. Foram avaliados os estudos que empregaram esses medicamentos na dosagem, forma e periodicidade de administração recomendadas pela Anvisa, conforme o Quadro 2. Foram consultadas as agências inglesa e norte-americana, NICE e FDA para complementar informações reguladoras quanto ao uso dos medicamentos.

4.2.4 Intervenções-controle

Estudos que utilizaram como grupo controle pacientes tratados com MTX ou outro DMARD, associados ou não ao placebo.

4.2.5 Desfechos

4.2.5.1 Benefício clínico atribuído ao tratamento

- a) Principal: remissão da atividade clínica da doença pelo escore DAS28;
- b) Secundários: redução da atividade clínica de doença avaliada pela resposta ACR50 e ACR70.

4.2.6 Tempo de seguimento dos pacientes

Prazos variáveis, que contemplaram tanto os estudos de eficácia quanto os de efetividade, com tempo mínimo de 16 semanas de seguimento.

4.3 Identificação, avaliação e extração dos dados dos estudos relevantes

O processo de busca, seleção, avaliação e inclusão dos artigos foi realizado da seguinte maneira:

- A elaboração e aplicação da estratégia de busca para os três medicamentos estudados e para cada desenho de estudo foi baseada

em um cenário clínico e os seus quatros elementos essenciais “PICO”, sendo que o “P” se refere ao paciente-alvo do procedimento; o “I”, à intervenção terapêutica, teste diagnóstico ou indicador prognóstico; o “C”, ao grupo de comparação ou controle, e o “O”, à ocorrência do desfecho, evento ou *outcome* na língua inglesa;

- Avaliação por título, resumo e armazenamento dos registros pelo aplicativo ZOTERO (www.zotero.org);
- Avaliação de qualidade pelo sistema GRADE de artigos selecionados à leitura do texto integral;
- Desenvolvimento do protocolo de pesquisa segundo a lista de verificação do PRISMA, para revisão sistemática de ensaios clínicos e estudos observacionais;
- Planilha de extração dos estudos que passaram pela avaliação de qualidade baseada no modelo sugerido pelo *SR_CRD York*, de onde foram extraídos os dados considerados principais, segundo o protocolo desenvolvido.

4.4 Base de dados

1. PubMed

4.5 Análise estatística

Os resultados foram medidos pelo risco relativo, com intervalo de confiança de 95%. Para a síntese meta-analítica, foi aplicado o teste estatístico de heterogeneidade do I^2 . Os resultados individuais e as medidas sumarizadas de efeito foram apresentadas pelo gráfico *forest-plot*. O viés de publicação foi avaliado pelo gráfico *funnel plot*. Para a análise estatística, foi utilizado o programa *Stata Data Analysis and Statistical Software*, versão 12.

4.6 Fluxograma da revisão sistemática

4.6.1 Identificação pela estratégia de busca

- Artigos selecionados por meio de busca realizada na base de dados eletrônica determinada;

4.6.2 Rastreamento por título e resumo

- Artigos selecionados e excluídos após avaliação das duplicatas e dos critérios de inclusão;

4.6.3 Elegibilidade por texto integral

- Texto integral dos artigos selecionados, após serem submetidos a avaliação de qualidade;

4.6.4 Artigos incluídos

- Artigos selecionados por preencher todos os critérios de elegibilidade;
- Artigos selecionados para a meta-análise.

5 RESULTADOS

Os resultados apresentados nesta dissertação foram referentes às buscas realizadas até a data limite de 05 de abril de 2014.

A estratégia de busca de ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio dos descritores e filtros da própria base de dados (Anexo II).

Foi desenvolvida estratégia com a finalidade de excluir citações relacionadas a outras doenças reumatológicas que não artrite reumatoide, conforme o Anexo III.

A estratégia para recuperação dos estudos de tipo observacional e de efetividade comparada foi obtida na página da *U.S. National Library of Medicine - Topic-Specific Queries / Comparative Effectiveness Research*, no sítio http://www.nlm.nih.gov/bsd/special_queries.html (Anexos IV e V).

As citações recuperadas foram armazenadas no aplicativo ZOTERO versão 3.0.8. O rastreamento por título e resumo foi realizado pelo pesquisador, e as dúvidas esclarecidas pelo orientador.

5.1 Fluxograma da Revisão Sistemática

As citações que não preencheram o critério de elegibilidade foram excluídas pelos seguintes motivos:

- população estudada (P) constituída por outra doença;
- estudos que não tinham objetivo de avaliar os efeitos dos anti-TNF (I);
- grupo controle (C) não usou algum tipo de DMARD ou usou outro anti-TNF;
- desfecho (O) diferente dos estabelecidos na metodologia;
- tempo de seguimento (T) menor do que o estabelecido;
- outros desenhos de estudo (D);
- publicações em outras línguas (L);
- estudo em duplicata (DU).

A avaliação pelo GRADE foi aplicada em 39 ensaios e 06 estudos observacionais para cada um dos desfechos (Anexo VI).

5.2 Análise dos dados

A análise dos resultados dos ECRs e dos estudos observacionais foi realizada para cada desfecho separadamente, sendo analisados os dados categóricos que correspondem ao número de pacientes que obtiveram o benefício. A descrição dos estudos incluídos se encontra nos Quadros 3a, 3b, 4a e 4b.

Quadro 3a. Quadro descritivo dos ensaios clínicos randomizados. n/c: não caracterizada; n/i: não informado; Ada: adalimumabe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; HCQ: Hidroxicloroquina; PRED: prednisolona (Parte I)

Artigo	Intervenção	Controle	Fase da doença Intervenção	Fase da doença controle	% feminino Intervenção	% feminino controle	Idade (média) Intervenção	Idade (média) controle	Tempo de seguimento
Abe et al,2006	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	81,6	74,5	55,2	55,1	36 sem
Durez et al,2007	Associada Inf+ MTX	MTX	Precoce	Precoce	67	71	50	53,8	52 sem
Leirisalo-Repo, et al 2013	Associada Inf+ (MTX+HCQ+PRED)	MTX ,(HCQ+PRED)	Precoce	Precoce	70	63	47	46	96 sem
Lipsky et al,2000	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	81	80	54	51	54 sem
Maini et al,1999	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	81	80	56	51	30 sem
Quinn et al,2005	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	n/i	n/i	51,3	53,1	54 sem
St. Clair et al,2004	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	71	75	51	50	54 sem
Van Vollenhoven et al, 2009	Associada Inf+ MTX	MTX + Sulfassalazina+HCQ	Precoce	Precoce	76	78	51,1	52,9	48 sem
Van Vollenhoven, Geborek et al,2012	Associada Inf+ MTX	MTX + Sulfassalazina+HCQ	Precoce	Precoce	78	76	51,1	52,9	96 sem
Westhovens et al,2006	Associada Inf+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	80	83,2	53	52	22 sem
Bejarano et al,2008	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	58,4	53,4	47	47	56 sem
Breedveld et al,2006	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	72	73,9	51,9	52	96 sem
Detert et al,2013	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	70,1	67,1	47,2	52,5	24 sem
Furst et al,2003	Associada Ada+ MTX ou outro DMARD	Placebo+MTX ou DMARD	Tardia	Tardia	79,6	79,2	55	55,8	24 sem
Kavanaugh et al,2013	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	74	74	50,7	50,4	26 sem
Kim et al,2007	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	95,4	85,7	48,5	49,8	24 sem

Continua

Artigo	Intervenção	Controle	Fase da doença Intervenção	Fase da doença controle	% feminino Intervenção	% feminino controle	Idade (média) Intervenção	Idade (média) controle	Tempo de seguimento
Miyasaka et al,2008	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	79,1	77	59,6	53,4	24 sem
Smolen et al,2014	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	73,3	67	49,5	48,5	78 sem
Soubrier et al,2009	Associada Ada+ MTX	MTX	Precoce	Precoce	78,8	88,1	46,3	49,3	52 sem
Van de Putte et al,2004	Monoterapia Ada	Placebo	Tardia	Tardia	79,6	77,3	52,7	53,5	26 sem
Van Vollenhoven et al,2012	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	79,4	76,8	55,5	52,5	24 sem
Weinblatt et al,2003	Associada Ada+ MTX	Placebo + MTX	Mista	Mista	74,6	82,3	57,2	56	24 sem
Bathon et al,2000	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	74	75	51	49	48 sem
Combe et al,2009	Associada Eta+ Sulfassalazina	Placebo + Sulfassalazina	Tardia	Tardia	80,2	82	50,6	53,3	96 sem
Emery et al,2008	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	74	73	50,5	52,3	52 sem
Emery et al,2010	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	59,1	81,9	55,6	53,2	96 sem
Genovese et al,2002	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	74	75	51	49	96 sem
Hu et al,2009	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	85,6	84,2	48,7	48,6	24 sem
Klareskog et al,2004	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Mista	Mista	74	79	52,5	53	24 sem
Moreland et al,2012	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Precoce	Precoce	50,7	48,8	74,2	76,5	24 sem
O'Dell et al,2013	Associada Eta+ MTX	Placebo + Sulfassalazina+MTX+ HCQ	n/c	n/c	85	77	56	57,8	24 sem
Smolen et al,2013 Eta 25 mg	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	78	84	46,4	48,3	52 sem
Smolen et al,2013 Eta 50 mg	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	81	84	48,1	48,3	52 sem
Takeuchi et al,2013	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	79,7	79,6	51,8	50,4	52 sem
Van der Heijde et al,2005	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Mista	Mista	74	79	52,5	53	52 sem

Continua

Artigo	Intervenção	Controle	Fase da doença Intervenção	Fase da doença controle	% feminino Intervenção	% feminino controle	Idade (média) Intervenção	Idade (média) controle	Tempo de seguimento
Van de Heijde et al,2006	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Mista	Mista	74	79	52,5	53	96 sem
Van de Heijde et al,2007	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Mista	Mista	74	79	52,5	53	144 sem
Weinblatt et al,1999	Associada Eta+ MTX	Placebo + MTX	Tardia	Tardia	90	73	48	53	24 sem

Conclusão

Quadro 3b. Quadro descritivo dos ensaios clínicos randomizados. n/i: não informado; n/a: não avaliado; Eta: etanercepte; (Parte II)

Artigo	Cegamento (Placebo)	Double Dummy	Cegamento mantido durante todo seguimento	Grupo de resgate	ACR 50 GRADE	ACR 70 GRADE	Remissão DAS 28 GRADE
Abe et al,2006	Sim	Não	Não	Não	Alta	Alta	n/a
Durez et al,2007	Não	Não	Não	Não	Moderada	Alta	n/a
Leirisalo-Repo et al, 2013	Sim	Não	n/i	Não	Alta	Alta	Alta
Lipsky et al,2000	Sim	Não	Não	Não	Alta	Alta	n/a
Maini et al,1999	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	n/a
Quinn et al,2005	Sim	Não	Não	Não	Alta	Alta	n/a
St. Clair et al,2004	Sim	Não	Não	Não	Moderada	Alta	Alta
Van Vollenhoven et al,2009	Não	Não	Não	Sim	Alta	Baixa	n/a

Continua

Artigo	Cegamento (Placebo)	Double Dummy	Cegamento mantido durante todo seguimento	Grupo de resgate	ACR 50 GRADE	ACR 70 GRADE	Remissão DAS 28 GRADE
Van Vollenhoven ,Geborek et al,2012	Não	Não	Não	Não	Moderada	Moderada	n/a
Westhovens et al,2006	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Bejarano et al,2008	Sim	Não	Sim	Não	Baixa	Baixa	Baixa
Breedveld et al,2006	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Detert et al,2013	Sim	Não	Não	Não	Alta	Alta	Alta
Furst et al,2003	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	n/a
Kavanaugh et al,2013	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Kim et al,2007	Sim	Não	Não	Sim	Alta	Alta	n/a
Miyasaka et al,2008	Sim	Não	Não	Sim	Alta	Alta	n/a
Smolen et al,2014	Sim	Não	Sim	Sim	Alta	Alta	Alta
Soubrier et al,2009	Não	Não	Não	Não	Baixa	Baixa	Baixa
Van de Putte et al,2004	Sim	Não	Sim	Sim	Alta	Alta	n/a
Van Vollenhoven et al,2012	Sim	Não	Sim	Não	n/a	n/a	Alta
Weinblatt et al,2003	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	n/a
Bathon et al,2000	Sim	Sim	n/i	Não	Baixa	Baixa	n/a
Combe et al,2009	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Emery et al,2008	Sim	Não	Sim	Não	Moderada	Moderada	Moderada
Emery et al,2010	Sim	Sim	Sim	Não	Moderada	Moderada	Moderada
Genovese et al,2002	Sim	Sim	Não	Não	Muito baixa	Muito baixa	n/a
Hu et al,2009	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	n/a

Continua

Artigo	Cegamento (Placebo)	Double Dummy	Cegamento mantido durante todo seguimento	Grupo de resgate	ACR 50 GRADE	ACR 70 GRADE	Remissão DAS 28 GRADE
Klareskog et al,2004	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	n/a
Moreland et al,2012	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Moderada
O'Dell et al,2013	Sim	Não	Sim	Não	Baixa	Alta	Moderada
Smolen et al,2013 eta 25 mg	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Smolen et al,2013 eta 50 mg	Sim	Não	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Takeuchi et al,2013	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Van der Heijde et al,2005	Sim	Sim	Sim	Não	n/a	Alta	Alta
Van de Heijde et al,2006	Sim	Sim	Sim	Não	Alta	Alta	Alta
Van de Heijde et al,2007	Sim	Sim	Sim	Não	n/a	n/a	Alta
Weinblatt et al,1999	Sim	Não	n/i	Não	Alta	Alta	n/a

Conclusão

Quadro 4a. Quadro descritivo dos estudos observacionais. n/i: não informado; Ada: adalimumabe; Eta: etanercepte; Inf: infliximabe; (Parte I)

Artigo	Intervenção	Controle	% feminino intervenção	% feminino controle	Idade (média) intervenção	Idade (média) controle	Fase da doença intervenção	Fase da doença controle
Geborek et al,2002	monoterapia Inf	leflunomide	79	82	55	62	Tardia	Tardia
Keystone et al,2013	associada Ada +MTX	placebo +MTX	72	70	54	54	Tardia	Tardia
Van der Heijde et al,2010	associada Ada +MTX	MTX	n/i	n/i	n/i	n/i	Precoce	Precoce
Emery et al,2012	associada Eta +MTX	MTX	n/i	n/i	n/i	n/i	Precoce	Precoce
Geborek et al,2002	monoterapia Eta	leflunomide	78	82	54	62	Tardia	Tardia
Wisłowska et al,2007	associada Eta +MTX	MTX	61	83	53	61	Tardia	Tardia

Continua

Quadro 4b. Quadro descritivo dos estudos observacionais. n/a: não avaliado; (Parte II)

Artigo	Tempo de seguimento	Cegamento (Placebo)	<i>Double Dummy</i>	Cegamento mantido durante todo seguimento	Resgate	ACR 50 GRADE	ACR 70 Grade	DAS 28 Remissão Grade
Geborek et al,2002	48 sem	Não	Não	Não	Não	Baixa	Baixa	n/a
Keystone et al,2013	480 sem	Sim	Não	Não	Não	Baixa	Moderada	Baixa
Van der Heijde et al,2010	240 sem	Não	Não	Não	Não	n/a	Muito baixa	Muito baixa
Emery et al,2012	52 sem	Não	Não	Não	Não	n/a	n/a	Baixa
Geborek et al,2002	48 sem	Não	Não	Não	Não	Baixa	Baixa	n/a
Wislowska et al,2007	24 sem	Não	Não	Não	Não	Baixa	Alta	Baixa

Conclusão

Os ECRs e os estudos observacionais incluídos na análise final não informaram as medidas de risco, e apresentaram resultados em porcentagem de indivíduos que atingiram o benefício. Portanto, optou-se por calcular o risco relativo (RR) e o intervalo de confiança de 95% (IC^{95%}) de cada desfecho analisado.

5.2.1 Ensaios clínicos randomizados

Os Quadros 3a e 3b descritivos mostram que foram incluídos 39 ECRs neste estudo, sendo que 33 realizaram análise por intenção de tratamento e 06 análise por protocolo. Optou-se por realizar a síntese meta-analítica por Análise por Intenção de tratamento (ITT) e não por Análise por Protocolo (APP) pelo fato de ser essa a forma de análise que mais bem oferece precisão e mantém a randomização. No entanto, foi realizada a síntese dos estudos que avaliaram o ACR50 das duas maneiras, por ITT e por APP, como forma de exploração dos dados. Não foi obtida uma diferença relevante na síntese meta-analítica dos resultados, ITT = 1,64 (IC^{95%} 1,57 a 1,72) $I^2 = 85,6\%$, e $p < 0,001$ e APP = 1,67 (IC^{95%} 1,59 a 1,75) $I^2 = 86\%$, e $p < 0,001$.

Foi realizada a análise meta-analítica dos desfechos ACR50, ACR70 e remissão pelo DAS28. As análises descritivas e as sínteses meta-analíticas estão demonstradas abaixo.

Para o ACR50, a síntese meta-analítica foi de 1,64 (IC^{95%} 1,57 a 1,72) $I^2 = 85,6\%$, e $p < 0,001$. Para o ACR70, a síntese meta-analítica foi de 1,92 (IC^{95%} 1,80 a 2,06) $I^2 = 71,5\%$, e $p < 0,001$ (Figuras 1 e 3).

Figura 1. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR 50

Figura 2. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR 50

Figura 3. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR 70

Figura 4. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram o ACR 70

O *funnel plot* do ACR50 e do ACR70 (Figura 2 e 4) mostraram viés de publicação grande. Por conta disso, optou-se por realizar uma análise de sensibilidade somente com os estudos que apresentaram erro padrão menor, ou seja, retirar da análise os estudos que se apresentavam no *funnel plot* abaixo da linha de erro padrão de 0.3

Foram encontrados os seguintes valores de síntese meta-analítica para o ACR50: 1,54 (IC^{95%} 1,47 a 1,61) $I^2 = 84,6\%$, e $p < 0,001$. Para o ACR70: 1,81, (IC^{95%} 1,69 a 1,94) $I^2 = 71,5\%$, e $p < 0,001$. Pôde-se observar com essa análise que, para ambos os desfechos, não houve modificação relevante no viés de publicação pela observação do teste do I^2 .

Com relação à remissão pelo DAS28, a síntese meta-analítica foi de 1,78 (IC^{95%} 1,67 a 1,90) $I^2 = 84, \%$, $p < 0,001$. O *funnel plot* apresentou uma distribuição semelhante nos estudos.

Figura 5. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram a remissão pelo DAS28

Figura 6. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos que avaliaram a remissão pelo DAS28

Devido à heterogeneidade observada nas análises, optou-se por realizar análise de sensibilidade estratificada por tipo de biológico utilizado, cegamento do estudo por presença de placebo no grupo controle, tipo de droga utilizada no grupo controle, tempo de seguimento, fase da doença dos participantes, avaliação da qualidade pelo GRADE, cegamento por *double dommy* e erro-padrão observado na análise, para cada desfecho.

Não foi realizada análise de sensibilidade para sexo e idade, pois os estudos não aparentaram valor considerado discrepante que justificasse uma possível heterogeneidade.

Para o ACR50, a análise de sensibilidade por grupo-controle não pôde ser realizada. Para a remissão pelo DAS28, a análise de sensibilidade

por grupo-controle, por cegamento do estudo com utilização do placebo e pela fase mista do tempo de doença não pôde ser realizada. Para os dois desfechos, o número de estudos foi considerado insuficiente para realização da síntese meta-analítica.

5.2.1.1 Análise de sensibilidade por biológicos

A análise de sensibilidade realizada por biológicos foi dividida em três estratos: adalimumabe, etanercepte e infliximabe .

Para o ACR50 a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi: 1,56 (IC^{95%} 1,44 a 1,69) $I^2 = 84,8\%$ e $p < 0,001$; para o segundo estrato: 1,59 (IC^{95%} 1,49 a 1,70) $I^2 = 72,8\%$, e $p < 0,001$, e para o terceiro estrato: 1,78 (IC^{95%} 1,57 a 2,01) $I^2 = 93,2\%$ e $p < 0,001$.

Com relação ao ACR70, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi 1,84 (IC^{95%} 1,65 a 2,06) $I^2 = 85,2\%$ e $p < 0,001$; para o segundo estrato: 2,06 (IC^{95%} 1,86 a 2,27) $I^2 = 58,8\%$ e $p = 0,002$, e para o terceiro estrato: 1,71 (IC^{95%} 1,44 a 2,02) $I^2 = 59,2\%$ e $p = 0,009$.

Para o desfecho referente aos pacientes que atingiram a remissão da doença segundo o DAS28, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 1,65 (IC^{95%} 1,48 a 1,85) $I^2 = 81,6\%$ $p < 0,001$; para o segundo estrato: 1,92 (IC^{95%} 1,75 a 2,10) $I^2 = 77,8\%$ $p < 0,001$, e para o terceiro estrato: 1,58 (IC^{95%} 1,32 a 1,90) $I^2 = 92,9\%$ $p < 0,001$.

5.2.1.2 Análise de sensibilidade por grupo-controle

A análise de sensibilidade realizada por grupo-controle foi dividida entre estudos que apresentaram como grupo-controle o MTX e estudos que apresentaram como controle a terapia tríplice (MTX + Sulfassalazina + Hidroxicloroquina).

Os estudos de Leirisalo-Repo et al. (2013), Combe et al. (2009) e Furst et al. (2003) não fizeram parte desta análise, pois apresentaram os seguintes grupos de comparação: Infliximabe, hidroxicloroquina, MTX e prednisolona; Sulfassalazina; Terapia padrão (MTX ou qualquer outro DMARD).

Para o ACR70, quando o grupo de comparação foi o MTX, a síntese meta-analítica a favor dos biológicos foi de 1,96 (IC^{95%} 1,82 a 2,10) $I^2 = 69,4\%$ e $p < 0,001$, e para o grupo que utilizou a tríplice terapia foi de 1,78 (IC^{95%} 1,20 a 2,63) $I^2 = 51,3\%$ e $p = 0,128$.

5.2.1.3 Análise de sensibilidade por cegamento

A análise de sensibilidade realizada por cegamento foi dividida em dois estratos. O primeiro incluiu estudos que apresentaram no grupo-controle o placebo e o segundo que incluiu os estudos que não utilizaram o cegamento por placebo no grupo-controle.

A análise de sensibilidade realizada por cegamento do estudo por meio da utilização de placebo no grupo de comparação apresentou para o ACR50 síntese-meta-analítica de 1,67 (IC^{95%} 1,59 a 1,76), $p < 0,001$ e I^2

=81,3%, enquanto que, para o grupo que não utilizou o placebo, foi de 1,24 (IC^{95%} 1,06 a 1,45), $p=0,005$ e $I^2=73,4\%$ (Figura 7).

Figura 7. Forest plot dos ECRs referente aos estudos que não utilizaram placebo do ACR50

Para o ACR 70, a síntese para o grupo com placebo foi de 2,00 (IC^{95%} 1,86 a 2,15), $p < 0,001$ e $I^2 = 66,3\%$, enquanto que, para o estrato referente ao grupo de estudos que não utilizaram placebo, foi de 1,16 (IC^{95%} 0,94 a 1,43), $p = 0,275$ e $I^2 = 22\%$. A síntese meta-analítica dos cinco estudos que não incluíram o placebo no grupo de comparação revelou, nesse desfecho, ausência de significância estatística na diferença entre os grupos (Figura 8).

Figura 8. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos que não utilizaram placebo do ACR70

5.2.1.4 Análise de sensibilidade por GRADE

A análise de sensibilidade do GRADE para os desfechos ACR50 e ACR70 foi dividida em três estratos: qualidade muito baixa e baixa; moderada, e alta. Para o DAS 28 (remissão), foi dividida entre moderada e alta, pois não havia estudos suficientes no estrato muito baixa e baixa que viabilizassem a realização da síntese meta-analítica. Para o ACR50, o primeiro estrato foi de 1,30 (IC^{95%} 1,14 a 1,47) $I^2 = 49,5\%$ e $p=0,094$; o segundo estrato foi de 1,43 (IC^{95%} 1,28 a 1,60) $I^2 = 0,0\%$ e $p=0,999$, e o terceiro estrato foi de 1,72 (IC^{95%} 1,63 a 1,83) $I^2 = 89,8\%$ e $p<0,001$.

Para o ACR 70, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 1,34 (IC^{95%} 1,12 a 1,80) $I^2 = 61,5\%$ e $p=0,034$; o segundo estrato foi de 1,57 (IC^{95%} 1,30 a 1,89) $I^2 = 0,0\%$ e $p=0,475$, e terceiro estrato foi de 2,12 (IC^{95%} 1,95 a 2,29) $I^2 = 73,3\%$ e $p<0,001$.

Com relação ao DAS 28 (remissão), a síntese meta-analítica para o estrato de qualidade moderada foi de 1,43 (IC^{95%} 1,23 a 1,66) $I^2 = 80,1\%$ e $p=0,002$, e para o estrato de qualidade alta foi de 1,93 (IC^{95%} 1,79 a 2,08) $I^2 = 85,6\%$ e $p<0,001$.

5.2.1.5 Análise de sensibilidade por tempo de doença

A análise de sensibilidade realizada por tempo de doença foi dividida em três estratos: precoce – participantes que apresentavam menos ou um ano de doença; tardia – participantes que apresentavam mais de um ano de doença, e misto – participantes das duas fases de doença. Apesar de ter

existido variabilidade nos estudos em relação à definição de precocidade, a decisão de os autores padronizarem como tempo de doença precoce menor ou igual a um ano se baseou no fato de uma grande parte dos estudos que avaliaram pacientes com pequeno tempo de doença terem utilizado essa padronização. O estudo de O'Dell et al. (2013) não foi contemplado na análise para nenhum dos desfechos, pois não descreveu qual o tempo de doença dos participantes.

Para o ACR50, a síntese meta-analítica para o estrato precoce foi 1,32 (IC^{95%} 1,23 a 1,42) $I^2 = 65,2\%$ e $p < 0,001$ (Figura 9); para o estrato tardia foi 1,90 (IC^{95%} 1,77 a 2,05) $I^2 = 83,0\%$ e $p < 0,001$ (Figura 10), e para o extrato misto foi 1,78 (IC^{95%} 1,57 a 2,01) $I^2 = 81,9\%$ $p = 0,004$.

Figura 9. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do ACR50

Figura 10. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do ACR50

Figura 11. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do ACR50

Este *funnel* (Figura 11) mostra que, na faixa de menor erro padrão, existe uma distribuição semelhante entre os estudos de maior e menor tamanho de efeito. No entanto, os estudos de menor efeito também são a favor do biológico. Notou-se, a partir da faixa 0.1, uma assimetria na distribuição dos estudos.

Figura 12. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do ACR50

Este *funnel* (Figura 12) mostra grande assimetria dos estudos na faixa do erro padrão abaixo de 0,3. Sendo assim, realizou-se a análise de sensibilidade por imprecisão, retirando os 08 estudos da análise e obteve-se como síntese meta-analítica 1,73 (IC^{95%} 1,61 a 1,86) $I^2 = 84,6\%$ e $p < 0,001$. Pôde-se observar com essa análise que não houve modificação relevante no viés de publicação pela observação do teste do I^2 (Figuras 13 e 14).

Figura 13. *Forest plot* dos ECRs referente a análise de sensibilidade por imprecisão da fase tardia de doença do ACR50

Figura 14. *Funnel plot* dos ECRs referente a análise de sensibilidade por imprecisão da fase tardia de doença do ACR50.

Para o desfecho ACR70, a síntese meta-analítica para o estrato precoce foi de 1,46 (IC^{95%} 1,33 a 1,61) $I^2=33,1\%$ e $p=0,111$; para o estrato tardia foi de 2,30 (IC^{95%} 2,05 a 2,58) $I^2=64,3\%$ e $p<0,001$, e para o estrato misto foi de 2,36 (IC^{95%} 1,99 a 2,81) $I^2=0,0\%$ $p=0,536$.

Para a avaliação da remissão pelo DAS28, a síntese meta-analítica para o extrato precoce foi de 1,33 (IC^{95%} 1,20 a 1,46) $I^2=77,1\%$ e $p<0,001$ (Figura 15); para tardia foi de 2,12 (IC^{95%} 1,91 a 2,35) $I^2=42,4\%$ e $p=0,095$ (Figura 16).

Figura 15. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do DAS28 (remissão).

Figura 16. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do DAS28 (remissão)

Figura 17. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença precoce do DAS28 (remissão)

Figura 18. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos com tempo de doença tardia do DAS28 (remissão)

5.2.1.6 Análise de sensibilidade por tempo de seguimento

A análise de sensibilidade realizada por tempo de seguimento foi dividida em três estratos: estudos que apresentaram tempo de seguimento entre 16 e 24 semanas; 25 e 56 semanas, e acima de 56 semanas. Para o ACR50, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 1,87 (IC^{95%} 1,69 a 2,08) $I^2 = 84,4\%$ e $p < 0,001$; para o segundo estrato foi de 1,69 (IC^{95%} 1,50 a 1,71) $I^2 = 86,5\%$ e $p < 0,001$, e para o terceiro estrato foi de 1,50 (IC^{95%} 1,37 a 1,64) $I^2 = 81,7$ e $p < 0,001$.

Para o ACR70, o primeiro estrato apresentou síntese meta-analítica de 2,54 (IC^{95%} 2,12 a 3,04) $I^2 = 39,2\%$ e $p = 0,088$; o segundo estrato, de 1,90 (IC^{95%} 1,73 a 2,09) $I^2 = 66,5\%$ e $p < 0,001$, e o terceiro estrato, de 1,63 (IC^{95%} 1,46 a 1,83) $I^2 = 78,2$ e $p < 0,001$.

A análise de sensibilidade realizada para a remissão pelo DAS28 não apresentou diferença estatística entre os grupos. A síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 1,54 (IC^{95%} 1,31 a 1,82) $I^2 = 82\%$ e $p < 0,001$; para o segundo estrato foi de 1,86 (IC^{95%} 1,69 a 2,04) $I^2 = 68,2\%$ e $p = 0,001$, e para o terceiro estrato foi de 1,80 (IC^{95%} 1,61 a 2,01) $I^2 = 91,8\%$ e $p < 0,001$.

5.2.1.7 Análise de sensibilidade por *double dummy*

A análise por cegamento *double dummy* foi dividida entre estudos que utilizaram essa técnica de cegamento e os estudos que não utilizaram. Para o ACR50, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 1,61 (IC^{95%}

1,48 a 1,75) $I^2 = 70,3\%$ e $p=0,001$. Para o segundo estrato foi de 1,67 (IC^{95%} 1,58 a 1,77) $I^2 = 88,5\%$ e $p<0,001$ (Figura 19).

Figura 19. Forest plot dos ECRs referente aos estudos sem cegamento por double dummy do ACR50

Figura 20. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos sem cegamento por *double dummy* do ACR50.

Este *funnel* (Figura 20) mostra grande assimetria dos estudos na faixa do erro padrão abaixo de 0,3. Sendo assim, realizou-se a análise de sensibilidade por imprecisão, retirando-se os 09 estudos da análise e obtendo-se como síntese meta-analítica 1,73 (IC^{95%} 1,61 a 1,86) $I^2=84,6\%$ e $p<0,001$. Pôde-se observar com essa análise que não houve modificação relevante no viés de publicação pela observação do teste do I^2 . (Figuras 21 e 22)

Figura 21. *Forest plot* da análise de sensibilidade por imprecisão referente aos estudos sem cegamento por *double dummy* do ACR50

Figura 22. *Funnel plot* da análise de sensibilidade por imprecisão referente aos estudos sem cegamento por *double dummy* do ACR50.

Para o ACR70, a síntese meta-analítica para o primeiro estrato foi de 2,00 (IC^{95%} 1,77 a 2,75) $I^2 = 58,4\%$ e $p=0,010$. Para o segundo estrato, foi de 1,88 (IC^{95%} 1,74 a 2,05) $I^2 = 74,4\%$ e $p<0,001$.

Os resultados não demonstraram diferença relevante entre os grupos, sugerindo apenas que os estudos com preocupação com o cegamento por *double dummy* tiveram uma tendência a apresentar resultados mais favoráveis ao biológico.

Com relação à remissão pelo DAS28, a utilização do cegamento por *double dummy* apresentou como síntese meta-analítica para o estrato que utilizou *double dummy* 2,22 (IC^{95%} 1,91 a 2,59) $I^2 = 52,8\%$ e $p=0,060$ (Figura 23) e para o outro estrato 1,66 (IC^{95%} 1,55 a 1,79) $I^2 = 85,3\%$ e $p<0,001$.

Figura 23. *Forest plot* dos ECRs referente aos estudos com cegamento por *double dummy* do DAS28 (remissão)

Figura 24. *Funnel plot* dos ECRs referente aos estudos com cegamento por *double dummy* do DAS28 (remissão)

Observamos que os *funnel plots* dos estratos ACR50, ACR70, fase tardia da doença, e estudos que não realizaram *double dommy* no desfecho ACR50, apresentaram abaixo do erro padrão de 0,4 uma assimetria com número semelhante de estudos nessa faixa. No presente estudo, realizou-se levantamento e avaliação da qualidade desses estudos de cada estrato, como mostra o Quadro 5, abaixo.

Quadro 5. Avaliação da qualidade dos artigos, pelo GRADE, que correspondem aos estudos com maior erro padrão e maior assimetria observados nos gráficos *funnel plot* referentes aos desfechos ACR50, ACR70, fase tardia de doença e estudos com cegamento do tipo *double dummy* referentes ao ACR50. n/a: não avaliado; s: estudo presente naquele desfecho; n: estudo não presente naquele desfecho

Artigos	Biológico	ACR50	GRADE	ACR70	GRADE	Fase tardia da Doença	<i>Double Dummy</i>
Abe et al,2006	Infliximabe	S	Alta	S	Alta	S	S
Combe et al,2009	Etanercepte	S	Alta	S	Alta	S	N
Durez et al,2007	Infliximabe	S	Moderada	S	Alta	N	S
Furst et al,2003	Adalimumabe	N	n/a	S	Alta	N	N
Kim et al,2007	Adalimumabe	S	Alta	N	n/a	S	S
Lipsky et al,2000	Infliximabe	S	Alta	S	Alta	S	S
Maini et al,1999	Infliximabe	S	Alta	S	Alta	S	N
Miyasaka et al,2008	Adalimumabe	S	Alta	S	Alta	S	S
Quinn et al,2005	Infliximabe	S	Alta	S	Alta	N	S
Van de Putte et al,2004	Adalimumabe	S	Alta	S	Alta	S	S
Weinblat et al,1999	Etanercepte	S	Alta	S	Alta	S	S
Weinblat et al,2003	Adalimumabe	S	Alta	S	Alta	N	S

Pôde-se observar pelo Quadro 5 que muitos dos estudos que apresentaram maior viés de publicação estiveram presentes em mais de um desfecho e que o etanercepte foi a droga que menos apresentou viés de publicação. Apenas dois estudos utilizaram o etanercepte dentre os doze com viés de publicação.

5.2.2 Estudos Observacionais

Foram incluídos nesta meta-análise 06 estudos observacionais, sendo que todos realizaram análise por protocolo.

Comparado aos ECRs, o número de estudos observacionais incluídos foi menor. Isso resultou em bancos de dados com um número pequeno de estudos, inviabilizando as análises de sensibilidade mais profundas.

A síntese meta-analítica para o ACR50 foi de 1,29 (IC^{95%} 1,04 a 1,59) $I^2 = 0,0\%$ e $p=0,473$ (Figura 25). Para o ACR70 foi de 1,27 (IC^{95%} 1,05 a 1,52) $I^2 = 46,0\%$ e $p=0,116$ (Figura 27).

Figura 25. *Forest plot* dos estudos observacionais referentes ao ACR50

Figura 26. *Funnel plot* dos estudos observacionais referentes ao ACR50

Figura 27. *Forest plot* dos estudos observacionais referentes ao ACR70

Figura 28. *Funnel plot* dos estudos observacionais referentes ao ACR70

Para a remissão pelo DAS 28, a síntese foi de 1,36 (IC^{95%} 1,18 a 1,57) $I^2 = 60,8\%$ e $p=0,054$ (Figura 29). Assim como os desfechos acima, a análise também se apresentou estatisticamente significativa, sugerindo o benefício da droga sobre a doença; porém, com heterogeneidade alta entre os estudos. Isso pode ser atribuído ao fato de o número da amostra do estudo de Wislowska et al. (2007) ser muito pequeno, sendo ele o responsável pela heterogeneidade alta. Na análise de sensibilidade, retiramos esse estudo. A síntese meta-analítica foi de 1,36 (IC^{95%} 1,17 a 1,56) $I^2 = 73,5\%$ e $p=0,023$. A retirada desse estudo não alterou a heterogeneidade entre os estudos, porém melhorou a precisão (Figura 31).

Figura 29. *Forest plot* dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)

Figura 30. *Funnel plot* dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)

Figura 31. *Forest plot* da análise de sensibilidade dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)

Figura 32. *Funnel plot* da análise de sensibilidade dos estudos observacionais referentes ao DAS28 (remissão)

Observando-se as sínteses meta-analíticas dos desfechos analisados referentes aos dois tipos de estudos, pode-se afirmar que, para todos os desfechos, os biológicos favorecem o tratamento da doença quando comparados aos DMARDs. Os ECRs apresentaram valores de síntese maiores que os observacionais, sugerindo que nos estudos de eficácia os biológicos apresentaram um benefício maior quando comparados aos estudos de efetividade (Quadro 6).

Quadro 6. Valores das sínteses meta-analíticas referentes aos ECRs e estudos observacionais de todos os desfechos analisados

Benefício avaliado pelos desfechos	ECR RR (IC 95%)	OBS RR (IC 95%)
ACR50	1,64 (1,57 a 1,72)	1,29 (1,04 a 1,59)
ACR70	1,92 (1,80 a 2,06)	1,27 (1,05 a 1,52)
Remissão DAS28	1,78 (1,67 a 1,90)	1,36 (1,18 a 1,57)

6 DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, tanto para os ECRs quanto para os observacionais, a associação do biológico com o MTX ou outro DMARD se mostrou eficaz para o tratamento da artrite reumatoide, quando comparada à utilização do DMARD químico. Os resultados foram estatisticamente significantes para todos os desfechos analisados. Donahue et al. (2008) analisaram descritivamente dois ECRs e uma coorte prospectiva incluídos na revisão sistemática, e observaram grande melhora na capacidade funcional e na qualidade de vida dos pacientes submetidos à terapia associada do biológico com o MTX, quando comparados aos tratados com MTX. Moreland (2004) revisou a literatura para eficácia, segurança e efetividade dos anti-TNF para o tratamento da AR e, na análise descritiva dos estudos incluídos, também observou relevante eficácia e efetividade, avaliada pelo ACR20, ACR50 e ACR70 nos pacientes submetidos a terapia associada do biológico com MTX em comparação aos submetidos apenas ao MTX.

Na análise de sensibilidade realizada por biológico, os resultados sugeriram para o ACR50 melhor desempenho para a droga infliximabe, enquanto que, para o DAS28 e o ACR70, o etanercepte foi a droga que mais beneficiou os pacientes. No entanto, na comparação indireta entre os anti-TNF, foi observada sobreposição dos intervalos de confiança, sugerindo que as vantagens observadas não foram significantes.

Gartlehner et al. (2006) compararam indiretamente os mesmos três biológicos e observaram que a eficácia não se diferenciou substancialmente entre os anti-TNF para o ACR20 e o ACR50 em ambos os tipos de estudo. Orme et al. (2012) realizaram uma *network* meta-análise e, na comparação conduzida por teste estatístico entre os anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e etanercepte), observaram que, para os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70, o etanercepte foi significativamente melhor do ponto de vista estatístico, quando comparado aos outros biológicos. No entanto, os autores desse trabalho são vinculados à indústria farmacêutica e a publicação foi financiada pela empresa produtora do medicamento.

Os resultados da análise de sensibilidade dos estudos que utilizaram como controle o MTX *versus* os que utilizaram qualquer outro DMARD, na comparação indireta, apontaram um melhor resultado para o grupo que utilizou o MTX como controle; porém, com sobreposição dos intervalos de confiança. Essa observação está de acordo com as diretrizes do EULAR (Smolen et al., 2013), que recomenda a associação dos DMARDs químicos com o anti-TNF, sem sugerir uma preferência entre eles quando todas as tentativas de tratamento com os DMARDs, e todas as possíveis combinações entre eles, falharem.

Na análise de sensibilidade por cegamento, para todos os desfechos, os resultados mostraram que o grupo que utilizou placebo apresentou, na comparação indireta entre os estratos, um efeito de magnitude maior, sem sobreposição dos intervalos de confiança. Com relação à análise de sensibilidade por *double dummy*, apenas a remissão pelo DAS28 para o grupo que utilizou esse cegamento apresentou, na comparação indireta dos

estratos, maior efeito para o grupo que utilizou essa técnica, sem sobreposição dos intervalos de confiança. Embora a presença do grupo placebo e do *double dummy*, que conferem o cegamento do estudo e por consequência uma melhor qualidade do mesmo (Hulley et al., 2001 p.150), não justifique a magnitude de efeito encontrada nas análises de sensibilidade, isso sugere que estudos com cegamento apresentam um efeito mais favorável ao biológico.

Nessa mesma linha de pensamento, pode-se assumir que esses achados corroboram a análise de sensibilidade realizada pela avaliação de qualidade do GRADE para os desfechos ACR50, ACR70 e DAS28 (remissão), em que a comparação indireta das sínteses meta-analíticas apontou um efeito mais favorável ao biológico nos estudos que obtiveram avaliação de qualidade alta, quando comparados aos estudos que apresentaram qualidade moderada, baixa/muito baixa, sem sobreposição dos intervalos de confiança. Dos biológicos incluídos nos ECRs, para todos os desfechos, o infliximabe foi o anti-TNF que obteve a avaliação de qualidade mais alta, e o adalimumabe foi o que obteve as piores avaliações de qualidade.

Nos estudos observacionais, apenas um estudo obteve avaliação de qualidade alta. O restante dos estudos foi avaliado como baixa ou muito baixa qualidade. Donahue et al. (2008) avaliaram pelo GRADE como moderada a qualidade dos estudos de eficácia e efetividade incluídos na revisão sistemática que analisou o efeito do biológico associado ao DMARD ou MTX *versus* o MTX. Gartlehner et al. (2006) analisaram a qualidade de 17 ensaios clínicos randomizados placebo-controlados incluídos em sua

revisão sistemática e observaram que, destes, 16 estudos tiveram qualidade suficiente e um qualidade boa, de acordo com a *US Preventive Services Task Force*.

Para a análise de sensibilidade por tempo de doença, os resultados para o ACR50, DAS28 (remissão) demonstraram que o grupo dos pacientes em fase tardia apresentou maior efeito de magnitude sem sobreposição dos intervalos de confiança na comparação indireta, sugerindo uma melhor ação do biológico em pacientes com tempo maior de doença. Moreland (2004) descreveu os dados de um estudo não randomizado que avaliou o efeito da terapia associada do adalimumabe com MTX na artrite reumatoide em fase precoce e tardia. Esses dados foram apresentados em um resumo de congresso. Os resultados apresentados em porcentagem de melhora do ACR20, ACR50 e ACR70 não demonstraram diferença relevante entre os pacientes da fase precoce e tardia.

Com relação ao tempo de seguimento, o ACR70 apresentou magnitude de efeito maior sem sobreposição dos intervalos de confiança para o menor tempo de seguimento na comparação indireta entre os grupos com diferentes tempos de seguimento (16-24 semanas).

Os achados das análises de sensibilidade por fase de doença e tempo de seguimento vão contra algumas tentativas de recomendação de biológicos como droga de primeira linha, em que o sugerido seria observar um melhor efeito da droga na fase precoce da doença e com um tempo maior de administração da droga. (Staples et al., 2011; Cruz, 2009).

A comparação das sínteses dos ECRs e dos observacionais sugere que os estudos de eficácia demonstraram maior benefício da droga sobre a

doença. O fato de, nos pacientes incluídos nos observacionais, a doença ser mais grave no ponto de vista funcional, acompanhada de maior número de comorbidades e com frequência apresentar menor índice de atividade da doença no início da observação, poderia justificar a vantagem do efeito maior observado nos ECRs (Wolfe et al.,2004; Zink et al.,2006).

As limitações desse estudo foram a falta de um segundo avaliador nas etapas de avaliação por título e resumo, e avaliação da qualidade pelo GRADE. A ausência da verificação por dupla favorece o viés de seleção e aferição (Hulley et al., 2001 p.251). Portanto, na presença de dúvida nesses dois processos, uma tentativa de reduzir essa limitação foi o cuidado de incluir a leitura do texto integral e a discussão com o orientador.

Outra limitação deste estudo foi a ausência de uma análise de meta-regressão que pudesse identificar dentre todas as covariáveis as que mais influenciaram nos resultados encontrados.

Uma dificuldade observada na execução do trabalho foi a maioria dos estudos observacionais encontrados não serem controlados ou o grupo de comparação ser outro biológico, não se encaixando nos critérios de inclusão estabelecidos para essa revisão sistemática. Por consequência, foi incluído um número pequeno de estudos de efetividade, o que inviabilizou a realização das análises de sensibilidade. Desse modo, uma sugestão para pesquisa seria a inclusão de estudos observacionais não controlados e a realização de uma revisão sistemática dos estudos de efetividade *vis-à-vis*, por meio de técnicas de comparação indireta.

As observações advindas da análise da sensibilidade por tempo de doença permitiram sugerir para a prática clínica a não utilização dos anti-TNF como primeira linha de tratamento da artrite reumatoide.

7 CONCLUSÕES

Este estudo permitiu observar que o benefício dos biológicos está presente tanto nos estudos de eficácia quanto nos de efetividade. No entanto, as diferenças observadas sugerem que, no mundo real da assistência ao paciente, o benefício dos anti-TNF seja menor do que o sugerido pelos ensaios randomizados. A análise de sensibilidade quanto à fase da doença não corrobora as sugestões do uso desses medicamentos como opção de primeira linha.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, Nagaya I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33(1):37-44.

Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *J Clin Epidemiol*. 2011 Jan 6.

Bathon M, Martin R, Fleischmann R, Tesser J, Schiff M, Keystone E et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1586-1593.

Bejarano V, Quinn M, Conaghan P, Reece R, Keenan A, Walker D et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(10):1467-1474.

Bernatzky S, Yossef H, Rahme E. Observational Studies of Infections in Rheumatoid Arthritis: A Metaanalysis of Tumor Necrosis Factor Antagonists. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(5):928-993.

Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996;312(12):15–18.

Breedveld F, Weisman M, Kavanaugh A, Cohen S, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26-37.

Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clarck W, Fry-Smith A, Burls A. 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 Technology Assessment*. 2006;10(42).

Chen DY, Chou SJ, Hsing TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Study of Human anti-TNF antibody Adalimumab in Combination with Methotrexate and Methotrexate . Alone in Taiwanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(4):310–319.

Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens P, Kvien T et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1357-1362.

Combe B, Codreanu C, Fiocco U et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1146-1152.

Hernández Cruz B. Biologics as first line therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. A posture a favor. *Reumatol Clin.* 2009;5(Suppl 1):22-27.

Detert J, Bastian H, Listing J, Weiß A, Wassenberg S, Liebhaber A, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):844-50.

Donahue E, Gartlehner G, Jonas E, Lux J, Thieda P, Jonas L, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2008 15;148(2):124-134.

Durez P, Malghem J, Toukap A, Depresseux G, Lauwerys B, Westhovens R et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3919-3927.

Emery P, Breedveld F, Hall S, Durez P, Chang D, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid

arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008;372(9636):375-382.

Emery P, Breedveld F, van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. *Arthritis Rheum*. 2010;62(3):674-682.

Emery P, Kvien K, Combe B, Freundlich B, Robertson D, Ferdousi T, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):989-992.

FDA: www.fda.gov. Acesso em: 1-31 jul 2013.

Furst E, Schiff M, Fleischmann R, Strand V, Birbara C, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-2571.

Gartlehner G, Hansen RA, Jonas LB, Thieda P, Lohr NK. The Comparative Efficacy and Safety of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(12):2398-2408.

Geborek P, Crnkic M, Petersson F, Saxne T; Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(9):793-798.

Genovese C, Bathon M, Martin R, Fleischmann R, Tesser J, Schiff M et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum*. 2002;46(6):1443-1450.

Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. *Rheumatol Int*. 2009;29(3):297-303.

Hulley S, Cummings S, Browner W, Grady D, Newman T. Designing Clinical Research. 2th edition. Baltimore: *Lippincott Williams & Wilkins*, 2001.

Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2006;27(1):67-71.

Kavanaugh A, Fleischmann M, Emery P, Kupper H, Redden L, Guerette B, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):64-71.

Keystone C, van der Heijde D, Kavanaugh A, Kupper H, Liu S, Guérette B, et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of longterm adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013;40(9):1487-1497.

Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, Van der Laar MAFJ, D J R A M Rooij D J R A M, et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1473–1478.

Kim H, Lee S, Song Y, Yoo D, Koh E, Yoo B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007;10:9–16.

Klareskog L, Van der Heijde D, Jager J, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9410):675-681.

Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:411–417.

Lee YH, Woo JH, Rho HY, Choi JS, Ji DJ, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and

the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suvering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2008;28:553–559.

Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, Korpela M, Kauppi J, Kaipiainen-Seppänen O, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):851-857.

Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K. Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(12):1055-1059.

Lipsky P, Desiree M, St. Clair EW, Furst E, Breedveld F, Kalden J et al. Infliximab and Methotrexate in the treatment of rheumatoid. *The New England Journal of Medicine.* 2000;343(22):1594-1602.

Maini R, St Clair E, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-1939.

Marques Neto JF, Gonçalves ET, Barros EFO, et al: Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol.* 1993;33(5):169-73.

McKee M, Britton A, Black N, McPherson K, Sanderson C, Bain C. Methods in health services research. Interpreting the evidence: choosing between randomised and non-randomised studies. *BMJ.* 1999;319:312–5.

Miyasaka N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* 2008;18(3):252-262.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Moreland W, O'Dell R, Paulus E, Curtis R, Bathon M, St Clair W, et al. A

randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-2835.

Moreland W. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics.* 2004;22(2 Suppl 1):39-53.

NICE: www.nice.org.uk. Acesso em: 1-31 jul 2013.

Nobre MR, Gutierrez MA, Trindade E, Pires FA, Taino BR, Kiyomoto HD, Rosal GF, Costa FM da, Abrahão MT. Agentes biológicos no tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (ABTAR SUS). In: *Simpósio de Economia e Avaliação de Tecnologias, 2011, Brasília*. Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: MS, 2011; v. 1. p. 22-22.

Nobre MR, Costa FM. Surrogate outcomes are associated with low methodological quality of studies of rheumatoid arthritis treated with antitumour necrosis factor agents: a systematic review. *Evid. Based. Med.* 2012;17(1):3-7. Epub 2011 Oct 12.

O'Dell J, Mikuls T, Taylor T, Ahluwalia V, Brophy M, Warren R, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(4):307-318.

Orme E, Macgilchrist S, Mitchell S, Spurden D, Bird A. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics.* 2012; 6:429-464.

Quinn MA¹, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):27-35.

Ruiz A, Pijoan IJ, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintanas A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review

and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9(52):1-27.

Saiki O, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(10):1997-2004.

Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet*. 1987; 1(8542):1108-1111.

Smitten AL, Simon TA, Hochberg CM, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(2):1-8.

Smolen J, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2013;0;1-18.

Smolen J, Nash P, Durez P, Hall S, Ilivanova E, Irazoque-Palazuelos F, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;16;381(9870):918-929.

Smolen J, Emery P, Fleischmann R, van Vollenhoven F, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet*. 2014; 25;383(9914):321-32.

Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA, Tanjong Ghogomu E, Tugwell P. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews (Review). *The Cochrane Library*. 2009; Issue 4: 1-79.

Soubrier M, Pue X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology*. 2009; 48:1429–1434.

Staples MP, March L, Lassere M, Reid C, Buchbinder R. Health-related

quality of life and continuation rate on first-line anti-tumour necrosis factor therapy among rheumatoid arthritis patients from the Australian Rheumatology Association Database. *Rheumatology*. 2011;50(1):166-175.

St. Clair EW, Van de Heijde MFMD, Smolen JS, Ravinder NM, et al. Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50(11):3432–3443.

Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, et al. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013;(4):623-633.

Valderas JM, Kotzeva A, Espallargues M, et al. The impact of measuring patient-reported outcomes in clinical practice: a systematic review of the literature. *Qual Life Res*. 2008;17:179–193.

Van de Putte L, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell A, Riel V, Settas L, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:508–516.

Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu H, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1582–1587.

Van der Heijde D, Klareskog L, Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Comparison of Etanercept and Methotrexate, Alone and Combined, in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Two-Year Clinical and Radiographic Results from the TEMPO Study, a Double-Blind, Randomized Trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54:1063–1074.

Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe, Bruyn G, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56:3928–3939.

Van der Heijde D, Breedveld F, Kavanaugh A, Keystone C, Landewé R, Patra K, et al. Disease activity, physical function, and radiographic

progression after longterm therapy with adalimumab plus methotrexate: 5-year results of PREMIER. *J Rheumatol.* 2010; 37(11):2237-2246.

Van Vollenhoven F, Ernestam S, Harju A, Bratt J, Klareskog L. Etanercept versus etanercept plus methotrexate: a registry-based study suggesting that the combination is clinically more efficacious. *Arthritis Res Ther* 2003;5(6):R347-351.

Van Vollenhoven F, Ernestam S, Geborek P, Petersson F, Cöster L, Waltbrand E. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate inpatients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374:459–66.

Van Vollenhoven F, Fleischmann R, Cohen S, Lee B, García Mejjide A, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2012;367(6):508-519.

Van Vollenhoven F, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson F, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet.* 2012;379(9827):1712-1720.

Weinblatt M, Kremer J, Bankhurst D, Bulpitt J, Fleischmann M, Fox I, et al
A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New England Journal of Medicine.* 1999;340(4):253-259.

Weinblatt M, Keystone E, Furst D, Moreland L, Weisman M, Birbara C et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(1):35-45.

Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1075-86.

Wiens A, Venson R, Correr C, Otuki, FM, Pontarolo R. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Adalimumab, Etanercept, and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010;30(4):339-353.

Wiśłowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-alpha blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. *Rheumatol Int*. 2007;27(7):641-7.

Wolfe F, Michaud K, Dewitt EM. Why results of clinical trials and observational studies of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy differ: methodological and interpretive issues. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(Suppl 2):ii13–ii

Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M. Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis in an Observational Cohort Study. Comparison of Patients According to Their Eligibility for Major Randomized Clinical Trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54,(11):3399–3407.

ANEXOS

Anexo I. Estratégia de busca dos estudos de eficácia

((("infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[All Fields]) OR ("adalimumab"[Supplementary Concept] OR "adalimumab"[All Fields])) OR ("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields])) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "arthritis, rheumatoid"[All Fields])) AND Therapy/Narrow[filter].

Anexo II. Estratégia de busca de exclusão de outras doenças

NOT "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[Mesh]) NOT "Caplan Syndrome"[Mesh]) NOT "Rheumatoid Nodule"[Mesh]) NOT "Rheumatoid Vasculitis"[Mesh]) NOT "Sjogren's Syndrome"[Mesh]) NOT "Still's Disease, Adult-Onset"[Mesh] NOT ("psoriasis "[MeSH Terms] OR "psoriasis"[All Fields] OR "psoriatic"[All Fields]) NOT ("crohn disease"[MeSH Terms] OR ("crohn"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "crohn disease"[All Fields] OR "crohn s"[All Fields]).

Anexo III. Estratégia de busca dos estudos de efetividade comparada

((((infliximab OR adalimumab OR etanercept OR rituximab OR golimumab OR certolizumab OR tocilizumab) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])))) AND (pragmatic trial[tw] OR pragmatic trials[tw] OR practical clinical trial[tw] OR "comparative effectiveness" OR (promising[tw] AND unproven[tw]) OR resource allocation[majr] OR therapies, investigational[majr] OR agency for healthcare research and quality[mh] OR centers for medicare and Medicaid services[majr])

Anexo IV. Estratégias de busca estudos observacionais

(((((infliximab OR adalimumab OR etanercept OR rituximab OR golimumab OR certolizumab) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) NOT ((juvenile rheumatoid arthritis) OR (ankylosing spondylitis) OR (crohn) OR (psoriasis) OR (sjogren)))) AND (((case-control studies[mh] OR cohort studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR epidemiologic studies[mh:noexp] OR cross-sectional studies[mh] OR evaluation studies as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR case control[tw] OR case controlled[tw] OR case controls[tw] OR cohort[tw] OR cohorts[tw] OR follow-up[tw] OR followup[tw] OR longitudinal[tw] OR matched-pair analysis[mh] OR observational studies[tw] OR observational study[tw] OR multicenter study[pt]) AND ((comparative study[pt] OR compare[tw] OR compares[tw] OR compared[tw] OR compared[tw] OR comparing[tw] OR comparison[tw] OR comparative[tw] OR effective[tw] OR effectiveness[tw] OR versus[ti] OR vs[ti]) AND (activities of daily living[mh] OR benefit[tw] OR benefits[tw] OR budgets[mh] OR chronic disease[mh] OR clinical trials data monitoring committees[mh] OR cognitive function[tw] OR ec[sh] OR death[mh] OR diffusion of innovation[mh] OR discharge[tw] OR economics, pharmaceutical[mh] OR evidence based practice[mh] OR functional status[tw] OR guideline adherence[mh] OR harm[tw] OR harms[tw] OR health services research[mh] OR health status[mh] OR hospitalization[mh] OR interventions[tw] OR life expectancy[mh] OR

longevity[mh] OR models, statistical[mh] OR models, theoretical[mh:noexp]
 OR morbidity[mh] OR mortality[mh] OR noninferior[tw] OR noninferiority[tw]
 OR outcome and process assessment[mh] OR outcome[tw] OR
 outcomes[tw] OR patient compliance[mh] OR postoperative care[mh] OR
 postoperative complications[mh] OR product surveillance, postmarketing[mh]
 OR propensity score[tw] OR quality-adjusted life years[mh] OR quality of
 life[mh] OR recovery of function[mh] OR recurrence[mh] OR relapse[tw] OR
 remission[tw] OR reoperation[mh] OR risk[tw] OR risk management[mh] OR
 survival analysis[mh] OR survival rate[mh] OR technology assessment,
 biomedical[mh])) OR (((administrative data[tw] OR administrative
 database[tw] OR administrative databases[tw] OR chart review[tw] OR data
 registry[tw] OR data registries[tw] OR databases, factual[mh] OR hospital
 claims[tw] OR insurance claim review[mh] OR medical record linkage[mh]
 OR medical record review[tw] OR medical records systems,
 computerized[mh] OR national database[tw] OR observational analysis[tw]
 OR patient-reported outcomes measurement information system[tw] OR
 promis[tw] OR patient registry[tw] OR patient registries[tw] OR practice
 based research network[tw] OR practice based research networks[tw] OR
 pbrn[tw] OR pbrns[tw] OR registries[mh]) OR (National hospital discharge
 survey[tw] AND sn[sh]) OR (OSCAR AND nursing homes[tw]) OR
 Hospitalization/sn[majr] OR (hospitalization/td[majr] AND sn[sh])) AND
 (comparative study[pt] OR (activities of daily living[mh] OR benefit[tw] OR
 benefits[tw] OR budgets[mh] OR chronic disease[mh] OR clinical trials data
 monitoring committees[mh] OR cognitive function[tw] OR ec[sh] OR
 death[mh] OR diffusion of innovation[mh] OR discharge[tw] OR economics,

pharmaceutical[mh] OR evidence based practice[mh] OR functional status[tw] OR guideline adherence[mh] OR harm[tw] OR harms[tw] OR health services research[mh] OR health status[mh] OR hospitalization[mh] OR interventions[tw] OR life expectancy[mh] OR longevity[mh] OR models, statistical[mh] OR models, theoretical[mh:noexp] OR morbidity[mh] OR mortality[mh] OR noninferior[tw] OR noninferiority[tw] OR outcome and process assessment[mh] OR outcome[tw] OR outcomes[tw] OR patient compliance[mh] OR postoperative care[mh] OR postoperative complications[mh] OR product surveillance, postmarketing[mh] OR propensity score[tw] OR quality-adjusted life years[mh] OR quality of life[mh] OR recovery of function[mh] OR recurrence[mh] OR relapse[tw] OR remission[tw] OR reoperation[mh] OR risk[tw] OR risk management[mh] OR survival analysis[mh] OR survival rate[mh] OR technology assessment, biomedical[mh])) OR (registries/es[mh] OR registries/st[mh] OR registries/sn[mh] OR (registries[mh] AND (medicare[mh] OR practice guidelines as topic[mh]))) NOT randomized controlled trial[pt] NOT systematic[sb]).

Anexo V. Avaliação de qualidade pelo GRADE

Quadro 7. Avaliação do GRADE para o desfecho ACR 70 (%). OBS = estudos de efetividade. Inf: Infiximabe. Leflu: leflunomide. ETA: etanercepte

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Abe et al,2006	96	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Bathon et al,2000	424	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Bejarano et al,2008	148	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Breedveld et al,2006	525	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Combe et al,2009	151	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Detert et al,2013	172	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Durez et al,2007	29	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Emery et al,2008	528	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Emery et al,2010	182	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Furst et al,2003	636	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Genovese et al,2002	346	Muito baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Hu et al,2009	238	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Kavanaugh et al,2013	1.032	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Kim et al,2007	128	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Klareskog et al,2004	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Leirisalo-Repo et al, 2013	99	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Lipsky et al,2000	174	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Maini et al,1999	174	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Miyasaka et al,2008	178	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Moreland et al,2012	376	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
O'Dell et al,2013	322	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Quinn et al,2005	20	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2013 25 mg	398	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2013 50 mg	398	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2014	217	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Soubrier et al,2009	65	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
St.Clair et al,2004	641	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Takeuchi et al,2013	358	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van Vollenhoven, Geborek et al,2012	258	Moderada	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Van de Putte et al, 2004	213	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2005	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2006	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van Vollenhoven et al,2009	258	baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Weinblatt et al,2003	129	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Weinblatt et al,1999	89	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Westhovens et al,2006	721	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Geborek et al,2002 Inf X Leflu OBS	117	baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Geborek et al,2002 ETA X Leflu OBS	117	baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2010 OBS	239	Muito baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Wislowska et al,2007 OBS	48	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Keystone et al,2013 OBS	137	Moderada	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Conclusão

Quadro 8. Avaliação do GRADE para o desfecho ACR 50 (%). OBS = estudos de efetividade. . Inf: Infleximabe. Leflu: leflunomide. ETA: etanercepte

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Abe et al,2006	96	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Bathon et al,2000	424	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Bejarano et al,2008	148	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Breedveld et al,2006	525	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Combe et al,2009	151	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
Detert et al,2013	172	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Durez et al,2007	29	Moderada	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Emery et al,2008	528	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Emery et al,2010	182	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Furst et al,2003	636	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Genovese et al,2002	346	Muito baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Hu et al,2009	238	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Sim
Kavanaugh et al,2013	1.032	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Kim et al,2007	128	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
Klareskog et al,2004	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Leirisalo-Repo et al, 2013	99	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Lipsky et al,2000	174	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Maini et al,1999	174	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Miyasaka et al,2008	178	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Moreland et al,2012	376	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
O'Dell et al,2013	322	baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Quinn et al,2005	20	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2013 25 mg	398	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2013 50 mg	398	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2014	217	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Soubrier et al,2009	65	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
St.Clair et al,2004	641	moderada	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Takeuchi et al,2013	358	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Van Vollenhoven,Geborek et al,2012	258	Moderada	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose- resposta
Van de Putte et al, 2004	213	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2006	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Van Vollenhoven et al,2009	258	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Weinblatt et al,2003	129	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Weinblatt et al,1999	89	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Westhovens et al,2006	721	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Geborek et al,2002 Inf X Leflu OBS	117	baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Geborek et al,2002 ETA X Leflu OBS	117	baixa	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
Wisłowska et al,2007 OBS	48	baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Keystone et al,2013 OBS	137	baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Conclusão

Quadro 9. Avaliação do GRADE para os resultados referentes a remissão pelo desfecho DAS 28. OBS= estudos de efetividade

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Bejarano et al,2008	148	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Breedveld et al,2006	525	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Combe et al,2009	151	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Detert et al, 2013	179	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Emery et al,2008	528	Moderada	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Kavanaugh et al,2013	1.032	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Moreland et al,2012	755	Moderada	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Leirisalo-Repo et al, 2013	99	Alta	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
O'Dell et al,2013	322	Moderada	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Soubrier et al, 2009	65	Baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Smolen et al,2013 25 mg	398	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2013 50 mg	398	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Smolen et al,2014	217	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
St.Clair et al,2004	641	Alta	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
Takeuchi et al,2013	358	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Van Vollenhoven et al,2012	213	Alta	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2005	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Van der Heidje et al,2006	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não

Continua

Estudo	Participantes	Qualidade da Evidência	Risco de Viés	Evidência Indireta	Inconsistência	Imprecisão	Controle de Confusão	Magnitude de efeito	Gradiente dose-resposta
Van Der Heidje et al,2007	459	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Westhovens et al,2006	721	Alta	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
Emery et al,2012 OBS	417	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Keystone et al,2013 OBS	202	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Van der Heidje et al,2010 OBS	239	Muito baixa	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
Wislowska et al,2007 OBS	48	Baixa	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Conclusão