

ASTRID WIENS

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS ANTICITOCINAS ADALIMUMABE,
ETANERCEPTE E INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo

CURITIBA

2009

À Deus

Aos meus pais

E para o Marcelo

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que me incentivaram, se preocuparam e me acompanharam neste caminho.

Ao meu orientador Prof. Dr. Roberto Pontarolo, a quem admiro muito, por me dar um exemplo de professor e pesquisador, pois mesmo estando extremamente atarefado sempre administrou seu tempo para me ouvir. Além disso sempre me incentivou, desde o início do mestrado. Também agradeço pela confiança agregada para a execução do trabalho, pela orientação científica e principalmente pela sua amizade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Cassyano J. Correr, pela sua participação no trabalho, pelas sugestões, dicas e pelo seu tempo dedicado às leituras e correções. Agradeço pela sua disposição em sempre me ouvir e se prontificar a ajudar, e também pela sua amizade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Michel F. Otuki e à Mônica C. Grochocki, pela possibilidade da realização desse trabalho.

À Profa. Dra. Ângela Trindade Badaró, pela sua amizade e pela sua ajuda no estágio em docência.

Agradeço ao meu noivo Marcelo que desde a minha inscrição no mestrado me apoiou em todos os momentos e teve paciência enquanto eu dedicava minhas horas de domingo às leituras e ao mestrado. Agradeço por sempre ter me ouvido e me incentivado.

Aos meus pais, que amo e admiro muito, que sempre me apoiaram e aconselharam nas minhas decisões. Agradeço por me ensinarem o caráter e a responsabilidade.

Aos meus irmãos, cunhadas e sobrinhos, pelo incentivo e apoio e por muitas vezes simplesmente me fazerem companhia.

Aos meus colegas Leopoldo Baratto, Ana Carolina Melchiors, Mário S. Piantavini, Cláudia Seidl, Rafael Venson, Juliana Vasconcelos e Luana Lenzi, que durante esse período se tornaram meus amigos e me ajudaram na realização desse trabalho. Agradeço também pelos momentos de descontração e pelas conversas, tornando o ambiente de pesquisa agradável.

Por último agradeço ao mais importante de todos. Deus, que me criou e criou todas essas maravilhosas pessoas e que possibilitou que as conhecesse. Agradeço pela minha vida, por todas as oportunidades e pelos momentos maravilhosos que têm me permitido viver.

“De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando.

A certeza de que precisamos continuar.

A certeza de que seremos interrompidos

antes de terminar. Portanto, devemos:

fazer da interrupção, um caminho novo.

Da queda, um passo de dança.

Do medo, uma escada.

Do sonho, uma ponte.

Da procura, um encontro.”

Fernando Pessoa

RESUMO

Antecedentes. Adalimumabe, etanercepte e infliximabe são anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento da artrite reumatóide (AR). Estudos publicados têm demonstrado sua eficácia e benefícios a longo prazo para o tratamento da doença. **Objetivos.** Comparar a eficácia e a segurança das três anticitocinas para tratamento da AR. **Métodos.** Foi realizada uma revisão sistemática na busca de estudos clínicos randomizados que compararam uma das três anticitocinas ao placebo. Estudos de baixa qualidade foram excluídos. Para comparar a eficácia dos tratamentos, foram realizadas metanálises com os critérios do *American College of Rheumatology* (ACR): ACR20, ACR50 e ACR70. Os desfechos de segurança avaliados foram eventos adversos sérios, infecções sérias, malignidades e mortes. As interrupções nos tratamentos devido a eventos adversos ou devido à falta de eficácia também foram avaliadas. **Resultados.** Em períodos curtos de tratamentos (até 30 semanas), o ETA teve os maiores valores de risco relativo (RR) para ACR20 e ACR50 (2,94 [2,27, 3,81] and 5,28 [3,12, 8,92] respectivamente. Para atingir o ACR70, o ADA teve os maiores valores de RR (5,36 [3,76, 7,64]). Após períodos com mais de um ano de tratamento, os valores de RR foram maiores para o ADA nos três desfechos (1,85 [1,07, 3,19], 2,80 [1,16, 6,77] e 3,23 [1,37, 7,61] respectivamente para ACR20, ACR50 e ACR70. Os resultados de segurança não foram estatisticamente significativos entre os grupos para nenhum dos três tratamentos. No entanto, o INF apresentou os maiores valores de RR para interrupções ao tratamento devido a eventos adversos (2,05 [1,33, 3,16]) e devido à falta de eficácia (0,41 [0,18, 0,95]). **Conclusões.** ADA, ETA e INF são mais eficazes do que o placebo no tratamento da AR, considerando os parâmetros ACR. ADA apresentou maior eficácia em tempos acima de um ano de tratamento do que o ETA e o INF. No entanto, eventos adversos não foram estatisticamente significativos para nenhuma das anticitocinas, sendo que estes poderão ser avaliados em estudo de coorte.

Palavras-chave: Adalimumabe. Etanercepte. Infliximabe. Eficácia. Segurança. Artrite reumatóide.

ABSTRACT

Background: Adalimumab, etanercept and infliximab are monoclonal antibodies. Published studies indicate that its use in patients with rheumatoid arthritis can be efficient in providing long-term benefits. **Objective:** Compare efficacy and safety of the three anti-cytokines used in treatment of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A systematic review was performed to search for randomized clinical trials which compare treatment of RA patients using one of the three anti-cytokines with placebo. Low quality studies were excluded from the meta-analyses. The American College of Rheumatology (ACR) criteria ACR20, ACR50 and ACR70 were used to compare the efficacy of the treatments. Safety was compared based in data of frequency of serious adverse events, serious infections, malignancy and deaths. Withdrawals due to adverse events and lack of efficacy were also evaluated. **Results:** Within a short-time treatment (12-30 weeks) ETA presented highest values of RR for reaching ACR20 and ACR50 (2.94 [2.27, 3.81] and 5.28 [3.12, 8.92], respectively) and ADA presented highest values of RR for achieving ACR70 (5.36 [3.76, 7.64]). Within a long-time treatment (1-3 years), ADA presented the highest values for these parameters (1.85 [1.07, 3.19], 2.80 [1.16, 6.77] and 3.23 [1.37, 7.61] for ACR20, ACR50 and ACR70, respectively). Safety results were not statistically significant for the three drugs. INF presented the highest values of RR for withdrawing due to lack of efficacy and due to adverse events (2.05 [1.33, 3.16] and 0.41 [0.18, 0.95]). **Conclusions:** ADA, ETA and IFX are effective in treatment of RA non-controlled patients, considering ACR parameters. ADA presented highest values of effectiveness within a long-time treatment. However, frequencies of adverse events were not statistically significant for any anti-cytokine, where they may be evaluated in cohort studies.

Key words: adalimumab, etanercept, infliximab, efficacy, safety, rheumatoid arthritis.

Lista de Ilustrações

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Patogênese da Artrite Reumatóide.....	8
Figura 2	– Níveis séricos nas citocinas em pacientes com AR.....	11
Figura 3	– Mecanismo de ativação das células T e da liberação de citocinas inflamatórias.....	12
Figura 4	– Vias de regulação da ativação dos condrócitos e da degradação da cartilagem em AR.....	14
Figura 5	– A regulação da diferenciação dos osteoclastos em AR.....	16
Figura 6	– Radiografia de mão direita mostrando porose justrarticular em metacarpofalangeanas com erosão no dedo indicador.....	19
Figura 7	– A revisão sistemática na pesquisa clínica.....	36
Figura 8	– Respostas ACR dos grupos adalimumabe e placebo após seis meses de tratamento.....	56
Figura 9	– Respostas ACR dos grupos adalimumabe e controle após 52 semanas de tratamento.....	58
Figura 10	– Eventos adversos sérios do adalimumabe versus controle.....	60
Figura 11	– Infecções sérias do adalimumabe versus controle.....	60
Figura 12	– Malignidade adalimumabe versus controle.....	60
Figura 13	– Mortes adalimumabe versus controle.....	61
Figura 14	– Interrupções do estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia do adalimumabe versus controle.....	63
Figura 15	– Respostas ACR dos grupos etanercepte e placebo após seis meses de tratamento.....	69

Figura 16	– Respostas ACR dos grupos etanercepte e controle após mais de um ano de tratamento.....	71
Figura 17	– Eventos adversos sérios do etanercepte versus controle.....	73
Figura 18	– Infecções sérias do etanercepte versus controle.....	73
Figura 19	– Malignidade etanercepte versus controle.....	73
Figura 20	– Mortes etanercepte versus controle.....	74
Figura 21	– Interrupções durante os estudos devido à eventos adversos ou falta de eficácia do etanercept ou do grupo controle.....	75
Figura 22	– Respostas ACR dos grupos infliximabe e controle após seis meses de tratamento.....	81
Figura 23	– Respostas ACR dos grupos infliximabe e controle após mais de um ano de tratamento.....	83
Figura 24	– Eventos adversos sérios do infliximabe versus controle.....	85
Figura 25	– Infecções sérias do infliximabe versus controle.....	85
Figura 26	– Malignidade infliximabe versus controle.....	85
Figura 27	– Mortes infliximabe versus controle.....	86
Figura 28	– Interrupções dos estudos devido à eventos adversos ou falta de eficácia do infliximabe versus controle.....	87

LISTA DE FLUXOGRAMAS

Fluxograma 1	– Revisão sistemática do adalimumabe.....	51
Fluxograma 2	– Revisão sistemática do etanercepte.....	65
Fluxograma 3	– Revisão sistemática do infliximabe.....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	– Distribuição articular em pacientes com AR.....	18
Quadro 2	– Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI.....	21
Quadro 3	– Índices compostos de atividade de doença e suas categorias.....	22

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para os desfechos de eficácia após seis meses de tratamento.....	89
Gráfico 2	– Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para os desfechos de eficácia após mais de um ano de tratamento.....	90
Gráfico 3	– Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para as interrupções por falta de eficácia dos tratamentos versus placebo.....	90
Gráfico 4	– Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para as interrupções por eventos adversos dos tratamentos versus placebo.....	91

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do adalimumabe.....	52
Tabela 2	– Resultados da metanálise de segurança do adalimumabe.....	61
Tabela 3	– Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do etanercepte.....	66
Tabela 4	– Resultados de segurança da metanálise do etanercepte.....	72
Tabela 5	– Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do infliximabe.....	78
Tabela 6	– Resultados de segurança da metanálise do infliximabe.....	84

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACR	– <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	– adalimumabe
ADAMTS	– agrecanases
AGS	– avaliação global de saúde
AINEs	– anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-CCP	– anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico
AP-1	– fator de transcrição citoplasmático
AR	– artrite reumatóide
CD20	– antígeno transmembrana
CDAI	– índice clínico de atividade de doença
CE	– coricosteróide
COX	– cicloxigenase
CTLA4	– antígeno 4 do linfócito T citotóxico
DAS	– <i>disease activity score</i>
DMCDs	– drogas modificadoras do curso da doença
ECR	– estudo clínico randomizado
ETA	– etanercepte
EV	– endovenoso
EVA	– escala visual analógica
FR	– fator reumatóide

FS	– fibroblastos sinoviais
GM-CSF	– fator estimulador de colônia granulócito
HAQ	– <i>health assessment questionnaire</i>
I ²	– I-quadrado
IAR	– índice articular de Ritchie
IC	– intervalo de confiança
ICAD	– índice composto de atividade da doença
IFN-γ	– interferon gama
IgG1	– imunoglobulina G1
IL	– interleucina
INF	– infliximabe
IPA	– <i>international pharmaceutical abstracts</i>
IV	– inverso da variância
M-CSF	– fator estimulador de colônia de macrófagos
MHC	– complexo maior de histocompatibilidade
MMP	– metaloproteinases de matriz
MTX	– metotrexato
N	– número de participantes
NAE	– número de articulações edemaciadas
PCR	– proteína C reativa
RANK	– receptor ativador para fator nuclear Kb
RANKL	– ligante de RANK
RR	– risco relativo
SC	– subcutâneo

SDAI – índice simplificado de atividade de doença

TCR – receptor de células T

TGF- β – fator de transformação de crescimento beta

TLR – receptores tipo Toll

TNF – fator de necrose tumoral

VHS – velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	2
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	5
2.1	ARTRITE REUMATÓIDE.....	5
2.1.1	Anatomia das articulações.....	5
2.1.2	Anatomia patológica.....	6
2.1.3	Predisposição genética para AR.....	7
2.1.4	Patogênese.....	9
2.1.4.1	Citocinas na AR.....	9
2.1.4.2	Função das células T em AR.....	11
2.1.4.3	Mecanismo de destruição das cartilagens e ossos na AR.....	12
2.1.5	Clínica da AR.....	16
2.1.6	Diagnóstico.....	18
2.1.7	Avaliação da atividade da doença.....	21
2.1.8	Tratamentos.....	24
2.1.8.1	Anti-inflamatórios não esteroidais.....	25
2.1.8.2	Corticosteróides.....	26
2.1.8.3	Drogas modificadoras do curso da doença.....	26
2.1.8.4	Agentes biológicos.....	29
2.2	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	33
2.2.1	Revisões sistemáticas.....	34
2.2.2	Metanálises.....	36

3	OBJETIVOS.....	41
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	41
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	41
4	MÉTODOS.....	43
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	43
4.1.1	Tipos de estudos.....	43
4.1.2	Tipos de participantes.....	43
4.1.3	Tipos de intervenção.....	44
4.1.4	Tipos de desfechos.....	44
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
4.3	BUSCA E CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS.....	46
4.2.1	Extração de dados.....	46
4.2.2	Avaliação da qualidade.....	46
4.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	47
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO ADALIMUMABE.....	50
5.1.1	Descrição dos estudos incluídos.....	50
5.1.2	Metanálise da eficácia do adalimumabe.....	54
5.1.3	Metanálise da segurança do adalimumabe.....	59
5.1.4	Metanálise das interrupções ao estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia na comparação adalimumabe versus placebo.....	62
5.1.5	Discussão dos resultados do adalimumabe.....	63
5.2	REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO ETANERCEPTE.....	64

5.2.1	Descrição dos estudos incluídos.....	64
5.2.2	Metanálise da eficácia do etanercepte.....	68
5.2.3	Metanálise da segurança do etanercepte.....	72
5.2.4	Metanálise das interrupções ao estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia comparando etanercepte versus placebo.....	74
5.2.5	Discussão dos resultados do etanercepte.....	75
5.3	REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO INFLIXIMABE.....	76
5.3.1	Descrição dos estudos incluídos.....	76
5.3.2	Metanálise da eficácia do infliximabe.....	80
5.3.3	Metanálise da segurança do infliximabe.....	84
5.3.4	Metanálise das interrupções ao estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia comparando infliximabe versus placebo.....	86
5.3.5	Discussão dos resultados do infliximabe.....	87
5.4	COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE AS TRÊS ANTICITOCINAS.....	89
6	CONCLUSÃO.....	95
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXOS.....	106

Introdução

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que inicialmente é caracterizada por um processo inflamatório livre de infecção nas articulações. É caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão do osso e cartilagem (TUGWELL, 2000; BÉRTOLO *et al.*, 2007; McINNES e SCHETT, 2007). Em geral, acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas, como dor, rigidez matinal, fadiga e perda de peso. A artrite pode iniciar em qualquer idade, mas a sua maior prevalência está em pessoas de 40 a 60 anos. Afeta mulheres duas vezes mais do que os homens e sua incidência aumenta com a idade, sendo que com o aumento da idade as diferenças de sexo não são tão marcantes (SKARE, 1999; YURDAKUL, 2006; BÉRTOLO *et al.*, 2007). Tem prevalência de aproximadamente 1% da população mundial (BRENOL *et al.*, 2007).

Pacientes com artrite reumatóide têm o risco de mortalidade aumentado em duas vezes, e quando envolve outros órgãos, a morbidade e a gravidade da doença são maiores, podendo diminuir a expectativa de vida em cinco a dez anos (WEISSMANN, 2006). Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de suas atividades tanto de vida diária como profissional. Além disso, por sua natureza crônica, e pelo fato de acometer as pessoas em idade produtiva, é uma doença com um grande impacto econômico para o paciente e para a sociedade (TUGWELL, 2000; BERGMAN, 2006).

Os tratamentos para AR objetivam prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, tentando maximizar a qualidade de vida dos pacientes, e variam de acordo com o estágio da doença. A remissão completa da doença raramente é alcançada (BÉRTOLO *et al.*, 2007).

Para o controle da dor e do processo inflamatório são utilizados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticóides. A partir da definição do

diagnóstico da AR, devem ser indicadas drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs), que reduzem sinais e sintomas da doença, além de demonstrar redução na progressão radiológica. Dentre as DMCDs, estão metotrexato (MTX), leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina. Os agentes modificadores da resposta biológica estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar dos tratamentos com AINEs e DMCDs. Entre eles estão os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA) e infliximabe (INF), depletors de linfócito B (rituximabe) e moduladores da co-estimulação (abatacepte) (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003; BÉRTOLO *et al.*, 2007).

De acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o ministério da saúde as três anticitocinas (ADA, ETA e INF) possuem a mesma eficácia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), e cabe ao Gestor Estadual a definição de qual dos medicamentos será disponibilizado na rede estadual de serviços. O objetivo desse trabalho é avaliar e comparar a eficácia e segurança dessas anticitocinas nos pacientes com AR, através da realização de uma revisão sistemática com metanálise e interpretação dos resultados.

Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ARTRITE REUMATÓIDE

A AR é uma doença auto-imune caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem (BÉRTOLO et al., 2007). É a mais comum das doenças reumáticas auto-íunes (TEIXEIRA et al., 2007).

A principal característica da AR é uma sinovite inflamatória que envolve as articulações sinoviais, preferentemente as periféricas em uma forma simétrica de distribuição e com um potencial deformante variável (SKARE, 1999).

Em alguns casos pode atingir também os olhos (uveíte), pulmões (pneumonite), glândulas salivares e lacrimais (síndrome de Sjögren) e sistema nervoso periférico (neuropatias) (SILVA et al., 2003).

2.1.1 Anatomia das articulações

As articulações têm a função de unir dois ossos e permitir a sua movimentação. Algumas das suas estruturas são:

- Cápsula articular: envolve as extremidades dos ossos, a porção mais externa é a membrana fibrosa, altamente resistente, que serve para proteção, e a parte mais interna é a membrana sinovial, que produz o líquido sinovial. É altamente vascularizada e innervada. Os ligamentos e cápsula articular têm por finalidade manter a união entre os ossos,

além disso, impedem o movimento em planos indesejáveis e limitam a amplitude dos movimentos considerados normais (GRAY, 1995).

- Cartilagem articular: formada por tecido conjuntivo cartilaginoso hialino, reveste as extremidades de contato entre os ossos, diminui o atrito entre eles e é nutrida pelo líquido sinovial (GRAY, 1995).
- Líquido sinovial: nutre e retira catabólitos da cartilagem articular, além de lubrificar as superfícies articulares. Contém ácido hialurônico, que lhe confere a viscosidade necessária para a sua função lubrificadora. Preenche a cavidade articular (GRAY, 1995).

2.1.2 Anatomia patológica

A sinóvia normal contém principalmente células do sistema monocítico-fagocitário com alta habilidade fagocitária e capacidade de secretar citocinas, assim como osteoclastos, microglia, macrófagos alveolares e células de Küpffer, e fibroblastos especializados que produzem ácido hialurônico e colágeno. Num processo inflamatório esses fibroblastos também secretam citocinas, proteases e outros mediadores inflamatórios. Além disso, uma ampla variedade de tipos de células, incluindo linfócitos T ativados, neutrófilos, queratinócitos, células mastocitárias e alguns tumores, podem sintetizar citocinas, como o TNF. O evento inicial da doença é o processo inflamatório iniciado na membrana sinovial com infiltrado e acúmulo de células inflamatórias, como linfócitos e macrófagos, predominantemente os linfócitos TCD4+, além do aumento do número de fibroblastos. Com o aumento das células T, há uma ativação dos fibroblastos sinoviais, resultando no aumento da regulação das citocinas inflamatórias e enzimas de degradação da matriz (MEINECKE et al., 2005; MÜHLEN, 2005).

A hiperplasia das células sinoviais, o infiltrado linfocítico e a neoangiogênese levam a formação do “pannus” (tecido sinovial proliferado), que atinge o osso subcondral e, em seguida, a cartilagem articular, com destruição progressiva (BRENOL et al., 2007). A sinóvia aparece edematosa e forma vilosidades que fazem

protuberâncias para dentro da cavidade articular, formando um aspecto “felpudo”. Na sinóvia normal existem duas a três camadas de células, mas na AR ela passa a ter de seis a dez ou até mais camadas, com alto potencial destrutivo, capaz de invadir cartilagem, osso subcondral, ligamentos e tendões. O estroma subsinóvia, normalmente acelular, enche de várias células, principalmente linfócitos T e células produtoras de imunoglobulinas (SKARE, 1999).

2.1.3 Predisposição genética para AR

Existe uma predisposição genética para a doença e para sua severidade, aparentemente relacionada ao gene HLA classe 2, o DR4, com uma seqüência específica de aminoácidos na terceira porção hipervariável da cadeia β , chamada de epítipo comum ou receptáculo reumatóide. Além de ter um risco maior de desenvolver a AR, o paciente que possui esse epítipo comum tende também a desenvolver uma forma mais severa da doença, com manifestações extra-articulares (Figura 1) (SKARE, 1999).

Recentemente tem sido demonstrado que o fumo é um importante fator de risco para desenvolver a AR em indivíduos com HLA-DR4 positivo. O cigarro promove a citrulinização de proteínas, formando assim neo-antígenos, o que pode ser ligado diretamente às respostas auto-antigênicas. Outros *loci* têm sido associados à doença, entre eles HLA-DRB1, PTPN22 (proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22), PADI4 (peptidil arginina deiminase tipo IV) e CTLA4 (antígeno 4 de linfócito T citotóxico) (McINNIS e SCHETT, 2007; PRATT et al., 2009).

A associação de fatores genéticos com fatores ambientais (cigarro, microorganismos e estresse) ou fatores de risco (sexo feminino, histórico familiar ou idade avançada) aumenta as chances do indivíduo desenvolver AR.

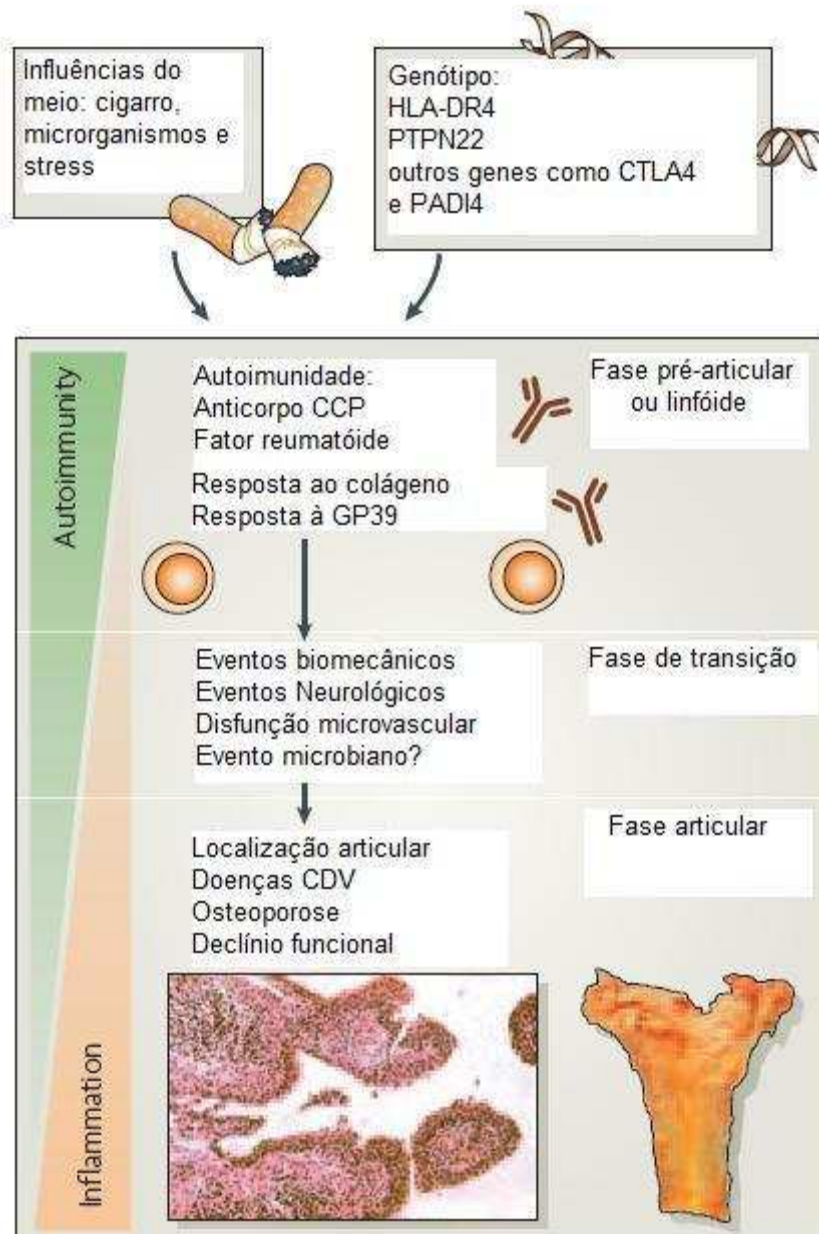


Figura 1 Patogênese da Artrite Reumatóide: Processos auto-imunes podem ocorrer vários anos anteriormente ao início da fase clínica da doença, representando a fase pré-articular ou linfóide. A transição para a fase articular, que corresponde às manifestações clínicas da doença é iniciada através de processos ainda não definidos, como eventos neurológicos ou biomecânicos. Posteriormente ocorre a inflamação que conduz à destruição da articulação e aumenta a comorbidade, incluindo doenças cardiovasculares e osteoporose. CCP, peptídeo citrulinado cíclico; CTLA4, antígeno T-linfócito citotóxico; GP39, glicoproteína de cartilagem 39, PADI4, peptidil arginina deiminase tipo IV; PPTN22, proteína tirosina fosfatase não-receptora tipo 22.

Adaptado e traduzido de: (McINNES e SCHETT, 2007)

2.1.4 Patogênese

A causa da AR é desconhecida, mas é bem possível que muitos agentes artrítogênicos estimulem a resposta imune, em indivíduos geneticamente suscetíveis. Esses agentes artrítogênicos podem ser agentes infecciosos (como o vírus Epstein Barr, cujos anticorpos estão presentes em 80% dos pacientes com AR), proteínas do tecido conjuntivo ou imunoglobulinas alteradas (SKARE, 1999).

2.1.4.1 Citocinas na AR

As citocinas são mensageiros protéicos que transportam informações entre e para células através de moléculas que se ligam especificamente aos receptores da superfície das células. As citocinas são divididas em pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), o interferon-gama (IFN- γ), e as interleucinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, e em citocinas anti-inflamatórias, como fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) e as interleucinas IL-4 e IL-10. As citocinas anti-inflamatórias (ou antagonistas das citocinas) neutralizam os efeitos das citocinas pró-inflamatórias, sendo um dos fatores que determina a extensão da inflamação na AR o balanço entre essas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, podendo levar a diferentes efeitos clínicos (SIVALINGAM et al., 2007).

A produção de citocinas, predominantemente as pró-inflamatórias, tem papel fundamental na iniciação e perpetuação da inflamação crônica na membrana sinovial. A resposta T auxiliar gera a produção de IFN- γ , que estimula a liberação do fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), interleucina beta (IL-1 β) e metaloproteinases pelos macrófagos e fibroblastos sinoviais (BRENOL et al., 2007). TNF- α e IL-1 são encontrados em altos níveis no fluido sinovial em pacientes com AR, e ambos mediam destruição da cartilagem e dos ossos, através da indução da síntese e liberação de proteinases inflamatórias, prostaglandinas e óxido nítrico em uma variedade de tipos de células e inibindo a produção de componentes da matriz. Evidências sugerem que o TNF- α contribui para a inflamação nos tecidos

(CARTERON, 2000; WONG et al., 2008). O dano articular provavelmente gera uma fonte rica de neo-antígenos para promover uma reação auto-imune adicional. Os macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial, produzem citocinas que ativam outras citocinas, criando assim uma rede de citocinas pró-inflamatórias. Portanto, as citocinas na AR atuam principalmente através de três mecanismos: promovem auto-imunidade, mantém a inflamação sinovial crônica, e conduzem a destruição do tecido articular adjacente. Além disso, o ambiente articular torna-se extremamente hipóxico, sendo a angiogênese uma característica das articulações na AR (McINNES e SCHETT, 2007).

Em indivíduos com AR, diversas citocinas pró-inflamatórias podem levar a doenças vasculares ou contribuir para a alteração da função de adipócitos, metabolismo dos lipídios, resistência a insulina e adquirir síndrome metabólica (McINNES e SCHETT, 2007).

Sivalingam e colaboradores verificaram níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 e TNF- α) e receptores de TNF- α (p55 e p75) significativamente mais elevados em pacientes com AR se comparados ao grupo controle (Figura 2). No entanto, o nível de TGF- β era mais elevado no grupo controle. Isso pode ser explicado pelo fato do TGF- β exercer um efeito anti-inflamatório através da inibição da síntese das citocinas pró-inflamatórias. Não houve diferença significativa entre os dois grupos quando comparados os níveis de IL-10 e IL-4 (ambas anti-inflamatórias). Ainda nesse estudo, verificou-se que os receptores do TNF- α (p55 e p75) estavam significativamente mais elevados em pacientes com AR inativa, quando comparada com pacientes com AR ativa, levando os autores a concluir que o balanço entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias determinam a extensão da inflamação e conseqüentemente dos efeitos clínicos (SIVALINGAM et al., 2007).

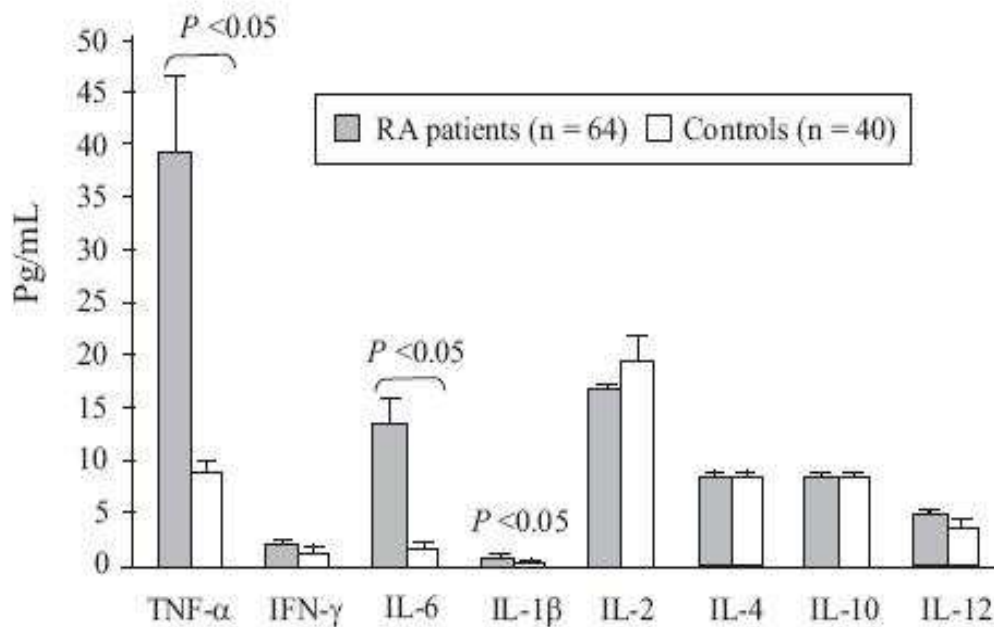


Figura 02 Níveis séricos nas citocinas em pacientes com AR (SIVALINGAM et al., 2007)

Apesar da identificação de mais de 100 diferentes tipos de citocinas e outros fatores envolvidos na patogênese da artrite reumatóide, o TNF- α continua ocupando lugar de destaque na doença erosiva da articulação por meio da ativação dos osteoclastos (LEE e WEINBLATT, 2001; O'DELL, 2004; DIEPPE e LOHMANDER, 2005; SCOTT e KINGSLEY, 2006).

2.1.4.2 Função das células T em AR

As células T estão implicadas na patogênese da AR em virtude da associação genética com alelos MHC (complexo principal de histocompatibilidade) classe II e com PTPN22, e pela detecção de alta quantidade de células T na sinóvia inflamada (McINNIS e SCHETT, 2007).

As células T sinoviais podem ser ativadas através do receptor de células T (TCR), vias de co-estimulação e por estímulos de citocinas e receptores tipo Toll (TLR), que reconhecem componentes de diversos microorganismos (Figura 3). O

meio sinovial contém interleucinas IL-12, IL-23 e IL-6, além do TGF- β , promovendo assim a diferenciação das células T auxiliares TH1 e TH17. As células T regulatórias, embora presentes, não exibem atividade regulatória. Células T ativadas atuam na AR através da liberação de citocinas, para promover ativação de leucócitos e células mesenquimais, através da contribuição com as células B e através da atividade citotóxica das células CD8 efetoras. Além disso, ativam macrófagos, fibroblastos e células endoteliais através de contato direto (McINNES e SCHETT, 2007).

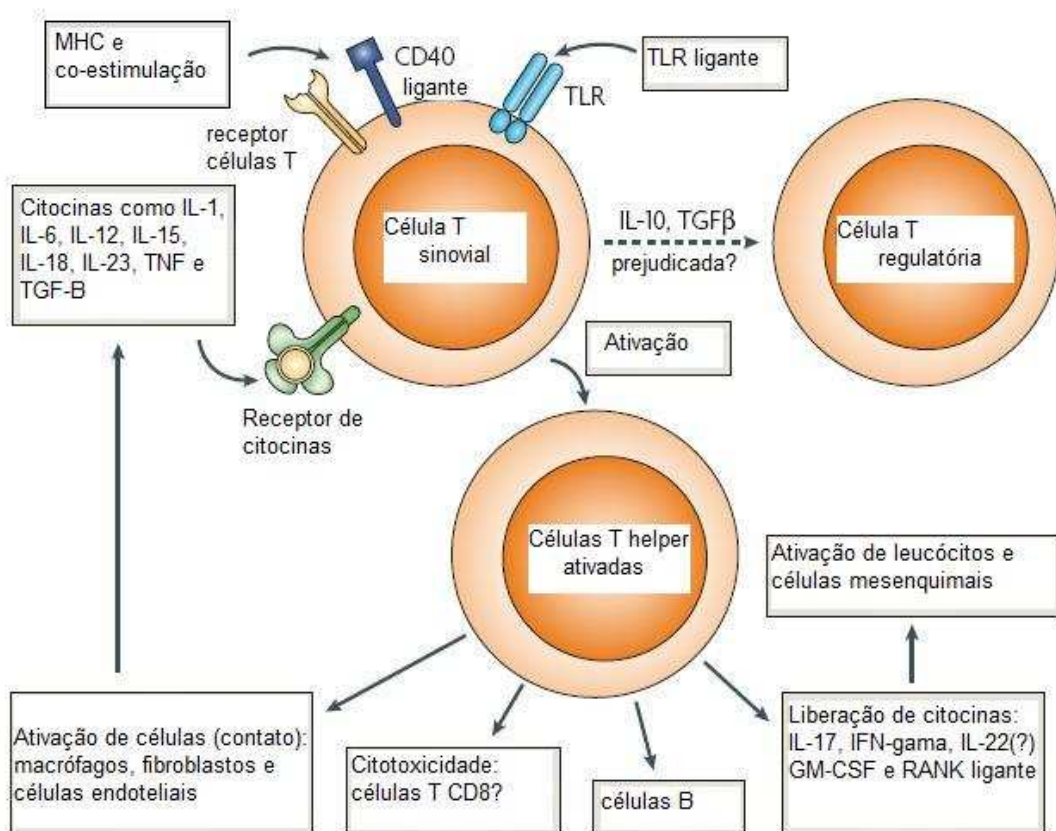


Figura 3 Mecanismo de ativação das células T e da liberação de citocinas inflamatórias.

Adaptado e traduzido de: (McINNES e SCHETT, 2007)

2.1.4.3 Mecanismo de destruição das cartilagens e ossos na AR

As principais células a causarem danos na articulação são os osteoclastos e os fibroblastos sinoviais (FS), embora outros tipos de células também contribuam

para a destruição da cartilagem e dos ossos, como neutrófilos e condrócitos. Entretanto, os FS também regulam outros processos nas articulações em AR, incluindo propagação da inflamação, manutenção da estrutura do pannus e regulação de outros tipos de células (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

Os FS têm papel importante na embriogênese e na maturação do funcionamento das articulações. Durante o desenvolvimento, o FS forma o principal elemento do tecido novo das articulações, que em resposta ao ácido hialurônico e a outros sinais, inicia a definição do espaço da articulação (Figura 4). Portanto, o FS é responsável pela produção de colágeno e outras moléculas que formam e mantêm a estrutura do tecido conjuntivo. Os FS são também os maiores secretores de ácido hialurônico e outras moléculas para o espaço das articulações, provendo lubrificação na superfície das articulações, assim como sinalizando funções para o tecido das articulações. Os FS podem também secretar enzimas, como as metaloproteinases de matriz (MMP), que têm a capacidade de digerir o tecido conjuntivo e auxiliam na manutenção e flexibilidade da estrutura da cápsula da articulação (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

Na AR, entretanto, o FS é hiperplásico e invasivo, se assemelhando a um tumor, com comportamento invasivo sobre ossos e cartilagens. No entanto, ao contrário de um tumor, esse processo não é autônomo, mas sim responde a uma gama de sinais inflamatórios, incluindo citocinas próinflamatórias (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007; PRATT et al., 2009).

Outra característica importante dos FS é sua capacidade de produzir uma série de mediadores próinflamatórios, incluindo citocinas, fatores de crescimento e mediadores lipídicos da inflamação. Esses mediadores exercem ação sobre vários tipos de células, incluindo linfócitos, neutrófilos, células endoteliais e osteoclastos, e também levam a uma série de efeitos na articulação, incluindo angiogênese, inflamação e erosão óssea (GRAVALLESE e GOLDRING, 2000; McINNES e SCHETT, 2007).

A alta produção de fatores de crescimento pode levar a neoangiogênese. Uma série de produtos formados pelos FS, incluindo IL-8, IL-16 e o ligante receptor ativador para fator nuclear Kb (RANK) são potentes atratores químicos atraindo

várias células inflamatórias da corrente sanguínea para as articulações. Esses atratores químicos, juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-11, IL-15, ligante do RANK, PGE2, tornam a vasculatura mais permeável e aderente para células inflamatórias. Destes mediadores, um dos mais importantes na destruição da articulação é o ligante do RANK, que tem a capacidade de recrutar monócitos e conduzir sua diferenciação em osteoclastos ativos, que podem interagir com o osso e corroê-lo (McINNES e SCHETT, 2007).

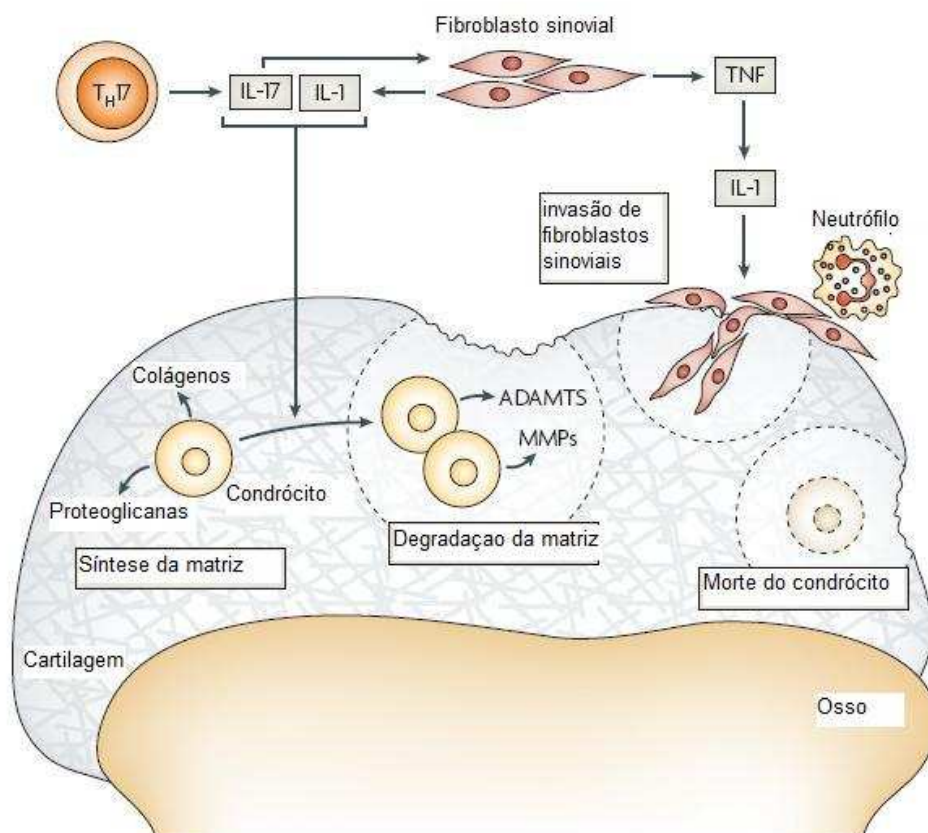


Figura 4 Vias de regulação da ativação dos condrócitos e da degradação da cartilagem em AR. A degradação da cartilagem é baseada na liberação de enzimas de degradação da matriz, como as agrecanases (ADAMTS) e de MMPs. As interleucinas IL-1 e IL-17 induzem uma alteração na síntese padrão de condrócitos, formando as enzimas de degradação. Além disso, fibroblastos sinoviais iniciam a produção de enzimas de degradação de matriz e invadem a cartilagem, quando ativados por citocinas como TNF e IL-1. A morte dos condrócitos é outra característica do dano, levando à formação de espaços vazios, assim a cartilagem perde a habilidade de reconstituir a matriz.

Adaptado e traduzido de: (McINNES e SCHETT, 2007)

Os FS são os principais responsáveis pela destruição da cartilagem na AR, através principalmente, da secreção de metaloproteinases de matriz, enzimas que realizam a digestão de componentes do tecido conjuntivo. A mais importante na AR é a metaloproteinase 1 (MMP-1), pois sua produção é aumentada em resposta ao estímulo de citocinas (inclusive TNF- α e IL-1 β) e por ser a única MMP com capacidade de digerir colágeno tipo II, o principal colágeno das cartilagens (McINNES e SCHETT, 2007).

Inflamação e erosão óssea estão intimamente ligadas. Processos fisiológicos normais asseguram o balanço entre formação e reabsorção óssea para manter a homeostase esquelética. Na AR esse equilíbrio é perturbado a favor da reabsorção óssea, que depende dos osteoclastos (Figura 5). Os osteoclastos entre o tecido sinovial e o osso articular induzem reabsorção óssea, o que permite a invasão de células na membrana sinovial e resulta na formação do pannus. Esse processo depende no fluxo de precursores de osteoclastos para a membrana sinovial inflamada e sua diferenciação em osteoclastos maduros. Sua ativação metabólica para reabsorção óssea requer interação com células mesenquimais e linfócitos. Essas interações são controladas por citocinas (McINNES e SCHETT, 2007).

O fator estimulador de macrófagos (M-CSF) e o ligante de RANK (RANKL) são essenciais para a diferenciação dos osteoclastos, e a ausência de uma dessas moléculas é suficiente para bloquear a formação completa do osteoclasto. M-CSF é expressa por células mesenquimais sinoviais e em menor quantidade pelas células T. TNF induz a produção de M-CSF pelas células do líquido sinovial. O M-CSF se liga ao seu receptor nos monócitos, induzindo a diferenciação precoce dos osteoclastos. (McINNES e SCHETT, 2007)

RANKL é expresso por células mesenquimais, como FS e células T sinoviais ativadas. A expressão de RANKL é regulada por citocinas inflamatórias, como TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-17. O RANKL induz a diferenciação final dos osteoclastos e sua atividade de reabsorção óssea (McINNES e SCHETT, 2007; PRATT et al., 2009).

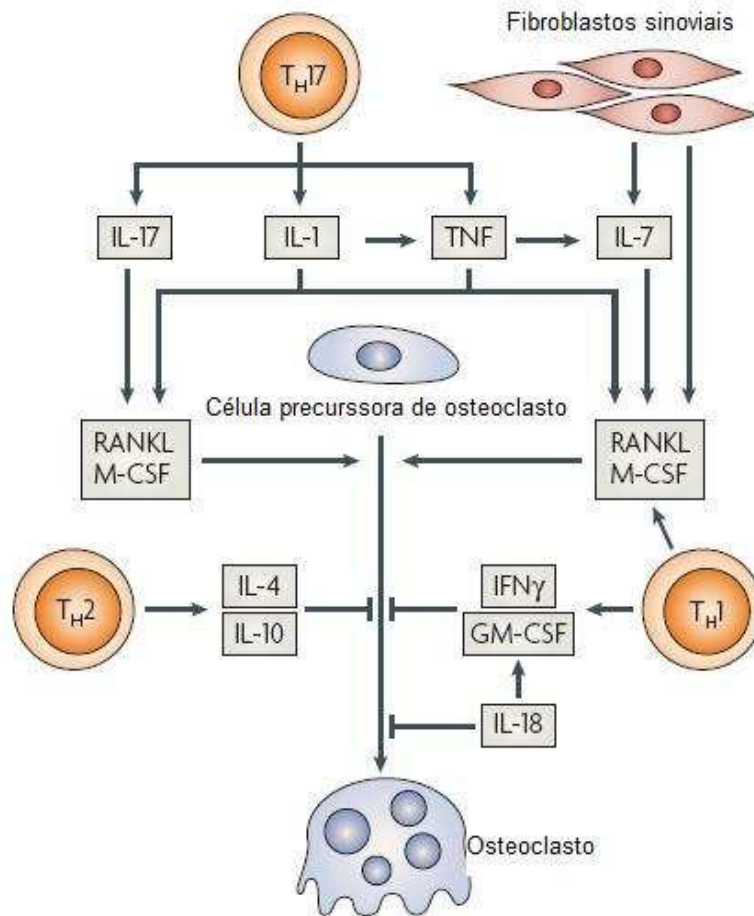


Figura 5 A regulação da diferenciação dos osteoclastos em AR. A ativação da célula precursora de osteoclasto em osteoclasto é dirigida por citocinas, cujos principais mediadores são RANKL e M-CSF, expressos por FS e células TH1. A diferenciação dos osteoclastos é alcançada pela ação do TNF, e das interleucinas IL-1 e IL-17, produzidas por células TH17, além da interleucina IL-7, produzida pelos FS. Em contraste, IL-4 e IL-10, produzidas por células TH2, e fator estimulador de colônia granulócito (GM-CSF) e IFN- γ , que são produzidos por células TH1, inibem a diferenciação dos osteoclastos.

Adaptado e traduzido de: (McINNES e SCHETT, 2007)

2.1.5 Clínica da AR

A AR acomete principalmente as articulações sinoviais periféricas como dedos e punhos, mas pode também comprometer os joelhos e articulações proximais. Na maioria dos casos a doença acomete inicialmente as articulações dos dedos seguida, em ordem de frequência, pelas articulações metatarsofalangianas e

articulações dos tornozelos, punhos, joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Entretanto, a doença pode acometer também articulações como a temporomandibular, as articulações sinoviais da coluna e ocasionalmente a laringe. As articulações afetadas apresentam-se edemaciadas, dolorosas e quentes, freqüentemente com vermelhidão da pele sobrejacente. Na doença crônica de longa duração a cartilagem articular pode estar amplamente destruída e substituída por um pannus fibroso; o osso subjacente apresenta erosões osteolíticas e a sinóvia na cápsula sinovial apresenta-se espessada e cronicamente inflamada. A perda da superfície articular pode levar ao desenvolvimento de alterações osteoartíticas secundárias, particularmente nas articulações que sustentam peso como os joelhos (STEVENS e LOWE, 1998).

De uma forma geral podem ocorrer três tipos de evolução em pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico ocorre em cerca de 20% dos pacientes com AR, e tem um curso autolimitado de dor e rigidez articular que desaparece dentro de um ano com pouca ou nenhuma medicação. O tipo II ou padrão policíclico é o mais comum e ocorre em cerca de 70% dos pacientes. Tem um curso intermitente com períodos de crise inflamatória e períodos de remissão clínica. O tipo III ou padrão progressivo ocorre em cerca de 10% dos pacientes, e se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão, com rápida destruição articular se não tratado a tempo (SILVA et al., 2003).

A osteoporose acomete de 30 a 50% dos pacientes com AR, tendo como conseqüência um aumento importante do número de fraturas. (PEREIRA e PEREIRA, 2004) Os fatores relacionados com a maior incidência de osteoporose nos pacientes com AR incluem a atividade inflamatória persistente da patologia, causando uma maior reabsorção óssea secundariamente aos efeitos das citocinas proinflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- α , presentes em maior quantidade nestes pacientes (PEREIRA e PEREIRA, 2004).

Cerca de 20 a 30% dos pacientes com AR possuem comprometimento extra-articular, apresentando nódulos reumatóides, localizados preferencialmente em superfícies extensoras dos braços e cotovelos, mas também podem ser encontrados em qualquer parte do corpo, inclusive no pulmão e nos olhos (SATO e CICONELLI, 2000).

2.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da AR é realizado por meio de associação de manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais. (BRENOL et al., 2007) Embora várias articulações possam ser acometidas, os sinais da inflamação são mais freqüentes na segunda e na terceira articulação metafalangeanas, as interfalangeanas proximais, metatarsfalangeanas, punhos, joelhos, cotovelos e ombros. Também pode acometer a articulação temporo-mandibular, sendo muitas vezes confundida com dor de ouvido ou dor na arcada dentária. O quadro 1 mostra a distribuição articular por freqüência de envolvimento na AR. É importante verificar a presença de rigidez matinal e dificuldade de abrir e fechar as mãos ao acordar (SILVA et al., 2003).

Quadro 1 - Distribuição articular em pacientes com AR (SILVA et al., 2003)

Articulação	% de pacientes
Metacarpo falangeanas	91
Interfalangeanas proximais	91
Punhos	78
Joelhos	65
Ombros	50
Tornozelos	43
Pés	38
Cotovelos	38
Quadris	17
Temporo-mandibular	8
Coluna cervical	4
Esternoclavicular	2

A inflamação persistente pode lesar a articulação, levando à deformidade e limitação funcional. Os dedos das mãos em “botoeira” ou “pescoço de cisne” são característicos em indivíduos com AR (SILVA et al., 2003).

As alterações radiológicas são mínimas ou até inexistentes no início da doença. Pode ser notado aumento de partes moles ao lado das articulações, além de osteopenia periarticular. A destruição da cartilagem que pode ocorrer com a progressão da doença, pode ser visualizada radiologicamente como estreitamento do espaço articular e erosão. (Figura 6) As principais alterações radiográficas incluem: aumento de partes moles, osteopenia, periepifisária, diminuição do espaço articular, erosões marginais, cistos subcondrais e deformidades articulares (SATO e CICONELLI, 2000).

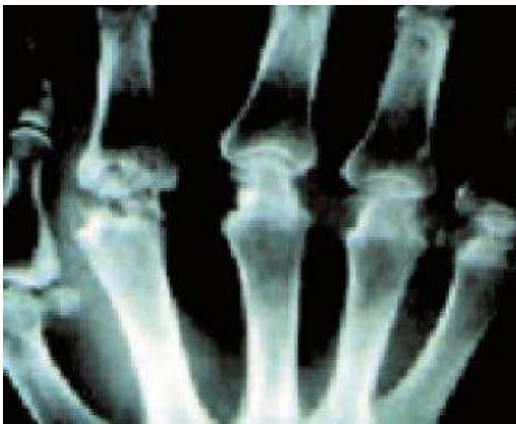


Figura 6 Radiografia de mão direita mostrando porose justrarticular em metacarpofalangeanas com erosão no dedo indicador. (SILVA et al., 2003)

O hemograma apresenta uma anemia normocrômica e normocítica. Eosinofilia e plaquetose também podem ser encontradas. A velocidade de hemossedimentação (VHS), as proteínas de fase aguda como proteína C reativa (PCR), a 1-glicoproteína, as gamaglobulinas e o fibrinogênio geralmente estão elevados (SATO e CICONELLI, 2000).

O fator reumatóide (FR) pode ser utilizado para o diagnóstico da AR (sensibilidade de 60 a 80%), mas tem baixa especificidade, podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e indivíduos idosos. Já o anticorpo

anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP), possui sensibilidade semelhante à do FR (80%) e alta especificidade (95%), e pode ser solicitado nos casos de dúvida diagnóstica, principalmente nos casos de FR negativo (SILVA et al., 2003; BÉRTOLO et al., 2007).

A orientação para o diagnóstico da AR é baseada nos critérios:

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora;
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
4. Artrite simétrica;
5. Nódulo Reumatóide;
6. Fator reumatóide sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos critérios são necessários para classificar um paciente com tendo AR. Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes no mínimo por seis semanas (ARNETT et al., 1988; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

No entanto, na prática clínica existem limitações para estes critérios, pois as respostas podem ser "sim" ou "não", sendo difícil de mensurar e fornecer resultados em uma escala contínua refletindo a atividade atual da doença (ALETAKHA e SMOLEN, 2008).

É importante ressaltar que fatores de pior prognóstico incluem início precoce com sinovite intensa e limitação funcional, erosões articulares, manifestações extra-articulares, níveis séricos altos das provas de atividade inflamatória, positividade do FR, resultados numéricos altos em questionários de qualidade de vida e história familiar de AR incapacitante (SILVA et al., 2003).

2.1.7 Avaliação da atividade da doença

Recomenda-se a avaliação da atividade da doença preferencialmente dentro do período de dois meses até a obtenção de um estado de remissão da doença ou baixa atividade. Reavaliações subseqüentes ficam a critério do médico, com intervalos de cerca de três meses. Para avaliar a progressão da doença, exames radiográficos devem ser repetidos anualmente (BÉRTOLO et al., 2007).

Sugere-se utilizar um dos índices compostos de atividade da doença (ICADs) para avaliação da atividade da doença, SDAI (índice simplificado de atividade de doença), índice clínico de atividade de doença (CDAI), índice de atividade de doença (DAS) ou índice de atividade de doença – 28 articulações (DAS 28) (BÉRTOLO et al., 2007).

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma de seus componentes, de acordo com o quadro 2. Ao invés de empregar a VHS (mais sujeita a alterações não relacionadas à inflamação), emprega a PCR como parâmetro de avaliação de inflamação (PINHEIRO, 2007).

Quadro 2 Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI (PINHEIRO, 2007)

Media	Parâmetro
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	EVA: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico	EVA: 0 a 10
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/dL

O cálculo do índice CDAI é feito da mesma forma, com a diferença de não utilizar parâmetro laboratorial para o cálculo. Dessa forma pode ser calculado em tempo real (PINHEIRO, 2007).

O DAS é calculado a partir da seguinte fórmula:

$$0,53938 \times \sqrt{\text{IAR}} + 0,06465 \times \text{NAE} + 0,330 \times \ln\text{VHS} + 0,00722 \times \text{AGS}$$

IAR (índice articular de Ritchie) – 53 articulações avaliadas quanto à dor e ponderadas em:

- 0 (Zero): sem dor;
- 1 (Um): dor leve;
- 2 (Dois): dor moderada;
- 3 (Três): dor intensa;

NAE (número de articulações edemaciadas);

VHS (velocidade de hemossedimentação);

AGS (avaliação global de saúde) – escala visual analógica (EVA) de 0 a 100 (PINHEIRO, 2007).

O DAS 28 utiliza apenas 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e ao invés do IAR utiliza o número de articulações dolorosas dentre essas 28, sem ponderar a intensidade da dor. Utiliza-se a seguinte fórmula (PINHEIRO, 2007):

$$0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE}} + 0,70 \times \ln\text{VHS} + 0,014 \times \text{AGS}$$

Os níveis de atividade de doença para os diversos ICADs estão no quadro 3:

Quadro 3 Índices compostos de atividade de doença e suas categorias (PINHEIRO, 2007)

Índice	Categoria de atividade de doença	Definição
SDAI	Remissão	< 5
	Baixa	<= 20
	Moderada	<= 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	< 2,6
	Baixa	<= 1,0
	Moderada	<= 22
	Alta	> 22
DAS	Remissão	< 1,6
	Baixa	<= 2,4
	Moderada	<= 3,7
	Alta	> 3,7
DAS 28	Remissão	<= 2,6
	Baixa	<= 3,2
	Moderada	<= 5,1
	Alta	> 5,1

O *American College of Rheumatology* estabeleceu os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 para avaliação da atividade da doença, que são mundialmente utilizados. Diz-se que um paciente atingiu o ACR20 quando há uma melhora de:

- 20% do edema nas articulações;
- 20% da dor nas articulações;
- Melhora de 20% em três dos cinco critérios:
 - Avaliação global da dor pelo paciente;
 - Avaliação global pelo paciente da atividade da doença;
 - Avaliação global pelo médico da atividade da doença;
 - Avaliação pelo paciente da função física (HAQ);

- Valores de PCR.

Essa comparação é realizada de acordo com a melhora a partir dos valores basais. O mesmo acontece para o ACR50 e para o ACR70, indicando que houve uma melhora de 50 ou 70% respectivamente para os critérios citados (FELSON et al., 1995).

2.1.8 Tratamentos

O tratamento não-medicamentoso consiste em fisioterapia e terapia ocupacional. A fisioterapia é fundamental em toda a fase da doença, para corrigir a perda ou limitação do movimento articular, atrofia ou fraqueza muscular e instabilidade e desalinhamento. Atividade aeróbica, exercícios físicos, alongamentos e relaxamento são importantes e auxiliam na proteção articular, através do fortalecimento da musculatura periarticular (SATO e CICONELLI, 2000; BÉRTOLO *et al.*, 2007; BRENOL *et al.*, 2007).

A terapia medicamentosa para artrite reumatóide visa reduzir o processo inflamatório nas articulações. Desde 1899 quando a artrite era tratada com altas doses de salicilatos, novos medicamentos foram introduzidos na prática médica a fim de aumentar o êxito do tratamento (McInnes, 2007; Weissmann, 2006).

Nos últimos anos, pode-se dizer que a terapêutica da AR depende principalmente de três aspectos: a precocidade do diagnóstico, o controle da atividade inflamatória e o início imediato do uso de drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCDs) (PINHEIRO, 2007).

Os tratamentos da AR têm como objetivos aliviar a dor, manter ou melhorar a capacidade funcional, prevenir as incapacidades, adaptar o paciente ao meio e melhorar sua qualidade de vida (SATO e CICONELLI, 2000).

O consenso brasileiro para o tratamento da artrite reumatóide indica um esquema de tratamento, a partir de estabelecido o diagnóstico da doença. A terapêutica inicial envolve educação do paciente, terapia física e ocupacional, AINEs

para controle da dor e inflamação, corticosteróides (CEs) em doses baixas e/ou intra-articular e o uso de uma DMCD, como por exemplo cloroquina, sulfasalazina ou metotrexato (MTX). Após três meses, se houver falta de resposta ou resposta parcial à DMCD, deve-se associar MTX à cloroquina, sulfasalazina ou ambos. Se não houver resposta após três meses, deve-se associar o MTX à leflunomida ou à ciclosporina. Caso o paciente seja intolerante ao MTX, já no segundo passo deve-se administrar leflunomida ou azatioprina ou ciclosporina. Se o paciente não apresentar resposta após pelo menos dois desses esquemas, considerar a terapia com agentes anti-TNF (ADA, ETA ou INF) ou abatacepte. Na falta de resposta com agentes anti-TNF, utilizar rituximabe ou abatacepte (BÉRTOLO *et al.*, 2007).

2.1.8.1 Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

São utilizados para redução da dor e edema e melhora da função articular. Seu principal modo de ação é através da inibição da enzima cicloxigenase (COX). Leva a uma série de efeitos colaterais, como náusea, dor abdominal, sangramentos e úlceras do trato gastrointestinal. Os inibidores seletivos de COX-2, apesar do custo mais elevado, causam menos efeitos adversos. A escolha do AINEs deve ser realizada individualmente para cada paciente. É importante ressaltar que o tratamento com AINEs não altera o curso da doença (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003; BÉRTOLO *et al.*, 2007).

2.1.8.2 Corticosteróides (CEs)

São potentes anti-inflamatórios. Devem ser utilizados em baixas doses e no menor tempo possível para evitar o aparecimento dos vários efeitos colaterais associados à terapêutica. São indicados nos casos em que os AINEs não sejam suficientes para aliviar os sintomas. Também podem ser utilizados em tratamento de curto prazo até que as DMCDs exerçam efeito, na sinovite intensa e na inflamação extra-articular. Seu mecanismo de ação inclui a inibição da enzima fosfolipase

responsável pela geração do precursor das prostaglandinas, a supressão da imunidade humoral e celular e a alteração da distribuição e função dos leucócitos (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003).

Os CEs podem ser administrados por via oral, intramuscular, endovenosa ou intra-articular. As infiltrações locais são altamente eficazes no controle do processo inflamatório localizado, e podem ser feitas em articulações, bainhas de tendão e **bursas**. Mas devido ao risco de osteonecrose não devem ser repetidas mais do que três a quatro vezes ao ano. Um exemplo clássico de CE utilizado na AR é a prednisona (SILVA *et al.*, 2003).

2.1.8.3 Drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs)

São utilizadas para remissão ou controle do processo inflamatório, antes de haver alterações articulares irreversíveis. No entanto, podem não prevenir o dano articular. Como a destruição articular que leva à incapacidade funcional ocorre mais freqüentemente nos primeiros anos após o início da doença, a instituição precoce de DMCDs pode evitar a perda de função das articulações e a diminuição da qualidade de vida. A DMCD ideal combina alta capacidade de modificar a doença, poucos efeitos colaterais e grande aderência do paciente ao tratamento (SILVA *et al.*, 2003).

A cloroquina é um antimalárico utilizado em AR por ser uma DMCD pouco agressiva. (SATO e CICONELLI, 2000) Seu mecanismo de ação no processo inflamatório não está completamente estabelecido, mas inclui a elevação do pH dos lisossomos alterando a função e liberação das proteases e inibição da capacidade de processamento do antígeno com conseqüente diminuição da resposta imune. Devido à sua baixa potência, geralmente é utilizada nos casos leves a moderados de AR. A cloroquina é considerada um DMCD relativamente segura, com baixa toxicidade, e seu início de ação nunca é inferior a dois meses após o início da terapêutica (SILVA *et al.*, 2003).

O metotrexato é a droga mais utilizada no tratamento da AR e estudos demonstram sua capacidade de diminuir a evolução das alterações radiológicas da

AR. Seu efeito pode ser observado após um mês de uso (SATO e CICONELLI, 2000). Trata-se de uma droga antimetabólita, que quando administrada em baixas dosagens interfere com a síntese *de novo* das purina/piridina, inibindo a ativação de células T e a função dos granulócitos (CAPORALI et al., 2008). Pode ser administrado por via oral ou intramuscular, e seu início de ação é de aproximadamente dois meses. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômito, diarréia, úlceras orais, leucopenia e ocasionalmente anemia megaloblástica. A médio e longo prazo pode levar à hepatotoxicidade. Outro efeito adverso grave é inflamação intersticial pulmonar, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes (SILVA et al., 2003).

A azatioprina é uma droga imunossupressora, interfere na divisão celular, inibindo a síntese e metabolismo protéico e interferindo com a síntese de DNA. Sua administração é por via oral. É utilizada em pacientes que tenham doença refrataria a outras DMCDs ou que apresentem manifestações extra-articulares intensas. Seus efeitos colaterais incluem intolerância gastrointestinal, pancitopenia, hepatotoxicidade, pancreatite e pequeno risco de desenvolvimento de neoplasia (SILVA et al., 2003).

A ciclofosfamida exerce ação imunossupressora através da toxicidade exercida sobre os linfócitos. Devida à grande quantidade de efeitos colaterais, a ciclofosfamida é pouco utilizada em AR, porém pode ser indicada na presença de manifestações extra-articulares graves (SILVA et al., 2003; BÉRTOLO et al., 2007).

É fundamental a monitorização da função renal e pressão arterial com adequação da dose em pacientes utilizando azatioprina ou ciclofosfamida (SATO e CICONELLI, 2000).

A sulfassalazina é indicada para casos leves a moderados de AR e possui eficácia clínica comparável ou discretamente inferior à do metotrexato. Possui efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, incluindo eliminação dos radicais oxidantes liberados pelos fagócitos ativados e inibição da produção de leucotrieno e tromboxano. Seu início de ação não é inferior a dois meses após o início da terapêutica. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômito, cefaléia e ocasionalmente febre (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA et al., 2003).

A leflunomida é uma droga específica para AR, que inibe a síntese “de novo” da pirimidina, através da inibição da diidrorotato desidrogenase, uma enzima mitocondrial responsável pela síntese de novas pirimidinas dos ribonucleotídeos. O bloqueio da síntese de pirimidina interrompe a expansão clonal de linfócitos T, diminuindo a atividade inflamatória presente na membrana sinovial dos pacientes com AR. A leflunomida diminui significativamente a progressão da doença na avaliação radiológica. Seu início de ação pode ser notado já no primeiro mês do tratamento. Seus principais efeitos colaterais são diarreia, *rash* cutâneo, alopecia reversível e elevação assintomática das transaminases hepáticas (LI et al., 2004; CAPORALI et al., 2008).

Os sais de ouro estão relacionados à inibição da ligação de fatores de transcrição citoplasmáticos (AP-1) ao DNA, impedindo a expressão de citocinas, metaloproteinases e moléculas de adesão. Os compostos aurotiomalato de sódio e aurotioglicose são para uso intramuscular, e o composto auranofina é para uso oral. Os sais de ouro levam a efeitos colaterais em cerca de 30% dos pacientes, sendo geralmente mucocutâneos. Atualmente são medicamentos de alto custo no Brasil (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003).

A D-penicilamina inibe a ligação do fator de transcrição AP-1 ao DNA, modulando a produção de interleucinas e outros mediadores do processo inflamatório. Suas desvantagens são alto custo e efeitos colaterais freqüentes (SATO e CICONELLI, 2000; SILVA *et al.*, 2003).

A relação benefício-atividade dos diversos DMCDs demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR. Na presença de efeitos adversos ou não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX, recomenda-se a troca ou o uso de combinações de DMCDs. MTX com cloroquina, com sulfasalazina ou a associação de três drogas são as combinações mais utilizadas (BÉRTOLO et al., 2007).

Atualmente as três principais classes de medicamentos utilizadas são os anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides e os fármacos modificadores da progressão da artrite reumatóide como a hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, ciclosporina e leflunomida (SMOLEN et al., 2007; AGUILLON et al., 2005).

Embora estes medicamentos controlem os sintomas em muitos pacientes, não param o processo de destruição articular que permanece como indicador da incapacidade futura. A utilização de AINES e glicocorticóides no tratamento para a artrite reumatóide é ineficaz na maioria dos casos, pois apenas controla os sintomas da artrite reumatóide aumentando significativamente o risco de progressão da doença, e sendo também responsável por efeitos adversos como lesão gástrica (AINES), aumento de risco cardiovascular (AINES seletivos para a enzima COX-2) e desenvolvimento de síndrome de cushing (glicocorticóides). Assim como os AINES e glicocorticóides, os fármacos modificadores da artrite reumatóide são pouco eficazes em muitos pacientes e a falta de adesão ao tratamento é freqüente devido aos efeitos adversos intensos produzidos por estes medicamentos (HANSEN et al., 1999; EVANS e HALLIWELL, 1995).

Dessa forma, a procura por uma terapia eficaz e segura para o tratamento da artrite reumatóide é uma constante na academia e na indústria farmacêutica. Juntamente com entendimento do papel do TNF- α na patogênese da artrite reumatóide, o progresso de técnicas biotecnológicas permitiu o desenvolvimento de agentes biológicos como os anticorpos monoclonais para esta citocina como uma nova estratégia terapêutica para o tratamento dessa doença inflamatória crônica (TANAKA, 2007; WALSH et al., 2007; MCINNIS et al., 2007).

2.1.8.4 Agentes biológicos

Os agentes biológicos estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença após pelo menos dois esquemas com DMCDs (isoladamente ou em combinações) (BÉRTOLO et al., 2007).

Nos últimos anos tem surgido evidência científica consistente do efeito das drogas biológicas, dentre elas o infliximabe, o etanercepte e o adalimumabe, no efetivo controle da artrite reumatóide, e muito promissoras no sentido de diminuir os fatores relacionados com o surgimento e a progressão da doença (SMOLEN et al., 2007; TOUSSIROT e WENDLING, 2007). A utilização destas anticitocinas está vinculada a uma rápida redução dos sintomas da doença como dor e rigidez

articular, assim como a diminuição da limitação da função articular. Essa eficácia das anticíticas pode ser verificada mesmo em pacientes não sensíveis aos fármacos modificadores da progressão da artrite reumatóide como a sulfassalazina e o metotrexato (SOLOMON, 2007). Desde a sua primeira licença para uso clínico, em 1998, os antagonistas TNF- α têm mostrado claramente benefícios em estudos randomizados e ensaios controlados (WONG et al., 2008).

Infliximabe (INF): é um anticorpo monoclonal humano-murínico (parte semelhante à estrutura do anticorpo humano e parte semelhante à estrutura do anticorpo do rato), que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranais do TNF- α , e não ao TNF- β . É composto por regiões constantes de imunoglobulina G1 (IgG1) kappa e regiões murínicas variáveis (TANG et al., 2008; WONG et al., 2008). A ligação do INF ao TNF- α de membrana pode mediar morte celular programada. Na AR é recomendado para redução de sinais e sintomas; diminuição da lesão nas articulações; e melhora da função física. É indicado que o tratamento seja feito juntamente com metotrexato. A dose recomendada é de 3mg/kg, via parenteral, nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir de então, a cada quatro a oito semanas, dependendo da resposta do paciente. Depois de 22 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada, a critério médico, para até 10 mg/kg, se necessário. O início de ação pode ser observado no primeiro mês da terapêutica. Qualquer processo infeccioso deve ser eliminado antes da terapêutica com o infliximabe, sob risco de comprometimento da vida do paciente (SILVA et al., 2003).

Adalimumabe: (ADA) é um anticorpo monoclonal recombinante da IgG1 contendo apenas seqüências humanas de peptídeos, gerado através de clonagem repetitiva, sendo indistinguível da IgG1 humana. Ele se liga com alta afinidade ao TNF- α transmembrana, e não ao TNF- β impedindo assim a ligação do TNF- α aos seus receptores p55 e p75. Sua meia-vida é comparável à da IgG1 humana, cerca de duas semanas. Possui a capacidade de retardar a progressão radiológica em 42% dos pacientes após dois anos de tratamento. A dose recomendada para pacientes adultos é de 40mg via subcutânea (SC), a cada 14 dias. O início da resposta é rápido, podendo ser verificado após uma semana de tratamento (SILVA et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2004; WONG et al., 2008).

Etanercepte: (ETA) Trata-se de um dímero de uma proteína quimérica obtido por engenharia genética pela fusão de dois domínios de ligação extracelular do receptor 2 do fator de necrose tumoral humano (TNFR2/p75) com um domínio Fc da IgG1 humana. A porção Fc ajuda a reter a molécula na circulação. Através de inibição competitiva, os dois domínios p75 do ETA se ligam ao TNF- α e ao TNF- β , inibindo sua ligação aos receptores de TNF na superfície celular, conseqüentemente a atividade pro – inflamatória do TNF- α é inibida. A dose recomendada é de 25 mg, duas vezes por semana (com 72-96 horas de intervalo), por via subcutânea, e o tempo do tratamento depende da resposta clínica do paciente. Seu início de ação é rápido, podendo ser observada resposta clínica no primeiro mês de tratamento (SILVA et al., 2003; TANG et al., 2008; WONG et al., 2008).

Os principais efeitos colaterais observados com uso de ETA são reações alérgicas reversíveis no local das injeções e disseminação de infecções prévias ao tratamento. Por esse motivo é importante que o médico verifique a presença de qualquer processo infeccioso no paciente, antes de iniciar o tratamento com o etanercepte, pois há uma grande probabilidade de alastramento da infecção após a inibição do TNF- α (SILVA et al., 2003).

No Brasil ainda encontram-se disponíveis comercialmente o rituximabe e o abatacept (SILVA et al., 2003).

As células B também têm papel fundamental na patogênese da AR, podendo atuar como células apresentadoras de antígenos secretando citocinas proinflamatórias, inclusive TNF- α , produzindo FR e ativando células T. As células T ativadas proliferam e exercem atividades proinflamatórias. O rituximabe é um anticorpo quimérico (camundongo/humano) que se liga especificamente ao antígeno transmembrana CD20. Este antígeno está localizado nos linfócitos pré-B e nos linfócitos maduros. Após a ligação do anticorpo, o antígeno CD20 não é introduzido na célula nem liberado da membrana celular para o ambiente. A ligação do Rituximabe ao antígeno 20 dos linfócitos B leva a reações imunológicas que mediam a lise da célula B, através de três possíveis mecanismos: citotoxicidade complemento-dependente, citotoxicidade celular anticorpo-dependente e indução de apoptose. A dose recomendada é de duas infusões de 1000mg com intervalo de 15 dias. É recomendada sua associação com MTX (DE BANDT et al., 2005).

Segundo recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia, o rituximabe pode ser indicado para pacientes que tiveram falha terapêutica ao uso dos anti-TNF (BÉRTOLO et al., 2007).

O Abatacepte é uma proteína solúvel de fusão do domínio extracelular do CTLA4 (antígeno 4 do linfócito T citotóxico) de humanos com o fragmento da porção Fc da IgG1, que se liga à B7 (CD80/86) da APC mais fortemente que à CD28 das células T, impedindo assim o sinal o reconhecimento do antígeno pela célula T, impedindo sua ativação (KREMER et al., 2005).

Com tratamento utilizando anticitocinas, a remissão da doença é mais provável em pacientes na fase inicial da doença quando comparado à pacientes em um estágio mais avançado da doença (TANG et al., 2008).

Apesar dos benefícios dos imunobiológicos no tratamento da artrite reumatóide, estes possuem limitações como:

- efeitos secundários sistêmicos,
- reativação de infecções latentes,
- administração por via parenteral e em doses repetidas e
- alto custo (AGUILLON et al., 2005; OLSEN e STEIN, 2004).

Para otimização do tratamento, é necessária uma avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial, pois devido à natureza multifacetada da AR, os parâmetros laboratoriais ou clínicos, isoladamente, não são capazes de traduzir de forma satisfatória o nível de atividade inflamatória no momento (PINHEIRO, 2007).

A prescrição e utilização de uma anticitocina, em particular um anticorpo anticitocina TNF- α , é uma importante decisão que tem grande impacto na redução dos sintomas da artrite reumatóide e conseqüentemente melhora na qualidade de vida para o paciente e que vem acompanhada com significativa elevação de custos para o sistema (HAN et al., 2007). Por exemplo, o custo anual de um paciente que utiliza como tratamento uma anticitocina é de aproximadamente dez mil euros em alguns países da Europa (CHEN *et al.*, 2006).

De acordo com as diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos para o ministério da saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006), as três anticitocinas (ADA, ETA e INF) possuem a mesma eficácia, e cabe ao médico prescritor a escolha entre uma delas para iniciar o tratamento. Nosso objetivo foi comparar a eficácia dessas três drogas através de uma revisão sistemática e posterior metanálise.

2.2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Medicina baseada em evidências (MBE), revisões sistemáticas (RS) e metanálises são importante para acompanhar as inovações na área da saúde, considerando que experiências clínicas nem sempre são suficientes para fundamentar decisões clínicas. A MBE integra a experiência clínica com a capacidade de analisar e aplicar de forma racional a informação científica. Sua prática requer a adoção de certas condutas, como a definição da questão de interesse na abordagem da doença (LOPES, 2000; MANCHIKANTI et al., 2009).

Os níveis de evidência podem ser interpretados da seguinte forma:

1. Metanálise
2. Ensaio clínico randomizado
3. Estudo de coorte
4. Estudo de caso-controle
5. Estudo transversal
6. Relato de casos

Onde 1 é a evidência mais consistente e 6 a evidência menos consistente (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000).

2.2.1 Revisões sistemáticas

Uma RS é um estudo retrospectivo secundário que auxilia na identificação, análise e síntese de evidências de estudos primários sobre uma determinada questão. É uma das ferramentas mais poderosas e confiáveis para estimar a magnitude de efeitos e a probabilidade da sua ocorrência (RIERA *et al.*, 2006; LITTELL *et al.*, 2008; GOLDER e LOKE, 2009).

Ela deve seguir um protocolo claro, especificando os objetivos, conceitos e métodos, além de documentar todos os passos e decisões para que os leitores possam avaliar os métodos utilizados pelos revisores. A RS evita possíveis vieses que possam ocorrer em revisões comuns, tanto na busca de artigos como na interpretação do seu conteúdo (LITTELL *et al.*, 2008; DE SOUSA e RIBEIRO, 2009).

A RS deve ser realizada com o intuito de incluir todos os estudos relevantes para responder à questão que ocasionou a revisão. Procura-se evitar vieses incluindo o máximo possível de estudos, avaliando-os com relação à sua qualidade. A RS não deve restringir-se a fontes exclusivas, nem a restrições de línguas ou autores (JUSTO *et al.*, 2005).

Uma RS deve ser elaborada seguindo-se as etapas (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000; JUSTO *et al.*, 2005):

- formulação da questão, onde serão definidos os pacientes, a doença e as intervenções.
- elaboração do projeto (que deve orientar rigorosamente as fases seguintes).
- busca e seleção dos estudos a serem avaliados na íntegra, através de buscas de bases de dados eletrônicas, solicitação de estudos a especialistas e anais de congressos. Para cada uma das fontes deve ser detalhado o método utilizado.
- avaliação crítica dos estudos selecionados de acordo com a sua validade e possibilidade de estarem baseados em dados viciados, e

escolha daqueles passíveis de inclusão na RS. Estudos que não preenchem os critérios de validade são citados e explicados o porquê da sua exclusão.

- extração dos dados, incluindo as variáveis estudadas, as características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos.
- síntese descritiva e metanálise (quando for possível). Baseados na semelhança dos estudos, estes poderão ser agrupados.
- apresentação e interpretação dos resultados da síntese. Pode ser determinada a aplicabilidade dos resultados e determinados os limites entre benefícios e riscos.

Para auxiliar na busca de artigos, podem ser utilizados os denominados filtros de busca, realizados através da combinação de termos ou palavras-chave que deve ser desenvolvida especificamente para cada base de dados.

A RS é uma parte do processo que resulta na decisão clínica (Figura 7). Após a revisão sistemática poderão ser realizadas análises econômicas dessas intervenções, que resultarão em diretrizes clínicas, que são condutas que envolvem revisões sistemáticas e experiências clínicas. A decisão clínica deve ser resultante das evidências geradas por uma metanálise, além da situação local do atendimento e das particularidades dos pacientes (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000; RIERA et al., 2006).

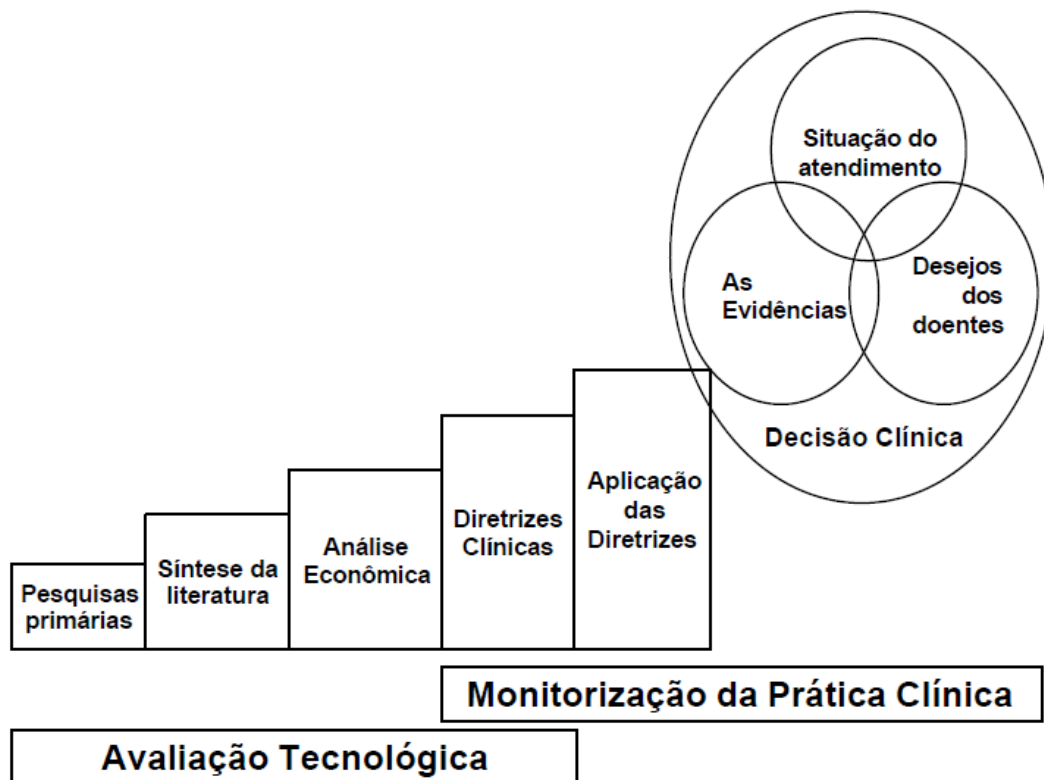


Figura 7 A revisão sistemática na pesquisa clínica (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000)

2.2.2 Metanálises

Com os resultados da RS poderá ser realizada uma síntese quantitativa (metanálise). A metanálise é o método estatístico que pode ser utilizado para combinar resultados quantitativos de múltiplos estudos para produzir uma conclusão média de conhecimento sobre um determinado tópico, permitindo uma avaliação mais objetiva das evidências e fornecendo estimativas mais precisas de um tratamento do que uma simples revisão narrativa (EGGER *et al.*, 1997; LITTELL *et al.*, 2008; DE SOUSA e RIBEIRO, 2009). Para que essa síntese quantitativa da RS seja fidedigna, os estudos incluídos devem ser avaliados com cuidado, para que possam ser confiáveis na adequação da sua associação para chegar a um resultado adequado (EGGER *et al.*, 1997; JUSTO *et al.*, 2005). A metanálise pode ser utilizada para analisar tendências e variações em resultados entre estudos. Ela pode ser realizada para sintetizar informações de dois ou mais estudos. Podem ser incluídos estudos com alto número de participantes (N) ou com um N pequeno, pois realiza

testes estatísticos e correções para as amostras pequenas, às quais são atribuídos menores pesos. As análises estatísticas realizam uma média ponderada dos resultados, onde ensaios maiores têm maior influência no resultado final do que estudos com poucos participantes (EGGER et al., 1997; LITTELL et al., 2008).

A metanálise pode ser realizada para dados dicotômicos ou para dados contínuos. Após a integração dos resultados, os dados dicotômicos poderão ser transformados em razão de chances (*odds ratio*) ou RR, que fornecem uma estimativa da eficácia relativa do grupo intervenção comparada ao grupo controle. Já a diferença de risco descreve o benefício absoluto da intervenção. Também podem ser avaliadas a taxa de incidência ou eventualmente número necessário para tratamento (*number needed to treat*) (LAU et al., 1997; JUSTO et al., 2005; DE SOUSA e RIBEIRO, 2009).

Para variáveis contínuas utiliza-se a diferença de médias para comparar o tamanho do efeito entre os tratamentos. No entanto, as mensurações dos efeitos devem estar na mesma escala para poderem ser comparadas (LAU et al., 1997).

A heterogeneidade dos estudos engloba as diferenças de natureza metodológica entre os estudos e a diversidade estatística relativa aos seus resultados, que pode ocorrer devido à variância intra-estudo ou entre-estudos. A variância intra-estudos pode provir do erro de amostragem aleatória na randomização dos participantes. A variância entre-estudos ocorre pelo fato de que cada estudo possui uma população diferente, além de condições e intervenções únicas para cada estudo. Os testes mais comumente utilizados para avaliação da significância estatística da heterogeneidade pela variância entre-estudos são o Q de Cochrane e o I-quadrado (I^2) (JUSTO et al., 2005) (DE SOUSA e RIBEIRO, 2009). Os valores de I^2 podem variar de 0 a 100%, sendo que se considera uma heterogeneidade baixa quando I^2 é menor ou igual a 25%. Para I^2 entre 25 e 50%, diz-se que há moderada heterogeneidade entre os estudos, e para I^2 maior do que 50% a heterogeneidade é considerada alta. Resultados podem ser considerados heterogêneos quando I^2 foi maior que 50% (HAKKINEN et al., 2006; HUEDO-MEDINA et al., 2006). Quando ocorre alta heterogeneidade entre os estudos, esta deve ser avaliada, buscando suas prováveis causas.

Os resultados dos estudos ao serem integrados recebem pesos de acordo com a sua precisão, determinada pela extensão dos intervalos de confiança. O modelo de efeitos fixos é utilizado quando se assume que a variância entre os estudos é zero, geralmente utilizado nos modelos estatísticos de Peto e Mantel-Haenszel. Apesar do método de Peto ter sido largamente utilizado no passado, sabe-se que pode levar a grandes vieses para dados não homogêneos. Quando se considera o efeito da variância de cada estudo juntamente com a variância entre os estudos, utiliza-se o modelo de efeitos randômicos (LAU et al., 1997; JUSTO et al., 2005).

Para avaliar se os resultados da metanálise são robustos, é essencial que se utilize análises exaustivas de sensibilidade, que podem ser realizadas de várias formas. Pode-se, por exemplo, comparar os resultados obtidos utilizando o modelo de efeitos fixos com os resultados obtidos através do modelo de efeitos randômicos. Também se pode retirar os estudos um a um da metanálise, para ver o quanto eles influenciam no resultado final. Se a retirada de um único estudo torna um resultado significativo em não-significativo, esse resultado pode ser duvidoso e deverá ser explorado (EGGER et al., 1997; LAU et al., 1997; JUSTO et al., 2005).

Os resultados de uma metanálise geralmente são representados por gráficos de floresta, que mostram os resultados de cada estudo incluído (geralmente através de *odds ratio* ou RR), com seus intervalos de confiança e um valor final, que corresponde à síntese dos estudos incluídos. Quando no gráfico de floresta, o intervalo de confiança, representado por linha horizontal, cruza a linha vertical, indica que o resultado não é estatisticamente significativo ($p < 0,05$). Para desfechos incomuns, em menos de 20% da população, as chances de *odds ratio* e RR são próximas. No entanto, para resultados mais comuns (acima de 20% do número de participantes), os valores de *odds ratio* são superestimados (ATALLAH e CASTRO, 1997; EGGER et al., 1997; JUSTO et al., 2005).

A combinação de uma revisão sistemática com uma metanálise oferece uma série de vantagens quando comparadas a revisões narrativas, entre elas maior transparência e melhores estimativas dos parâmetros populacionais, considerando-se as dificuldades dos pesquisadores de incluir amostras grandes nos estudos clínicos. No entanto, também apresenta algumas desvantagens, não é indicada para

combinar resultados de diferentes tipos de estudos, de diferentes tratamentos, amostras ou desfechos, além disso, utiliza informações fornecidas pelas pesquisas de outros autores, tendo apenas acesso indireto a essas informações (JUSTO et al., 2005; LITTELL et al., 2008). Uma vez publicada, a metanálise pode ser atualizada cada vez que surgirem novos estudos sobre o tema (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000; RIERA et al., 2006).

Objetivos

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar e comparar a eficácia e a segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatóide.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Buscar dados de eficácia e segurança para os medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe através de uma revisão sistemática.
- Realizar análises estatísticas (metanálises) com os dados retirados dos estudos primários para analisar a eficácia e a segurança dos medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatóide.
- Comparar os resultados das metanálises entre si para estimar quais os medicamentos mais efetivos e mais seguros entre os três.

Métodos

4 MÉTODOS

A fim de se reunir evidências sobre a efetividade e segurança da aplicação das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatóide, foi feita uma revisão sistemática em seis bases de referência: COCHRANE, MEDLINE, EMBASE, LILACS, SCIELO e IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*).

Para busca dos trabalhos foram utilizados os descritores: Artrite Reumatóide, anti-TNF, randomizado, adalimumabe, etanercepte e infliximabe. Os mecanismos de busca de cada base de dados, os filtros utilizados e as palavras-chave estão no Anexo 1.

4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE ESTUDOS:

4.1.1 Critérios de inclusão

4.1.1.1 Tipos de estudos

Estudos clínicos randomizados controlados (ECRs) em pacientes com AR, publicados até 2008 sem restrição de linguagem de publicação.

4.1.1.2 Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de AR, segundo os critérios do *American College of Rheumatology* 1987 (FELSON et al., 1995) e maiores de 18 anos. Foram incluídos tanto pacientes que já apresentaram falha terapêutica ao MTX ou outra DMCD como pacientes que nunca receberam DMCDs previamente.

4.1.1.3 Tipos de intervenção

- Adalimumabe 20mg por via subcutânea uma vez por semana ou 40mg uma vez a cada 15 dias, de forma isolada ou combinada a uma DMCD *versus* placebo isolado ou associado à DMCD;
- Etanercepte 25mg por via subcutânea duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana, de forma isolada ou combinada a uma DMCD *versus* placebo isolado ou associado à DMCD;
- Infliximabe 3mg /kg por via endovenosa nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada oito semanas, de forma isolada ou combinada a uma DMCD *versus* placebo isolado ou associado à DMCD;

4.1.1.4 Tipos de desfechos

Para avaliação de efetividade foram considerados os desfechos de atividade de doença listados pelo American College of Rheumatology (FELSON et al., 1995), baseado nos seguintes parâmetros:

1. Contagem de articulações doloridas;
2. Contagem de articulações inchadas;
3. Avaliação da dor pelo paciente;
4. Avaliação da atividade da doença pelo médico;

5. Avaliação da atividade da doença pelo paciente;
6. HAQ;
7. Parâmetros laboratoriais (VHS ou PCR).

Considera-se que o paciente atingiu ACR20 quando melhorou 20% nos critérios 1 e 2 e mais 20% em pelo menos 3 dos outros 5 critérios (3 a 7). O mesmo equivale para ACR50 (utilizando o valor de 50% de melhora) e ACR70 (70% de melhora).

Para avaliações de segurança foram utilizados dados sobre:

- eventos adversos sérios: aqueles eventos adversos que requerem internação prolongada, levam ao risco de morte, resultam em morte ou são classificados como sérios pelo avaliador (VAN DE PUTTE et al., 2003; BREEDVELD et al., 2006);

- infecções sérias: infecções que necessitam de tratamento com antibióticos parenterais, que levam à internação ou ao risco de morte (KLARESKOG et al., 2004; MAINI et al., 1999);

- malignidades;

- mortes.

As desistências por falta de eficácia ou por eventos adversos também foram avaliadas.

4.1.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos que não avaliem eficácia ou segurança dos medicamentos, trabalhos de revisão ou editoriais e estudos observacionais ou experimentais não controlados.

4.2 BUSCA E CLASSIFICAÇÃO DOS ARTIGOS

4.2.1 Extração de dados

A busca pelos artigos foi realizada por dois revisores independentes, utilizando as palavras chave anteriormente citadas. Após a primeira seleção dos artigos, eles foram avaliados baseados nos seus títulos e resumos. Depois dessa etapa os revisores reuniram todos os artigos encontrados e selecionados. Qualquer discrepância foi resolvida através de consenso e quando necessário com a presença de mais um profissional.

4.2.2 Avaliação da qualidade

Todos os artigos encontrados foram lidos na integra, ao mesmo tempo foram extraídos dados para avaliação da qualidade dos artigos e dados dos resultados dos estudos relativos à eficácia e segurança.

Para classificar os artigos com relação a sua qualidade, foi utilizada a escala validada de Jadad (JADAD et al., 1996), constituída de cinco perguntas que devem ser respondidas baseadas em cada um dos artigos selecionados:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
- 2) O método de randomização é adequado?
- 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
- 5) Foram descritas as perdas e desistências?

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero, sendo que nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim”

equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a menos um ponto. Somente os estudos de média e alta qualidade (≥ 3 pontos na escala de Jadad) foram incluídos na metanálise. No caso de alguma discrepância em alguma das etapas anteriores, os resultados discordantes foram resolvidos por consenso entre os revisores, e quando necessário, juntamente com mais um participante do projeto.

A extração dos dados de segurança e eficácia foi feita em tabelas pré-elaboradas (Anexo 2). A primeira tabela constitui-se de informações basais dos pacientes, como idade, número de DMCDs prévias, número de articulações doloridas e inchadas, quantidade de pacientes em uso de CEs e AINEs e valores de HAQ, além de informações a respeito das dosagens das drogas de cada grupo e da quantidade de pacientes incluídos.

A tabela 2 do Anexo 2 foi utilizada para adicionar dados de eficácia encontrados baseados nas respostas aos critérios do ACR (ACR20, ACR50 e ACR70). As colunas foram separadas em períodos de tempo de tratamento, sendo os resultados adicionados de acordo com o respectivo tempo do estudo.

As outras tabelas foram utilizadas para adicionar os resultados de segurança e desistências de cada estudo. Os dados tabelados pelos revisores foram comparados, e em caso de discordâncias, os dados foram verificados nos respectivos artigos.

Todos os dados de resultados foram agrupados, para possibilitar a comparação entre estudos semelhantes. Para realizar a metanálise foi utilizado o software Review Manager (RevMan, 2005) da colaboração Cochrane. Os dados tabelados anteriormente pelos revisores foram transferidos para o software.

4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises estatísticas foram realizadas no software Review Manager. O método estatístico escolhido no software para avaliação das variáveis dicotômicas de efetividade e segurança foi o RR, utilizando o inverso da variância, com 95% de intervalo de confiança e efeito randômico. Para variáveis contínuas foi utilizada a

diferença entre médias com intervalo de confiança de 95% e efeito randômico, devido à heterogeneidade entre os estudos (LITTELL et al., 2008).

A heterogeneidade entre os estudos foi analisada utilizando o I^2 , por ser considerada uma das medidas mais comuns para avaliar a magnitude da heterogeneidade entre estudos e por ser de fácil interpretação. Os valores de I^2 podem variar de 0 a 100%, sendo que se considera uma heterogeneidade baixa quando I^2 é menor ou igual a 25%. Para I^2 entre 25 e 50%, diz-se que há moderada heterogeneidade entre os estudos, e para I^2 maior do que 50% a heterogeneidade é considerada alta. Nesse estudo, os resultados foram considerados heterogêneos quando I^2 foi maior que 50% (HAKKINEN et al., 2006; HUEDO-MEDINA et al., 2006). As análises de sensibilidade foram feitas da seguinte maneira:

- 1) Revisão dos dados colocando uma variação razoável de valores para dados perdidos: os revisores assumiram que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo-controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas;
- 2) Revisão dos dados utilizando métodos estatísticos diferentes.

Quando um estudo apresentou heterogeneidade ($I^2 > 50\%$), foi realizada também a seguinte análise de sensibilidade: retirada de um por um dos estudos da metanálise, verificando se o valor de I^2 diminuía para abaixo de 50%. Caso isso aconteça, sabe-se qual dos estudos foi o responsável por essa alta heterogeneidade, podendo-se verificar se houve alguma diferença clínica ou metodológica desse estudo com relação aos outros. Nesse caso, não há necessidade de retirar o estudo da análise estatística, apenas explorar as possíveis causas da heterogeneidade, pois o efeito randômico corrige heterogeneidades estatísticas entre os estudos (LITTELL et al., 2008).

Resultados e discussão

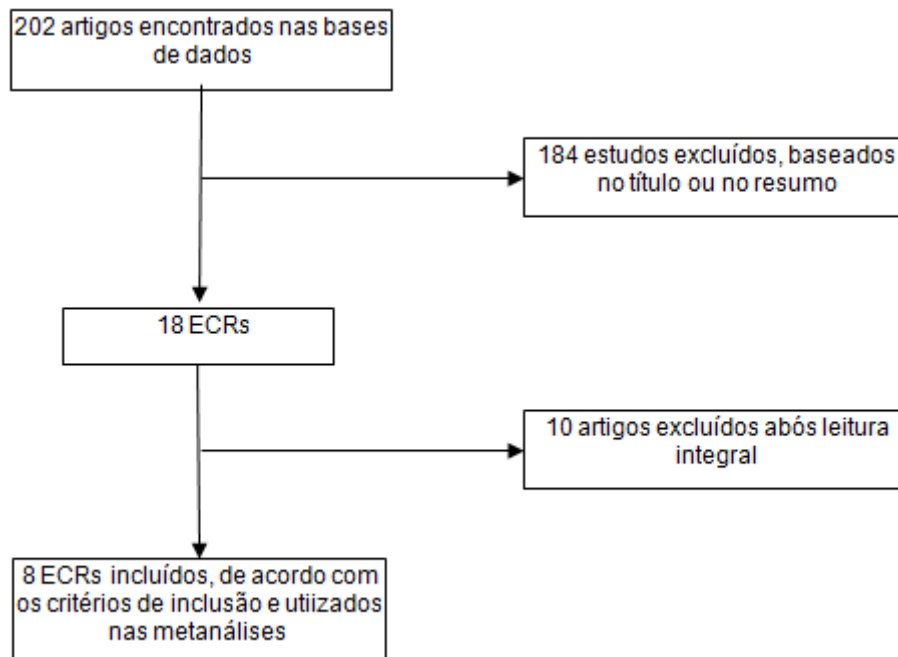
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a tabulação dos dados, verificamos diferenças entre os tempos de avaliação dos desfechos entre os estudos. Verificamos que esse fator poderia levar a discrepâncias nos resultados. Por esse motivo resolvemos separar os estudos em dois grupos, de acordo com o tempo de tratamento. No primeiro grupo, foram incluídos estudos com o tempo de duração de até seis meses. No segundo grupo, estudos com mais de um ano de duração foram incluídos.

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO ADALIMUMABE

5.1.1 Descrição dos estudos incluídos

Na primeira etapa da busca por artigos foram encontrados 202 ECRs (Fluxograma 1). Desses, 184 foram excluídos baseados no seu título ou no resumo. Os outros 18 artigos foram lidos na íntegra pelos dois revisores. Dentre esses, dez artigos foram excluídos. Os motivos da exclusão estão detalhados na Tabela 1 do Anexo 3.



Fluxograma 1 Revisão sistemática do adalimumabe

Oito estudos do adalimumabe atenderam aos critérios de inclusão e foram utilizados para a metanálise. As características basais dos pacientes incluídos nesses estudos estão na Tabela 1. A seguir, uma breve descrição dos ECRs incluídos:

Tabela 1 Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do adalimumabe

Estudo (escore Jadad) e Tratamentos	N	Idade média (anos)	Média de tempo de doença (anos)	Número de DMCDs prévias	Número de articulações edemaciadas	Número de articulações doloridas	% em uso de CEs	% em uso de AINEs	HAQ inicial
STAR, 2003 (5)									
ADA 40mg SC quinzenal	318	55	9	>2,1	20	27	51	62	1.37
placebo SC quinzenal + DMCDs	318	56	12	>2,0	21	27	54	64	1.43
van de Putte, 2003 (3)									
ADA 20mg SC semanal	72	54	10	4,1	19,6	31,7	76	76	1.79
Placebo SC semanal	70	50	9	3,5	20,2	30,9	77	80	1.63
Weinblatt, 2003 (4)									
ADA 40mg SC quinzenal + MTX	67	57	12	2,9	17	28	46	NR	1.55
placebo + MTX	62	56	11	3	16	28	58	NR	1.64
van de Putte, 2004 (5)									
ADA 20mg SC semanal	112	54	11	3,6	19	35	68	75	1.88
ADA 40mg SC quinzenal	113	53	11	3,8	20	33	68	82	1.83
Placebo SC	110	54	12	3,6	19	35	67	84	1.88
Keystone, 2004 (4)									
ADA 40mg SC quinzenal + MTX	207	56	11	2,4	19	27	44,9	NR	1.45
ADA 20mg semanal + MTX	212	57	11	2,4	19	27		NR	1.44
placebo SC semanal + MTX	200	56	11	2,4	19	28	49,5	NR	1.48
Breedveld, 2006 (5)									
ADA 40mg SC quinzenal + MTX oral	268	51,9	0,7	0,4	21	31	36	NR	1.47
MTX oral semanal	257	52	0,8	0,4	22	32	35	NR	1.48
Kim, 2007 (4)									
ADA 40mg SC quinzenal + MTX	65	48,5	6,8	maioria: 2 a 3	12,2	19,2	NR	NR	1.4
placebo SC semanal + MTX	63	49,8	6,9	maioria: 2 a 3	12,8	20,3	NR	NR	1.3
Miyasaka, 2008 (4)									
ADA 40mg SC quinzenal	91	56,9	9,9	Pelo menos uma	19,1	24,4			1.64
Placebo SC quinzenal	87	53,4	8,4		19,3	23,7	37,8	10,8	1.39

ADA = Adalimumabe
 CEs = corticóides
 NR = não relatado
 MTX = Metotrexato
 HAQ = Health Assessment Questionnaire
 SC = subcutâneo
 AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais
 N = número de participantes
 DMCDs = drogas modificadoras do curso da doença

Estudo STAR: Furst e colaboradores, 2003 (FURST et al., 2003) realizaram um estudo com 24 semanas de duração envolvendo pacientes com pelo menos três meses de AR. Doses subcutâneas de 40mg a cada 15 dias de ADA foram comparadas a placebo. Foram incluídos pacientes com pelo menos seis articulações

inchadas e nove doloridas. DMCDs, inclusive MTX, foram permitidas durante o estudo. 83% dos pacientes usaram pelo menos uma DMCD durante o estudo. O desfecho primário avaliado foi a segurança.

Van de Putte e colaboradores, 2003 (VAN DE PUTTE et al., 2003) estudaram pacientes com AR e sinovite inflamatória ativa, após 12 semanas de tratamento com ADA 20, 40 ou 80 mg ou placebo. Os participantes incluídos tinham pelo menos 12 articulações inchadas e dez doloridas. Foram incluídos somente pacientes que já haviam falhado a pelo menos um tratamento com DMCDs. Todas as DMCDs foram excluídas no mínimo quatro semanas antes do início do estudo. O desfecho primário foi a resposta ao ACR20 após 12 semanas.

Estudo ARMADA: Weinblatt e colaboradores, 2003 (WEINBLATT et al., 2003), compararam doses subcutâneas de ADA 20, 40 ou 80mg a cada 15 dias com placebo, em pacientes com AR utilizando MTX concomitantemente, durante 24 semanas. Os pacientes incluídos tinham pelo menos nove articulações doloridas e seis inchadas e começaram a receber MTX pelo menos seis meses antes do início do estudo, com doses estáveis por pelo menos quatro semanas antes, além de terem falhado ao tratamento de pelo menos uma, mas não mais de quatro DMCDs, além de MTX. O desfecho primário avaliado foi a resposta ACR20 após 24 semanas.

Keystone e colaboradores, 2004 (KEYSTONE et al., 2004a) realizaram um estudo em pacientes com AR com pelo menos nove articulações doloridas e seis inchadas. Doses subcutâneas de ADA 40mg quinzenalmente ou 20mg semanalmente foram comparadas ao placebo em pacientes recebendo concomitante MTX. Os pacientes incluídos começaram a receber MTX pelo menos seis meses antes do início do estudo, com doses estáveis por pelo menos quatro semanas antes. Os desfechos primários foram ACR20 após 24 semanas, alteração no escore de Sharp na semana 52 e valores do HAQ após 12 semanas.

Van de Putte e colaboradores, 2004 (VAN DE PUTTE et al., 2004) compararam ADA subcutâneo 20 ou 40mg semanalmente ou quinzenalmente com placebo em pacientes com AR e pelo menos 12 articulações inchadas e 10 doloridas. Foram incluídos pacientes que falharam a pelo menos uma DMCD tradicional. Todas as DMCDs foram descontinuadas pelo menos quatro semanas antes do início do estudo. O desfecho primário foi ACR20 após 12 semanas.

Estudo PREMIER: Breedveld e colaboradores, 2006 (BREEDVELD et al., 2006), realizaram um estudo em pacientes com menos de três anos de AR, e compararam doses quinzenais de ADA 40mg + MTX semanal, doses quinzenais de ADA 40mg + placebo, e placebo subcutâneo + MTX, após 24 semanas. Foram incluídos pacientes com pelo menos oito articulações inchadas e dez doloridas. Pacientes que já utilizaram MTX, ciclosporina, ciclofosfamida ou azatioprina ou duas DMCDs foram excluídas. Os desfechos primários foram a porcentagem de pacientes que atingiram ACR50 e a alteração do índice de Sharp após 24 semanas.

Kim e colaboradores, 2007 (KIM et al., 2007), realizaram um estudo de 24 semanas de duração para comparar ADA 40mg quinzenalmente com placebo em pacientes com AR e pelo menos nove articulações doloridas e seis inchadas. Os pacientes incluídos receberam pelo menos uma DMCD previamente com insucesso no tratamento, sem ser o MTX, mas não mais do que quatro DMCDs. Todas as DMCDs foram descontinuadas. Os pacientes receberam MTX durante seis meses com doses estáveis por pelo menos quatro semanas antes do início do estudo. O desfecho primário foi a comparação entre os grupos da porcentagem de pacientes que atingiram o ACR20 após 24 semanas.

Miyasaka e colaboradores, 2008 (MIYASAKA, 2008) compararam ADA subcutâneo nas dosagens 20, 40 ou 80mg quinzenalmente com placebo durante 24 semanas em pacientes com AR e pelo menos 12 articulações inchadas e dez doloridas. Os pacientes incluídos tiveram prévio insucesso no tratamento de pelo menos uma DMCD. Todas as DMCDs, inclusive MTX, foram descontinuadas 28 dias antes do estudo. O desfecho primário avaliado foi a comparação entre os grupos da resposta ACR20 após 24 semanas.

5.1.2 Metanálise da eficácia do adalimumabe

Oito estudos incluídos apresentaram resultados de efetividade utilizando os critérios ACR. Sete estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; WEINBLATT et al., 2003; KEYSTONE et al., 2004a; VAN DE PUTTE et al., 2004; KIM et al., 2007; MIYASAKA, 2008) avaliaram as respostas ACR após seis meses

de tratamento (Figura 8). Desses, somente um estudo (VAN DE PUTTE et al., 2003) avaliou as respostas ACR após 12 semanas. Dentre os sete estudos, três compararam ADA ao placebo em pacientes usando MTX concomitantemente, esses estudos foram marcados com um sinal (+). Quatro estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2004; MIYASAKA, 2008), marcados com (-), compararam ADA versus placebo sem uso concomitante de outra DMCD. Dois estudos (KEYSTONE et al., 2004a; VAN DE PUTTE et al., 2004) compararam duas diferentes doses de ADA: (a) 40mg quinzenalmente; (b) 20mg semanalmente.

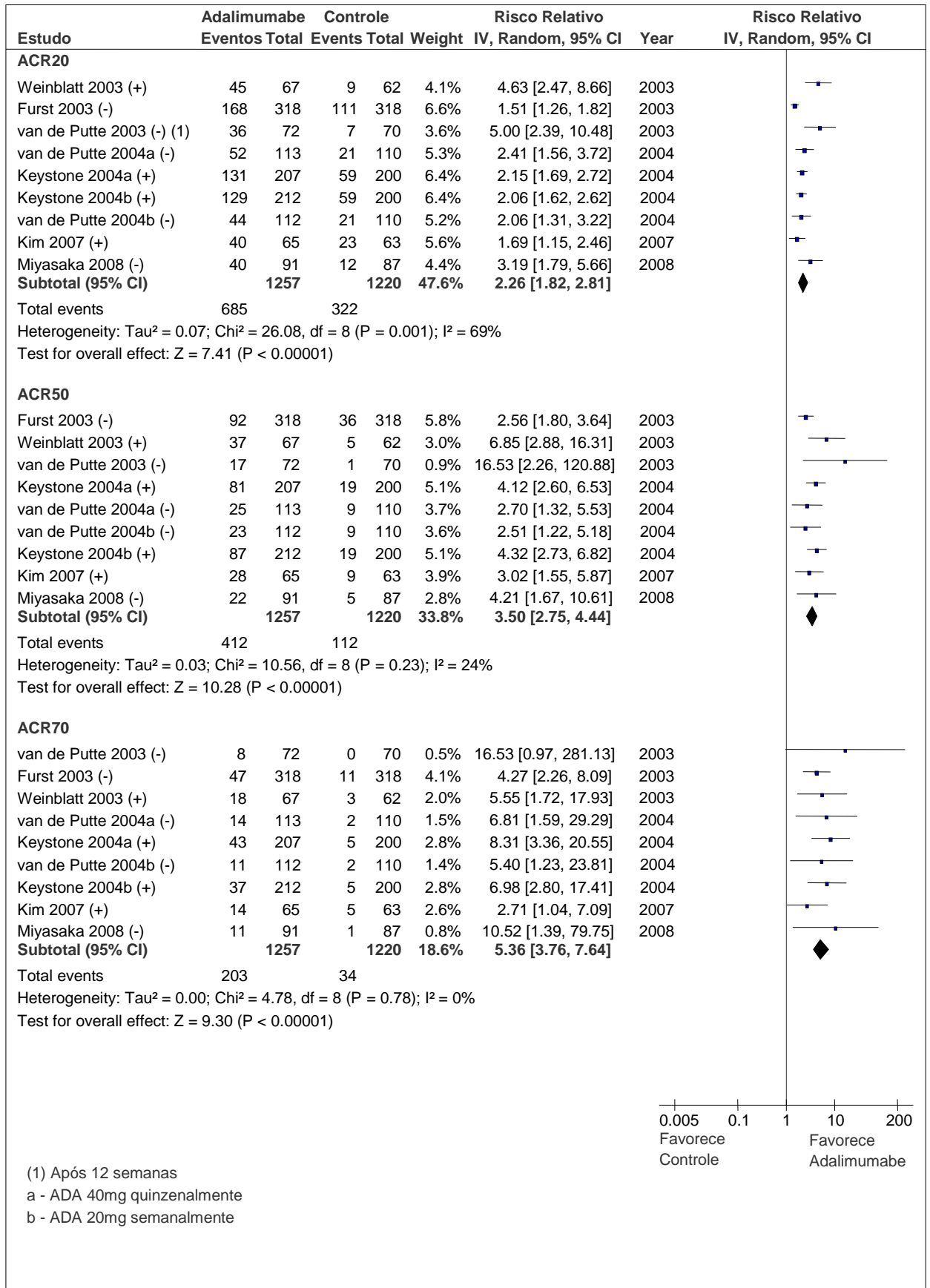


Figura 8 Respostas ACR dos grupos adalimumabe e placebo após seis meses de tratamento. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

O RR do tratamento com ADA versus placebo após seis meses foi de 2,26 [1,82-2,81] para o ACR20, sendo que 54% dos pacientes tratados com ADA atingiram o ACR20, comparado a 26% dos pacientes tratados com placebo, chegando a um valor de benefício absoluto de 28%. O RR para ACR50 foi 3,50 [2,75-4,44], 33% dos pacientes do grupo ADA versus 9% do grupo controle atingiram o ACR50, sendo o benefício absoluto de 24%. O RR para atingir ACR70 foi de 5,36 [3,76-7,64], sendo que 16% dos pacientes do grupo ADA atingiram os critérios ACR70, comparado a 3% dos pacientes do grupo controle. O benefício absoluto foi de 13% para esse critério.

Foi observada uma alta heterogeneidade ($I^2 > 50\%$) para o desfecho ACR20. Na análise de sensibilidade, observou-se que o estudo de Furst (FURST et al., 2003) foi o principal responsável por essa heterogeneidade, pois retirando ele da metanálise, ela passa a ter uma heterogeneidade moderada ($I^2 = 50\%$). No entanto, não observamos nenhuma razão clínica ou metodológica do estudo, comparada aos outros estudos incluídos, que possa ter levado a essa alta heterogeneidade.

Dois estudos compararam os valores de ACR após 52 semanas de tratamento (KEYSTONE et al., 2004a; BREEDVELD et al., 2006) (Figura 9). Ambos compararam ADA ao placebo em pacientes utilizando MTX, sendo que um dos estudos (KEYSTONE et al., 2004a) comparou duas diferentes doses: (a) 40mg quinzenalmente; (b) 20mg semanalmente.

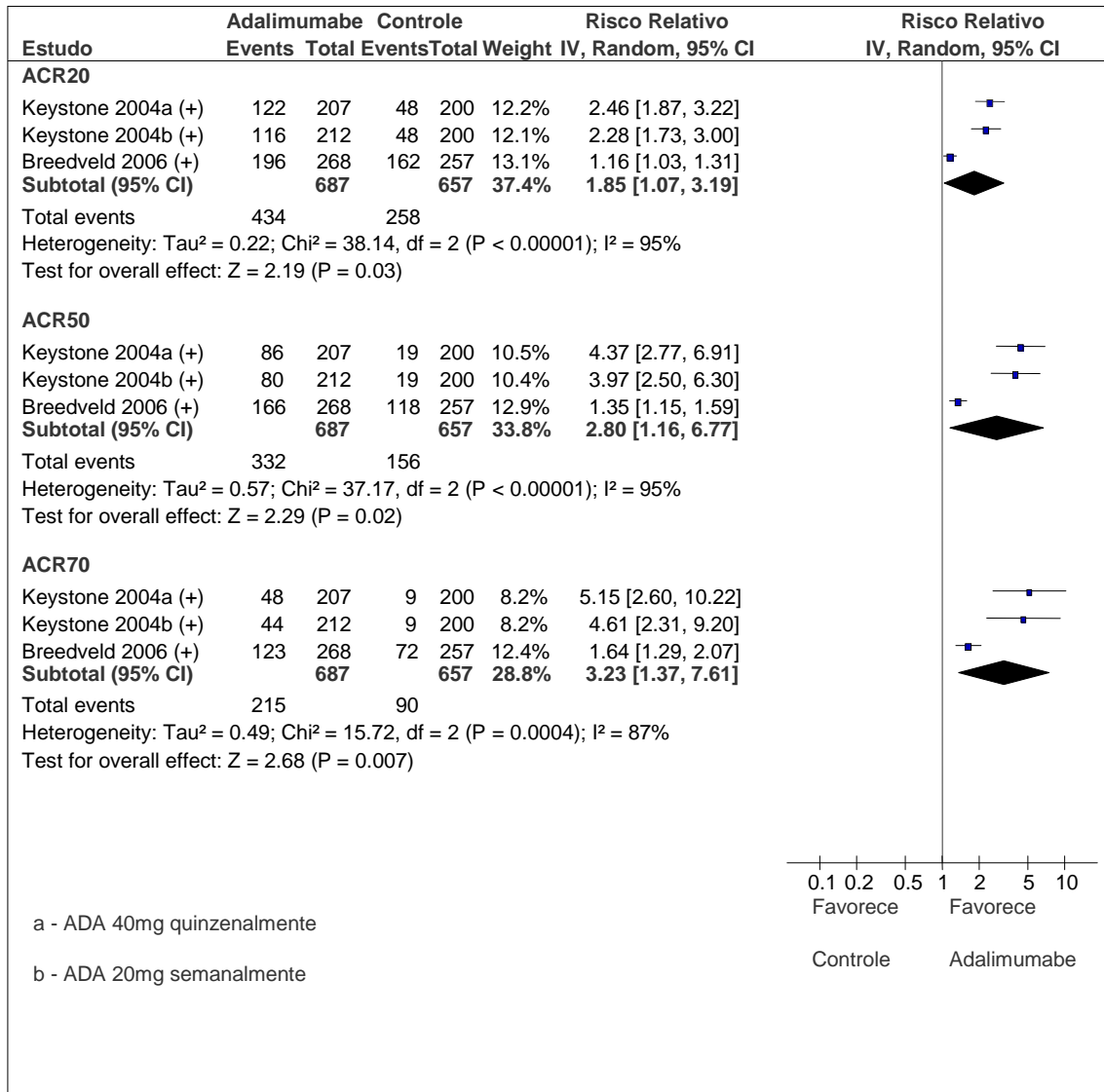


Figura 9 Respostas ACR dos grupos adalimumabe e controle após 52 semanas de tratamento. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

Após um ano de tratamento, o RR do ADA para atingir ACR20 comparado ao placebo foi de 1,85 [1,07-3,19], sendo que 63% dos pacientes do grupo que recebeu ADA atingiu ACR20, comparado a 39% dos pacientes do grupo controle, resultando num benefício absoluto de 24%. O RR para atingir ACR50 foi de 2,80 [1,16-6,77], onde 48% dos pacientes do grupo ADA atingiu a resposta ACR50, comparado a 25% dos pacientes do placebo (benefício absoluto de 24%). Para o ACR70, o RR foi 3,23 [1,37-7,61], sendo que 31% dos pacientes ADA versus 14% dos pacientes placebo atingiram o ACR70 (benefício absoluto de 17%).

Foi observada uma alta heterogeneidade ($I^2 > 50\%$) para os três desfechos. Nas análises de sensibilidade, verificou-se que o estudo de Breedveld (BREEDVELD et al., 2006) foi o principal responsável por essa alta heterogeneidade, pois retirando esse estudo das análises os valores de I^2 são iguais a zero para os três desfechos. Esse estudo foi realizado em indivíduos com menos de um ano de doença e consequentemente os pacientes utilizaram em média menos de uma DMCD antes de serem incluídos no estudo. No entanto, com a retirada desse estudo os resultados continuam estatisticamente significativos favorecendo ao ADA.

5.1.3 Metanálise da segurança do adalimumabe

Seis estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; Kim, 2007 #10; KEYSTONE et al., 2004a; BREEDVELD et al., 2006; MIYASAKA, 2008) continham os dados de segurança para serem incluídos na metanálise. Cinco deles (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2004; KIM et al., 2007; MIYASAKA, 2008), apresentaram dados sobre eventos adversos sérios (Figura 10), cinco (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; KEYSTONE et al., 2004a; BREEDVELD et al., 2006; MIYASAKA, 2008) sobre infecções sérias (Figura 11), quatro (FURST et al., 2003; BREEDVELD et al., 2006; KIM et al., 2007; MIYASAKA, 2008) sobre malignidades (Figura 12) e seis estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; KEYSTONE et al., 2004a; BREEDVELD et al., 2006; KIM et al., 2007; MIYASAKA, 2008) apresentaram dados de número de mortes nos grupos (Figura 13).

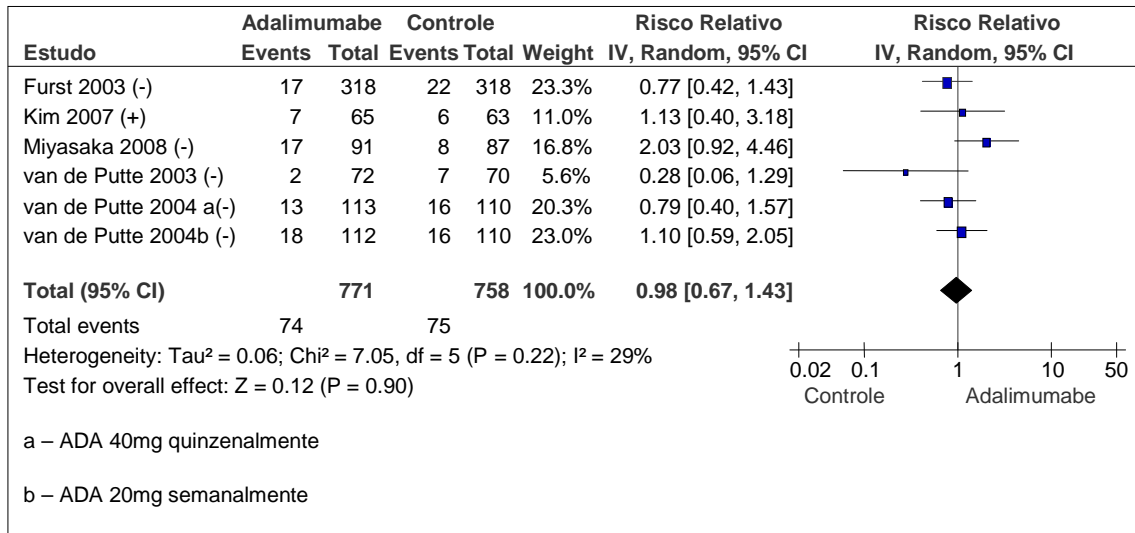


Figura 10 Eventos adversos sérios do adalimumabe versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

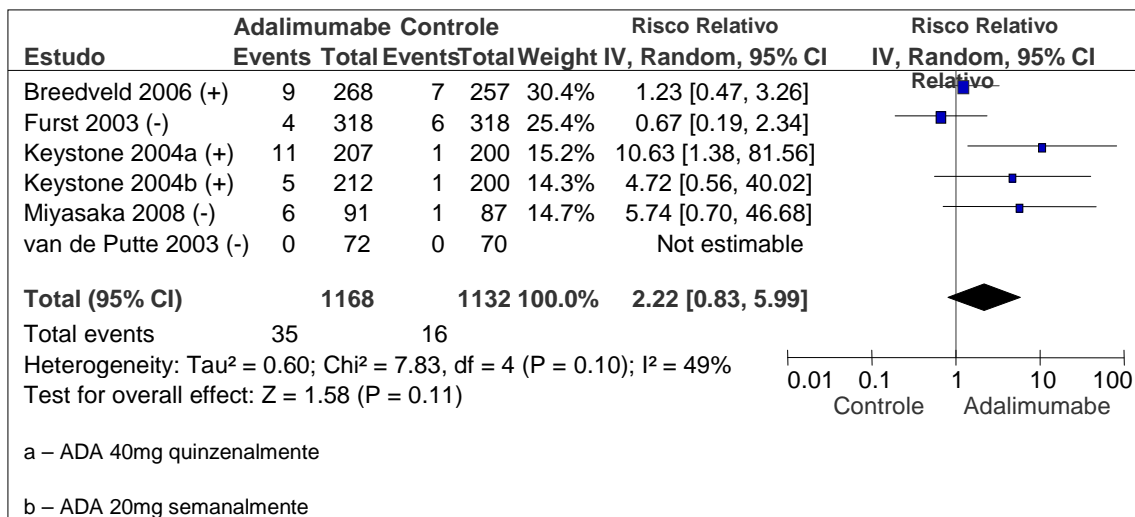


Figura 11 Infecções sérias do adalimumabe versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

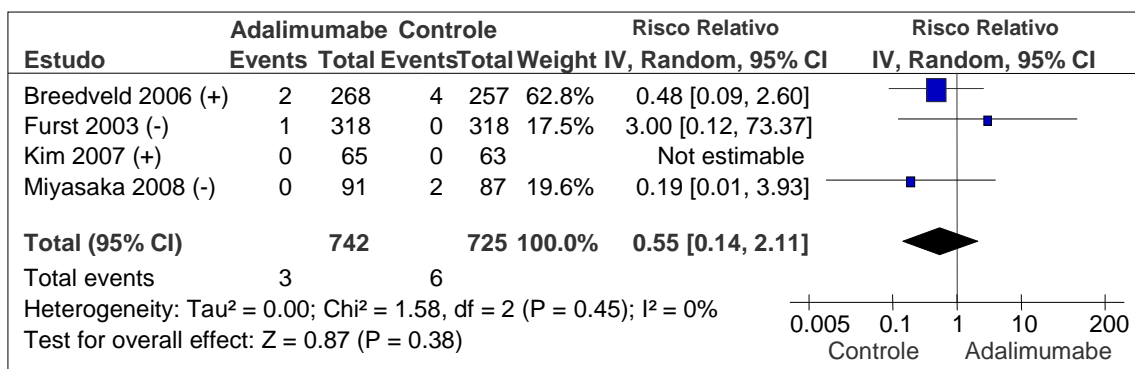


Figura 12 Malignidade adalimumabe versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

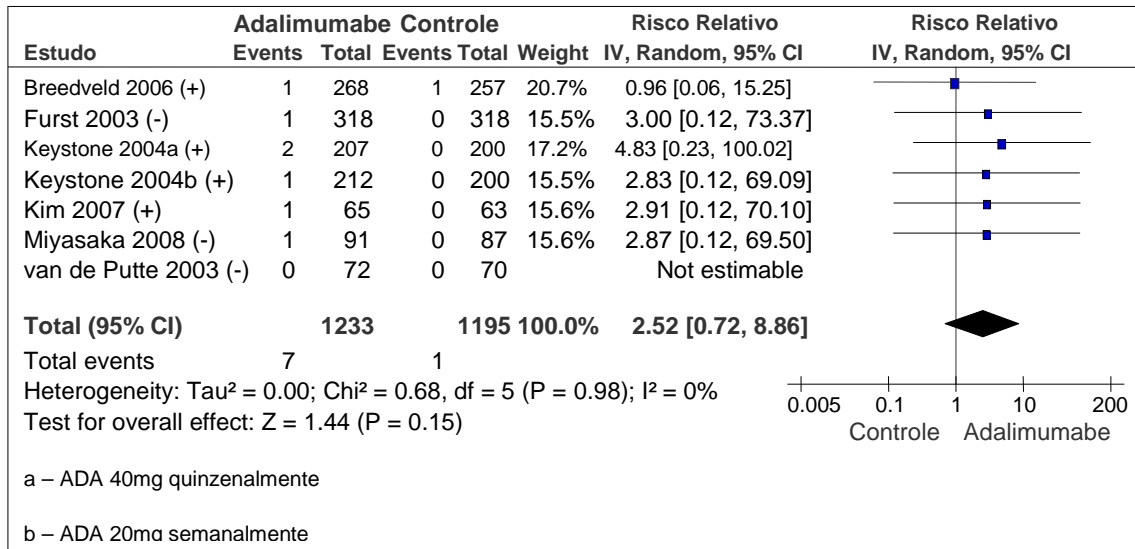


Figura 13 Mortes adalimumabe versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

Apesar do RR não ser estatisticamente significativo (Tabela 2), comparando ADA ao placebo, para nenhum desses desfechos (eventos adversos sérios p=0,90; infecções sérias p=0,11; malignidade p=0,38 e mortes p=0,15), há um alto valor de RR para o ADA considerando os desfechos infecções sérias e mortes.

Tabela 2 Resultados da metanálise de segurança do adalimumabe

Desfecho	Estudos	N	Método estatístico	Efeito Estimado	P
Eventos adversos sérios	5	1529	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0,98 [0,67-1,43]	0,90*
Infecções sérias	6	2300	RR (IV, Randômico, 95% IC)	2,22 [0,83-5,99]	0,11*
Malignidade	4	1467	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0,55 [0,14-2,11]	0,38*
Mortes	6	2428	RR (IV, Randômico, 95% IC)	2,52 [0,72-8,86]	0,15*

RR = Risco relativo; IV = Inverso da Variância; IC = intervalo de confiança; N = Participantes

* valores não significativos (p>0,05)

5.1.4 Metanálise das interrupções ao estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia na comparação adalimumabe versus placebo

Cinco estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; BREEDVELD et al., 2006; KIM et al., 2007; MIYASAKA, 2008) contêm informações sobre as interrupções ao tratamento devido a eventos adversos, e foram analisados num período de dois anos (Figura 14). Um dos estudos (VAN DE PUTTE et al., 2003) avaliou as interrupções após 12 semanas e outro (BREEDVELD et al., 2006) após dois anos de tratamento. Entre os cinco estudos, dois (BREEDVELD et al., 2006; KIM et al., 2007) foram realizados em pacientes com concomitante MTX. O RR para esse desfecho foi de 1,56 [1,04-2,35], significando que as interrupções devido a eventos adversos foram 1,56 vezes maiores do que no grupo placebo.

Quatro estudos (FURST et al., 2003; VAN DE PUTTE et al., 2003; KEYSTONE et al., 2004a; BREEDVELD et al., 2006) apresentaram informações sobre interrupções ao tratamento devido à falta de eficácia, sendo que um deles (KEYSTONE et al., 2004a), apresenta informações a respeito das duas doses (ADA 40mg quinzenais e ADA 20mg semanais). O RR foi de 0,29 [0,20-0,42], sendo que um valor abaixo de zero significa maiores interrupções no grupo controle.

As análises de sensibilidade levaram a resultados não significativos para as interrupções aos tratamentos devido a eventos adversos, com a retirada do estudo de Breedveld (2006) ou do estudo de Miyasaka (2008).

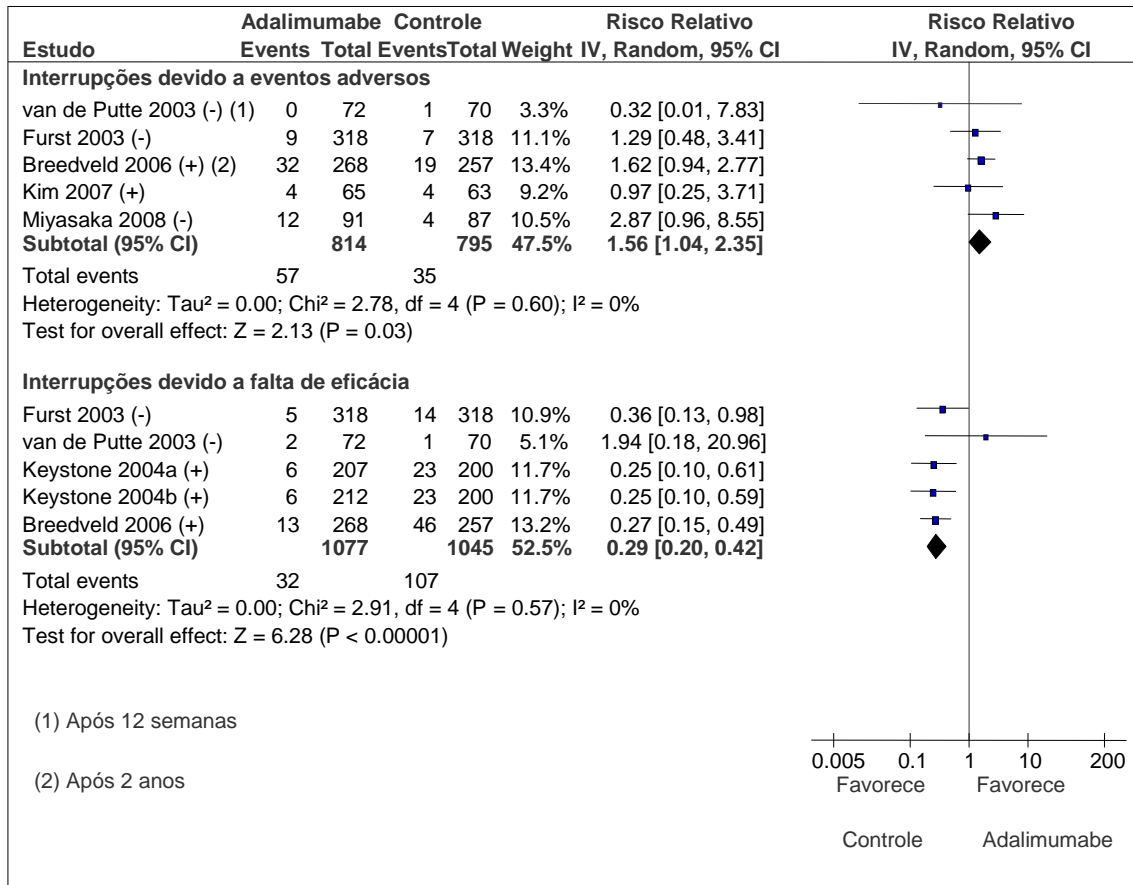


FIGURA 14 Interrupções do estudo devido a eventos adversos ou falta de eficácia do adalimumabe versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

5.1.5 Discussão dos resultados do adalimumabe

Os resultados da metanálise da eficácia do ADA indicam uma maior eficácia do ADA comparada ao placebo, considerando os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70. Isso acontece tanto para períodos com seis meses ou menos de tratamento como para tratamentos com mais de um ano de duração. Além disso, ao analisarmos as interrupções do tratamento devido à falta de eficácia, verificamos que estas foram maiores no grupo placebo, indicando novamente a maior eficácia do ADA comparada ao placebo.

Os resultados avaliados de segurança entre os dois grupos não foram estatisticamente significativos, considerando eventos adversos sérios, infecções sérias, malignidades e mortes. As interrupções de tratamento devido a eventos

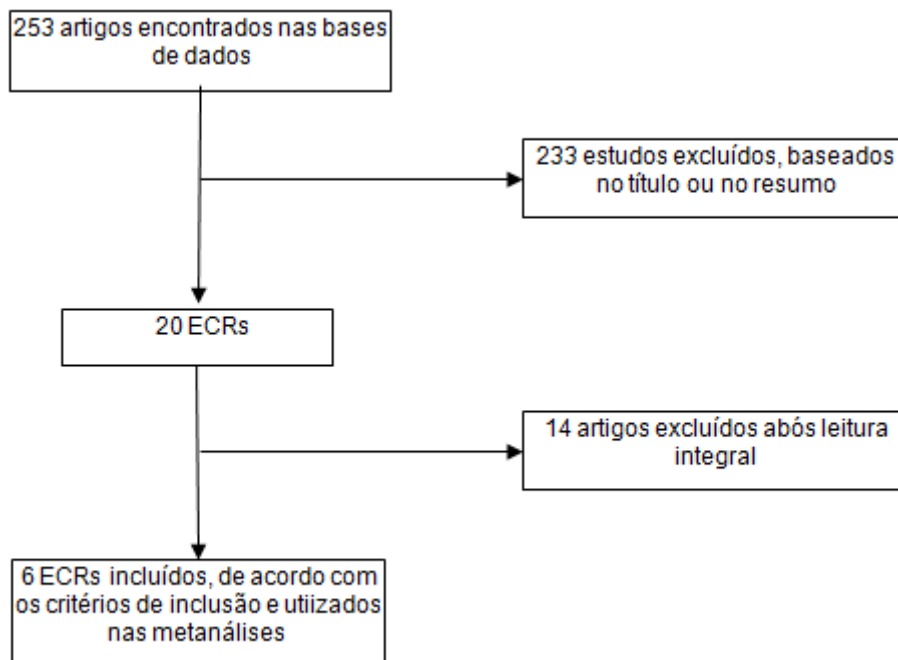
adversos foram maiores no grupo ADA. Isso pode ter ocorrido devido a outros eventos adversos que ocorrem com a administração do ADA, como reações devido à injeção, náuseas, dores de cabeça, hipercolesterolemia e diminuição nos valores de hemoglobina (VAN DE PUTTE et al., 2003; WEINBLATT et al., 2003). Esse resultado porém, possui uma baixa validade externa, devido à sua alta sensibilidade relacionada a dois dos estudos.

Navarro-Sarabia e colaboradores, em 2005 (NAVARRO-SARABIA et al., 2006), publicaram uma metanálise comparando ADA em doses subcutâneas de 20mg semanalmente ou 40mg quinzenalmente ao placebo. Seis estudos foram incluídos na metanálise. Semelhantemente ao nosso estudo, os resultados indicaram melhor eficácia do ADA comparada ao placebo, utilizando critérios ACR. Com relação à segurança, outros desfechos foram avaliados, sendo que os eventos adversos observados com maior frequência nos grupos que receberam ADA foram *rash* cutâneo, náuseas e reações no local da injeção. Na nossa metanálise incluímos oito ECRs publicados até o ano de 2008. Além disso, um dos estudos (RAU et al., 2004) incluídos na metanálise de Navarro-Sarabia foi excluído do nosso estudo por utilizar uma dose de ADA fora da usual (1mg /kg) (LITTELL et al., 2008).

5.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO ETANERCEPTE

5.2.1 Descrição dos estudos incluídos

Na primeira etapa da busca por artigos foram encontrados 253 ECRs (Fluxograma 2). Desses, 233 foram excluídos baseados no seu título ou no resumo. Os outros 20 artigos foram lidos na íntegra pelos dois revisores. Dentre esses, 14 artigos foram excluídos. Os motivos da sua exclusão estão detalhados na tabela 2 do Anexo 3.



Fluxograma 2 Revisão sistemática do etanercepte

Seis estudos do etanercepte atenderam aos critérios de inclusão e foram utilizados para a metanálise, dos quais um estudo (TEMPO) é relatado em três diferentes artigos (KLARESKOG et al., 2004; VAN DER HEIJDE et al., 2006; VAN DER HEIJDE et al., 2007). As características basais dos pacientes incluídos nesses estudos estão na Tabela 3. A seguir, uma breve descrição dos ECRs incluídos, em ordem cronológica:

Tabela 3 Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do etanercepte

Estudos (escore Jaded) e intervenções	N	Idade (anos)	Tempo de doença (anos)	DMCDs prévias	Articulações edemaciadas	Articulações doloridas	% usando CEs	% usando AINEs	escore HAQ
Moreland, 1999 (5)									
ETA 25mg SC 2x/semana	78	53	11	3.3	25	33	81	67	1.6
Placebo SC 2x por semana	80	51	12	3	25	35	58	84	1.7
Weinblatt, 1999 (3)									
ETA 25mg SC 2x/semana + MTX oral	59	48	13	2.7	20	28	53	75	1.5
Placebo SC + MTX oral	30	53	13	2.8	17	28	70	80	1.5
Keystone, 2004 (5)									
ETA 50mg SC 1x/semana	214	53	9.0	NR	19.2	26.0	NR	NR	1.4
ETA 25mg SC 2x/semana	153	52	8.2	NR	19.2	29.2	NR	NR	1.4
Placebo SC	53	54	10.8	NR	19.2	24.6	NR	NR	1.4
Lan, 2004 (3)									
ETA 25mg SC 2x/semana + MTX oral	29	47.5	NR	NR	13.2	14.0	NR	NR	0.99
Placebo SC + MTX oral	29	50.8	NR	NR	14.4	16.0	NR	NR	1.23
TEMPO, 2004-2007 (4)									
ETA 25mg SC 2x/semana + MTX oral	231	52.5	6.8	2.3	22.1	34.2	62	88	1.8
Placebo SC + MTX oral	228	53	6.8	2.3	22.6	33.1	64	86	1.7
Emery, 2008 (5)									
ETA 50mg SC 1x/semana + MTX oral	265	50.5	0.7	NR	17.1	25.1	NR	NR	1.7
Placebo SC + MTX oral	263	52.3	0.8	NR	17.6	24.8	NR	NR	1.6
ETA = Etanercepte					CEs = corticóides				
NR = não relatado					MTX = Metotrexato				
HAQ = Health Assessment Questionnaire					SC = subcutâneo				
AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais					N = número de participantes				

Moreland e colaboradores, 1999 (MORELAND et al., 1999) compararam ETA SC 10mg ou ETA SC 25mg duas vezes por semana ao placebo durante 26 semanas. Os pacientes incluídos no estudo tinham pelo menos dez articulações

edemaciadas e 12 doloridas, e falharam ao tratamento prévio com uma a quatro DMCDs. Não foi permitido o uso concomitante de MTX durante o estudo. Os desfechos primários foram ACR20 e ACR50 após três e seis meses de tratamento.

Weinblatt e colaboradores, 1999 (WEINBLATT et al., 1999) realizaram um estudo de 24 semanas de duração comparando ETA SC 25mg duas vezes por semana com placebo, em pacientes recebendo concomitante MTX. Os pacientes incluídos tinham AR com pelo menos seis articulações edemaciadas e seis doloridas. O desfecho primário foi ACR20 após 24 semanas.

Keystone e colaboradores, 2004 (KEYSTONE et al., 2004b) compararam ETA 25mg duas vezes por semana ou 50mg uma vez por semana ao placebo, em pacientes utilizando ou não MTX. Outras DMCDs tiveram que ser descontinuadas 28 dias antes do início do estudo. O estudo foi duplo-cego somente nas primeiras oito semanas. Os pacientes incluídos tinham AR ativa, definida como presença de pelo menos seis articulações edemaciadas e seis doloridas. O desfecho clínico primário foi a comparação entre o grupo que recebeu ETA 50mg uma vez por semana com o grupo placebo, após oito semanas.

Lan e colaboradores, 2004 (LAN et al., 2004), realizaram um estudo envolvendo pacientes com mais de um ano de AR, e com pelo menos seis articulações edemaciadas e seis doloridas durante três meses. Os pacientes descontinuaram o uso de DMCDs, com exceção de MTX, nas quatro semanas antes do início do estudo. Os pacientes receberam ETA SC 25mg duas vezes por semana ou placebo, com concomitante MTX, durante 12 semanas. O desfecho primário de eficácia foi o número de articulações edemaciadas e doloridas após 12 semanas.

Estudo TEMPO: No primeiro ano, 2004, Klareskog e colaboradores (KLARESKOG et al., 2004) compararam três tratamentos: um grupo recebeu ETA SC 25mg duas vezes por semana e MTX, outro grupo recebeu ETA SC 25mg duas vezes por semana e placebo (esse grupo não foi incluído na metanálise), e o terceiro grupo recebeu placebo e MTX. Os pacientes incluídos tiveram pelo menos uma resposta prévia ao tratamento com alguma DMCD, exceto MTX, e não receberam MTX durante seis meses antes do início do estudo. O desfecho primário foi ACR-N após seis meses. Van der Heijde e colaboradores deram continuidade ao estudo

para avaliar desfechos clínicos e radiográficos após dois (VAN DER HEIJDE et al., 2006) e três (VAN DER HEIJDE et al., 2007) anos.

Emery e colaboradores, 2008 (EMERY et al., 2008), avaliaram pacientes com AR por pelo menos três meses e não mais que dois anos. Os pacientes não receberam nenhuma DMCD, inclusive MTX, durante quatro semanas antes do início do estudo. Doses de 50mg uma vez por semana foram comparadas ao placebo em pacientes utilizando concomitante MTX. Os desfechos primários foram a proporção de pacientes que atingiram remissão (avaliada como DAS28<2,6) após 52 semanas e a alteração nos valores do escore modificado de Sharp, após 52 semanas.

5.2.2 Metanálise da eficácia do etanercepte

A eficácia do ETA nos estudos foi avaliada. Para avaliação do ACR, os estudos foram subdivididos em tempos de tratamento. Quatro estudos compararam o ETA ao placebo num período de seis meses (Figura 15), sendo que um dos estudos realizou a avaliação após oito semanas (KEYSTONE et al., 2004b), outro após 12 semanas (LAN et al., 2004) e outros dois após seis meses (MORELAND et al., 1999; WEINBLATT et al., 1999). Dentre os quatro estudos, dois (WEINBLATT et al., 1999; LAN et al., 2004) realizaram a comparação do ETA com placebo em pacientes recebendo MTX (+).

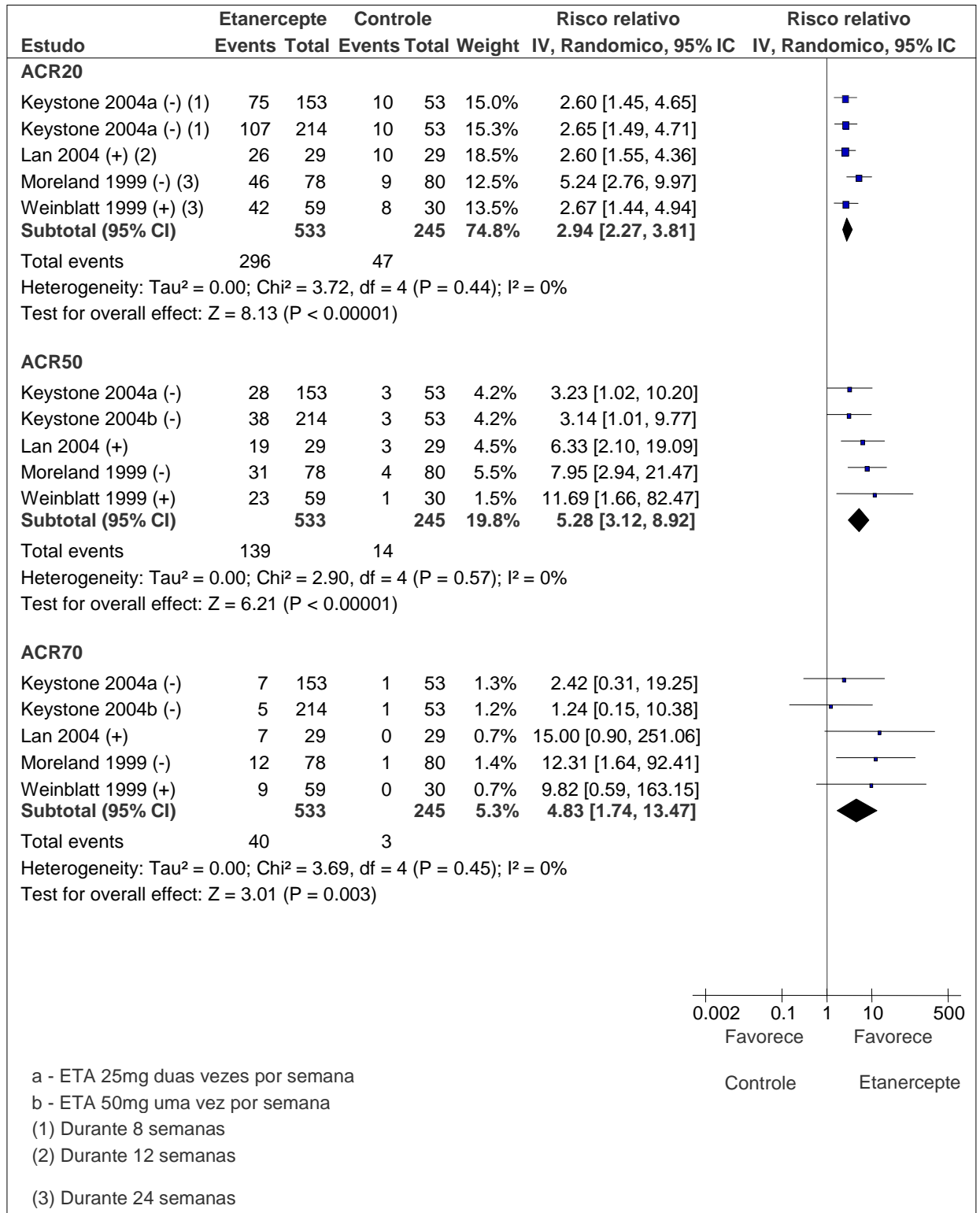


Figura 15 Respostas ACR dos grupos etanercepte e placebo após seis meses de tratamento. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

Para resultados de ACR20 após seis meses de tratamento, o RR foi de 2,94 [2,27-3,81], comparando ETA ao MTX, sendo que 55% dos pacientes que receberam ETA alcançaram ACR20, comparado a 19% dos pacientes que receberam placebo. O benefício absoluto foi de 36%. O RR para ACR50 foi de 5,28 [3,12-8,92], 26% dos pacientes do grupo ETA versus 6% dos pacientes do grupo placebo atingiram ACR50, resultando num benefício absoluto de 20%. O RR para ACR70 foi de 4,83 [1,74-13,47], sendo que 7% dos pacientes do grupo que recebeu ETA atingiram ACR70, comparado a 1% dos pacientes que receberam placebo. Para o ACR70, o benefício absoluto foi de 6%.

Apesar desses estudos não apresentarem heterogeneidade estatística ($I^2=0$), verificamos que um alto valor de intervalo de confiança para o ACR70 em dois dos estudos (WEINBLATT et al., 1999; LAN et al., 2004). Na análise de sensibilidade, retiramos esses dois estudos, e verificamos que o valor do RR passou a ser não significativo. Além disso, observando os estudos individualmente, somente um deles (MORELAND et al., 1999) possui diferença significativa entre os grupos. Apesar disso, o resultado foi significativo favorecendo o uso do ETA para esse desfecho, mas os fatores anteriormente citados podem levar a uma menor validade externa desses resultados.

Dois estudos, (EMERY et al., 2008) e TEMPO, compararam os resultados de ACR após mais de um ano de tratamento. Um deles (EMERY et al., 2008) comparou os valores após um ano e outro (TEMPO) após um (KLARESKOG et al., 2004), dois (VAN DER HEIJDE et al., 2006) e três (VAN DER HEIJDE et al., 2007) anos de tratamento, em pacientes utilizando concomitante MTX (Figura 16).

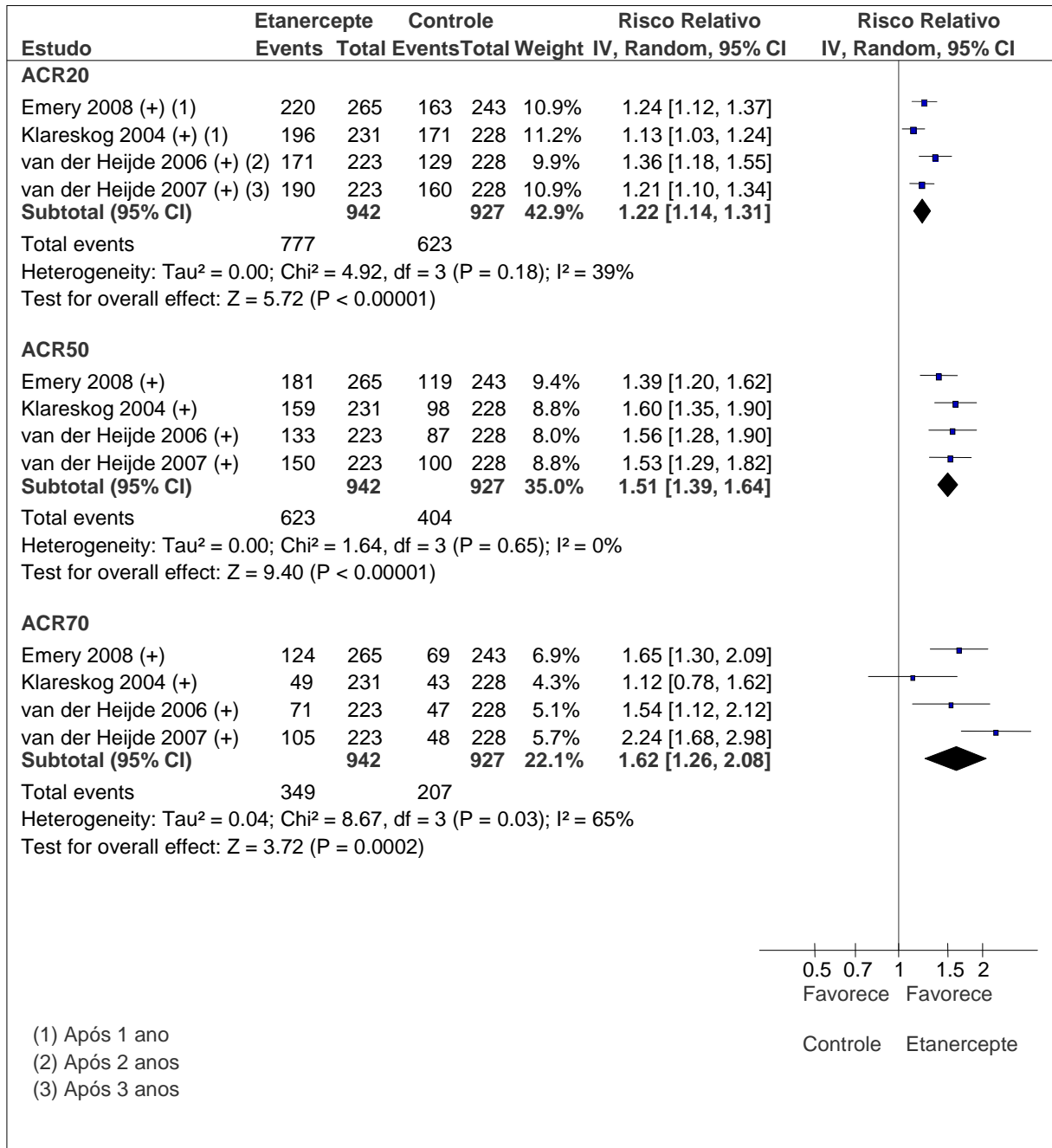


Figura 16 Respostas ACR dos grupos etanercepte e controle após mais de um ano de tratamento. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

Para tratamentos com mais de um ano de duração, o RR para atingir ACR20, comparando ETA ao placebo, foi de 1,22 [1,14-1,31], sendo que 82% dos pacientes do grupo ETA atingiram ACR20 comparado a 67% do grupo placebo, resultando num benefício absoluto de 15%. O RR para ACR50 foi de 1,51 [1,39-1,64], 66% dos pacientes que receberam ETA versus 44% dos pacientes que receberam placebo atingiram ACR50. O benefício absoluto foi de 22%. O RR para

atingir ACR70 foi de 1,59 [1,08-2,35], sendo que 37% dos pacientes que receberam ETA atingiram ACR70 versus 22% dos pacientes do placebo. O benefício absoluto foi de 15%.

Foi observada alta heterogeneidade estatística ($I^2 > 50\%$) entre os estudos para respostas ao ACR70, o que pode ter ocorrido devido à diferença do tempo de avaliação dos desfechos que ocorre nos três resultados do estudo TEMPO (KLARESKOG et al., 2004; VAN DER HEIJDE et al., 2006; VAN DER HEIJDE et al., 2007).

5.2.3 Metanálise da segurança do etanercepte

Os resultados de segurança encontrados na metanálise estão descritos na tabela 4. Dados sobre eventos adversos sérios foram encontrados em três estudos (KLARESKOG et al., 2004; LAN et al., 2004; EMERY et al., 2008) (Figura 17). Dois estudos (EMERY et al., 2008) e TEMPO relataram dados a respeito de infecções sérias (Figura 18), dois (EMERY et al., 2008) e TEMPO sobre malignidade (Figura 19) e dois (WEINBLATT et al., 1999) e TEMPO sobre mortes nos grupos (Figura 20). O RR não foi estatisticamente significativo em nenhum dos quatro desfechos (valores de p 0,36; 0,66; 0,97 e 0,68 respectivamente para eventos adversos sérios, infecções sérias, malignidade e mortes).

Tabela 4 Resultados de segurança da metanálise do etanercepte

Desfecho	Estudos	N	Método estatístico	Efeito Estimado	p
Eventos adversos sérios	3	1045	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0,85 [0,60-1,20]	0,36*
Infecções sérias	2	1302	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0,89 [0,54-1,48]	0,66*
Malignidade	2	1302	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0,98 [0,32-3,02]	0,97*
Mortes	2	1178	RR (IV, Randômico, 95% IC)	1,54 [0,19-12,48]	0,68*

RR = Risco relativo; IV = Inverso da Variância; IC = intervalo de confiança; N = Participantes

* valores não significativos ($p > 0,05$)

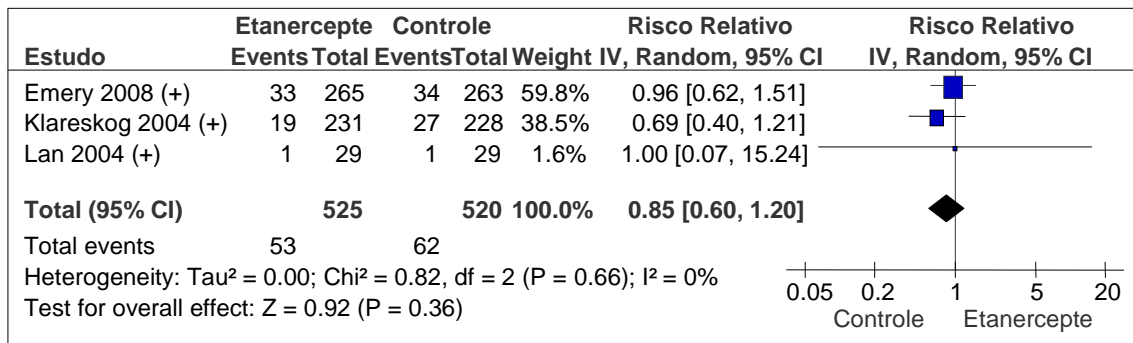


Figura 17 Eventos adversos sérios do etanercepte versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

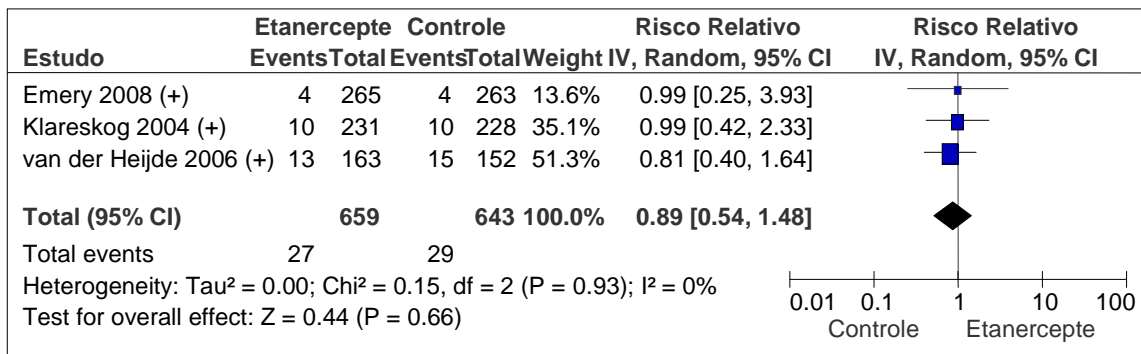


Figura 18 Infecções sérias do etanercepte versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

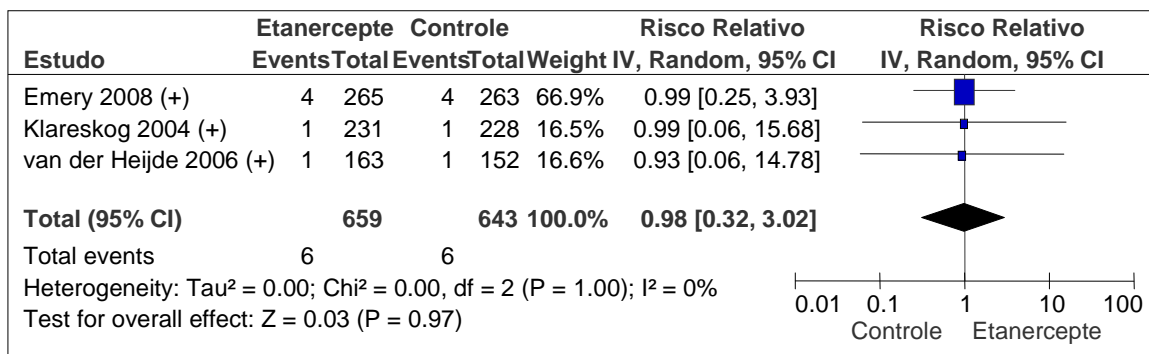


Figura 19 Malignidade etanercepte versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

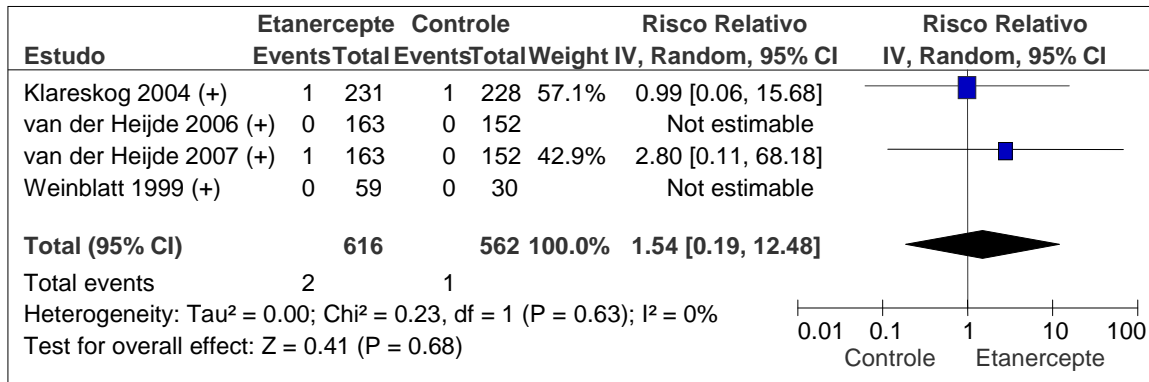


Figura 20 Mortes etanercepte versus controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

5.2.4 Metanálise de interrupções devido à falta de eficácia ou devido a eventos adversos comparando etanercepte ao placebo

Cinco estudos, (MORELAND et al., 1999; WEINBLATT et al., 1999; LAN et al., 2004; EMERY et al., 2008) e TEMPO, contêm informações sobre as interrupções ao tratamento devido a eventos adversos, e foram analisados num período de dois anos (Figura 21). Entre esses, quatro (WEINBLATT et al., 1999; LAN et al., 2004; EMERY et al., 2008) e TEMPO foram realizados em pacientes com concomitante MTX, enquanto que em um estudo (MORELAND et al., 1999), os pacientes não receberam MTX. A diferença do número de pacientes que interromperam o estudo devido a eventos adversos entre os grupos não foi estatisticamente significativa ($p=0,32$).

Quatro estudos (MORELAND et al., 1999; WEINBLATT et al., 1999; EMERY et al., 2008) e TEMPO apresentaram informações sobre interrupções ao tratamento devido à falta de eficácia, sendo que em três estudos (WEINBLATT et al., 1999; EMERY et al., 2008) os pacientes receberam concomitante MTX e em um estudo (MORELAND et al., 1999) nenhum dos grupos recebeu MTX. O RR foi de 0,30 [0,21-0,44], sendo que um valor abaixo de zero significa maiores interrupções no grupo controle devido à falta de eficácia.

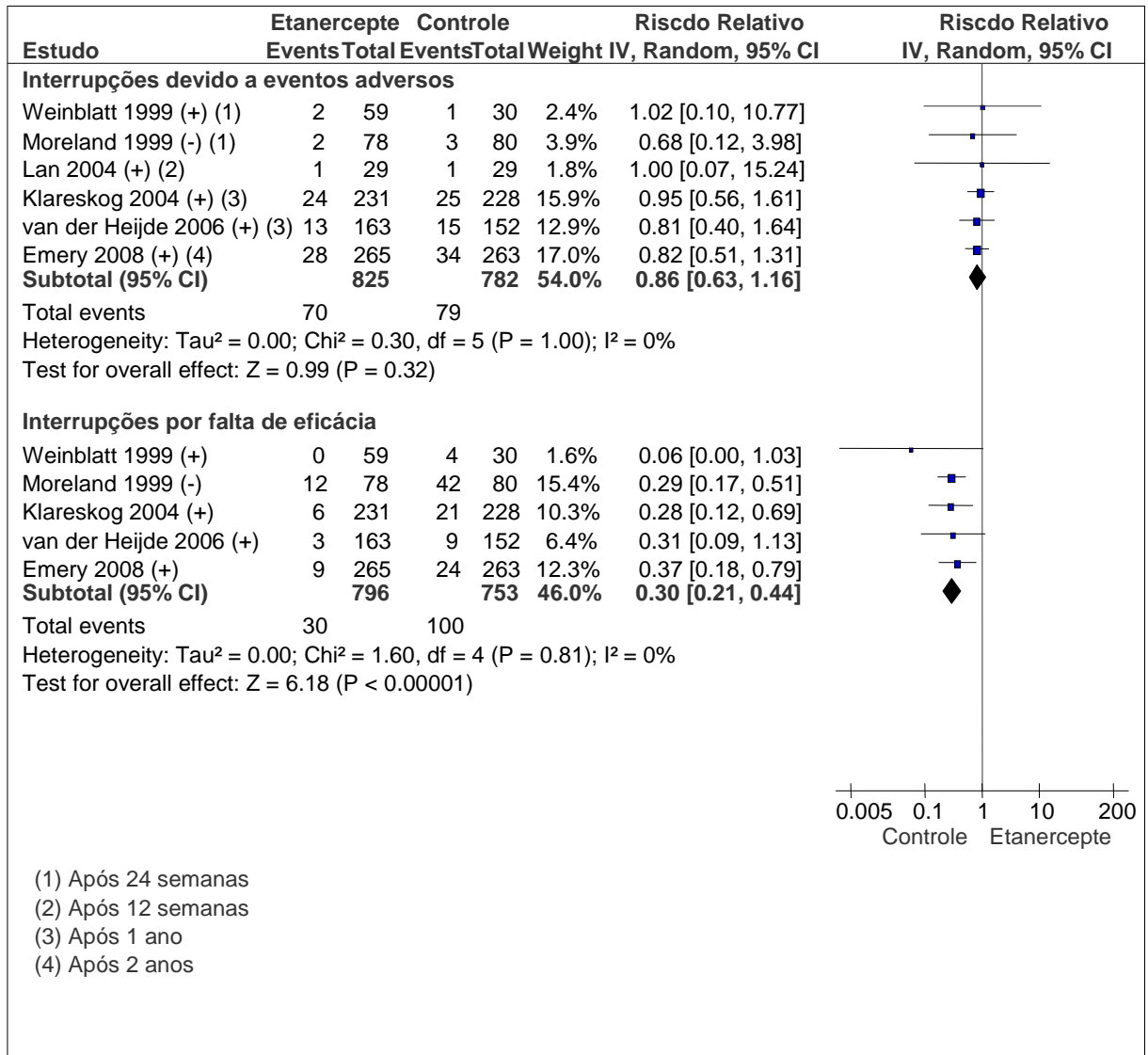


Figura 21 Interrupções durante os estudos devido à eventos adversos ou falta de eficácia do etanercepte ou do grupo controle. (+) concomitante MTX; (-) sem MTX.

5.2.5 Discussão dos resultados do etanercepte

A terapia com ETA pode ser iniciada isoladamente ou em combinação com MTX, e é indicada para reduzir sinais e sintomas da AR, induzir respostas clínicas, inibir a progressão do dano articular e melhorar a função física dos pacientes com AR moderada ou grave (FOOD e DRUG ADMINISTRATION, 2006). Na nossa metanálise foi observada uma alta eficácia do ETA quando comparado ao placebo, em tratamentos de até seis meses e em tratamentos com mais de um ano de

duração. As interrupções do tratamento devido à falta de eficácia foram maiores nos grupos placebo, confirmando a melhor eficácia do ETA comparada ao placebo.

As diferenças da quantidade de interrupções do tratamento devido a eventos adversos não foram estatisticamente significativas entre os grupos, assim como os desfechos de segurança avaliados (eventos adversos sérios, infecções sérias, malignidade e morte). No entanto, entre os eventos adversos comuns, foram percebidos mais pacientes com dores, reações no local da injeção, dores de cabeça e náuseas nos grupos que receberam ETA do que nos grupos placebo (KEYSTONE et al., 2004b; KLARESKOG et al., 2004).

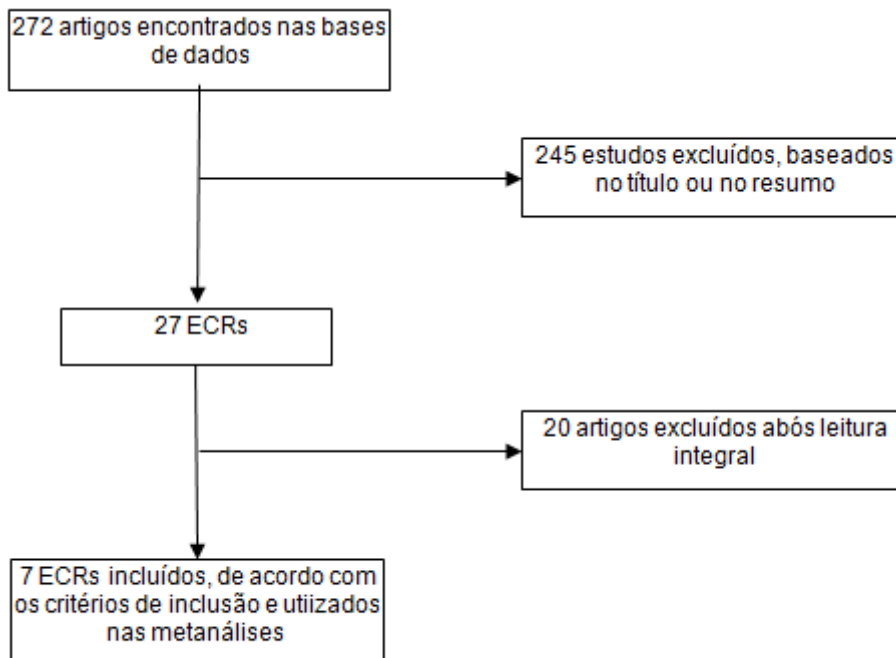
Em uma metanálise realizada em 2003 (BLUMENAUER et al., 2003), Blumenauer e colaboradores avaliaram doses subcutâneas de ETA 10 e 25mg duas vezes por semana. Três estudos foram incluídos, sendo que nos resultados das metanálises o ETA teve maior eficácia do que o grupo controle para seis e 12 meses de tratamento, utilizando os critérios ACR. Não houve diferenças estatisticamente significativas para interrupções de tratamentos, tanto devido à eventos adversos como devido à falta de eficácia. Esses resultados foram semelhantes aos encontrados em nosso estudo, com exceção das interrupções por falta de eficácia, que na nossa metanálise foram maiores para o grupo placebo. No entanto, na nossa metanálise incluímos cinco estudos, correspondendo a 2385 pacientes. Essa diferença da quantidade de estudos pode ter ocorrido devido aos diferentes critérios na busca de artigos e devido às publicações que ocorreram após 2003. Uma metanálise com maior número de pacientes pode levar a uma maior validade externa.

5.3 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DO INFLIXIMABE

5.3.1 Descrição dos estudos incluídos

Na primeira etapa da busca por artigos foram encontrados 272 ECRs (Fluxograma 3). Desses, 245 foram excluídos baseados no seu título ou no resumo.

Os outros 27 artigos foram lidos na íntegra pelos dois revisores. Dentre esses, 20 artigos foram excluídos. Os motivos da sua exclusão estão detalhados na tabela 3 do Anexo 3.



Fluxograma 3 Revisão sistemática do infliximabe

Sete estudos do infliximabe atenderam aos critérios de inclusão e foram utilizados para a metanálise. Todos os estudos utilizaram MTX concomitantemente nos grupos experimentais e controle. As características basais dos pacientes incluídos nesses estudos estão na Tabela 5. A seguir, uma breve descrição dos ECRs incluídos, em ordem cronológica:

Tabela 5 Valores basais dos pacientes incluídos nos estudos do infliximabe

Estudos (escore Jadad) e intervenções	N	Idade (anos)	Tempo de doença (anos)	DMCDs prévias	Articulações edemaciadas	Articulações doloridas	% usando CEs	% usando AINEs	escore HAQ
ATTRACT,									
1999-2000 (5)									
Placebo + MTX	88	51	11	NR	21	31	64	72	1.7
INF EV 3mg/kg + MTX	86	54	10	NR	22	32	63	79	1.8
Clair, 2004 (4)									
Placebo + MTX	282	50	0.9	NR	22	34	38	82	1.5
INF 3mg/kg EV + MTX	359	51	0.8	NR	21	32	37	85	1.5
Quinn, 2005 (3)									
									(mediana)
INF EV 3mg/kg + MTX	10	51.3	0.6	0	NR	NR	NR	NR	1.3
Placebo + MTX	10	53.1	0.5	0	NR	NR	NR	NR	1.3
Westhovens, 2006 (4)									
		(mediana)			(mediana)				(mediana)
Placebo + MTX	361	52.0	8.4	NR	15	22	59	39	1.5
INF EV 3mg/kg + MTX	360	53.0	7.8	NR	15	22	59	43	1.5
Zhang, 2006 (4)									
INF EV 3mg/kg + MTX	87	47.9	7.13	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Placebo + MTX	86	48.9	8	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Abe, 2006 (3)									
Placebo + MTX	47	55.1	7.5	NR	13.5	17.8	89.4	95.7	NR
INF EV 3mg/kg + MTX	49	55.2	9.1	NR	15.1	19.0	85.7	89.8	NR
ATTEST,									
2007 (5)									
Placebo + MTX	110	49.4	8.4	NR	20.1	30.3	70.0	84.5	1.8
INF EV 3mg/kg + MTX*	165	49.1	7.3	NR	20.3	31.7	71.5	86.1	1.7
INF = Infliximabe					CEs = corticóides				
NR = não relatado					MTX = Metotrexato				
HAQ = Health Assessment Questionnaire					SC = subcutâneo				
AINEs = anti-inflamatórios não esteroidais					N = número de participantes				
*infliximabe nos dias 1, 15, 43, 85 e cada 56 dias									

Estudo ATTRACT: Maini e colaboradores, 1999 (MAINI et al., 1999), realizaram um estudo envolvendo pacientes com AR e pelo menos seis articulações edemaciadas e seis doloridas. Os pacientes receberam INF EV 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas ou placebo. O desfecho primário foi ACR20 após 30 semanas. Lipsky e colaboradores, 2000 (LIPSKY et al., 2000), continuaram o estudo e avaliaram o efeito do INF após 52 semanas, comparado ao placebo.

St Clair e colaboradores, 2004 (St CLAIR et al., 2004) realizaram um estudo de 52 semanas em pacientes com AR, com pelo menos 10 articulações edemaciadas e 12 doloridas, comparando INF EV 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas ao placebo. Os pacientes incluídos não receberam MTX previamente. O desfecho primário foi ACR-N após 52 semanas.

Quinn e colaboradores, 2005 (QUINN et al., 2005) avaliaram pacientes com menos de um ano de sintomas da AR, que não receberam nenhum tratamento prévio com DMCDs. Os pacientes receberam INF EV 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas ou placebo, durante 24 semanas. O desfecho primário foi ACR20 após 24 semanas.

Westhovens e colaboradores, 2006 (WESTHOVENS *et al.*, 2006) compararam INF EV 3mg/kg administrado nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas ao placebo com pelo menos seis articulações edemaciadas e seis doloridas. Os pacientes incluídos nunca utilizaram DMCDs previamente, e receberam MTX durante três meses antes do início e durante todo o estudo. O desfecho primário foi a ocorrência de infecções sérias após 22 semanas.

Zhang e colaboradores, 2006 (ZHANG et al., 2006) realizaram um estudo em pacientes com AR e pelo menos três articulações edemaciadas e oito doloridas, durante 18 semanas. Os pacientes receberam INF EV 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 14 ou placebo, sendo que receberam MTX durante três meses antes do início e durante todo o estudo. Outras DMCDs foram descontinuadas quatro semanas antes do início do estudo.

Abe e colaboradores, 2006 (ABE et al., 2006) compararam INF EV 3mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 14 ao placebo em pacientes com AR e pelo menos seis

articulações seis articulações edemaciadas e seis doloridas. DMCDs além de MTX não foram permitidas durante o estudo. O desfecho primário avaliado foi ACR20 após 20 semanas.

Estudo ATTEST: Schiff e colaboradores, 2008 (SCHIFF et al., 2008) realizaram um estudo comparando INF EV 3mg/kg em pacientes com mais de um ano de AR com pelo menos 10 articulações edemaciadas e 12 doloridas. Os pacientes descontinuaram outras DMCDs e iniciaram MTX pelo menos três meses antes do início e durante todo o estudo. O desfecho primário avaliado foi a redução na atividade da doença, medida pelo DAS28 após seis meses.

5.3.2 Metanálise da eficácia do infliximabe

Os estudos foram agrupados conforme o tempo de tratamento. Seis estudos (MAINI et al., 1999; QUINN et al., 2005; ABE et al., 2006; WESTHOVENS et al., 2006b; ZHANG et al., 2006; SCHIFF et al., 2008) compararam as respostas ACR do INF versus placebo após seis meses de tratamento, sendo que um deles (MAINI et al., 1999) avaliou apenas ACR50 e ACR70 (Figura 22).

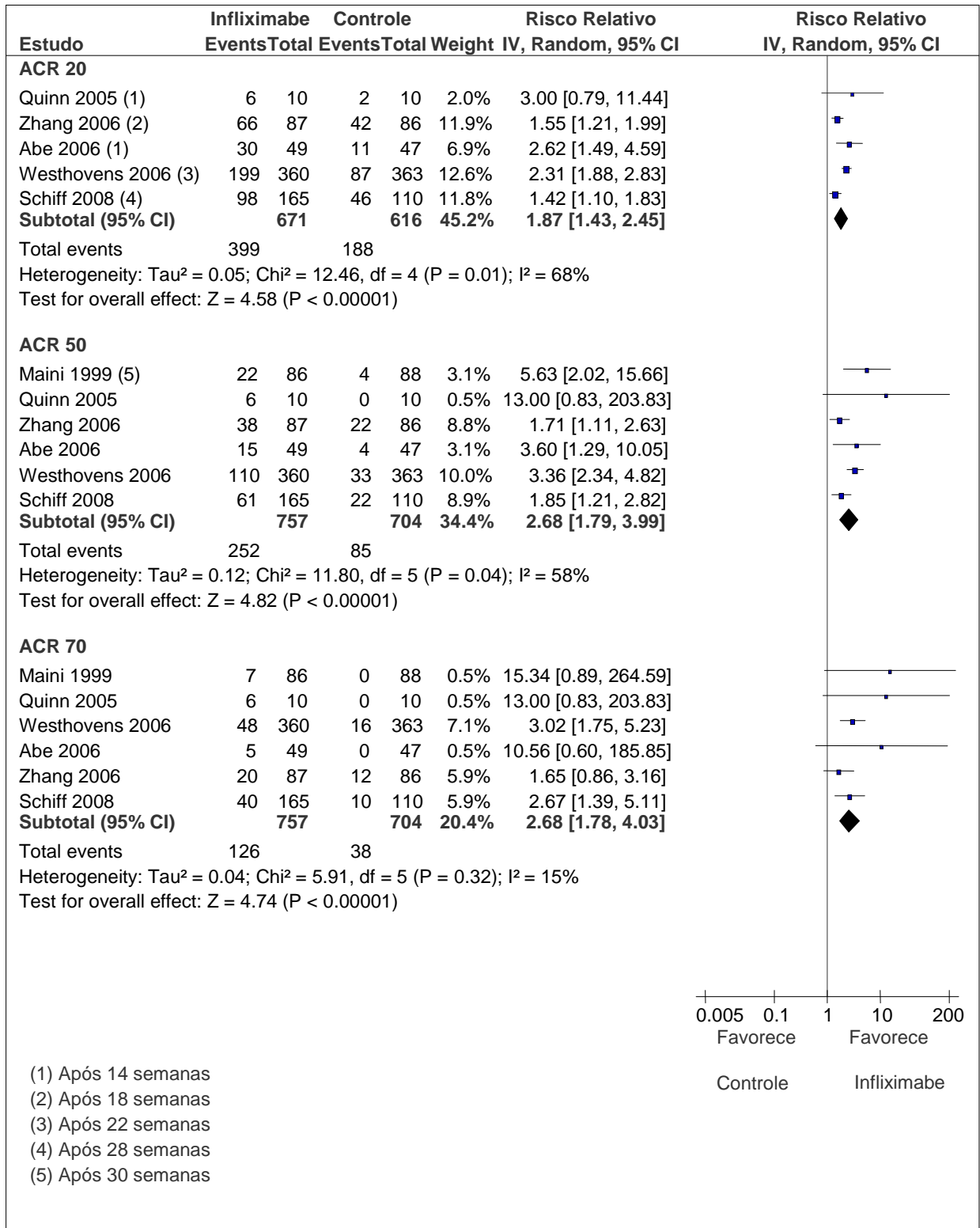


Figura 22 Respostas ACR dos grupos infliximabe e controle após seis meses de tratamento.

O RR para ACR20 após seis meses foi de 1,87 [1,43-2,45], sendo que 59% dos pacientes do grupo INF atingiu ACR20, comparado a 31% do grupo controle.

Portanto, o benefício absoluto foi de 28%. Para atingir ACR50, o RR foi de 2,68 [1,79-3,99], 33% do grupo INF versus 12% do grupo placebo atingiu ACR50 (benefício absoluto de 11%). Para ACR70, o RR foi de 2,68 [1,78-4,03], sendo que 17% dos pacientes que receberam INF atingiram ACR70 comparado a 5% dos pacientes que receberam placebo, resultando num benefício absoluto de 12%. No entanto, para o ACR20 e o ACR50, foi observada uma alta heterogeneidade estatística entre os estudos ($I^2 > 50\%$). Na análise de sensibilidade, observamos que um dos estudos (WESTHOVENS et al., 2006b) foi o principal responsável por essa alta heterogeneidade, porém sem heterogeneidades clínicas ou metodológicas conhecidas, podendo ter ocorrido heterogeneidade estatística devido ao alto número de pacientes que atingiu as respostas para o ACR20 e o ACR50 em ambos os grupos.

Dois estudos (LIPSKY et al., 2000; St CLAIR et al., 2004) compararam INF versus placebo após um ano de tratamento, e um dos estudos encontrados (QUINN et al., 2005) realizou essa comparação após dois anos (Figura 23).

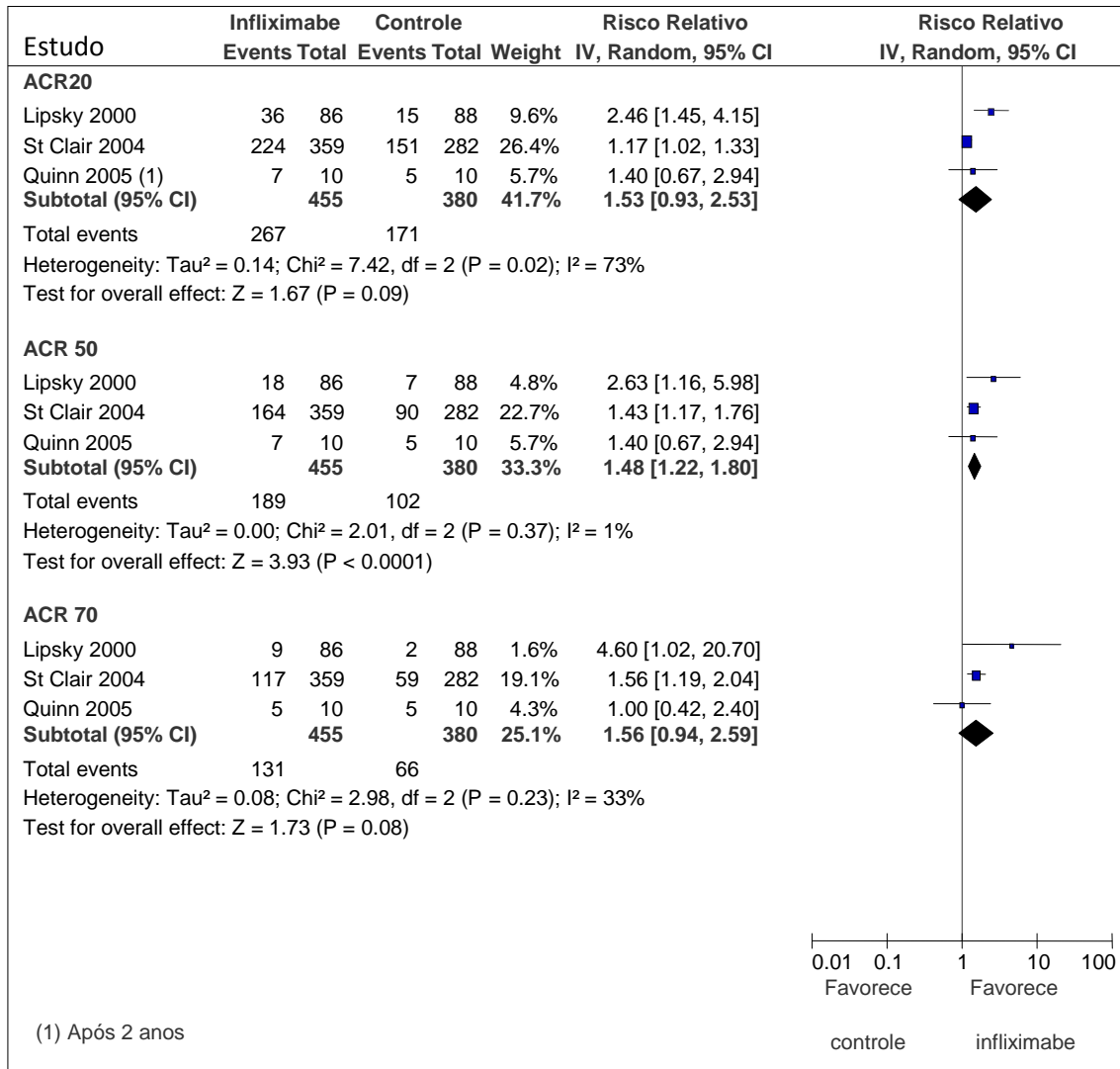


Figura 23 Respostas ACR dos grupos infliximabe e controle após mais de um ano de tratamento

O RR para atingir ACR20 foi de 1,53 [0,93-2,53], 59% do grupo INF versus 45% do grupo placebo atingiram ACR20, num benefício absoluto de 14%. Para atingir ACR50 foi de 1,48 [1,22-1,80], sendo que 42% dos pacientes que receberam INF atingiram ACR50, comparado a 27% dos pacientes que receberam placebo (benefício absoluto de 15%). E para atingir o ACR70, o RR foi de 1,56 [0,94-2,59], sendo que 29% do grupo INF atingiu ACR70 versus 17% do grupo placebo, resultando em um benefício absoluto de 12%.

Nas análises de sensibilidade, verificamos que após a retirada do estudo de Quinn (2005), os resultados de RR se tornaram não significativos para o desfecho ACR50.

5.3.3 Metanálise da segurança do infliximabe

Os dados sobre a metanálise da segurança do INF estão relatados na tabela 6. Dados sobre eventos adversos sérios foram encontrados em cinco estudos (St CLAIR et al., 2004; ABE et al., 2006; WESTHOVENS et al., 2006b; SCHIFF et al., 2008) e ATTRACT (Figura 24). Quatro estudos (St CLAIR et al., 2004; WESTHOVENS et al., 2006a; SCHIFF et al., 2008) e ATTRACT contêm dados sobre infecções sérias (Figura 25), cinco (MAINI et al., 1999; St CLAIR et al., 2004; WESTHOVENS et al., 2006b; ZHANG et al., 2006; SCHIFF et al., 2008) sobre malignidade (Figura 26) e três (St CLAIR et al., 2004; ABE et al., 2006; SCHIFF et al., 2008) sobre mortes (Figura 27) durante os estudos. Os resultados não foram estatisticamente significativos para a diferença entre os grupos (valores de p: 0,32; 0,93; 0,57 e 0,73 para eventos adversos sérios, infecções sérias, malignidade e morte, respectivamente).

Tabela 6 Resultados de segurança da metanálise do infliximabe

Desfecho	Estudos	N	Método estatístico	Efeito Estimado (<i>tratamento versus controle</i>)	P
Eventos adversos sérios	5	2610	RR (IV, Randômico, 95% IC)	1.12 [0.90-1.41]	0.32*
Infecções sérias	4	2017	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0.96 [0.39-2.38]	0.93*
Malignidade	5	2016	RR (IV, Randômico, 95% IC)	1.64 [0.30-8.89]	0.57*
Mortes	3	1042	RR (IV, Randômico, 95% IC)	0.71 [0.11-4.85]	0.73*

RR = Risco relativo; IV = Inverso da Variância; IC = intervalo de confiança; N = Participantes

* valores não significativos

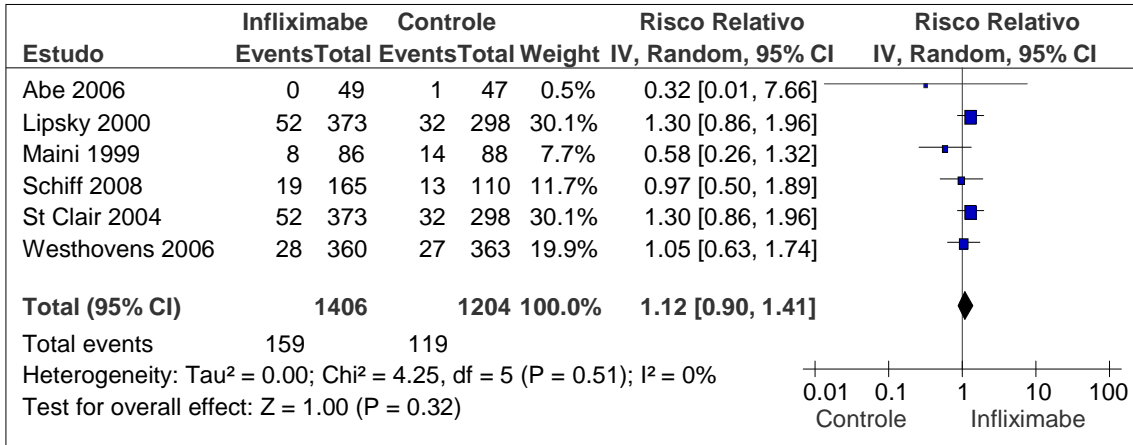


Figura 24 Eventos adversos sérios do infliximabe versus controle

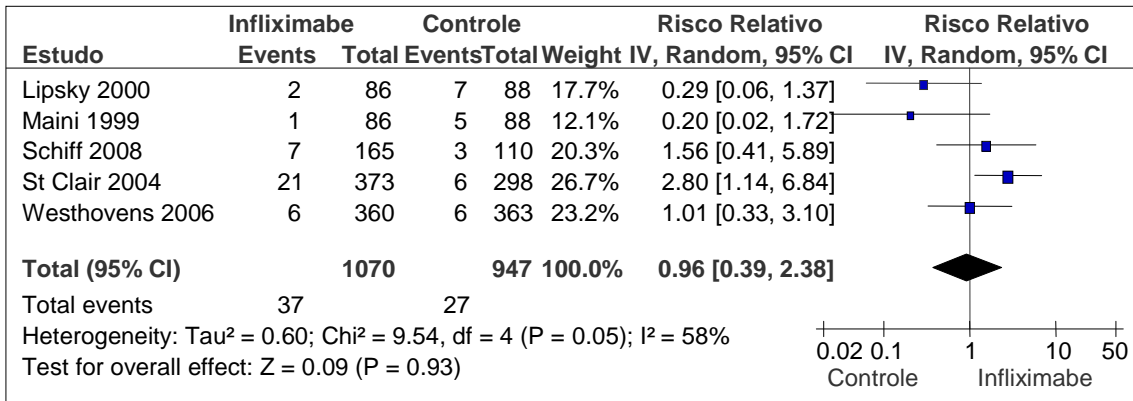


Figura 25 Infecções sérias do infliximabe versus controle

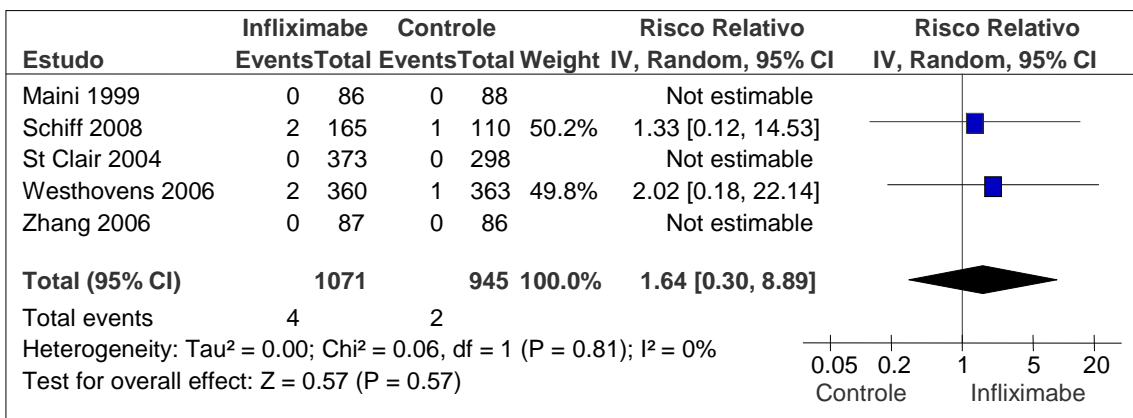


Figura 26 Malignidade infliximabe versus controle

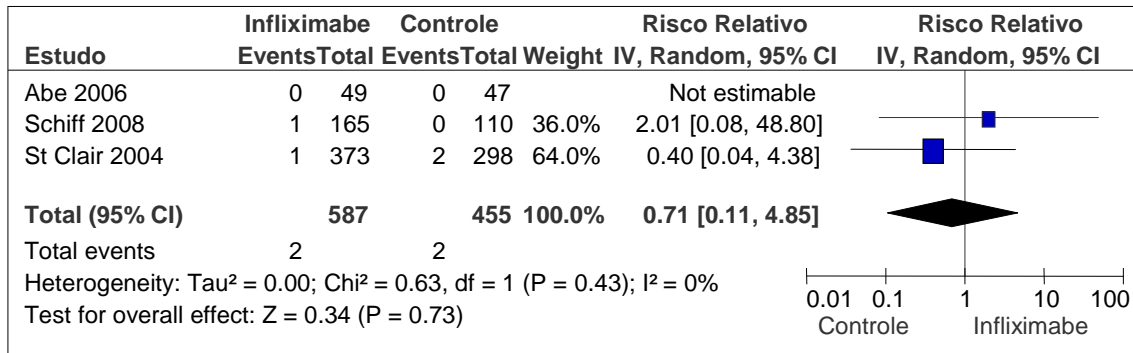


Figura 27 Mortes infliximabe versus controle

5.3.4 Metanálise das interrupções do estudo devido a eventos adversos ou devido à falta de eficácia do infliximabe ou do placebo:

Sete estudos (LIPSKY et al., 2000; St CLAIR et al., 2004; QUINN et al., 2005; ABE et al., 2006; WESTHOVENS et al., 2006b; ZHANG et al., 2006; SCHIFF et al., 2008) contêm informações sobre as interrupções ao tratamento devido a eventos adversos, e foram analisados num período de dois anos (Figura 28). O RR do controle versus infliximabe foi de 2,05 [1,33-3,16].

Três estudos (LIPSKY et al., 2000; St CLAIR et al., 2004; SCHIFF et al., 2008) apresentaram informações sobre interrupções ao tratamento devido à falta de eficácia. O RR foi de 0,41 [0,18-0,95], sendo que um valor abaixo de zero significa maiores interrupções por falta de eficácia do tratamento no grupo controle.

Nas análises de sensibilidade, verificamos que para o desfecho de interrupções do estudo devido a eventos adversos deixa de ser significativo com a retirada de um dos estudos (St Clair, 2004), tornando a validade do resultado menor. Para o desfecho de interrupções devido a falta de eficácia, o valor do RR deixa de ser estatisticamente significativo com a retirada do estudo de Lipsky, 2000.

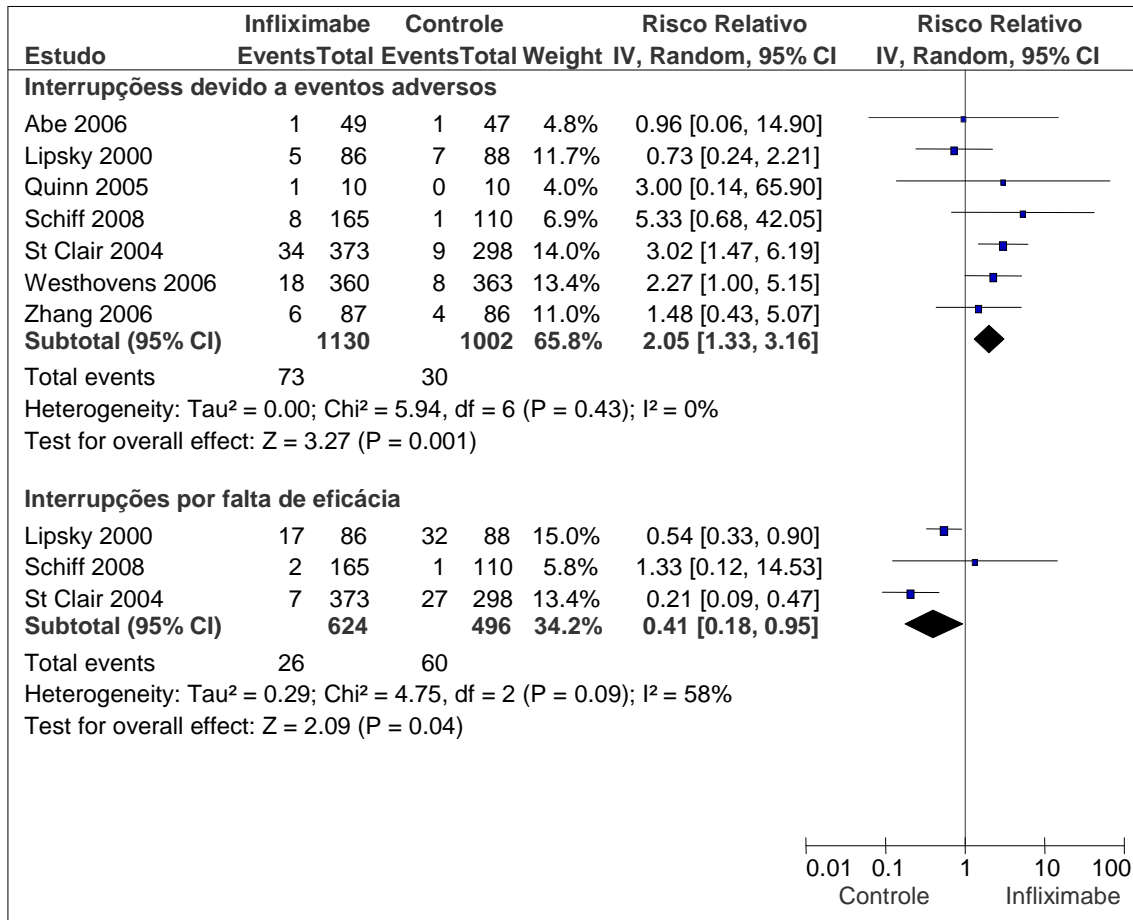


Figura 28 Interrupções dos estudos devido à eventos adversos ou falta de eficácia do infliximabe versus controle

5.3.5 Discussão dos resultados do infliximabe

O início da atividade do INF em pacientes com AR pode ser percebido já no primeiro mês da terapia (ABE et al., 2006), e sua eficácia pode ser percebida tanto em pacientes com menos de um ano de AR diagnosticada como em pacientes com mais de dez anos de doença (LIPSKY et al., 2000; St CLAIR et al., 2004). O uso do INF em combinação com MTX leva a um decréscimo do dano articular e a diminuição da progressão radiográfica da AR (SMOLEN et al., 2006).

Foi observada maior eficácia do INF comparado ao placebo nos desfechos ACR20, 50 e 70 após seis meses de tratamento. No entanto, para tratamentos com um ano ou mais de duração, não houve diferenças significativas para o ACR20 e o

ACR70. Esses resultados demonstram que possivelmente a eficácia do INF seja maior no início do tratamento, e com o passar do tempo já não seja tão evidente. Apesar das interrupções de tratamento devido à falta de eficácia terem sido maiores nos pacientes que receberam placebo, comparado aos pacientes que receberam INF, na análise de sensibilidade verificamos a baixa validade externa desse resultado.

Com relação aos dados de segurança, as diferenças entre os grupos INF e placebo não foram estatisticamente significativas para nenhum dos desfechos utilizados. As interrupções ao tratamento devido a eventos adversos foram maiores nos grupos que receberam INF, no entanto a análise de sensibilidade levou a uma baixa confiabilidade dos resultados. Isso pode ter ocorrido, pelo fato da metanálise não ter avaliado todos os eventos adversos possíveis com o uso das anticitocinas. Em outros estudos, encontramos que os principais eventos adversos relacionados ao uso do INF são infecções do trato respiratório e do trato urinário (FOOD e DRUG ADMINISTRATION, 2006). Além disso, em um estudo de coorte, foi verificada associação do desenvolvimento de tuberculose com o uso de INF (KEANE et al., 2001). Possíveis eventos adversos podem ocorrer também devido à formação de autoanticorpos, que ocorrem em cerca de 10% dos pacientes após dois anos de tratamento com INF (FOOD e DRUG ADMINISTRATION, 2006).

Em casos de obter respostas de eficácia menores do que a desejada ao INF, é comum que sua dose seja aumentada. Um estudo recente (PAVELKA et al., 2009) comparou a eficácia e a segurança do INF em duas diferentes doses, 3mg /kg e 5mg /kg de peso corporal. Pacientes que receberam doses maiores (5mg /kg) tiveram acréscimo na toxicidade da droga, relacionada a eventos adversos sérios e infecções sérias. No entanto, em outros dois estudos pacientes que receberam 3mg /kg ou 10mg /kg de INF não apresentaram diferenças na quantidade de infecções, infecções sérias ou outros eventos adversos (QUINN et al., 2005; ABE et al., 2006).

Para avaliar tratamentos de longa duração, van der Cruyssen e colaboradores (VAN DER CRUYSSSEN et al., 2006) estudaram 511 pacientes recebendo 3mg /kg de INF EV, durante quatro anos, e verificaram que após esse período somente 295 (61,6%) dos pacientes ainda continuavam utilizando INF. As

principais razões para a interrupção da administração de INF nesses pacientes foi falta de eficácia (13,6%) e segurança (16,9%).

5.4 COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS ENTRE AS TRÊS ANTICITOCINAS

Apesar das DMCDs controlarem os sintomas da AR em grande parte dos pacientes, elas não interrompem o processo de destruição articular (BÉRTOLO et al., 2007). Dessa forma, a busca por uma terapia mais eficaz levou ao desenvolvimento das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe (McINNIS e SCHETT, 2007; TANAKA, 2007; WALSH *et al.*, 2007).

Os resultados de eficácia da nossa metanálise indicam que as três anticitocinas avaliadas separadamente possuem eficácia maior do que o placebo após seis meses de tratamento. Comparando os dados entre si, ETA foi a droga que apresentou maiores valores de RR para atingir ACR20 e ACR50. No entanto, para atingir o ACR70, os maiores valores de RR foram do ADA (Gráfico 1).

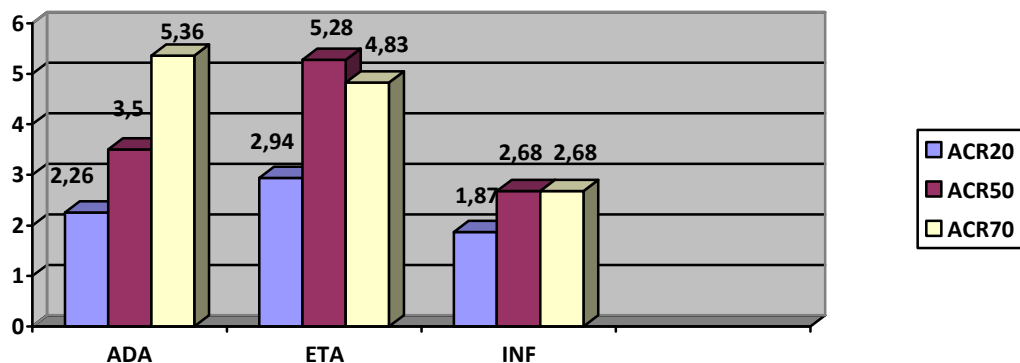


Gráfico 1 Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para os desfechos de eficácia após seis meses de tratamento

Após tratamentos com mais de um ano de duração, o ADA teve os maiores valores de RR para atingir os três desfechos, ACR20, 50 e 70, seguido pelo ETA. O INF teve o menor valor de RR para atingir ACR50 e não levou a resultados

estatisticamente significativos para atingir ACR20 e 70 quando comparado ao placebo (Gráfico 2).

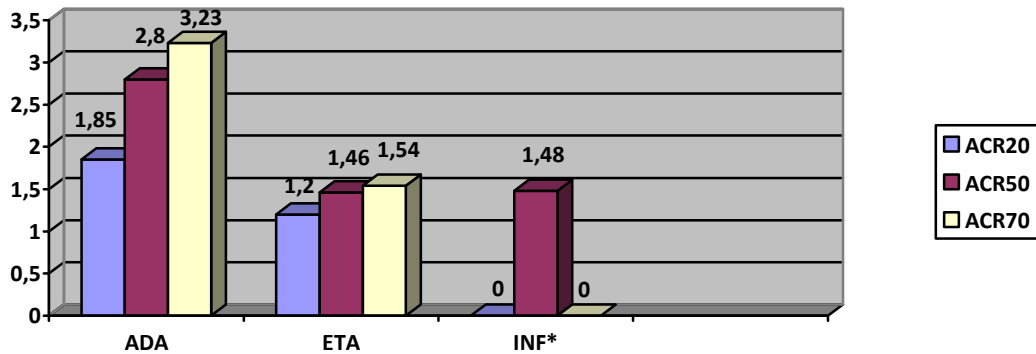


Gráfico 2 Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para os desfechos de eficácia após mais de um ano de tratamento

* valores não significativos para ACR20 e ACR70

As interrupções devido à falta de eficácia foram menores nos grupos experimentais quando comparadas aos grupos placebo para as três anticitocinas. No entanto, comparando as anticitocinas entre si, o ADA teve o menor valor de RR, significando que houve menos interrupções ao tratamento nesses pacientes, comparados aos pacientes que utilizaram ETA ou INF (Gráfico 3).

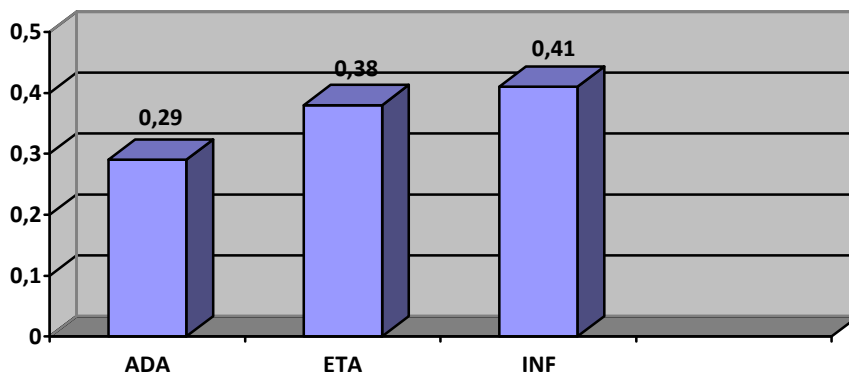


Gráfico 3 Comparação dos valores de RR entre as três anticitocinas para as interrupções por falta de eficácia dos tratamentos versus placebo

Comparando a eficácia das três anticitocinas entre si, verificamos que num período curto de tempo (até seis meses), os tratamentos com ETA e com ADA

levaram a valores mais elevados de RR, indicando melhor eficácia, quando comparados aos valores do RR do INF. No entanto, para períodos de mais de um ano de tratamento, o ADA obteve o maior valor de RR, indicando que possa ter maior eficácia do que as anticíticas ETA e INF em períodos longos de tratamento.

As metanálises de segurança das drogas não foram estatisticamente significativas para nenhum dos desfechos. No entanto, as interrupções no tratamento devido a eventos adversos foram maiores para o INF do que para o ADA, sendo que para o ETA não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos experimental e controle (Gráfico 4). A diferença estatisticamente significativa dos grupos INF e ADA com seus respectivos grupos controle pode ter ocorrido devido à incidência de outros eventos adversos que podem ocorrer devido ao uso dessas drogas, como hipercolesterolemia, hemorragia, náuseas, gripes, *rash* cutâneo, dores de cabeça e reações no local da injeção (DEN BROEDER *et al.*, 2002; WEINBLATT *et al.*, 2003; GOEKOOP-RUITERMAN *et al.*, 2007; EMERY *et al.*, 2008).

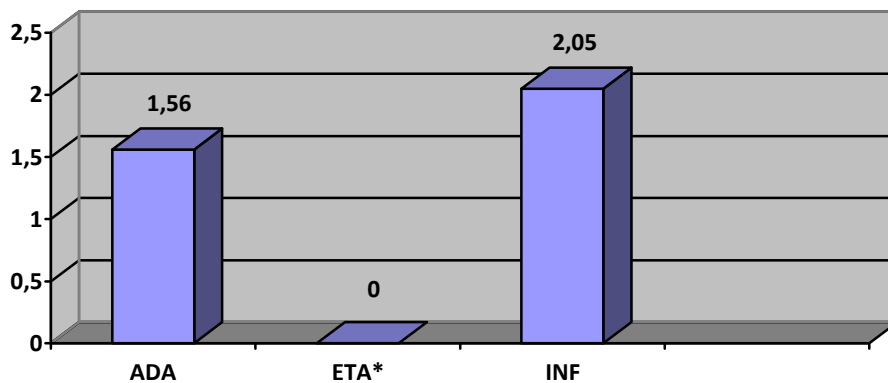


Gráfico 4 Comparação dos valores de RR entre as três anticíticas para as interrupções por eventos adversos dos tratamentos versus placebo

* valores não significativos

Um estudo de coorte realizado na Suécia entre 1999 e 2002, envolveu 757 pacientes utilizando ETA ou INF, comparados a 800 pacientes controle. Os resultados relatam um possível aumento de linfomas nos pacientes utilizando anti-TNF quando comparados aos pacientes controle (GEBOREK *et al.*, 2005). Além disso, outros estudos de coorte indicam uma maior incidência de tuberculose em

pacientes utilizando ADA, ETA e INF (GOMEZ-REINO et al., 2003), sendo que essa incidência parece ser mais associada ao INF.

Outros recentes eventos adversos associados ao uso de anti-TNF são aumento da incidência de herpes zoster e de psoríase, sendo esta mais comum em pacientes utilizando ADA (HARRISON et al., 2009; STRANGFELD et al., 2009). O aumento do risco de infecções em pacientes utilizando anti-TNF, comparados à pacientes utilizando DMCDs tradicionais, foi observado em um estudo de coorte, envolvendo 2.393 pacientes (CURTIS et al., 2007). No entanto, outros dois estudos de coorte realizados em 15.597 e 9.018 pacientes, relatam diferenças não significativas com relação à infecções sérias entre pacientes utilizando anti-TNF ou DMCDs (DIXON et al., 2006; SCHNEEWEISS et al., 2007).

Recentes metanálises têm sido publicadas comparando uma das três anti-TNF a um grupo placebo. Os resultados obtidos são semelhantes aos nossos, sendo que as anticitocinas levaram a maior eficácia quando comparadas ao placebo, utilizando os critérios ACR (BLUMENAUER et al., 2002; BLUMENAUER et al., 2003; NAVARRO-SARABIA et al., 2006).

Um estudo realizado por Chen e colaboradores em 2006, comparou a eficácia entre ADA, ETA e INF com placebo, em pacientes utilizando ou não concomitantes DMCDs. Os valores de ACR20 e ACR50 foram maiores para o ETA, comparados ao ADA e ao INF, enquanto que os valores de ACR70 foram semelhantes para ETA e ADA, sendo que o valor de ACR70 do INF foi menor (CHEN et al., 2006).

Uma metanálise publicada recentemente (ALONSO-RUIZ et al., 2008) comparou as três anticitocinas (ADA, ETA e INF) ao placebo com ou sem concomitante MTX, obtendo melhores resultados de eficácia para tratamentos com anticitocinas quando comparadas ao placebo. No entanto, os valores de eficácia entre as três anticitocinas foram semelhantes. Com relação à segurança, as drogas biológicas apresentaram maiores eventos adversos comparadas ao placebo, além de maiores interrupções ao tratamento devido a eventos adversos. Nesse caso, semelhantemente ao nosso estudo, o ETA teve o menor valor de RR, significando que menos pacientes interromperam o tratamento com ETA devido a eventos adversos. A metanálise para infecções sérias foi estatisticamente significativa

apenas para o INF (apresentou mais infecções sérias comparado ao controle) e a incidência de malignidades ou mortes não foi estatisticamente significativa entre os grupos.

Os resultados entre as metanálises já publicadas e esta metanálise diferem um pouco pelo fato dos critérios de inclusão e as fontes de busca não serem os mesmos entre os estudos. A metanálise de Alonso-Ruiz (ALONSO-RUIZ et al., 2008), apesar de ter sido publicada em 2008, incluiu estudos clínicos publicados até 2006. Já o estudo de Chen (CHEN et al., 2006) foi publicado em 2006, portanto também incluiu estudos publicados somente até esta data. Na atual metanálise incluímos cinco estudos clínicos publicados a partir dessa data, o que significa que novas evidências foram adicionadas a estes resultados. O ideal é que as metanálises sejam periodicamente atualizadas após a publicação de novos estudos clínicos mais atualizados (LITTELL et al., 2008).

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006) encontramos a informação de que não existe diferença de eficácia entre as anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe, e que cabe ao Gestor Estadual a definição de qual dos medicamentos será disponibilizado na rede estadual de serviços. No entanto, encontramos diferentes valores de eficácia para os três medicamentos, além disso também verificamos que os eventos adversos variam para cada tratamento com anticitocinas. Tomando como base o ano de 2008 e os custos desses medicamentos pagos pelo sistema de saúde público do Estado do Paraná para sua aquisição, chegamos aos valores anuais de R\$ 36.550,98 para o ADA; R\$ 38.801,52 para o INF e R\$ 56.313,92 para o ETA. Considerando que as três anticitocinas possuem diferentes eficácias, diferentes eventos adversos e variam com relação ao seu custo, é necessária a avaliação da sua relação custo-efetividade, para promover o uso racional desses medicamentos, fornecendo aos pacientes medicamentos apropriados às suas necessidades clínicas com um custo mais acessível para o sistema público de saúde. Além disso, com a realização da avaliação custo-efetividade dessas drogas, poderá ser realizada uma revisão no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide, fornecendo informações aos Gestores Estaduais e profissionais da área da saúde dados atualizados sobre a eficácia e a segurança de cada uma das anticitocinas.

Conclusão

6 CONCLUSÃO

Os resultados da metanálise da eficácia do ADA indicam uma maior eficácia do ADA comparada ao placebo, considerando os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70, após seis meses de tratamento e após tratamentos com mais de um ano de duração. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o ADA e o placebo para os desfechos de segurança avaliados. As interrupções devido a eventos adversos foram maiores nos pacientes que utilizaram ADA quando comparados ao controle.

Analisando os desfechos ACR20, ACR50 e ACR 70 foi observada uma maior eficácia do ETA quando comparado ao placebo, em tratamentos de até seis meses e em tratamentos com mais de um ano de duração. As diferenças da quantidade de interrupções do tratamento devido a eventos adversos não foram estatisticamente significativas entre os grupos, assim como os desfechos de segurança avaliados.

Foi observada maior eficácia do INF comparado ao placebo nos desfechos ACR20, 50 e 70 após seis meses de tratamento. No entanto, para tratamentos com um ano ou mais de duração, não houve diferenças significativas para o ACR20 e o ACR70. Com relação aos dados de segurança, as diferenças entre os grupos INF e placebo não foram estatisticamente significativas para nenhum dos desfechos utilizados. As interrupções ao tratamento devido a eventos adversos foram maiores nos grupos que receberam INF.

Comparando as anti-citocinas entre si, verificamos maiores resultados de eficácia do adalimumabe e do etanercepte comparados ao infliximabe em períodos de até seis meses de duração. Para tratamentos com mais de um ano de duração, adalimumabe apresentou melhores valores de eficácia do que o etanercepte, sendo que o INF apresentou pouca eficácia nesse período de tempo de tratamento. Esse dado pode ser confirmado avaliando as interrupções devido à falta de eficácia onde o adalimumabe apresentou o menor valor entre as três anticitocinas.

Os resultados de segurança analisados separadamente não foram estatisticamente significativos para nenhuma das anticitocinas. No entanto, analisando as interrupções ao tratamento devido a eventos adversos, esses valores foram maiores para o infliximabe do que para o adalimumabe, sendo que para o etanercepte não foram estatisticamente significativos entre os grupos tratados e os grupos controle.

Nessa metanálise, foram incluídos estudos clínicos comparando cada uma das anticitocinas a um grupo controle, possibilitando a comparação dos dados entre elas. Para se obter uma comparação mais homogênea entre a eficácia e segurança dessas três drogas, novos estudos que comparem as três anticitocinas entre si seriam adequados.

Referências

REFERÊNCIAS

- ABE, T., *et al.* A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.33, n. 1, p.37-44, 2006.
- ALETAHA, D. e SMOLEN, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) e Clinical Disease Activity Index (CDAI) to monitor patients in standard clinical care. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v.21, n. 4, p.663-675, 2008.
- ALONSO-RUIZ, A., *et al.* Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review e metaanalysis of efficacy e safety. **BMC Musculoskelet Disord**, v.9, n. p.52, 2008.
- ARNETT, F.C., *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.31, n. 3, p.315-24, 1988.
- ATALLAH, N.A. e CASTRO, A.A. Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Diagnóstico & Tratamento**, v.2, n. 2, p.12-15, 1997.
- BERGMAN, M.J. Social e economic impact of inflammatory arthritis. **Postgrad Med**, v.Spec No, n. p.5-11, 2006.
- BÉRTOLO, M., *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 3, p.151-159, 2007.
- BLUMENAUER, B., *et al.* Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, v.n. 4, p.CD004525, 2003.
- BLUMENAUER, B., *et al.* Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, v.n. 3, p.CD003785, 2002.
- BREEDVELD, F.C., *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**, v.54, n. 1, p.26-37, 2006.
- BRENOL, C., *et al.* Artrite reumatóide e aterosclerose. **Revista da associação médica brasileira**, v.53, n. 5, 2007.
- CAPORALI, R., *et al.* DMARDs e infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v.IN Press, n. 2008.

CARTERON, N.L. Cytokines in rheumatoid arthritis: trials e tribulations. **Mol Med Today**, v.6, n. 8, p.315-23, 2000.

CHEN, Y.F., *et al.* A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept e infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults e an economic evaluation of their cost-effectiveness. **Health Technol Assess**, v.10, n. p.1-229, 2006.

CURTIS, J.R., *et al.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. **Arthritis Rheum**, v.56, n. 4, p.1125-33, 2007.

DE BANDT, M., *et al.* Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. **Arthritis Res Ther**, v.7, n. 3, p.R545-51, 2005.

DE SOUSA, M.R. e RIBEIRO, A.L. Systematic review e meta-analysis of diagnostic e prognostic studies: a tutorial. **Arq Bras Cardiol**, v.92, n. 3, p.229-38, 235-45, 2009.

DEN BROEDER, A., *et al.* A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.29, n. 11, p.2288-98, 2002.

DIEPPE, P.A. e LOHMANDER, L.S. Pathogenesis e management of pain in osteoarthritis. **Lancet**, v.365, n. 9463, p.965-73, 2005.

DIXON, W.G., *et al.* Rates of serious infection, including site-specific e bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Arthritis Rheum**, v.54, n. 8, p.2368-76, 2006.

EGGER, M., *et al.* Meta-analysis: principles e procedures. **BMJ**, v.315, n. 7121, p.1533-7, 1997.

EMERY, P., *et al.* Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate e etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. **Lancet**, v.372, n. 9636, p.375-82, 2008.

FELSON, D.T., *et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.38, n. 6, p.727-35, 1995.

FOOD e DRUG ADMINISTRATION. **Arthritis Drugs Advisory Committee: Safety update on TNF antagonists: infliximab e etanercept.** Disponível em <http://wwwfdagov/medwatch/SAFETY/2006/May_PIs/Remicade_Plpdf>http://wwwfda.gov/medwatch/SAFETY/2006/May_PIs/Remicade_Plpdf>, v.n. 2006.

FURST, D.E., *et al.* Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, e concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). **J Rheumatol**, v.30, n. 12, p.2563-71, 2003.

GEBOREK, P., *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. **Ann Rheum Dis**, v.64, n. 5, p.699-703, 2005.

GOEKOOP-RUITERMAN, Y.P., *et al.* Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. **Ann Intern Med**, v.146, n. 6, p.406-15, 2007.

GOLDER, S. e LOKE, Y. Search strategies to identify information on adverse effects: a systematic review. **J Med Libr Assoc**, v.97, n. 2, p.84-92, 2009.

GOMEZ-REINO, J.J., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. **Arthritis Rheum**, v.48, n. 8, p.2122-7, 2003.

GRAVALLESE, E.M. e GOLDRING, S.R. Cellular mechanisms e the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v.10, n. p.2143-2151, 2000.

GRAY, H. **Anatomia**. Rio de Janeiro, Editora Guanabara. 1995.

HAKKINEN, A., *et al.* Muscle strength, pain, e disease activity explain individual subdimensions of the Health Assessment Questionnaire disability index, especially in women with rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis**, v.65, n. 1, p.30-4, 2006.

HARRISON, M.J., *et al.* Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. **Ann Rheum Dis**, v.68, n. 2, p.209-15, 2009.

HUEDO-MEDINA, T.B., *et al.* Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? **Psychol Methods**, v.11, n. 2, p.193-206, 2006.

JADAD, A.R., *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, v.17, n. 1, p.1-12, 1996.

JUSTO, L., *et al.* Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. **J Bras Psiquiatr**, v.54, n. 3, p.242-247, 2005.

KEANE, J., *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. **N Engl J Med**, v.345, n. 15, p.1098-104, 2001.

KEYSTONE, E.C., *et al.* Radiographic, clinical, e functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy:

a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. **Arthritis Rheum**, v.50, n. 5, p.1400-11, 2004a.

KEYSTONE, E.C., *et al.* Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.50, n. 2, p.353-63, 2004b.

KIM, H.Y., *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**, v.10, n. p.9-16, 2007.

KLARESKOG, L., *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept e methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v.363, n. 9410, p.675-81, 2004.

KREMER, J.M., *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.52, n. 8, p.2263-71, 2005.

LAN, J.L., *et al.* A comparative study of etanercept plus methotrexate e methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **J Formos Med Assoc**, v.103, n. 8, p.618-23, 2004.

LAU, J., *et al.* Quantitative synthesis in systematic reviews. **Ann Intern Med**, v.127, n. 9, p.820-6, 1997.

LEE, D.M. e WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v.358, n. p.903-911, 2001.

LI, E.K., *et al.* Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. **Clin Ther**, v.26, n. 4, p.447-59, 2004.

LIPSKY, P.E., *et al.* Infliximab e methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. **N Engl J Med**, v.343, n. 22, p.1594-602, 2000.

LITTELL, J., *et al.* **Systematic Reviews e Meta-Analysis**. New York, Oxford University Press, Inc. 2008.

LOPES, A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica **Revista da associação médica brasileira**, v.46, n. 3, 2000.

MAINI, R., *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**, v.354, n. 9194, p.1932-9, 1999.

MANCHIKANTI, L., *et al.* Evidence-based medicine, systematic reviews, e guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews e meta-analyses of randomized trials. **Pain Physician**, v.12, n. 1, p.35-72, 2009.

McINNIS, I.B. e SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nat Rev Immunol**, v.7, n. 6, p.429-42, 2007.

MEINECKE, I., *et al.* The role of synovial fibroblasts in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. **Curr Pharm Des**, v.11, n. 5, p.563-8, 2005.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Artrite Reumatóide**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 18p, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - Artrite Reumatóide**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 21p, 2006.

MIYASAKA, N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard e general evaluation: the CHANGE study. **Mod Rheumatol**, v.18, n. 3, p.252-62, 2008.

MORELAND, L.W., *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v.130, n. 6, p.478-86, 1999.

MÜHLEN, C.A. Tratamento da artrite reumatóide com o uso de terapias anti-TNF: a ótica do paciente. **Revista brasileira de medicina**, v.62, n. 3, p.82-89, 2005.

NAVARRO-SARABIA, F., *et al.* Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.33, n. 6, p.1075-81, 2006.

O'DELL, J.R. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v.350, n. 25, p.2591-602, 2004.

PAVELKA, K., *et al.* Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double blind study failed to confirm its efficacy. **Ann Rheum Dis**, v.n. 2009.

PEREIRA, I.A. e PEREIRA, R.M.R. Osteoporose e Erosões Ósseas Focais na Artrite Reumatóide: da Patogênese ao Tratamento. **Rev Bras Reumatol**, v.44, n. 5, p.347-54, 2004.

PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatóide - por que e como empregá-los. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 5, 2007.

PRATT, A.G., ISAACS, J.D. e MATTEY, D.L. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v.23, n. 1, p.37-48, 2009.

QUINN, M.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 e damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.52, n. 1, p.27-35, 2005.

RAU, R., *et al.* Rapid alleviation of signs e symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. **Scand J Rheumatol**, v.33, n. 3, p.145-53, 2004.

RIERA, R., *et al.* Revisões Sistemáticas e Metanálises na Reumatologia. **Rev Bras Reumatol**, v.46, n. supl 1, p.8-11, 2006.

SATO, E.I. e CICONELLI, R.M. Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.57, n. 12, 2000.

SCHIFF, M., *et al.* Efficacy e safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis e an inadequate response to methotrexate. **Ann Rheum Dis**, v.67, n. 8, p.1096-103, 2008.

SCHNEEWEISS, S., *et al.* Anti-tumor necrosis factor alpha therapy e the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.56, n. 6, p.1754-64, 2007.

SCOTT, D.L. e KINGSLEY, G.H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v.355, n. 7, p.704-12, 2006.

SILVA, R.G., *et al.* Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.60, n. 8, p.554-577, 2003.

SIVALINGAM, S.P., *et al.* In vivo pro- e anti-inflammatory cytokines in normal e patients with rheumatoid arthritis. **Ann Acad Med Singapore**, v.36, n. 2, p.96-9, 2007.

SKARE, T.L. **Reumatologia - Princípios e prática**. Rio de Janeiro, Guanabara e Koogan Ltda. 1999.

SMOLEN, J.S., *et al.* Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. **Arthritis Rheum**, v.54, n. 3, p.702-10, 2006.

St CLAIR, E.W., *et al.* Combination of infliximab e methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.50, n. 11, p.3432-43, 2004.

STEVENS, A. e LOWE, J. **Patologia**. São Paulo, Times Mirror International Publishers Ltd. 1998.

STRANGFELD, A., *et al.* Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. **Jama**, v.301, n. 7, p.737-44, 2009.

TANAKA, Y. Biologics: current therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Nippon Rinsho**, v.65, n. p.1179-1184, 2007.

TANG, B., *et al.* Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate e the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. **Clin Ther**, v.30, n. 7, p.1375-84, 2008.

TEIXEIRA, R.C.d.A., *et al.* Marcadores de Ativação Endotelial e Auto-Anticorpos na Artrite Reumatóide. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 6, p.411-417, 2007.

THE COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1. Oxford, England, Clarke M, Oxman AD, editors. 2000.

TUGWELL, P. Pharmacoeconomics of drug therapy for rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v.39 Suppl 1, n. p.43-7, 2000.

VAN DE PUTTE, L.B., *et al.* Efficacy e safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Ann Rheum Dis**, v.63, n. 5, p.508-16, 2004.

VAN DE PUTTE, L.B., *et al.* Efficacy e safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. **Ann Rheum Dis**, v.62, n. 12, p .1168-77, 2003.

VAN DER CRUYSSSEN, B., *et al.* Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition e long-term evolution of disease activity. **Arthritis Res Ther**, v.8, n. 4, p.R112, 2006.

VAN DER HEIJDE, D., *et al.* Disease remission e sustained halting of radiographic progression with combination etanercept e methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.56, n. 12, p.3928-39, 2007.

VAN DER HEIJDE, D., *et al.* Comparison of etanercept e methotrexate, alone e combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical e radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. **Arthritis Rheum**, v.54, n. 4, p.1063-74, 2006.

WALSH, C.A., *et al.* Quality of life e economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v.46, n. p.1148-1152, 2007.

WEINBLATT, M.E., *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**, v.48, n. 1, p.35-45, 2003.

WEINBLATT, M.E., *et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **N Engl J Med**, v.340, n. 4, p.253-9, 1999.

WEISSMANN, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Bull NYU Hosp Jt Dis**, v.64, n. 1-2, p.12-5, 2006.

WESTHOVENS, R., *et al.* A phase I study assessing the safety, clinical response, e pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.33, n. 5, p.847-53, 2006a.

WESTHOVENS, R., *et al.* The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis e various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. **Arthritis Rheum**, v.54, n. 4, p.1075-86, 2006b.

WONG, M., *et al.* TNFalpha blockade in human diseases: mechanisms e future directions. **Clin Immunol**, v.126, n. 2, p.121-36, 2008.

YURDAKUL, S. Prevalence of rheumatoid arthritis. **J Rheumatol**, v.33, n. 8, p.1710; author reply 1710, 2006.

ZHANG, F.-C., *et al.* Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. **APLAR J Rheumatol**, v.9, n. 2, p.127-130, 2006.

Anexo 1:Palavras-chave

MEDLINE

#1 (Adalimumab OR Humira [TIAB])

#2 (Etanercept OR Enbrel [TIAB])

#3 (Infliximab OR Remicade [TIAB])

#4 (anti-TNF [TIAB])

#5 (Rheumatoid AND arthritis [TIAB])

#6 (Randomized OR randomized [TIAB])

#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5 AND #6

COCHRANE

#1 rheumatoid NEXT arthritis in All Fields in all products

#2 MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid, this term only in MeSH products

#3 (#1 OR #2)

#4 "tumor necrosis factor*" in All Fields in all products

#5 "tumour necrosis factor*" in All Fields in all products

#6 MeSH descriptor Receptors, Tumor Necrosis Factor, this term only in MeSH products

#7 "anti tnf" in All Fields in all products

#8 antitnf in All Fields in all products

#9 infliximab OR remicade in All Fields in all products

#10 etanercept OR enbrel in All Fields in all products

#11 adalimumab OR humira in All Fields in all products

#15 (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9

OR #10 OR #11)

#16 (#3 AND #15)

EMBASE

#1 (Adalimumab OR Humira [TIAB])

#2 (Etanercept OR Enbrel [TIAB])

#3 (Infliximab OR Remicade [TIAB])

#4 (anti-TNF [TIAB])

#5 (Rheumatoid AND arthritis [TIAB])

#6 (Randomized OR randomized [TIAB])

#7 (Crohn OR psoriasis OR review OR ankylosing [TI])

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5 AND #6 NOT #7

IPA

#1 (Adalimumab OR Humira [TIAB])

#2 (Etanercept OR Enbrel [TIAB])

#3 (Infliximab OR Remicade [TIAB])

#4 (anti-TNF [TIAB])

#5 (Rheumatoid AND arthritis [TIAB])

#6 (Randomized OR randomized [anywhere])

#7 (Monoclonal AND antibody [TIAB])

#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5 AND #6

#9 #7 AND #5

SCIELO

#1 Adalimumab OR Humira

#2 Etanercept OR Enbrel

#3 Infliximab OR Remicade

#4 anti-TNF

#5 Rheumatoid AND arthritis

#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 AND #5

LILACS

#1 Adalimumab? OR Humira

#2 Etanercept? OR Enbrel

#3 Infliximab? OR Remicade

#4 Randomized OR randomised OR randomizado

#5 #1 OR #2 OR #3 AND #4

ANEXO 2: Tabelas para extração de dados

ANEXO 3: ARTIGOS EXCLUÍDOS

Tabela 01 – Estudos sobre o adalimumabe excluídos a partir da sua leitura na íntegra

Autor	Ano	Título	Motivo da exclusão
Cuomo	2006	A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens	Utiliza o desfecho DAS 28
den Broeder	2002	A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis.	Utiliza o ADA via endovenosa
di Comite	2006	Neuroendocrine modulation induced by selective blockade of TNF-alpha in rheumatoid arthritis.	Compara ADA versus ETA versus INF com relação aos níveis séricos de TNF
Kimel	2008	Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA	Utiliza o desfecho SF-36
Piuncus	2008	Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials	Sintetiza dados de outros quarto estudos
Rau	2004	Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate	Compara diferentes vias de administração do adalimumabe: endovenosa e subcutânea
Torrance	2004	Improvement in health utility among patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (a human anti-TNF monoclonal antibody) plus methotrexate	Avalia QALY dos tratamentos
Weinblatt	2006	Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study.	Estudo de extensão
Weisman	2003	Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study.	Utiliza adalimumabe endovenoso
Yount	2007	Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with	Sintetiza dados de outros três estudos

		active, inadequately treated rheumatoid arthritis.	
--	--	--	--

Tabela 02 - Estudos sobre o etanercepte excluídos a partir da sua leitura na íntegra

Autor	Ano	Título	Motivo da exclusão
Bankhurst	1999	Etanercept and methotrexate combination therapy.	Discute resultados de outro estudo
Bathon	2000	A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis.	Compara ETA versus MTX
Combe	2006	Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison.	Usa sulfassalazina como controle
Cuomo	2006	A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens	Utiliza o desfecho DAS 28
Genovese	2002	Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes.	Estudo não randomizado
Kosinski	2002	Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: Impact of disease and treatment response	Estudo que utiliza dados de Bathon, 2000 para cálculos de SF-36 e HAQ e suas alterações após 52 semanas
Lee	2003	Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis.	Não tem grupo controle
Lisbona	2008	Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks	Avalia desfechos de ressonância
Marcora	2006	Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis.	Compara ETA versus MTX
Mathias	2000	Health related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo	Avalia HAQ dos pacientes, separando-os em grupos, de acordo com idade e sexo

Moreland	2006	Effect of etanercept on fatigue in patients with recent or established rheumatoid arthritis	Open label
van der Heijde	2006	Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial.	Avalia desfechos humanísticos
van der Heijde	2008	The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy.	Estudo não randomizado
van der Heijde	2005	Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials - Experience from the TEMPO study	Realiza análises estatísticas de outro estudo

Tabela 03 - Estudos sobre o infliximabe excluídos a partir da sua leitura na íntegra

Autor	Ano	Título	Motivo da exclusão
Allaart	2006	Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study.	Não há dados para serem comparados
Allaart	2007	Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: Lessons from the BeSt study	Discute resultados de outro estudo
Antoni	1999	Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.	Compara outros dois estudos clínicos
Breedveld	2004	Infliximab in active early rheumatoid arthritis.	Avalia progressão radiográfica dos pacientes
Breedveld	2005	Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis.	Correlaciona dados de outro estudo
Cuomo	2006	A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens	Utiliza sulfassalazina no grupo controle
Durez	2004	A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment.	Compara INF com prednisolona
Durez	2007	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.	Compara resultados radiográficos
Elliot	1994	Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis	Utiliza diferentes doses de INF
Goekoop-Ruiterman	2005	Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial.	Pacientes mudam o tratamento a cada 3 meses

Goekoop-Ruiterman	2007	Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis - A randomized trial	Pacientes mudam o tratamento a cada 3 meses
Goekoop-Ruiterman	2007	Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial)	Avalia a satisfação dos pacientes ao tratamento
Kavanaugh	2000	Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy.	Utiliza diferentes doses de INF
Maini	1998	Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis.	Utiliza INF a cada 4 semanas, a partir da semana 6
Saleem	2008	Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis?	Apresenta os dados na forma de mediana
Smolen	2005	Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study.	Analisa dados de outro estudo
Smolen	2006	Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis.	Correlaciona dados de outro estudo
Smolen		Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial.	Correlaciona dados de outro estudo
St. Clair	2002	The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis - Results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Relaciona doses séricas de INF com outro estudo
Taylor	2004	Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis	Utiliza doses de INF de 5mg/kg