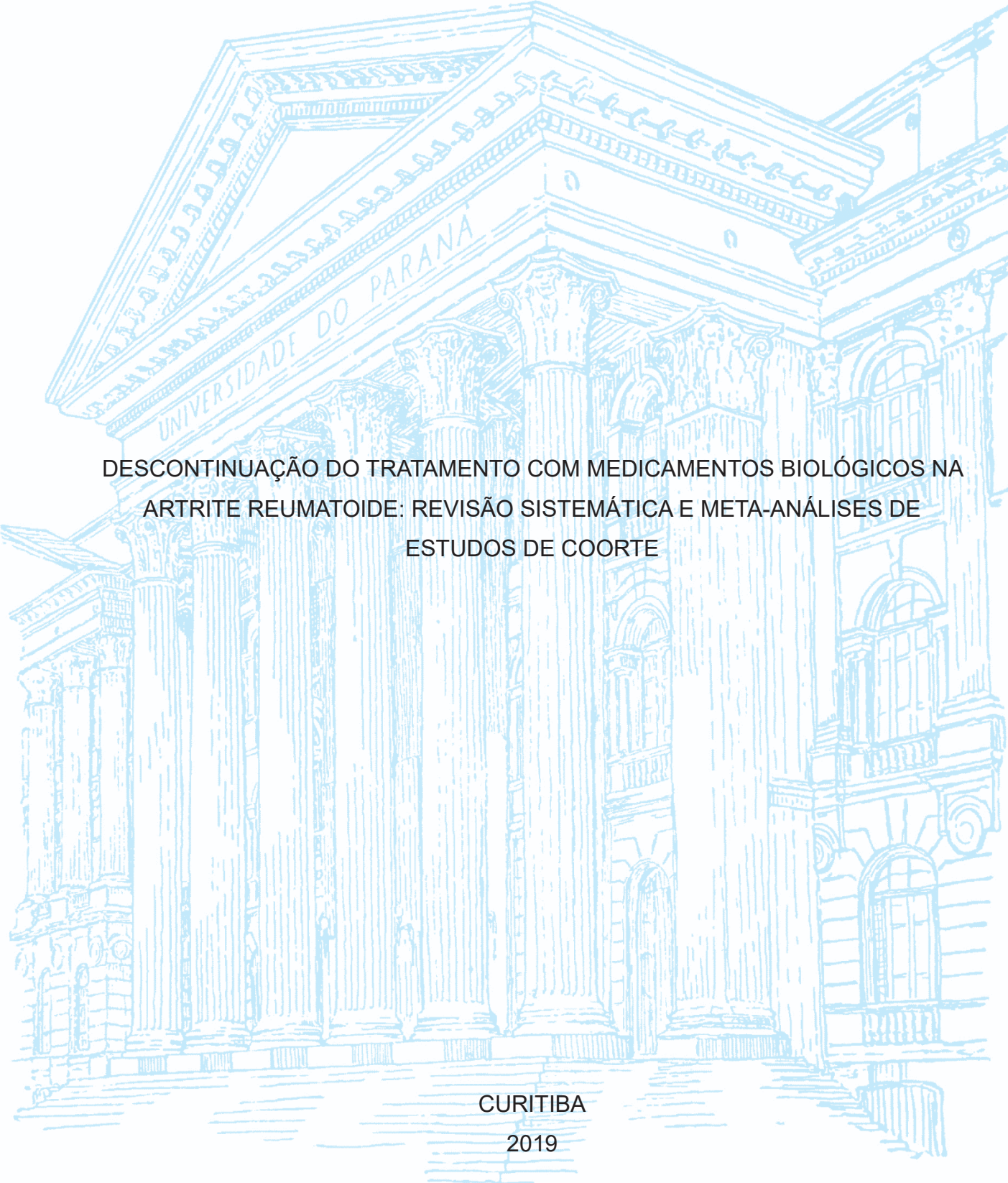


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNALINE DE QUEIRÓS BAGATIM



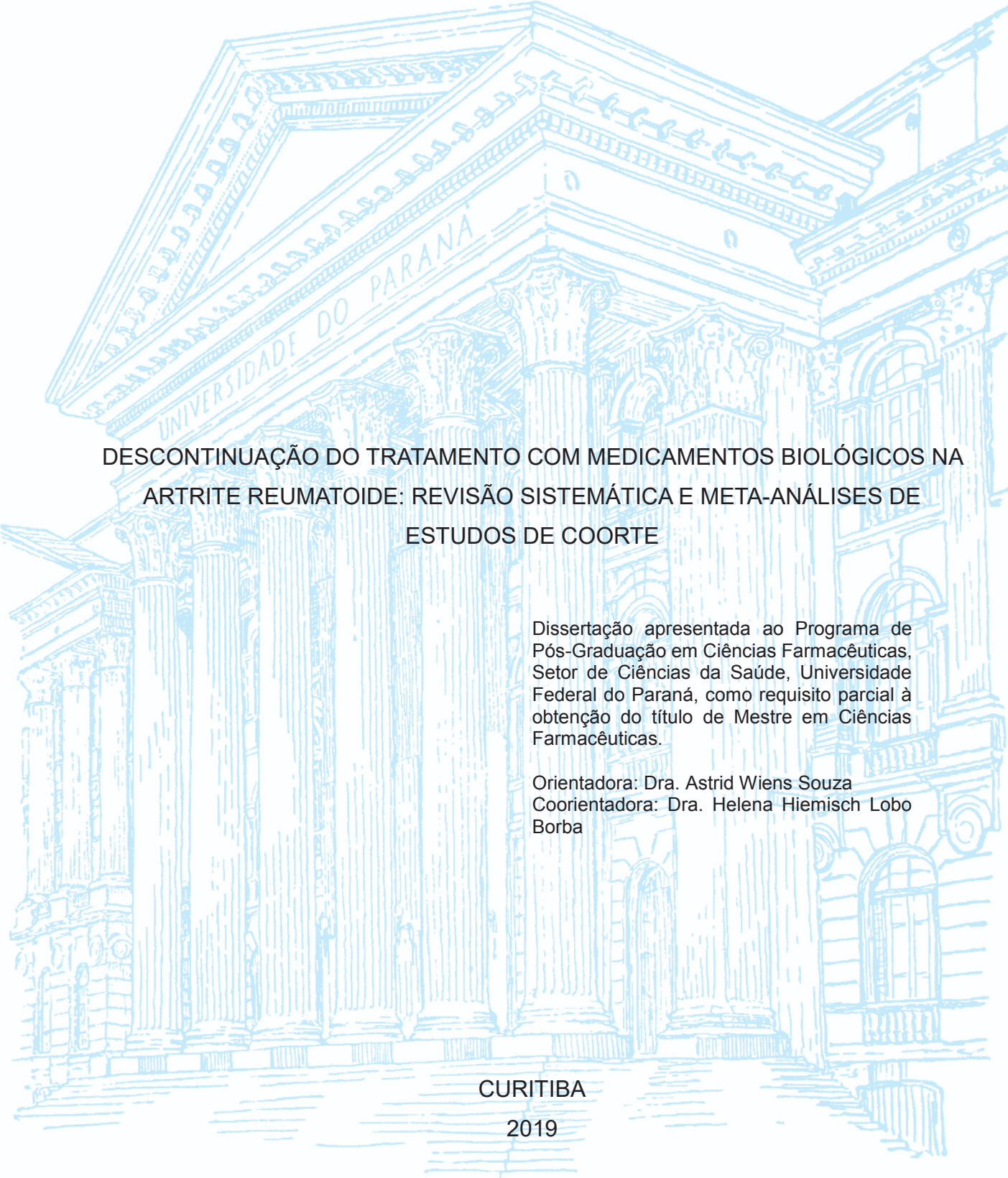
DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA  
ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISES DE  
ESTUDOS DE COORTE

CURITIBA

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BRUNALINE DE QUEIRÓS BAGATIM



DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NA  
ARTRITE REUMATOIDE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISES DE  
ESTUDOS DE COORTE

Dissertação 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.

Orientadora: Dra. Astrid Wiens Souza  
Coorientadora: Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA

2019

Bagatim, Bruna Aline de Queirós

Descontinuação do tratamento com medicamentos biológicos na artrite reumatoide [recurso eletrônico] : revisão sistemática e meta-análises de estudos de coorte / Bruna Aline de Queirós Bagatim – Curitiba, 2019.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2019.

Orientadora: Professora Dra. Astrid Wiens Souza

Coorientadora: Professora Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Artrite reumatoide. 2. Inibidores do fator de necrose tumoral. 3. Interrupção do tratamento. I. Souza, Astrid Wiens. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.7227



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **BRUNA ALINE DE QUEIROS BAGATIM** intitulada: **Descontinuação do tratamento com medicamentos biológicos na artrite reumatoide: revisão sistemática e meta-análise de estudos de coorte**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua Aprovação no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 27 de Fevereiro de 2019.

  
ASTRID WIENS SOUZA

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

  
SUZANE VIRTUOSO

Avaliador Externo (UNIOESTE)

  
INAJARA ROTTA

Avaliador Externo (UFPR)

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, pelo dom da vida.

Aos meus pais, um agradecimento especial pela educação que me deram, pelo apoio transmitido e pelo esforço constante, nunca me negando nada que fosse preciso.

Ao Professor Roberto Pontarolo, por permitir que o desenvolvimento da minha pesquisa fosse realizado no laboratório de controle de qualidade. Além da indicação para orientação pela professora Astrid Wiens Souza.

À professora Astrid, que me confiou a continuidade deste projeto. Muito obrigada pela confiança, paciência e ensinamentos nos últimos dois anos. Agradeço também à minha co-orientadora, professora Helena Hiemisch Lobo Borba, pelos ensinamentos, apoio durante a redação da dissertação e pela amizade.

Aos meus amigos do laboratório de controle de qualidade, sou grata pela ajuda, incentivos, pelos vários cafés e muitas risadas. Esses momentos de produção alternados aos de descontração foram fundamentais para a conclusão desta etapa.

À Gisele Balan, minha amiga e segunda revisora deste trabalho, obrigada pela dedicação e cuidado no desenvolvimento de cada etapa, além da amizade e aprendizado compartilhado nos últimos dois anos.

Aos presentes que o Hospital Marcelino Champagnat me deu, Caroline, Aline e Tereza. Obrigada pela parceria, compreensão e pelas trocas de plantões, para que eu pudesse assistir as aulas do mestrado.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e ajudaram nos momentos mais difíceis, mas que também estiveram presentes nos momentos felizes, e sem as quais não teria sido possível chegar até aqui.

“Não tente achar um atalho, porque não há atalhos. O mundo é uma luta, é árduo, é uma tarefa penosa, mas é assim que a pessoa chega ao pico.”

Osho

## RESUMO

Evidências sugerem que os medicamentos biológicos aprovados para o tratamento da artrite reumatoide (AR) são igualmente eficazes para o tratamento da AR moderada a grave. Sendo assim, diretrizes brasileiras e internacionais não indicam qual biológico deve ser preferencialmente iniciado no tratamento de segunda linha da AR. Na literatura científica encontram-se estudos sobre a interrupção dos biológicos em pacientes com AR comparando medicamentos não inibidores do fator de necrose tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) em diferentes desenhos metodológicos, bem como de pacientes tratados com não inibidores do TNF e inibidores do TNF (anti-TNF), porém em ensaios clínicos randomizados apenas. Expandir a compreensão das descontinuações do tratamento com anti-TNF a partir de estudos de vida real, tais como estudos de coorte, pode aprimorar a evidência sobre as interrupções dos biológicos no tratamento da AR. Sendo assim, foi realizada uma revisão sistemática (RS) com meta-análises de estudos de coorte, cuja busca foi realizada em sete bases de dados, além da busca manual. As etapas de triagem, leitura na íntegra, extração dos dados e avaliação da qualidade, pela ferramenta Newcastle-Ottawa, foram realizadas por dois revisores independentes, e em casos de discordância, um terceiro revisor foi contatado. Os desfechos avaliados foram: descontinuações totais, por inefetividade e por evento adverso dos anti-TNF. Na RS foram incluídos 83 artigos. Diferentes motivos que geraram descontinuação do tratamento foram descritos, principalmente devido a inefetividade e por eventos adversos. Com relação a avaliação da qualidade dos estudos, as publicações incluídas na meta-análise de braço único apresentaram qualidade moderada, enquanto as incluídas na meta-análise de múltiplos tratamentos apresentaram alta qualidade. Na síntese quantitativa dos dados, o infliximabe foi o anti-TNF que apresentou maiores taxas de descontinuação total e por evento adverso quando comparado ao etanercepte, adalimumabe e golimumabe. A avaliação do desfecho descontinuação por inefetividade para os estudos de coorte com comparadores não mostrou diferenças significativas entre os anti-TNF. O etanercepte foi o anti-TNF que apresentou menores taxas de descontinuações total na meta-análise de braço único. O presente estudo sugere que, entre os anti-TNF, o infliximabe está relacionado a maiores probabilidades de ser interrompido durante o tratamento da AR. Esses resultados somados à avaliação da segurança dos anti-TNF, questões individuais do paciente e custo do medicamento podem guiar a melhor decisão clínica.

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Inibidores do fator de necrose tumoral. Interrupção do tratamento.

## ABSTRACT

Evidences suggest that biological drugs approved for the rheumatoid arthritis (RA) treatment are equally effective for moderate to severe RA. Thus, Brazilian and international guidelines do not indicate which biological agent should be preferentially initiated in the treatment of second line RA. In scientific literature, there are studies on the discontinuation of biologicals in patients with RA comparing non-tumor necrosis factor inhibitors (non-anti-TNF) in different methodological designs, as well as patients treated with non-anti-TNF and TNF inhibitors (anti-TNF), but in randomized clinical trials only. Expanding the comprehension of discontinuations of anti-TNF treatment from real-life studies, such as cohort studies, may enhance the evidence on biological disruptions in RA treatment. Therefore, a systematic review (SR) was performed with meta-analyzes of cohort studies, whose search was performed on seven databases, besides manual search. Abstract and full-text selection and the assessment of the quality of the studies was carried out by two independent reviewers, with a third reviewer available in case of disagreement. The outcomes measured were: overall withdrawals, withdrawals resulting from the lack of efficacy and withdrawals resulting from adverse event. In the SR, 83 articles were included in the analysis. Different reasons that led to treatment discontinuation were described, mainly because of inefficacy and adverse events. Regarding the quality evaluation of the studies, the publications included in the single-arm meta-analysis presented moderate quality, while those included in the mixed treatment comparison meta-analysis presented high quality. In the quantitative synthesis, infliximab was the anti-TNF that presented higher rates of overall withdrawals and withdrawals resulting from adverse event when compared to etanercept, adalimumab and golimumab. The assessment of the withdrawals resulting from the lack of efficacy did not show significant differences between anti-TNF agents. The etanercept was the anti-TNF agent that showed lower overall discontinuation rates in the single-arm meta-analysis. The present study suggests that, among anti-TNF agents, infliximab is related to a greater probability of being discontinued during RA treatment. These results combined with the assessment of anti-TNF safety, patients' individual characteristics, and drug cost may guide the best clinical decision.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Tumor Necrosis Factor inhibitors agents. Treatment discontinuation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - VISTA ESQUEMÁTICA DA LESÃO AR .....	23
FIGURA 2 - (A) ARTICULAÇÕES DOS PÉS; (B) ARTICULAÇÕES DOS DEDOS .....	24
FIGURA 3 - DEFORMAÇÃO EM “PESCOÇO DE CISNE” .....	25
FIGURA 4 - MODELO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	42
FIGURA 5 - PROPOSTA DE UMA NOVA PIRÂMIDE DE EVIDÊNCIA .....	43
FIGURA 6 - APRESENTAÇÃO GRÁFICA DAS COMPARAÇÕES INDIRETAS (A) E MISTAS (B) .....	47
FIGURA 7 - ACRÔNIMO PICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS....	49
FIGURA 8 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA.....	52
FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA).....	56
FIGURA 10 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL .....	60
FIGURA 11 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE .....	67
FIGURA 12 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	71

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PRINCIPAIS DESFECHOS ENCONTRADOS NOS ESTUDOS ELEGÍVEIS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA .....	57
TABELA 2 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE COM GRUPOS COMPARADORES PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA.....	58
TABELA 3 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE DE BRAÇO ÚNICO PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA .....	58
TABELA 4 - META-ANÁLISE EM REDE: DESCONTINUAÇÃO TOTAL.....	63
TABELA 5 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL .....	65
TABELA 6 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO TOTAL .....	66
TABELA 7 - META-ANÁLISES EM REDE: DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE .....	69
TABELA 8 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE.....	70
TABELA 9 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE.....	71
TABELA 10 - META-ANÁLISES EM REDE: DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	73
TABELA 11 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	74
TABELA 12 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE <i>NODE-SPLITTING</i> PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO.....	75
TABELA 13 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL PARA ADA, CZP, ETN, INF .....	76

TABELA 14 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE PARA ADA, CZP, ETN, INF E INF + LEF.....	77
TABELA 15 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL PARA ADA, CZP, ETN, INF .....	77

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA 1987 PARA CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE.....	28
QUADRO 2 - CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA ARTRITE REUMATOIDE 2010 ACR/EULAR.....	29
QUADRO 3 - MMCDB APROVADOS PARA TRATAMENTO DA AR NO BRASIL .....	35
QUADRO 4 - ÍNDICES CLÍNICOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATOIDE .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABT – Abatacepte  
ACR – *American College of Rheumatology*  
ADA – Adalimumabe  
AINE – Anti-inflamatório não esteroidal  
ANA – Anakinra  
Anti-CCP – Anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos  
APC – *Antigen presentation cell*  
AR – Artrite reumatoide  
CDAI – *Clinical Disease Activity Index*  
CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica  
CZP – Certolizumabe Pegol  
CI – Comparação Indireta  
CMA – *Comprehensive Meta-Analysis*  
DAS-28 – *Disease Activity Score 28*  
DNA – Ácido desoxirribonucleico  
DR – Diferenças de Risco  
ECR – Ensaio Clínico Randomizado  
ETN – Etanercepte  
EULAR - *European League Against Rheumatism*  
EVA – Escala Visual Analógica  
Ex – Exemplo  
FDA – *Food Drug Administration*  
FR – Fator Reumatoide  
g – Grama  
GC – Glicocorticoide  
GM-CSF – *Granulocyte-monocyte colony stimulating factor*  
GLM – Golimumabe  
HAQ – *Health Assessment Questionnaire*  
HIV – *Human immunodeficiency virus*  
I<sup>2</sup> – Inconsistência  
IC – Intervalo de Confiança

ICAD – Índices Compostos da Atividade da Doença  
ICr – Intervalo de Credibilidade  
IFN – Interferon  
Ig – Imunoglobulina  
IL – Interleucina  
INF – Infliximabe  
JAKs – Janus quinases  
JAK-STAT – Janus Kinase/Transdutores de Sinal e Ativadores de Transcrição  
Kg – Quilograma  
LEF – Leflunomida  
m<sup>2</sup> – Metro quadrado  
MBE – Medicina Baseada em Evidências  
mg – Miligrama  
MS – Ministério da Saúde  
MTC – *Mixed Treatment Comparison*  
NMA – *Network Meta-analysis*  
OR – *Odds ratio*  
PADI – Peptidil Arginina-deiminase  
PCDT – Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica  
PCR – Proteína C Reativa  
PGE2 – Prostaglandina E2  
PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*  
RANKL – Ativador de fator nuclear Kappa-B  
RTX – Rituximabe  
RNA – Ácido ribonucleico  
RR – Risco Relativo  
SDAI – *Simplified Disease Activity Index*  
SUS – Sistema Único de Saúde  
TGF-β – Fatores de crescimento transformador beta  
TNF – *Tumor Necrosis Factor*  
TCZ – Tocilizumabe  
VHS – Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>18</b>
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO .....	18
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
3.1	ETIOPATOGENIA DA ARTRITE REUMATOIDE .....	19
3.2	FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE.....	21
3.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ARTRITE REUMANOIDE .....	23
3.3.1	Manifestações articulares .....	24
3.3.2	Manifestações extra articulares .....	25
3.4	CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE....	26
3.5	TRATAMENTO .....	29
3.5.1	Tratamento não medicamentoso .....	30
3.5.2	Tratamento medicamentoso .....	31
3.5.2.1	Anti-inflamatórios não esteroidais.....	31
3.5.2.2	Glicocorticoides .....	32
3.5.2.3	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos.....	32
3.5.2.4	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos .....	34
3.5.2.5	Imunossupressores .....	36
3.5.3	Estratégia e metas terapêuticas .....	37
3.5.4	Tempo de tratamento .....	38
3.5.5	Medicamentos para artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde ...	39
3.5.6	Biossimilares .....	39
3.6	MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM ARTRITE REUMATOIDE .....	40
3.7	MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS .....	42
3.7.1	Revisão Sistemática .....	44
3.7.2	Meta-análise em pares .....	46
3.7.3	Meta-análise em rede.....	47
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>49</b>
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	49
4.2	BUSCA NAS BASES DE DADOS .....	50

4.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	51
4.4	EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS .....	52
4.5	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS .....	52
4.6	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E META-ANÁLISES .....	53
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
5.1	REVISÃO SISTEMÁTICA.....	55
5.2	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	57
5.3	META-ANÁLISE EM REDE .....	59
5.3.1	Avaliação da descontinuação total .....	59
5.3.1.1	Avaliação da consistência .....	61
5.3.1.2	Avaliação da inconsistência.....	66
5.3.2	Avaliação da descontinuação por inefetividade.....	67
5.3.2.1	Avaliação da consistência .....	67
5.3.2.2	Avaliação da inconsistência.....	70
5.3.3	Avaliação da descontinuação por evento adverso .....	71
5.3.3.1	Avaliação da consistência .....	72
5.3.3.2	Avaliação da inconsistência.....	74
5.4	META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO .....	75
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>81</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>82</b>
	<b>ANEXO 1 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE DOS PROTOCOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (5) .....</b>	<b>97</b>
	<b>ANEXO 2 – FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA (75).....</b>	<b>99</b>
	<b>ANEXO 3 – FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA PADRONIZADA PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ESTUDOS DE COORTE (PROJETO “AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE) (173) .....</b>	<b>101</b>
	<b>APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>105</b>
	<b>APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE COM GRUPOS COMPARADORES INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA .....</b>	<b>113</b>

<b>APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE COM BRAÇO ÚNICO INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA...</b>	<b>120</b>
<b>APÊNDICE 4 - ESTUDOS OBSERVACIONAIS DO TIPO COORTE EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS PARA EXCLUSÃO, APÓS LEITURA NA ÍNTEGRA.....</b>	<b>124</b>
<b>APÊNDICE 5 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS COM COMPARADORES PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA</b>	<b>131</b>
<b>APÊNDICE 6 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE BRAÇO ÚNICO PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA.....</b>	<b>133</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune, sistêmica e crônica que afeta principalmente as articulações, produzindo sinovite proliferativa e inflamatória não supurativa que geralmente progride para destruição da cartilagem articular e anquilose das articulações (1). As lesões articulares são comumente simétricas e, geralmente, iniciam-se em pequenas articulações, tais como interfalangeanas proximais (IFP) e metacarpofalangeanas (MCF). Além das articulações, a AR pode acometer diversos tecidos e órgãos, tais como pele, vasos sanguíneos, coração, pulmões e músculos (2).

Trata-se de uma condição que atinge cerca de 1% da população adulta mundial, sem distinção entre grupos étnicos, sendo mais prevalente em mulheres e indivíduos com idade de 40 a 70 anos (1,3,4). No Brasil, um estudo multicêntrico realizado nas regiões norte, nordeste, centro-oeste e sul encontrou uma prevalência de 1% de pacientes com AR (3).

A AR atinge a população em idade produtiva no trabalho, podendo resultar em limitação funcional e perda de capacidade laboral. Desta forma, por ser uma doença de caráter crônico e progressivo, com potencial de dano articular irreversível, pode acarretar altos custos para o indivíduo acometido bem como para a sociedade (3).

A terapia medicamentosa intensiva, quando instituída precocemente, previne danos estruturais como erosão óssea, melhorando a capacidade funcional. Quando o tratamento é instituído durante a AR inicial (primeiros doze meses), este pode ser capaz de alterar o curso da doença (5).

O tratamento inclui tanto medidas farmacológicas como não-farmacológicas e tem por objetivo reduzir a atividade da doença, prevenir incapacidades, aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida. O tratamento farmacológico envolve o uso de analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCDb) (6).

A fim de reduzir a inflamação e de evitar danos às articulações, os MMCDb são empregados no tratamento da doença ativa moderada a grave. Até

o momento existem oito medicamentos biológicos com registro no Brasil para o tratamento da AR: abatacepte (ABT), adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP), etanercepte (ETN), golimumabe (GLM), infliximabe (INF), rituximabe (RTX) e tocilizumabe (TCZ) (7).

Diversos estudos têm comprovado a efetividade dos MMCDb no tratamento da AR. O perfil de segurança também é conhecido, sendo que os principais eventos adversos associados ao uso de medicamentos biológicos são infecções, neuropatia, malignidade, tuberculose e eventos autoimunes. Partindo desses dados, e considerando o alto custo relacionado ao tratamento e aos problemas de adesão pelo paciente, faz-se necessário investigar sobre a melhor estratégia para interrupção do tratamento com MMCDb. Entretanto, não existem dados que apoiem a definição de qualquer limite para a duração do tratamento e os critérios para a sua interrupção e a melhor forma de realizá-la ainda não estão claros. Em geral, a conduta é continuar o tratamento indefinidamente e interrompê-lo somente quando ocorrer um evento adverso sério ou quando houver recidiva da doença com piora da sua atividade (8,9).

Recentemente, tem sido sugerida a redução da dose ou o aumento do intervalo das doses do MMCDb em pacientes que mantêm remissão sustentada da doença, podendo até fazer a interrupção sistematizada dos medicamentos em uso (exceto do MMCDs) em casos de remissão completa pelo período de seis a 12 meses. Contudo, existe o risco de reativação da doença em alguns casos, sendo necessário o retorno ao esquema farmacológico (5,10).

Alguns autores realizaram estudos sobre a interrupção dos MMCDb em paciente com AR (11,12). Entretanto, esses estudos avaliaram pacientes tratados com medicamentos não inibidores do fator de necrose tumoral (TNF *tumor necrosis factor*) - ABT, RTX e TCZ, em diferentes desenhos de estudo, ou pacientes tratados com não inibidores do TNF e inibidores do TNF (anti-TNF) - ADA, CZP, ETN, GLM e INF, apenas em ensaios clínicos randomizados (ECR). Com isso, expandir a compreensão das descontinuações do tratamento com MMCDb anti-TNF a partir de estudos de vida real, tais como estudos de coorte, pode aprimorar a evidência disponível sobre as interrupções dos biológicos no tratamento da AR, além de contribuir para atualização de protocolos e diretrizes clínicas.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Identificar e avaliar os fatores envolvidos na interrupção do tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral (Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe) em pacientes adultos com artrite reumatoide.

### **2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Avaliar as taxas de descontinuação comparativas dos anti-TNF empregados no tratamento da AR.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 ETIOPATOGENIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A AR ainda não possui causa totalmente elucidada. O que se sabe é que a doença apresenta natureza imunitária (2). O início da AR é uma combinação de eventos pré-determinados (genéticos) e estocásticos (aleatórios) (13).

A suscetibilidade e a severidade da doença são claramente definidas por um padrão de genes herdados, sendo que o fator de risco predominante, responsável por 30 a 50% do componente genético, parece estar ligado aos Antígenos Leucocitários Humanos (*HLA, Human Leukocyte Antigen*) (13,14). O HLA está localizado no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC, *Major Histocompatibility Complex*), presente no braço curto do cromossoma 6 (6p21.3) (14). Entre os genes HLA, o fator de risco mais importante descrito para susceptibilidade e progressão da AR são os alelos HLA-DRB1 com epítomos compartilhados (EC) que codificam uma sequência comum de aminoácidos na terceira região hipervariável da cadeia  $\beta$  (1,15). O epítomo compartilhado localiza-se no sítio de ligação ao antígeno da molécula DR. Essa localização é presumida como sendo o sítio de localização dos antígenos que iniciam a sinovite (1). O aumento do risco para AR em pacientes com EC está relacionado com a soropositividade para autoanticorpos direcionados a proteínas citrulinadas (ACPA) e autoanticorpos IgM direcionados contra a região Fc das imunoglobulinas da classe IgG (FR, fator reumatoide) (6).

No que concerne aos eventos pré-determinados, a patogênese da AR possui base poligênica. Com isso, *locus* não HLA podem estar relacionados ao desenvolvimento da doença, provavelmente contribuindo com efeitos funcionais menores de forma isolada ou cumulativa (6,15). Dentre os genes não HLA envolvidos no desenvolvimento da AR estão: moléculas coestimulatórias (ex.: CD28, CD40); promotores de citocinas; PTPN22, gene que codifica proteínas que ativam e controlam células T; e resposta inata ativada (1,6).

É evidente que os genes não exercem papel total no desenvolvimento da AR, uma vez que a taxa de concordância da doença entre gêmeos idênticos é de apenas 12% a 15% (13). Parte do aumento do risco do desenvolvimento da

AR é devido a fatores ambientais, sendo o tabagismo o fator melhor definido por interagir com o gene HLA-DR, possivelmente induzindo a citrulinação das proteínas nas vias aéreas(16). Essa interação pode resultar no aumento da suscetibilidade a doença em até 40 vezes(13). A citrulinação é uma modificação pós-translacional de uma proteína que é catalisada pela peptidilarginina-deiminase (PADI), na qual os resíduos de arginina carregados positivamente são convertidos em citrulinas neutras. Essa modificação pode resultar em epítomos que não são tolerados pelo sistema imune, e funcionam como gatilho para reação imunológica contra antígenos citrulinados (17,18).

Alguns estudos sugerem a influência de infecções microbianas na AR por meio de mecanismos de mimetismo molecular (isto é, antígenos estranhos mimetizam autoantígenos da articulação devido à sua semelhança nas suas sequências de aminoácidos) (18). Entre os patógenos mais estudados estão o *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, e o vírus *Epstein-Barr* (6,19) Entretanto, nenhum achado consistente afirma que estes micro-organismos estejam diretamente relacionados com seu desenvolvimento (20). A AR também tem sido associada à doença periodontal (*Porphyromonas gingivalis*), embora a causalidade e a natureza dessa relação permaneçam mal definidas (6). Além disso, desordens na microbiota intestinal contribui com a patogênese da doença por indução de citrulinação proteica em células imunes, como neutrófilos, e produção de citocinas inflamatórias e autoanticorpos em indivíduos geneticamente suscetíveis (17).

Influências epigenéticas contribuem com a patogênese da doença, provavelmente por integrar os fatores genéticos aos ambientais, aumentando, assim, a expressão gênica pro-inflamatória (6,13). A epigenética é definida como alterações hereditárias no genoma que são independentes da sequência de DNA, ou seja, essas alterações não modificam a sequência de nucleotídeos de DNA, em vez disso, elas memorizam o DNA de uma maneira altamente organizada para controlar o comportamento das células (16). A chave do mecanismo epigenético na AR está na metilação do DNA, que reduz a expressão gênica quando as regiões promotoras são metiladas; na modificação de histonas, através da acetilação de histonas interferindo no processo de ativação de células do sistema imune; e no micro-RNA, inibindo a expressão do gene através do bloqueio da transcrição ou da tradução pelos ribossomos (13,21).

### 3.2 FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A AR envolve respostas imunes inata e adquirida através de múltiplos mecanismos que controlam a autorreatividade (17). O desequilíbrio desses mecanismos resulta em perda da tolerância aos antígenos artritogênicos (ex.: patógenos, proteínas citrulinadas), ou seja, anticorpos são produzidos contra esses antígenos, sendo esta a chave do mecanismo autoimune no desencadeamento das reações inflamatórias, principalmente nas articulações sinoviais (1,6,7,17). São necessários vários estímulos para a perda de tolerância sistêmica e desenvolvimento da AR, interligando os fatores ambientais e de estilo de vida a um indivíduo suscetível geneticamente (6).

A influência dos vários fatores no desenvolvimento da doença corroboram a complexidade atribuída a seu desenvolvimento e tornam o entendimento da AR um desafio (19). Talvez o principal avanço na compreensão sobre a doença tenha sido uma melhor observação da natureza da reação autoimune, com ativação de células T helper CD4<sup>+</sup> e outros linfócitos, e dos reais mediadores da lesão articular (1).

O primeiro evento na patogênese da AR ocorre através da resposta imune inata, que inclui a ativação de células dendríticas e posterior apresentação deste antígeno às células T por uma célula apresentadora de antígeno (APC, *antigen presentation cell*), tal como células dendríticas, macrófagos, células B ativadas (22,23). As células B contribuem com a patogênese da doença não apenas na apresentação do antígeno, mas também na produção de anticorpos, autoanticorpos e citocinas. Autoanticorpos podem formar imunocomplexos que podem simular a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (23).

Uma variedade de células efetoras da imunidade inata, incluindo macrófagos, mastócitos e células *natural killer*, são encontradas na membrana sinovial, enquanto os neutrófilos são encontrados no líquido sinovial. Os neutrófilos contribuem para a sinovite por sintetizar prostaglandina E2 (PGE2), proteases e derivados reativos de oxigênio, assim contribuindo com a degradação da cartilagem articular (24).

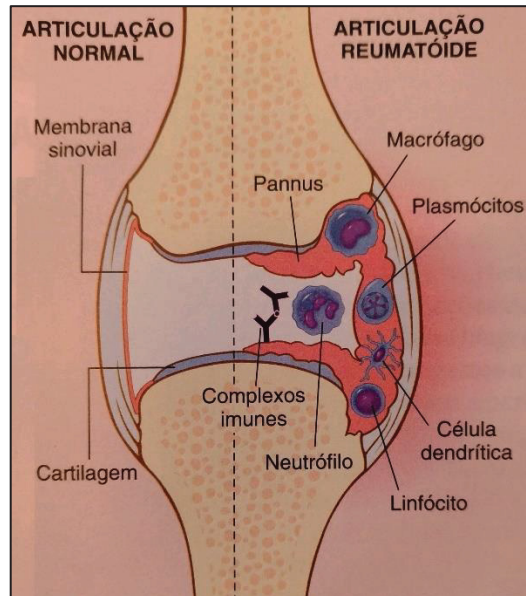
Acredita-se que as citocinas desempenham um papel central na patogênese da AR. As intervenções clínicas demonstram claramente que,

desses componentes, a interleucina 6 (IL-6), TNF e Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-monocyte colony stimulating factor*) são essenciais para o processo, enquanto outros (como IL-1, interleucina 1) podem ser menos importantes (1,6).

Através da ativação de células T ocorre secreção de citocinas, tais como interferon (IFN) e IL-17, que agem nos sinoviócitos e macrófagos estimulando a produção de moléculas pró-inflamatórias, tais como IL-1, IL-6, IL-23, TNF e PGE2, ácido nítrico, fatores de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e GM-CSF. Os mediadores inflamatórios ativam células endoteliais na membrana sinovial e então facilitam as ligações leucocitárias e a transmigração. Também acarretam produção aumentada de metaloproteinases da matriz de cartilagem, o que, junto aos complexos antígenos-anticorpos, são importantes na destruição da cartilagem articular. Além disso, são potentes estimuladores de osteoclastogênese e atividade osteoclástica pela produção de receptor ativador de fator nuclear Kappa-B (RANKL). As células T e os fibroblastos também expressam RANKL, que promove a erosão óssea (1).

A inflamação resulta em aumento do fluxo sanguíneo para as articulações (produzindo calor e rubor), proliferação da membrana sinovial, aumento da produção de líquido sinovial (edema) e dor (devido ao alongamento dos receptores de dor nos tecidos e ossos que formam a articulação) (7). A membrana sinovial hiperplásica, rica em células inflamatórias, adere-se e cresce sobre a superfície articular, formando *pannus* (FIGURA 1), e estimula a reabsorção da cartilagem adjacente. No fim, o *pannus* produz uma destruição irreversível da cartilagem e erosão do osso subcondral (1).

FIGURA 1 - VISTA ESQUEMÁTICA DA LESÃO AR



FONTE: KUMAR; ABBAS; FAUSTO (2005) (1)

Subjacente à inflamação sinovial, ocorre a formação de novos vasos sanguíneos a partir de células progenitoras endoteliais. Esse evento auxilia a perpetuação de leucócitos para a membrana sinovial. Dentre os mediadores da angiogênese na AR estão: quimiocinas, moléculas de matriz, moléculas de adesão, fatores de crescimento, proteases e citocinas (TNF, IL-6, IL-15, IL-18) (18).

Esses mecanismos fisiopatológicos são responsáveis pelo caráter crônico e destrutivo da doença, resultando em danos articulares irreversíveis e limitação funcional em casos de AR avançada (25).

Apesar dos componentes relevantes da resposta inflamatória na AR ainda não estarem totalmente elucidados, a evolução no conhecimento sobre a fisiopatologia da sinovite reumatóide permitiu o desenvolvimento de agentes terapêuticos inovadores nas últimas décadas, excepcionalmente na AR diagnosticada precocemente (26).

### 3.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ARTRITE REUMATÓIDE

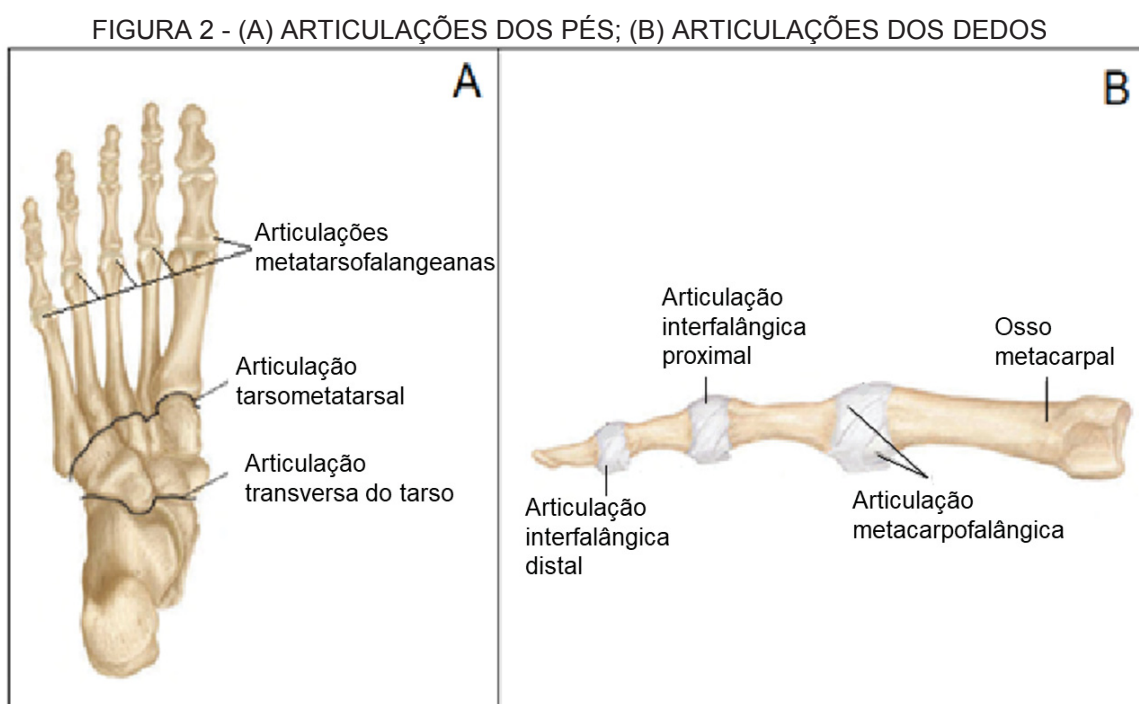
As manifestações clínicas da AR podem ser divididas em articulares e extra-articulares. Por ser uma doença sistêmica, sintomas gerais como febre,

redução ou perda da força física, fadiga, dores musculares e perda ponderal podem preceder ou acompanhar o início das manifestações articulares (3).

### 3.3.1 Manifestações articulares

A característica básica da manifestação articular da AR é a inflamação da sinóvia (sinovite) de qualquer articulação sinovial, mas preferencialmente, das articulações periféricas de pequenas dimensões, como as mãos e os pés, de caráter simétrico e aditivo (acometimento progressivo das articulações, sem deixar de inflamar as anteriormente afetadas) (3,7,19).

Frequentemente, as articulações acometidas são metacarpofalangeanas (MCP) e interfalangeanas proximais (IFP) dos dedos das mãos, as articulações interfalangeanas dos polegares, os punhos e as articulações metatarsofalângicas (MTF) dos dedos dos pés são as acometidas no início da doença (FIGURA 2). Outras articulações sinoviais dos membros superiores e inferiores, como os cotovelos, ombros, tornozelos e joelhos, também podem ser afetadas. O envolvimento de articulações centrais e axiais são menos comuns, ocorrendo em 20 a 50% dos pacientes (27).



FONTE: Adaptado de TANK; GEST (2009) (28)

Os sintomas característicos causados pela sinovite ativa são edema, dor e calor local, podendo apresentar rubor local (19). A rigidez matinal, é uma manifestação comum da AR que acomete, inicialmente, pequenas articulações. Esta pode ser caracterizada por enrijecimento e sensação de inchaço nas articulações acometidas quando o indivíduo permanece em uma mesma posição por período prolongados, sendo um aspecto quase universal da inflamação sinovial. Quando esse sintoma apresenta duração superior a uma hora, afeta a gravidade da inflamação articular (3,27)

O processo de inflamação persistente pode levar a deformações articulares, como dedo em boteira ou em “pescoço de cisne” (FIGURA 3), caracterizando a AR não tratada (19).

FIGURA 3– DEFORMAÇÃO EM “PESCOÇO DE CISNE”



FONTE: GOELDNER et al. (2011) (19)

### 3.3.2 Manifestações extra articulares

Além dos sintomas articulares, o acometimento de outros órgãos e sistemas é observado em aproximadamente 40% dos pacientes com AR no decorrer da doença (29). Essas manifestações têm sido correlacionadas com pior prognóstico, além de perda da capacidade funcional (5).

As manifestações mais comuns incluem quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos (3).

A manifestação cutânea mais comum da AR é o nódulo reumatoide, que resulta da vasculite de pequenos vasos e necrose com proliferação de fibroblastos e histiócitos epiteliais. Este está presente em algum momento do curso da doença em 30 a 40% dos pacientes (19,29). Sintomas de secura ocular

e/ou oral são característicos da Síndrome de Sjögren, que podem ocorrer em associação a AR, sendo a manifestação extra-articular mais comum da doença (19,29). O comprometimento pulmonar na AR pode estar relacionado ao mecanismo de ação dos medicamentos usados no tratamento ou com a patogênese da doença. Essas manifestações incluem fibrose intersticial, nódulos pulmonares, bronquite e pneumonia (29).

Pacientes com AR com complicações cardíacas e infecções têm sido associados com altos índices de mortalidade. A longo prazo, o prognóstico da AR pode ser considerado ruim, pois 80% dos afetados estarão incapacitados após 20 anos de doença, e a expectativa de vida é reduzida em uma proporção de três a 18 anos (19).

### 3.4 CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DA ARTRITE REUMATOIDE

Avanços no entendimento da patogênese da AR têm conduzido melhorias no diagnóstico e tratamento, além de reduzir ou prevenir danos. Por ser uma doença complexa e heterogênea, com apresentação clínica variável, não há um critério único para realização do diagnóstico da AR, o que torna o diagnóstico individualizado, conduzido pelo reumatologista com base nas manifestações clínicas e nos testes sorológicos (17). Todos os pacientes adultos com poliartrite inflamatória devem ser avaliados quanto ao diagnóstico diferencial da AR. Assim como recomendações internacionais, a SBR orienta que a avaliação inicial destes pacientes requer uma anamnese detalhada, dosagem sorológica, dosagem de marcadores de atividade inflamatória e exames de imagem (3,30).

A dosagem do FR é amplamente utilizada no diagnóstico da AR, porém os resultados devem ser criteriosamente analisados perante a baixa sensibilidade, em que 30 a 40% dos pacientes, no início do quadro, podem ser soronegativos para esse autoanticorpo. Além disso, a especificidade também é limitada, uma vez que a prevalência de falsos positivos aumenta com o envelhecimento (3,19).

Por outro lado, a dosagem de anticorpos anti-CCP (anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos) contam com elevada especificidade e

sensibilidade semelhante ao FR, o que torna a determinação do anti-CCP uma ferramenta de grande utilidade para o diagnóstico da AR. Os anti-CCP são detectados muito precocemente na evolução da AR, podendo ser usados como indicadores de progressão e prognóstico da doença(3,19).

Em pacientes com AR ativa os níveis de VHS (velocidade de hemossedimentação) e PCR (proteína C reativa) tendem a estar elevados. A dosagem desses marcadores inflamatórios é adequada para avaliar a severidade da doença, pois estão relacionados com a progressão do dano articular, além da utilidade no monitoramento da resposta terapêutica. Contudo, esses exames não são específicos, uma vez que a PCR e a VHS variam de acordo com idade e sexo. Além disso, a VHS pode sofrer influência de diversas variáveis, incluindo níveis de hemoglobina, gravidez, hipoalbuminemia, hipofibrinogenemia, entre outras (3,30).

A obtenção de imagens radiográficas de mãos, punhos e pés são úteis no início da doença para avaliar a progressão dos danos articulares. No entanto, erosões articulares características podem ser observadas em pacientes que apresentam sintomas pela primeira vez e, portanto, auxiliam no diagnóstico. Além disso, em pacientes com outros distúrbios, como artrite psoriática, espondiloartropatia, gota ou condrocalcinose, as alterações radiográficas mais características dessas condições podem apontar para um diagnóstico alternativo (30).

O conjunto de critérios de classificação em uso para a definição da AR foi elaborado pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR, *American College of Rheumatology*) em 1987 (31). Segundo este critério, um paciente é classificado como tendo AR se ele atender ao menos quatro dos sete domínios descritos no Quadro 1, por um período no mínimo de seis semanas. Tais critérios apresentam sensibilidade de 91%-94% e especificidade de 89% para AR estabelecida. Porém, incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, sendo considerados insuficientes para a identificação de indivíduos com AR inicial (3).

QUADRO 1 - CRITÉRIOS DO COLÉGIO AMERICANO DE REUMATOLOGIA 1987 PARA CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE

<b>Critério</b>	<b>Definição</b>
<b>1) Rigidez matinal</b>	Rigidez matinal com duração de pelo menos 1 hora até a melhora máxima
<b>2) Artrite em 3 ou mais articulações</b>	Ao menos três áreas articulares simultaneamente afetadas, observadas pelo médico (interfalangeanas proximal, metacarpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e metatarsofalangeanas)
<b>3) Artrite nas articulações das mãos</b>	Artrite em punhos ou metacarpofalangeanas articulações ou interfalangeanas proximal
<b>4) Artrite simétrica</b>	Envolvimento simultâneo de áreas de ambos os lados do corpo
<b>5) Nódulos reumatoides</b>	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justa-articulares
<b>6) Fator reumatoide sérico positivo</b>	Presença de quantidades anormais de fator reumatoide
<b>7) Alterações radiográficas</b>	Radiografias posteroanteriores de mãos e punhos demonstrando rarefação óssea justa-articular ou erosões

FONTE: Adaptado de MOTA et al. (2015) (3)

A partir do reconhecimento de que o tratamento precoce resulta em melhores desfechos nos pacientes com AR, a necessidade de identificar a doença precocemente tem sido cada vez mais destacada. Perante o exposto, um grupo de trabalho conjunto da ACR e da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR, *European League Against Rheumatism*) produziu novos critérios para classificação da AR em uma fase inicial de evolução da doença (QUADRO 2) (31). Esses novos critérios classificatórios podem ser aplicados a qualquer paciente, contando que dois requisitos básicos estejam presentes: primeiro, deve haver evidência de sinovite clínica ativa no momento do exame em pelo menos uma articulação; segundo, os critérios só são aplicáveis aos pacientes para os quais a sinovite não possa ser melhor explicada por outra doença (3). Os critérios se baseiam em um sistema de pontuação através de um escore de soma direta. Estes são divididos em quatro domínios: articulações acometidas, sorologia, provas de atividade inflamatória e duração dos sintomas. Uma pontuação igual ou maior que seis classifica o paciente como tendo AR (3,30).

QUADRO 2 - CRITÉRIOS CLASSIFICATÓRIOS PARA ARTRITE REUMATOIDE 2010  
ACR/EULAR

Critérios	Pontuação
<b>A. Envolvimento articular</b>	
1 grande articulação (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	0
2-10 grandes articulações (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos)	1
1-3 pequenas articulações (metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais, 2ª e 5ª metatarsofalangeanas, 1ª interfalangeana e punhos)	2
4-10 pequenas articulações (metacarpofalangeanas, interfalangeana proximais, 2ª e 5ª metatarsofalangeanas, 1ª interfalangeana e punhos)	3
>10 articulações (pelo menos uma pequena articulação)	5
<b>B. Sorologia (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)</b>	
FR negativo e anti-CCP negativo	0
FR positivo em título baixo ou anti-CCP positivo em título baixo	2
FR positivo em título alto ou anti-CCP positivo em título alto	3
<b>C. Provas de fase aguda (pelo menos o resultado de um teste é necessário para classificação)</b>	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
<b>D. Duração dos sintomas</b>	
< 6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

FONTE: Adaptado de ALETAHA et al. (2010) (32)

As acurácias diagnósticas desses critérios são comparáveis, sendo o último com foco em características que identificariam pacientes em estágio mais precoce da doença. Entretanto, os critérios de 2010 não identificam alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, em particular aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações (5,30).

O diagnóstico clínico é extremamente complexo, e inclui diversos aspectos que dificilmente poderiam ser resumidos na forma de um escore de parâmetros específicos. Embora os critérios de 1987 e 2010 tenham sido desenvolvidos para a classificação da AR em estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, eventualmente, podem servir como guia para o estabelecimento do diagnóstico clínico (3,30,32).

### 3.5 TRATAMENTO

Ainda não há cura para a AR, no entanto, existe uma gama de alternativas terapêuticas, dentre elas: educação do paciente e de sua família,

terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas (17,25).

A definição do manejo terapêutico deve se sustentar em decisões compartilhadas pelo paciente e médico após esclarecimentos sobre a doença, opções terapêuticas disponíveis, seus benefícios, potenciais efeitos adversos e custos (10).

O objetivo do tratamento da AR é atingir a baixa atividade da doença ou, quando possível, a remissão clínica sustentada (10). Espera-se que o tratamento de AR reverta a limitação funcional, melhore a qualidade de vida e aumento da sobrevida através da prevenção das complicações agudas e crônicas e da inibição da progressão dos danos estruturais causados pela doença (5).

### 3.5.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso da AR integra educação do paciente e de seus familiares, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. Ainda faltam evidências sobre a eficácia do tratamento não medicamentoso, no entanto acredita-se que possua papel relevante na melhora clínica e funcional dos pacientes(5).

Em revisão sistemática, foi evidenciado que intervenções psicológicas resultam em pequenas melhorias sobre os desfechos específicos das doenças, tais como avaliação global do paciente, incapacidade funcional, dor, fadiga, atividade da doença, ansiedade e depressão. Em relação aos desfechos de atividade física, enfrentamento da dor e autoeficácia, este estudo mostrou melhora moderada pós intervenção. Autoeficácia é a crença que o indivíduo tem na sua capacidade para desempenhar um comportamento específico ou realizar tarefas futuras (33).

A literatura apoia o aconselhamento nutricional a fim de promover um padrão alimentar saudável do "tipo mediterrâneo", que confere benefícios cardioprotetores e anti-inflamatórios. Esse padrão alimentar é caracterizado pelo rico consumo de frutas, hortaliças, cereais, leguminosas e oleaginosas, peixes, leite e derivados, vinho e azeite de oliva (34).

A realização de exercícios de resistência tem mostrado benefícios na força muscular e deslocamento em pacientes com AR, enquanto exercícios

aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável. Fisioterapia pode fornecer benefício, havendo ainda grande diversidade das terapias empregadas nos estudos disponíveis. Em relação a terapia ocupacional e órteses de punho/dedos há pouca evidência de utilidade na AR de longa data (5).

Comportamentos como ingestão excessiva de álcool, tabagismo e sedentarismo devem ser desencorajados. Além disso, o manejo de comorbidades, particularmente hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, osteoporose e obesidade, fazem parte do cuidado do paciente com AR. O registro de vacinação do paciente deve ser atualizado, de preferência antes do início do tratamento, e mantido atualizado durante o acompanhamento, uma vez que indivíduos com AR têm suscetibilidade a infecções aumentada, apresentando mortalidade relacionada a eventos infecciosos 10 vezes maior em relação à população geral (10,35).

### 3.5.2 Tratamento medicamentoso

As principais classes de medicamentos são os anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais e alvo-específicos e biológicos, glicocorticoides e imunossupressores (17).

#### 3.5.2.1 Anti-inflamatórios não esteroidais

Os AINE não apresentam efeito na progressão da doença, mas são úteis no controle da rigidez, dor e inflamação, além de melhorar a função física (6,17). Visto que os MMCD não agem imediatamente, os AINE devem ser introduzidos à terapia inicial dos pacientes com AR, exceto quando houver contraindicação por doença gastrointestinal, renal ou na insuficiência cardíaca (36).

A posologia deve ser ajustada até a dose anti-inflamatória máxima tolerada pelo paciente. Em adultos, é recomendado o uso de ibuprofeno 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações, ou seja, a cada oito horas, ou naproxeno 500 a 1.000 mg/dia, por via oral, divididos em até duas

administrações. A associação de um inibidor de bomba de prótons (ex.: omeprazol 20 mg/dia) pode ser considerado para evitar surgimento de úlceras gástricas como evento adverso (5,36).

O tratamento com glicocorticoides deve ser oferecido se o alívio sintomático adequado não for alcançado dentro de 10 a 14 dias em uso de AINE, enquanto aguarda benefício da terapia com MMCD (36).

### 3.5.2.2 Glicocorticoides

Os glicocorticoides (GC) apresentam efeitos rápidos, sintomáticos e retardam a progressão radiográfica a curto e médio prazo. Contudo, esses agentes não devem ser usados isoladamente por um período prolongado, uma vez que estão associados a eventos adversos a longo prazo, tais como osteoporose, retenção hídrica e aumento do risco de infecções, elevando a morbidade e a mortalidade da AR (6,36). Os GC orais são comumente usados na AR e alguns pacientes podem se beneficiar da administração intra-articular ou intramuscular de GC nesse cenário (36).

Devido às reações adversas, muitos estudos têm sugerido o uso de prednisona ou prednisolona em baixas doses ( $\leq 15$  mg/dia), via oral, pelo período mais curto possível. Se administrado por três meses ou mais, sugere-se suplementação com cálcio e vitamina D, bem como com bifosfonados nos pacientes com fatores de risco para fraturas (5,25).

Há situações em que é necessário GC intra-articular ou intravenoso (ex.: articulações mais inflamadas que outras ou manifestações extra-articulares). Nesses casos, recomenda-se administração de acetato de metilprednisolona 40 a 80 mg intra ou periarticular, a cada três meses ou succinato de metilprednisolona 1.000 mg/dia, por via intravenosa, durante duas horas, por três dias consecutivos (pulsoterapia), respectivamente (5,36).

### 3.5.2.3 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos

Os MMCDs atualmente utilizados no tratamento da AR são divididos em convencionais (metotrexato, sulfassalazina, leflunomida, hidroxicloroquina) e

com alvo-específico (tofacitinibe e baricitinibe) (6). Os MMCDs convencionais, cujos alvos moleculares ainda não foram identificados, entraram na prática clínica com base em observações empíricas, tendo sido usados por mais de 50 anos. Em contraste, MMCDs alvo-específicos foram desenvolvidos para interferir com uma molécula específica, com base nos avanços da biologia molecular e estrutural. Eles interferem com enzimas como janus quinases (JAKs) - moléculas intracelulares de transdução de sinal que traduzem os efeitos de algumas citocinas em células (37).

A administração de MMCDs deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR, sendo recomendadas avaliações clínicas a cada 30 a 90 dias. O objetivo do tratamento é manter a doença em atividade leve ou em remissão. Caso contrário, considera-se falha ao tratamento (5).

Entre os MMCDs convencionais desenvolvidos empiricamente, o metotrexato é o medicamento padrão. Estudos mostraram que o metotrexato foi seguro e eficaz na redução de sintomas, na incapacidade funcional e no dano estrutural, sendo semelhante a leflunomida e superior a outros MMCDs. Para otimizar o perfil de segurança este medicamento deve ser utilizado com ácido fólico (5,6). O metotrexato pode ser administrado na dose de 10 a 25 mg por semana, sendo a dose ideal de 25 mg semanais (37).

Outros MMCDs convencionais incluem sulfassalazina (3-4 g/dia), leflunomida (20 g/dia com ou sem dose de ataque de 100 mg/dia nos três primeiros dias), hidroxicloroquina (400 mg/dia), sendo esta última a menos eficaz do grupo (37).

Os MMCDs alvo-específicos são indicados aos pacientes com AR ativa que apresentaram falha terapêutica aos MMCDs convencionais e aos anti-TNF. O mecanismo de ação do tofacitinibe e baricitinibe, MMCDs alvo-específicos aprovados no Brasil, se dá através da inibição preferencial da JAK intracelular (grupo de enzimas que fazem transdução dos sinais mediados por citocinas via sinalizadora JAK-STAT), assim impedindo a progressão da inflamação (38,39).

É importante salientar que estudos demonstram que os MMCDs alvo-específicos e MMCDb usados em monoterapia apresentam eficácia reduzida comparados a combinação com o metotrexato ou outro MMCDs. Isto evidencia a relevância do metotrexato no tratamento da AR (37).

### 3.5.2.4 Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Biológicos

Um dos avanços mais relevantes no tratamento da AR foi o desenvolvimento dos MMCD biológicos na década de 90, o que mudou consideravelmente o prognóstico dos pacientes (25,40). Essas drogas foram projetadas para atingir as moléculas inflamatórias, células e vias que conferem dano tecidual em pacientes com AR. Atualmente, vários novos agentes estão em diferentes fases de ensaios clínicos e podem ser introduzidos no futuro (38). A introdução desses medicamentos tem possibilitado a ampliação dos objetivos do tratamento: alcançar a remissão da AR (20). Contudo, apesar da eficácia dos MMCDb no controle da doença, a segurança a longo prazo não foi estabelecida (25).

Os MMCDb atualmente disponíveis para o tratamento da AR atuam por quatro diferentes mecanismos de ação: inibidor do fator de necrose tumoral (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe), inibidor dos receptores de IL-6 (tocilizumabe, sarilumab), bloqueador da coestimulação de células T (abatacepte) e depleção de células B (rituximabe) (6). O Sarilumab foi aprovado recentemente pelo FDA e tem se mostrado eficaz no uso em monoterapia (37). Outro MMCDb não disponível no Brasil é o Anakinra (ANA), uma proteína recombinante humana que bloqueia competitivamente o receptor de IL-1, bloqueando assim várias respostas inflamatórias e imunológicas (5). Porém, evidências têm desencorajado o uso do ANA na AR por apresentar menor eficácia em comparação aos demais MMCDb, além de não resultar em desfechos significativamente melhores em relação ao placebo (41).

No Quadro 3 está disposta a lista de MMCDb aprovados para uso no tratamento da AR no Brasil e de seus principais eventos adversos.

QUADRO 3 - MMCDb APROVADOS PARA TRATAMENTO DA AR NO BRASIL

MMCDb	Alvo molecular	Evento adverso
<b>Etanercepte</b> 50 mg/semana	TNF	
<b>Infliximabe</b> 3-10 mg/kg a cada 8 semanas	TNF	Infecções, reativação da tuberculose, dermatite psoriasiforme, exacerbação de doenças desmielinizantes, lúpus induzido por drogas, câncer de pele não melanoma, reações infusionais ou no local da injeção
<b>Adalimumabe</b> 40 mg a cada 2 semanas	TNF	
<b>Golimumabe</b> 50 mg/mês	TNF	
<b>Certolizumabe</b> 200 mg a cada 2 semanas	TNF	
<b>Tocilizumabe</b> 162 mg/semana	Receptores de IL-6	Infecções, reativação da tuberculose, perfuração intestinal, reações de hipersensibilidade, neutropenia, reações no local de injeção, hiperlipidemia e hipersensibilidade
<b>Rituximabe</b> 1000 mg a cada 6 meses	CD20 (células B)	Hipersensibilidade, reativação da hepatite B, leucopenia e infecções
<b>Abatacepte</b> 125 mg/semana	CD80/86 (coestimulação)	Infecções, reativação da tuberculose, leucopenia, reações no local de injeção

FONTE: Adaptado de ALETAHA; SMOLEN (2018) (37)

O primeiro grupo que obteve aprovação para uso e que também apresenta o maior número de medicamentos corresponde ao dos anti-TNF, e por isso desempenham um papel central na classe. Os agentes biológicos anti-TNF têm mostrado rápida redução da atividade da doença e prevenção ou retardamento da destruição articular em pacientes com AR. Contudo, o TNF não é apenas um mediador de inflamação, mas também é um componente da resposta imunológica contra infecções, portanto, o uso de agentes anti-TNF pode levar a um risco aumentado de infecções oportunistas. Por isso, e junto à necessidade de combater mais componentes da cascata imunológica da patologia, foram desenvolvidos inibidores de citocinas e inibidores de células B e T (24,42)

Todos MMCD biológicos exibem melhor eficácia quando associados ao metotrexato ou a outro MMCDs convencional, principalmente à leflunomida. No entanto, se houver necessidade em manter monoterapia com biológico por intolerância aos sintéticos, deve-se optar pelo uso do tocilizumabe, uma vez que este apresenta melhor eficácia quando comparado ao uso dos agentes anti-TNF em monoterapia (6).

Estudos demonstram que os medicamentos biológicos são igualmente eficazes para o tratamento da AR moderada a grave. Uma meta-análise em rede avaliou a eficácia dos MMCDb a curto prazo, sugerindo maior efetividade do etanercepte e do certolizumabe. Todavia, os ensaios clínicos incluídos no estudo apresentaram dados de eficácia escassos, avaliação do tratamento a curto prazo, além dos vieses relacionados ao efeito da estimativa estatística calculada nas comparações indiretas (7,41). Sendo assim, a escolha do MMCDb deve ser individualizada, de acordo com as características do paciente, segurança, comodidade posológica, tratamentos prévios e concomitantes (7).

O uso de MMCDb tem sido associado a eventos adversos severos que, nos casos mais graves, podem exigir interrupção do medicamento. Devido ao seu potencial efeito imunossupressor, há preocupação quanto ao risco de infecções ou malignidade, embora outros eventos adversos inesperados também tenham sido relatados (43). Com isso, a história clínica de pacientes elegíveis para tratamento com MMCDb deve ser analisada quanto à presença de infecção ativa grave, tuberculose ou tuberculose não tratada, insuficiência cardíaca moderada a grave, esclerose múltipla ou neurite óptica, hipersensibilidade prévia a anti-TNF, linfoma e imunodeficiência congênita ou adquirida. Exames complementares para identificação do vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e vírus da imunodeficiência humana (HIV, *human immunodeficiency virus*), bem como radiografia de tórax e teste tuberculínico, devem fazer parte da avaliação pré-tratamento (10).

#### 3.5.2.5 Imunossupressores

A azatioprina e a ciclosporina apresentam evidência de benefício clínico na AR, contudo, seu uso é bastante limitado devido aos eventos adversos de longo prazo e da superioridade terapêutica dos MMCD. A azatioprina e a ciclosporina são úteis no tratamento de manifestações extra-articulares graves, tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (5). A azatioprina em associação a sulfassalazina é a escolha terapêutica na gestação (6).

Recomenda-se o uso de azatioprina na dose de 1 mg/kg/dia, por via oral, uma a duas vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até no máximo 2,5 mg/kg/dia. Para ciclosporina, recomenda-se iniciar e manter a dose com 600 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa, em pulsoterapia mensal por três a seis meses (5).

### 3.5.3 Estratégia e metas terapêuticas

A primeira linha de tratamento deve contemplar MMCDs convencionais, que devem ser iniciados assim que o diagnóstico for estabelecido. O metotrexato deve ser a primeira escolha terapêutica (10). Quando houver contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxiclороquina) podem passar a ser a primeira opção (5).

Quando houver falha do metotrexato, ou seja, persistência da atividade de doença moderada ou alta após três meses de tratamento otimizado, leflunomida ou sulfassalazina em monoterapia são alternativas terapêuticas. Além disso, combinações de metotrexato com outro MMCDs (leflunomida) ou com outros dois MMCDs (hidroxiclороquina e sulfassalazina) também são opções terapêuticas em caso de falha ao metotrexato. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo (5,10).

A eficácia do metotrexato em monoterapia é similar ao MMCDb em monoterapia, exceto pelo tocilizumabe, o qual se mostrou mais eficaz que o metotrexato em monoterapia. Por outro lado, o tofacitinibe em monoterapia tem mostrado melhores benefícios quando comparado ao uso apenas do metotrexato. Contudo, não há dados de segurança do tratamento a longo prazo. Além disso, o menor custo do tratamento é levado em consideração para a escolha dos MMCDs convencionais como primeira linha de tratamento (10).

Se houver persistência da atividade de doença moderada ou alta após tentativa de dois esquemas terapêuticos da primeira linha de tratamento por pelo menos seis meses, é recomendada a troca para uma segunda linha de

tratamento. Neste caso, um MMCDb ou um MMCDs alvo-específico (tofacitinibe) pode ser usado, em associação ao metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida. A monoterapia com os MMCDb ou MMCDs alvo-específico é recomendada apenas quando houver contraindicação absoluta ao MMCDs convencionais (5,10).

Os diferentes MMCDb em combinação ao metotrexato apresentam eficácia similar, portanto, a escolha terapêutica deve ser feita considerando as peculiaridades de cada droga com relação à segurança e ao custo (10).

Em casos em que a remissão sustentada ou baixa atividade da doença não for alcançada em seis meses de tratamento com MMCDb (exceto o certolizumabe pegol, para o qual o controle da doença deve ser alcançado em três meses) ou MMCDs alvo-específico, recomenda-se a substituição por outro MMCD biológico ou, caso ainda não utilizado como segunda linha, por MMCDs alvo-específico. Essa troca deve ser feita em casos de falha secundária ou toxicidade ao medicamento usado anteriormente (5,10). Quando houver mudança de tratamento da segunda para a terceira linha, a escolha entre os medicamentos biológicos anti-TNF, não anti-TNF ou MMCDs alvo-específico deve ser realizada considerando eficácia, segurança e custo (10). O algoritmo de tratamento proposto pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas está esquematizado no Anexo 1 (5).

#### 3.5.4 Tempo de tratamento

Não há dados que apoiem a definição de qualquer limite para a duração do tratamento e inexistem evidências sobre a melhor estratégia de interrupção do uso de medicamentos para AR. No entanto, alguns estudos têm avaliado a redução das doses e suspensão do MMCDb em pacientes com remissão sustentada, com taxa de sucesso de 25 a 65% (44). Embora a reativação da doença possa ocorrer em alguns casos, o controle da doença geralmente é restabelecido com o retorno ao esquema terapêutico na dose anterior. Em casos de remissão completa e sustentada por mais de seis meses, a retirada gradual e cuidadosa do tratamento pode ser realizada na seguinte sequência: AINEs, seguidos pelo glicocorticoide e MMCDb ou MMCDs alvo-específico, mantendo o uso de MMCDs convencional. Após a retirada do MMCDb, se a remissão clínica

for mantida, pode-se realizar a redução da dose do MMCDs convencional. Excepcionalmente, a retirada do MMCDs convencional pode ser viável nos casos em que a remissão clínica continua a ser mantida. Caso haja piora de atividade da doença com a interrupção do tratamento, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior seguindo as recomendações em relação à dose (5,10).

### 3.5.5 Medicamentos para artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde

No Brasil, o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Sistema Único de Saúde (SUS), regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1554 de 30 de julho de 2013, alterada pela Portaria GM/MS nº 1996 de 11 de setembro de 2013, é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS. Seu objetivo é garantir a integralidade do tratamento medicamentoso em nível ambulatorial, principalmente para o tratamento de doenças crônicas (45).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) elaborado em 2013 pelo Ministério da Saúde e atualizado em 2017, estabelece o tratamento da artrite reumatoide. Entre os medicamentos disponibilizados pelo SUS, destacam-se: adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe, abatacepte, rituximabe, tocilizumabe e, mais recentemente, tofacitinibe (5).

### 3.5.6 Biossimilares

Biossimilares são definidos como produtos biológicos altamente similares, mas não idênticos, aos produtos biológicos de referência (38). Essa similaridade é avaliada quanto à segurança, pureza e potência para obter aprovação regulatória. Isto pode ser atingido através de estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, seguidos por ensaios clínicos, em que o biológico de referência e o biossimilar são diretamente comparados para confirmar a segurança e eficácia (46,47). Contudo, a demonstração de biossimilaridade não deve ser interpretada como evidência para intercambialidade, como acontece com os medicamentos genéricos (10).

Alguns biossimilares têm sido aprovados por agências regulatórias (ex.: Agência Europeia de Medicina e FDA) para uso na AR, tais como os do INF, ETN, ADA e RTX (48). No Brasil, os biossimilares do INF e do ETN tiveram registros aprovados em 2015 e 2016, respectivamente (49).

Assim como em outros países emergentes, o mercado de biossimilares no Brasil apresenta-se como um cenário promissor sob o ponto de vista econômico para fabricantes e/ou comerciantes, indústrias de medicamentos genéricos e similares, pacientes e pagadores, incluindo o Governo Federal (50). Contudo, a SBR defende a necessidade de uma demonstração objetiva da intercambialidade entre qualquer biossimilar e seu biológico correspondente, utilizando estudos especificamente desenhados para este fim. Até que tais estudos estejam disponíveis e as condições de intercambialidade sejam reguladas no Brasil, os MMCDb de referências não devem ser automaticamente substituídos pelo biossimilar sem o consentimento do prescritor e do paciente (10).

### 3.6 MONITORIZAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE COM ARTRITE REUMATOIDE

Para pacientes com doença ativa, especialmente na fase inicial da doença (primeiros 12 meses), recomenda-se o acompanhamento intensivo com visitas mensais e, quando necessário, com o ajuste do tratamento. A inefetividade e segurança da intervenção terapêutica devem ser avaliadas em cada visita, considerando as comorbidades do paciente. Com isso, objetiva-se alcançar a menor atividade da doença, preferencialmente a remissão, bem como melhorar a função e a qualidade de vida. Visitas podem ser realizadas a cada 3 meses para pacientes com doença estabelecida, particularmente aqueles com doença controlada (10,25). Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, o tratamento deve ser reiniciado (5). Contudo, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser mantida, ou seja, os intervalos dos exames

laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados (5).

Uma avaliação sistemática de atividade de doença deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes com AR. Para isso, foram desenvolvidos e validados índices compostos da atividade da doença (ICAD). Os principais índices são baseados na contagem de 28 articulações (DAS-28, *Disease Activity Score 28*), o índice simplificado da atividade da doença (SDAI, *Simplified Disease Activity Index*) e o índice clínico de atividade da doença (CDAI – *Clinical Disease Activity Index*). Esses índices utilizam uma contagem articular mais simplificada, determinando um valor numérico para estimar a atividade da doença (Quadro 4). Existe boa correlação entre esses ICAD, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (5,25).

QUADRO 4 - ÍNDICES CLÍNICOS PARA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATOIDE

Índice	Estado da Atividade da doença	Pontos e corte
<b>DAS 28</b>	Remissão	Inferior ou igual a 2,6
	Baixa	Superior a 2,6 e até 3,2
	Moderada	Superior a 3,2 e até 5,1
	Alta	Superior a 5,1
<b>SDAI</b>	Remissão	Até 5
	Baixa	Superior a 5 e até 20
	Moderada	Superior a 20 e até 40
	Alta	Superior a 40
<b>CDAI</b>	Remissão	Até 2,8
	Baixa	Superior a 2,8 e até 10
	Moderada	Superior a 10 e até 22
	Alta	Superior a 22

FONTE: BRASIL (2017) (5)

NOTA: DAS 28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença.

A qualidade de vida e incapacidade do paciente com AR também devem ser monitorados, sendo a qualidade de vida definida como a avaliação do próprio sujeito sobre o impacto que a doença tem em sua vida (dimensões física, funcional, emocional, social e espiritual). Essas avaliações podem ser realizadas com apoio de instrumentos estruturados, tais como *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), para avaliação da capacidade funcional e Escala Visual Analógica (EVA) para avaliação da dor e do estado geral (51).

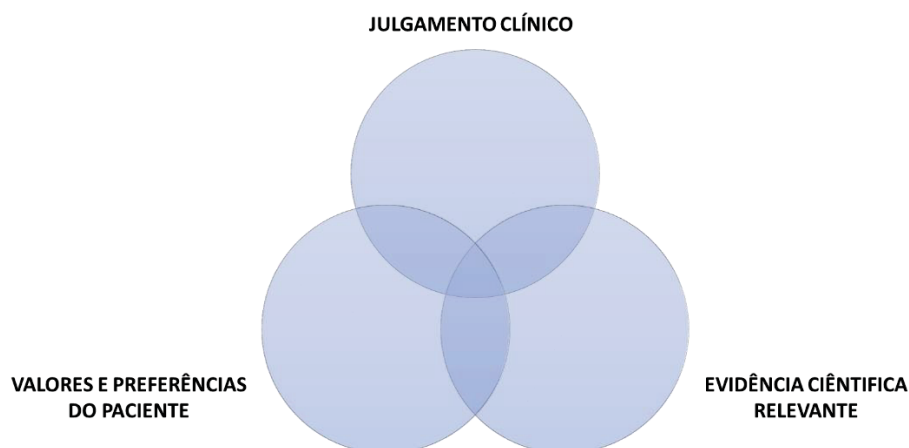
Atualmente, as doenças cardiovasculares são as principais complicações da AR que resultam em morte. Por esse motivo, a identificação e

o controle dos fatores de risco cardiovascular devem fazer parte da rotina assistencial dos pacientes com AR, incluindo o controle rigoroso do processo inflamatório sistêmico (5).

### 3.7 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Durante muito tempo a medicina se baseou nas experiências pessoais, na autoridade dos indivíduos com maiores títulos acadêmicos e nas teorias fisiopatológicas (52). A partir da segunda metade do século XX o meio médico concentrou mais atenção nos dados gerados em pesquisas clínicas. Com a prática de incorporação intencional da melhor evidência disponível na tomada de decisão clínica, originou-se o termo “medicina baseada em evidências” (MBE) (53). A aplicação equilibrada da evidência (isto é, a tomada de decisão clínica) é o ponto central da prática da MBE, que tem como princípio a integração da experiência clínica do profissional de saúde e os valores dos pacientes e da sociedade com a melhor evidência científica disponível (FIGURA 4) (54).

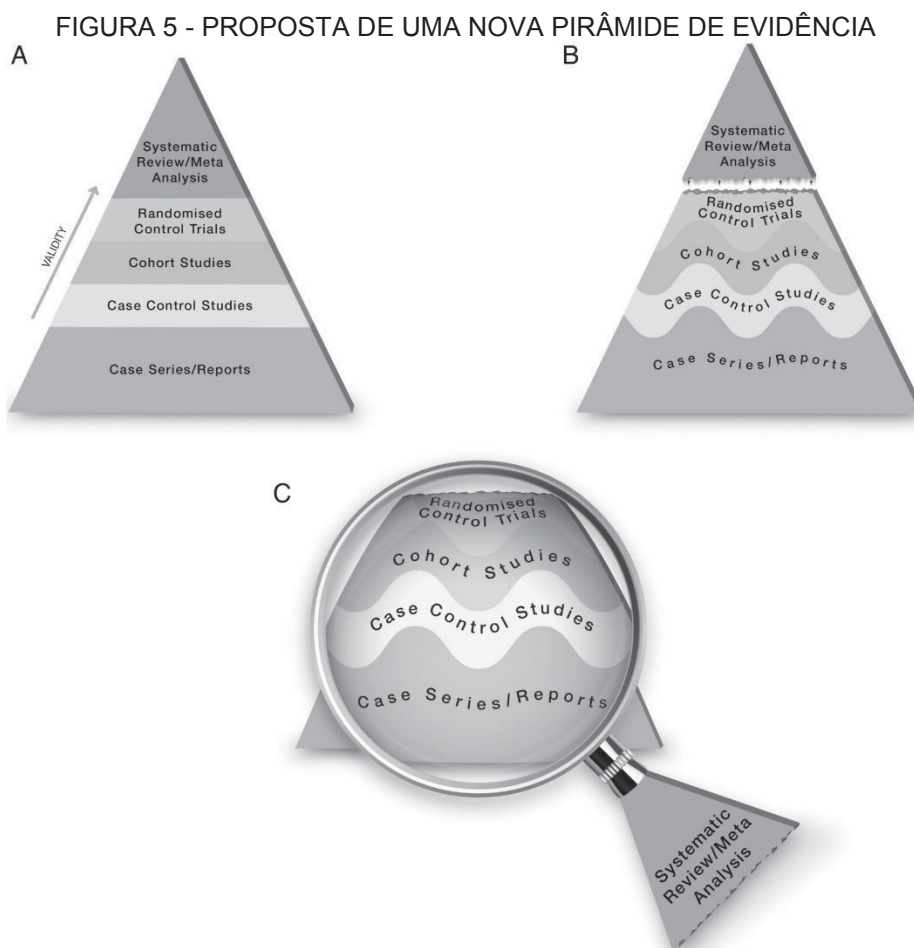
FIGURA 4 - MODELO DE MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS



FONTE: Traduzido e adaptado de BHANDARI; GIANNOUDIS (2006) (54)

Nos dias de hoje, a MBE é uma medida padrão não apenas em hospitais e consultórios, mas também nos tribunais e na elaboração de diretrizes clínicas (53). Um dos mais antigos princípios da MBE sugere a existência de uma hierarquia de evidência, sendo esta representada por uma pirâmide (FIGURA 5-A). No topo da pirâmide estão os estudos com maior nível de evidência, sendo ocupado pelas revisões sistemáticas e meta-análises, enquanto a base da

pirâmide representa o estudo com nível de evidência mais fraco (relatos e séries de casos). Contudo, esse modelo de hierarquia de evidência tem sido contestado na última década, uma vez que a avaliação apenas do desenho do estudo não é suficiente para avaliar a qualidade da evidência apresentada (55). Murad e colaboradores propõem um novo modelo de pirâmide de evidências (FIGURA 5-C), em que as linhas que separam os estudos se transformam em ondas (reflete que a evidência do estudo pode variar conforme outros domínios de avaliação da qualidade da evidência) e as revisões sistemáticas com ou sem meta-análises são as lentes pelas quais as evidências dos estudos primários são sintetizadas e aplicadas na prática (55).



FONTE: Traduzido de MURAD et al. (2016) (55)

LEGENDA: (A) Pirâmide Tradicional

(B) Revisão da pirâmide: as linhas que separam os estudos se transformam em ondas; revisão sistemática é “cortada” da pirâmide.

(C) Pirâmide revisada: revisões sistemáticas são as lentes através da qual as evidências são vistas (aplicadas).

Entre os estudos primários, os ECR são os que apresentam o maior nível de confiança por se tratarem de estudos com menor risco de viés (principalmente os ensaios randomizados e duplo cegos) (56). No entanto, esses estudos são limitados em termos de generalização, e, portanto, de aplicabilidade direta à prática clínica. Com isso, estudos observacionais podem contribuir para compreensão da efetividade das intervenções na vida real (57).

Dentre os desenhos de estudos observacionais, estão os estudos de coorte que apresenta um nível de evidência maior que os outros observacionais, como série e relato de casos, caso-controle e estudos transversais (58).

Para realização do estudo de coorte, um grupo de pessoas com características similares é dividido em grupos de expostos e não expostos a um fator de interesse. Ambos grupos são prospectivamente acompanhados por um período de tempo para observação do surgimento de um determinado desfecho. Esse tipo de estudo pode ainda ser realizado retrospectivamente, quando é feita a avaliação do desfechos relacionados à uma exposição que ocorreu no passado. Geralmente, os estudos de coorte retrospectivo utilizam dados de registros populacionais de algum país ou região e por isso são mais rápidos que os estudos de coorte prospectivos (59).

### 3.7.1 Revisão Sistemática

Profissionais de saúde, consumidores, pesquisadores e aqueles que tomam decisões em saúde são inundados com quantidades inimagináveis de informações, incluindo evidências geradas por pesquisas na área da saúde. É improvável que todos tenham tempo, habilidades e recursos para encontrar, avaliar e interpretar essas evidências e incorporá-las às decisões em saúde. Neste contexto, uma forma de sintetizar essas informações tem sido através da elaboração de revisões sistemáticas (60).

Revisão sistemática é um tipo de estudo secundário em que, a partir de uma questão claramente formulada, é realizada uma revisão na literatura, de forma imparcial e reproduzível, para identificar, analisar criticamente e sintetizar o conjunto de evidências disponíveis (59).

O ponto de partida para o desenvolvimento de uma revisão sistemática é a formulação de uma pergunta (60). Com a finalidade de orientar essa questão se convencionou estruturá-la segundo os componentes do acrônimo PICOS, em que cada letra representa um componente da questão (P: população de interesse; I: intervenção de interesse; C: comparador; O: *outcome*, em português “desfecho”; S: *study design*, em português “desenho do estudo”) (59). Após definição da questão clínica e estruturados critérios de inclusão e exclusão, inicia-se a busca por potenciais estudos elegíveis. Para isso, é necessário seguir um protocolo detalhado para garantir a qualidade dos resultados encontrados. A publicação PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sugere um fluxo com as fases para padronizar a condução de uma revisão sistemática. Além disso, realizar a avaliação do risco de viés e da qualidade dos estudos é uma etapa fundamental da revisão sistemática (61,62).

Em geral, revisões sistemáticas de intervenções priorizam os ensaios clínicos randomizados, enquanto revisões relacionadas a fatores de risco e prognóstico incluem mais frequentemente estudos observacionais comparativos, como estudos de coorte (59). Neste tipo de estudo, primeiramente, identifica-se a população, e os participantes são classificados em expostos e não expostos a um determinado fator de interesse. Em seguida, os indivíduos dos dois grupos são acompanhados para verificar a incidência do desfecho a ser avaliado. Há duas formas de realizar um estudo de coorte: selecionam-se os pacientes e o estudo é conduzido no decorrer do tempo, ou pode-se “voltar ao passado” para selecionar os pacientes. De acordo com esse delineamento, os estudos são classificados em coorte prospectiva ou retrospectiva, respectivamente (63,64). Dentre as vantagens desse desenho de estudo estão identificar relação temporal entre exposição e surgimento do desfecho, cálculo direto da taxa de incidência e redução do viés de seleção. Por outro lado, são estudos caros que requerem grupos grandes e tempo prolongado, o que pode resultar em altas taxas de abandono, comprometendo a validade dos resultados (59,65).

### 3.7.2 Meta-análise em pares

Ao realizar uma revisão sistemática, os dados de estudos individuais podem ser agrupados quantitativamente por meio de métodos estatísticos estabelecidos, configurando a meta-análise. A meta-análise aumenta o poder estatístico da revisão sistemática, bem como a precisão da estimativa do efeito da intervenção, uma vez que agrupa amostras populacionais. Assim, sumarizam-se as medidas de associação de dois ou mais estudos independentes, gerando uma única medida de associação (56,59,66).

A meta-análise é um processo de dois estágios. O primeiro envolve o cálculo de uma medida do efeito da intervenção com seus intervalos de confiança (IC) de 95% para cada estudo individual. As variáveis preditivas que são geralmente usadas para medir o efeito da intervenção incluem principalmente *odds ratio* (OR), risco relativo (RR) e diferença de risco (DR), já que habitualmente os desfechos comparados são dicotômicos (66,67).

No segundo estágio da meta-análise, o efeito global da intervenção é calculado como uma média ponderada das medidas de efeito de cada estudo. Maiores pesos são atribuídos aos estudos com menor grau de incerteza. Os pesos são geralmente o inverso da variância (o quadrado do erro padrão estimado no estudo) do efeito da intervenção, que se relaciona ao tamanho da amostra do estudo. O gráfico típico para exibir os resultados de uma meta-análise é chamado de gráfico de floresta (66,67).

O gráfico de floresta, além de expor informações dos estudos individuais e a estimativa global dos resultados, também permite a avaliação visual da variação entre os resultados dos estudos incluídos. A heterogeneidade, que se traduz na variabilidade que não se deve ao acaso, pode ser medida através da avaliação da inconsistência ( $I^2$ ). Geralmente o resultado é expresso em porcentagem, sendo que inconsistências de até 25% são consideradas baixas, 50% intermediárias e maiores que 75% altas (66,68). Quanto maior a heterogeneidade, maior a incerteza sobre a validade em se agrupar os resultados. Na presença de heterogeneidade, recomenda-se investigar suas causas por meio de análise de sensibilidade (69). Esta pode ser realizada através da exclusão hipotética do estudo que apresenta medida de associação que diverge muito dos demais (denominados *outliers*). Quando as análises de

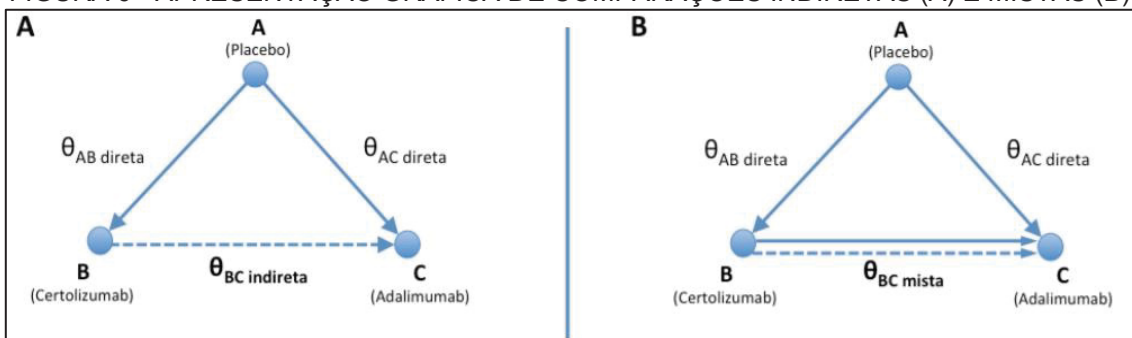
sensibilidade demonstram que os resultados da meta-análise não são modificados, esses resultados podem ser considerados mais confiáveis (59).

### 3.7.3 Meta-análise em rede

A meta-análise em rede (do inglês *network meta-analysis*), é um caso particular da meta-análise que tem sido desenvolvido nos últimos anos. A meta-análise tradicional, apesar de ser possível aplicar nas mais diversas áreas, está limitada à comparação em pares de intervenções. A meta-análise em rede, por outro lado, permite a comparação direta e indireta de duas ou mais intervenções. Por exemplo, supondo que se pretende comparar três tipos de medicamentos, A, B e C, e que existem estudos publicados que comparam A e C e estudos que comparam C e B. A meta-análise tradicional permite obter uma estimativa global por comparação direta dos medicamentos A e C e dos medicamentos B e C, mas não dos medicamentos A e B. Já a meta-análise em rede, através de comparação indireta (CI), permite a comparação de A e B, além das demais comparações diretas (70). Com isso, em casos em que a comparação entre duas intervenções é relevante e não existe evidência direta, a realização de meta-análise em rede consiste em uma abordagem interessante (71).

Existem vários métodos estatísticos para a realização das comparações indiretas, dentre eles estão o método de Bucher, método Lumley e o Método de comparação mista de tratamento (MTC, *mixed treatment comparison*) (FIGURA 6) (62). O método de Bucher é útil para desenvolver comparações simples entre três tratamentos. Este modelo supõe que a eficácia relativa do tratamento é a mesma em todos os estudos incluídos na comparação indireta (70).

FIGURA 6 - APRESENTAÇÃO GRÁFICA DE COMPARAÇÕES INDIRETAS (A) E MISTAS (B)



FONTE: SANTOS; FERREIRA; MARQUES (2015) (62)

LEGENDA:  $\theta$ : medida de efeito

Lumley desenvolveu uma técnica de comparação indireta conhecida como *network meta-analysis*. Esse método possibilita a comparação entre dois tratamentos em situações em que uma comparação direta entre dois tratamentos de interesse pode ser obtida através de mais de um comparador em comum. Contudo, esse modelo é restrito a situações em que os estudos selecionados para a meta-análise apresentem apenas dois braços (72,73).

O método MTC, descrito por Lu e Ades, possibilita comparações diretas e indiretas utilizando uma estrutura bayesiana (71). Devido à sua semelhança com o modelo proposto por Lumley, a MTC também tem sido chamado de *network meta-analysis (NMA)*. Esse método permite a comparação de mais de um tratamento simultaneamente. Todas as comparações (diretas e indiretas) são consideradas para se chegar a uma estimativa única e integrada do efeito dos tratamentos incluídos. Ainda, é possível realizar um ranqueamento de todas as intervenções comparáveis, a fim de selecionar o melhor tratamento. (73,74)

Adicionalmente, como nas meta-análises em pares, a consistência e a inconsistência das comparações efetuadas dentro da MTC devem ser avaliadas. A inconsistência pode ser analisada por métodos como *node-splitting*, que permite verificar a consistência entre as comparações para cada nó definido na rede. Se não houver inconsistência relevante na evidência, um modelo de consistência pode ser usado para tirar conclusões sobre o efeito relativo dos tratamentos incluídos. A presença de inconsistência pode estar relacionada a várias causas, tais como a presença de vieses nas comparações diretas, heterogeneidade clinicamente relevante entre os estudos comparados diretamente ou ainda pode ser devido ao acaso (73,74).

Os resultados da evidência indireta combinada com a evidência direta podem fortalecer a avaliação entre os tratamentos avaliados diretamente. Mesmo quando os resultados da evidência direta são conclusivos, combiná-los com os resultados de estimativas indiretas em uma MTC pode gerar uma estimativa mais refinada e precisa das intervenções comparadas (75).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Esse projeto faz parte de uma pesquisa científica intitulada “Avaliação dos critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide” que obteve financiamento por meio do Edital - CHAMADA UNIVERSAL MCTI/CNPq N° 14/2014. Este estudo abrangente tem como objetivo avaliar os critérios de interrupções do tratamento da artrite reumatoide com nove medicamentos biológicos (Abatacepte, Adalimumabe, Anakinra, Certolizumabe, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e Tocilizumabe) (PROSPERO 4201633706). Por sua vez, o trabalho aqui apresentado se refere à uma subanálise dos inibidores do fator de necrose tumoral.

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foi conduzida uma revisão sistemática com meta-análise seguindo as recomendações da Colaboração Cochrane e PRISMA *Statement* (61,74). Os estudos foram incluídos quando atendiam aos critérios de elegibilidade estabelecidos através do acrônimo PICOS (FIGURA 7) (11).

FIGURA 7 - ACRÔNIMO PICOS PARA IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

<b>P</b>	• População: Pacientes com <b>artrite reumatoide</b>
<b>I</b>	• Intervenção/exposição: tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral ( <b>anti-TNF</b> )
<b>C</b>	• Comparador: exposição a <b>outra estratégia</b> terapêutica, <b>outro anti-TNF</b> ou <b>sem comparador</b>
<b>O</b>	• <i>Outcome</i> : <b>descontinuação</b> do tratamento com anti-TNF e <b>motivos pela interrupção</b>
<b>S</b>	• <i>Study design</i> : <b>Coorte</b>

FONTE: Adaptado de HIGGINS; GREEN (2011) (60)

As publicações encontradas que não atendiam aos critérios de elegibilidade ou que apresentavam pelo menos um dos critérios citados abaixo foram excluídas:

- a. Publicações em caracteres não romanos.
- b. Estudos em que os grupos exposição e comparador têm o mesmo anti-TNF, alterando apenas as doses, via de administração ou MMCDs associado ao biológico;
- c. Troca da terapia ou dose do medicamento no decorrer do estudo;
- d. Doses ou vias de administração não usuais.

## 4.2 BUSCA NAS BASES DE DADOS

O processo de busca foi o mais abrangente possível, e as fontes utilizadas foram escolhidas em função à sua relevância para a literatura médica e farmacêutica, e também a fim de contemplar o maior número de publicações no assunto, incluindo, portanto:

- Bases de dados eletrônicas: Medline (PubMed), The Cochrane Library, Scopus, *International Pharmaceutical Abstracts* (IPA), Scielo (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura científica e técnica da América Latina e Caribe/BVS Biblioteca Virtual em Saúde), e CRD – NHS, HTA (*Centre for Reviews and Dissemination da Universidade de New York - nas bases do National Institute for Health research e Health Technology Assessment*).
- Busca manual em periódicos: durante a revisão sistemática foi feita a revisão das referências dos estudos incluídos, a fim de verificar se havia algum estudo que poderia ser incluído na revisão.

Como citado anteriormente, este trabalho está inserido em um estudo mais abrangente e, devido a isso, a estratégia de busca englobou tanto os medicamentos anti-TNF quanto os não anti-TNF.

Para desenvolvimento da estratégia, foram utilizados três grupos de descritores, sendo o primeiro relacionado com a doença em questão (“Rheumatoid Arthritis”), o segundo com o tipo de medicamento em estudo e os seus nomes “Biological Therapy”, “Immunologic Factors”, “Abatacept”, “Adalimumab”, “Anakinra”, “Certolizumab”, “Etanercept”, “Golimumab”, “Infliximab”, “Rituximab” e “Tocilizumab”), e termos envolvidos direta ou

indiretamente com a interrupção do tratamento (“Withholding Treatment”, “Treatment Failure”, “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” e “Safety Management”).

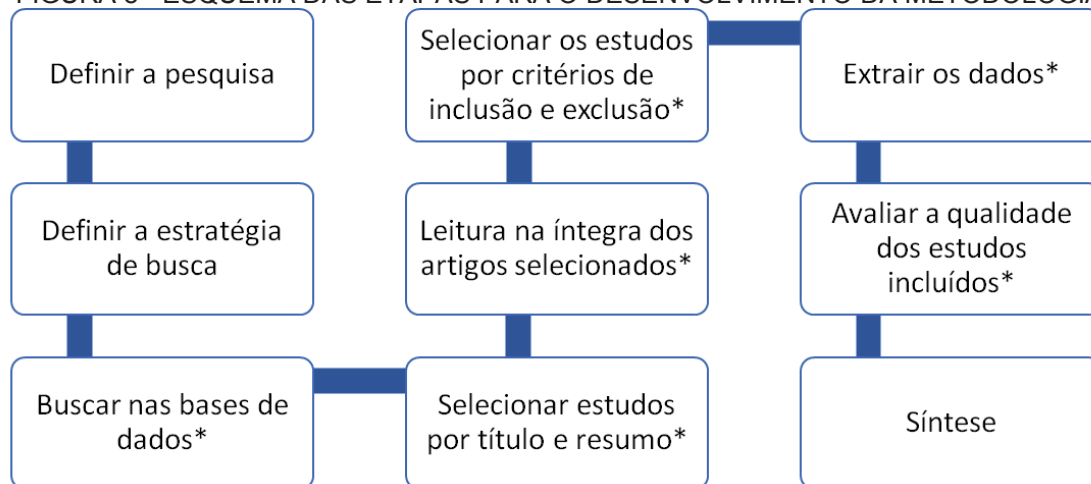
Os grupos de descritores foram combinados através do operador booleano *AND*, enquanto que para cada um dos termos pertencentes ao mesmo grupo foi utilizado entre eles o operador booleano *OR*. A estratégia de busca completa para cada base de dado está disponível no APÊNDICE 1.

#### 4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a busca nas bases de dados mencionadas, as publicações foram organizadas com auxílio do software EndNote X7® e os estudos duplicados foram excluídos. A análise de títulos e resumos de todos os estudos encontrados foi realizada, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, para verificar os estudos possivelmente relevantes. Finalizada essa etapa, as publicações não excluídas foram lidas na íntegra. Aquelas que não se enquadraram ao objetivo proposto por este trabalho foram excluídas. As demais foram selecionadas para extração dos dados. As etapas da metodologia adotada estão esquematizadas na Figura 8.

Tanto a etapa de triagem quanto a de leitura na íntegra foram realizadas por dois revisores de forma independente. Dessa forma, foi possível reduzir a possibilidade de exclusão de artigos importantes e o risco de viés, ou seja, uma diminuição do desvio da verdade que poderia afetar os resultados. Uma reunião de consenso foi realizada pelos avaliadores a fim de observar discordâncias na seleção, e no caso da persistência de desacordos, foi necessária a consulta de um terceiro revisor.

FIGURA 8 - ESQUEMA DAS ETAPAS PARA O DESENVOLVIMENTO DA METODOLOGIA



FONTE: O autor (2019)

NOTA: \* Etapas realizadas por dois revisores independente e um terceiro revisor, em casos de discordâncias.

#### 4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Com auxílio de planilhas no Microsoft Office Excel® foram extraídos dados dos estudos selecionados, novamente em duplicata de maneira independente. Em caso de discordâncias entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado.

Para cada estudo foram extraídas as seguintes informações: Desenho do estudo, local onde foi desenvolvido, número de pacientes, sexo, idade, duração da doença, tipo e duração do tratamento atual para AR, atividade da doença no início do estudo, motivos para interrupção do tratamento, número de descontinuações por qualquer motivo, por inefetividade e por evento adverso.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Todos os estudos selecionados foram avaliados pela Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa (NOS) adaptada para estudos de coorte, cujo intervalo de pontuação é de 0 a 9 (76). Avaliando o instrumento na íntegra (ANEXO 2), verifica-se que é atribuída pontuação para: comparabilidade das coortes, representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, como a exposição e o desfecho foram avaliados, adequação e tempo

de seguimento adequado. Esta ferramenta tem sido amplamente utilizada para avaliação de estudos de coorte e caso controle, e os resultados tem sido convencionalmente interpretados da seguinte forma: estudos com 1 a 3 pontos nessa escala foram considerados de baixa qualidade, com 4 a 6 de média qualidade e 7 a 9 pontos de boa qualidade (77).

Dois pesquisadores conduziram as avaliações de qualidade dos estudos de forma independente conforme padronização prévia da NOS (ANEXO 3). Em caso de discordância, um terceiro revisor foi consultado.

#### 4.6 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E META-ANÁLISES

Os resultados dos estudos incluídos foram sumarizados e apresentados em tabelas e gráficos. A análise foi feita com auxílio dos softwares Microsoft Excel®, CMA® (*Comprehensive Meta-Analysis*) versão 2.0 e Addis, versão 1.16.8®. Estudos que não apresentaram resultados de descontinuação para cada medicamento individualmente não puderam ser avaliados por métodos estatísticos, sendo realizada apenas a avaliação da qualidade metodológica do estudo e dos motivos de descontinuação dos anti-TNF.

Para o tratamento estatístico, os estudos foram divididos pela presença ou não de grupos comparadores. Os estudos que não apresentavam grupo comparador tiveram os dados analisados através do software CMA®, que possibilitou a avaliação das medidas das taxas de ocorrência de descontinuação total, por inefetividade e por eventos adversos dos anti-TNF. Foi considerado um IC de 95% e heterogeneidade avaliada pelo valor  $I^2$ . A partir dessa análise, é possível identificar qual MMCDb está relacionado com maiores taxas de descontinuação do tratamento.

Por outro lado, para as publicações que trouxeram dados de grupo comparador foram realizadas comparações diretas e indiretas. Para esta análise foram considerados os desfechos descontinuação total, por inefetividade e por evento adverso. Na presença de comparações diretas e indiretas, estas foram intercaladas gerando um resultado misto. Para a execução destas análises, foi empregado o software Addis, versão 1.16.8®, o qual avaliou as estratégias terapêuticas por meio de um modelo de efeitos randômicos bayesiano.

Para obtenção de medidas de efeito total foi utilizado um modelo de efeito randômico pelo método MCMC (Markov Chain Monte Carlo), que permite a reprodução do modelo várias vezes até a convergência. A evidência combinada é geralmente representada em tabelas de consistência e os resultados são apresentados em OR com 95% de intervalo de credibilidade (ICr), ou seja, há uma probabilidade de 95% de que o valor de OR esteja dentro do intervalo encontrado (73). Para os desfechos avaliados, com base nas informações de consistência, as terapias foram ranqueadas de acordo com a probabilidade de serem as que mais resultam em interrupção (primeira posição do rank) ou a que menos resulta em descontinuações (última posição do rank). A inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas foi avaliada por meio do modelo de *node-splitting*, o qual avalia o nível de consistência existente entre os resultados.

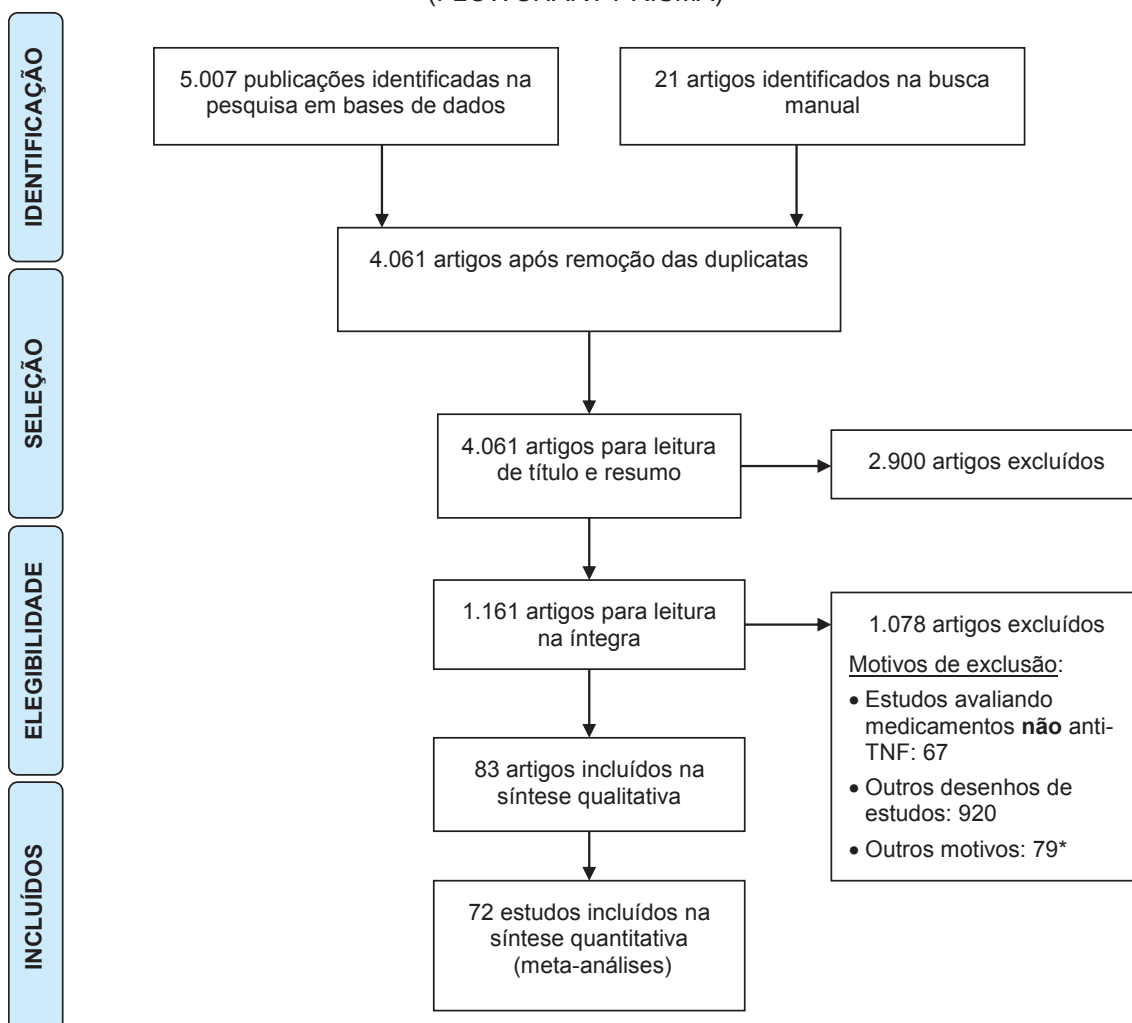
## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Considerando que as estratégias de busca realizadas foram abrangentes (para nove MMCDb e sem restrições do desenho de estudo), as pesquisas nas bases de dados resultaram em um total de 5.007 estudos (PubMed 2.645, Cochrane Library 531, Scopus 1.445, IPA 126, Scielo 63, LILACS 51 e CRD – NHS, HTA 146). Além disso, 21 estudos foram incluídos por busca manual. Desse total foram identificadas 967 duplicatas, as quais foram excluídas, resultando em 4.061 publicações para a próxima etapa. Após leitura de títulos e resumos foram excluídos 2.900 estudos. Foram elegíveis 1.161 artigos para leitura na íntegra, sendo que, para o presente trabalho, foram avaliados 162 estudos de coortes. Após essa etapa, foram elegíveis 83 estudos de coorte que apresentaram dados de interrupção do tratamento com anti-TNF (APÊNDICES 2 e 3). Destes, 72 puderam ser incluídos nas meta-análises (FIGURA 9), pois trouxeram o desfecho descontinuação total ou os motivos para interrupção do anti-TNF para todos os braços dos estudos.

O maior número de publicações não eleitas para a síntese quantitativa (78–86) apresentou resultados de descontinuação para a população total, ao invés de incluírem os valores dos desfechos para cada grupo comparador. O estudo de Strehblow e col. (2010) (87) não pôde ser incluído pois selecionou pacientes que previamente haviam descontinuado o anti-TNF, e com isso o valor da amostra populacional e o número de interrupções do tratamento eram equivalentes. Já o estudo Machado-Alba e col. (2014) (88) evidenciou valores do desfecho de descontinuação por evento adverso apenas para alguns braços do estudo, não sendo suficiente para análise estatística.

FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DO PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS (FLOWCHART PRISMA)



FONTE: O autor (2019)

NOTA: Outros motivos de exclusão estão descritos no APÊNDICE 4.

Os estudos foram divididos em dois grupos: os que apresentavam coortes com comparadores (APÊNDICE 2) e os estudos de braço único (APÊNDICE 3). Essa divisão foi realizada tanto para a análise da qualidade das publicações quanto para a síntese quantitativa.

Foram incluídas 35 coortes com grupos comparadores na síntese quantitativa. Dessas, 17 avaliaram a exposição ao ETN, 25 ao ADA, 28 ao INF, quatro ao GLM e duas ao CZP. Quanto às publicações de braço único, 48 foram elegíveis para a revisão sistemática, sendo que oito estudos analisaram a exposição ao ETN, 14 ao ADA, 25 ao INF e um ao CZP. A menor quantidade de coortes incluídas que avaliou o uso de CZP e GLM pode ser justificada pela recente introdução dessas terapias no mercado. Com isso, a experiência clínica disponível ainda é limitada (89).

A análise dos principais motivos reportados como responsáveis pelas descontinuações dos tratamentos com os anti-TNF identificou que as principais causas foram inefetividade e evento adverso, tendo sido reportados em 71 e 81 estudos, respectivamente. O número de motivos de descontinuação excede o número de estudos, uma vez que mais de um motivo foi identificado em um mesmo estudo (TABELA 1).

TABELA 1 - PRINCIPAIS DESFECHOS ENCONTRADOS NOS ESTUDOS ELEGÍVEIS PARA REVISÃO SISTEMÁTICA

DESFECHOS	N DE ESTUDOS
Descontinuação total	77
Motivos de descontinuação	
Inefetividade	71
Evento adverso	81
Remissão	15
Morte	15
Perda de seguimento	15
Abandono do consentimento	7
Não atendimento aos critérios de inclusão	1
Má adesão	5
Gravidez	4
Outras causas	52

FONTE: O autor (2019)

## 5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Todas as coortes incluídas na revisão sistemática foram avaliadas quanto a qualidade metodológica por meio da escala NOS. Os estudos de coorte com comparadores foram avaliados separadamente dos estudos de braço único. A avaliação da qualidade aplicada para cada estudo pode ser consultada nos Apêndices 5 e 6.

Para as publicações com grupos comparadores, os domínios que tiveram menor pontuação foram em relação a seleção da coorte não exposta (65,7%), verificação da exposição (65,7%) e comparabilidade do desenho ou análise das coortes (68,6%). Contudo, o escore total da escala foi de 7,6, indicando que, em média, os estudos foram de boa qualidade (TABELA 2).

TABELA 2 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE COM GRUPOS COMPARADORES PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA

Autor, ano	Escala Newcastle-Ottawa								Escore total
	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			
	1 (☆)	2 (☆)	3 (☆)	4 (☆)	5 (☆☆)	6 (☆)	7 (☆)	8 (☆)	
% da pontuação no domínio	94,3	65,7	65,7	94,3	68,6	100	85,7	94,3	NA
Média de escore total dos estudos	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7,6

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: 1 = Representatividade da coorte exposta; 2 = Seleção da coorte não exposta; 3 = Verificação da exposição; 4 = Ausência do desfecho de interesse no início do estudo; 5 = Comparabilidade do desenho ou análise das coortes; 6 = Avaliação do desfecho; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = Adequação do acompanhamento das coortes; NA: Não se aplica.

A escala NOS não pôde ser aplicada integralmente para os estudos de braço único, visto que os domínios 2 e 5 são referentes a seleção da coorte não exposta e a comparabilidade entre as coortes, respectivamente. Devido a isso, o escore máximo que um estudo conseguiria atingir seriam 6 pontos.

Na avaliação global, os estudos apresentaram pontuação baixa para a maioria dos domínios, principalmente no quesito verificação da exposição (47%) e avaliação dos desfechos (43%) (TABELA 3). Os estudos que não pontuaram esses domínios, no geral, não demonstraram informações da origem da coleta dos dados.

A pontuação média dos estudos foi de 4,02, indicando que as publicações foram de qualidade média. A partir desta avaliação, os resultados apresentados pelos estudos de braço único precisam ser analisados cautelosamente.

TABELA 3 - AVALIAÇÃO GLOBAL DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE COORTE DE BRAÇO ÚNICO PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA

Autor, ano	Escala Newcastle-Ottawa								Escore total
	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			
	1 (☆)	2 (☆)	3 (☆)	4 (☆)	5 (☆☆)	6 (☆)	7 (☆)	8 (☆)	
% da pontuação no domínio	66	NA	47	79	NA	43	96	74	NA
Média de escore total dos estudos	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,02

FONTE: O autor (2019)

LEGENDA: 1 = Representatividade da coorte exposta; 2 = Seleção da coorte não exposta; 3 = Verificação da exposição; 4 = Ausência do desfecho de interesse no início do estudo; 5 = Comparabilidade do desenho ou análise das coortes; 6 = Avaliação do desfecho; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = Adequação do acompanhamento das coortes; NA: Não se aplica.

### 5.3 META-ANÁLISE EM REDE

Para as coortes elegíveis que avaliaram exposição a um anti-TNF comparado a outros tratamentos, optou-se pela realização da meta-análise em rede, em virtude da quantidade de medicamentos envolvidos. Esse tipo de síntese quantitativa possibilita a avaliação indireta e mista dos tratamentos, assim conduzindo a uma estimativa mais refinada e precisa das exposições diretamente comparadas. Os estudos incluídos na análise estão descritos no Apêndice 2.

Tendo por base os estudos que foram encontrados na revisão sistemática, foi possível elaborar uma rede (*network*) das comparações diretas existentes entre os medicamentos anti-TNF e seus comparadores para os seguintes desfechos: descontinuação total, descontinuação por inefetividade e descontinuação por evento adverso.

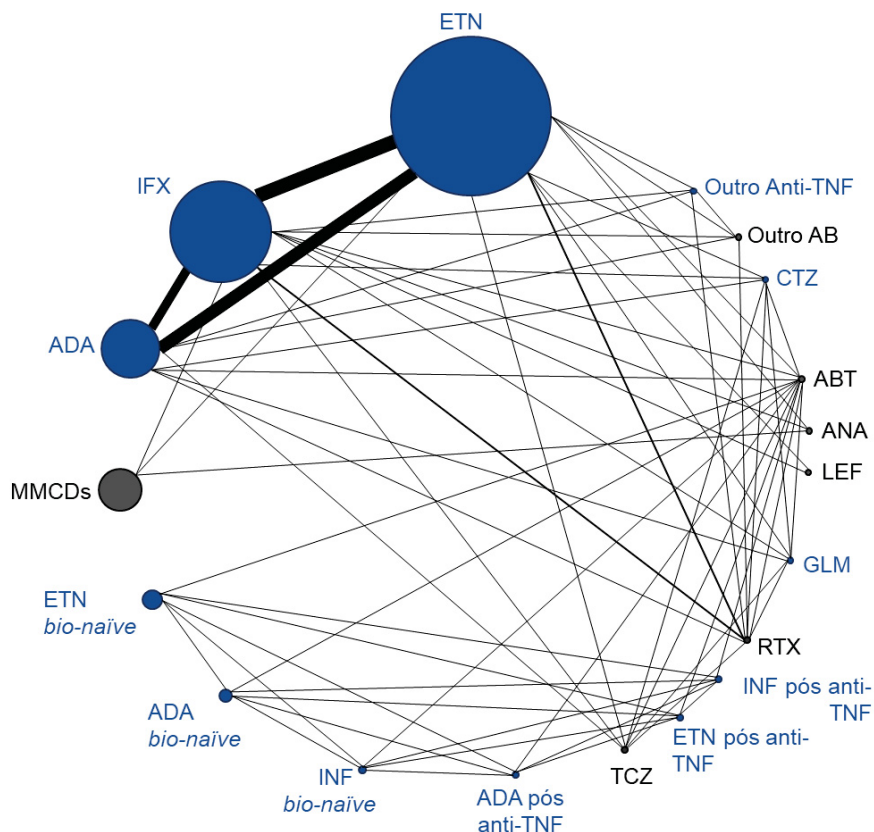
#### 5.3.1 Avaliação da descontinuação total

As redes de evidência demonstram a representação de como cada tratamento é comparado entre si. A FIGURA 10 representa a rede do desfecho descontinuação total. Os esquemas terapêuticos destacados em azul são anti-TNF, enquanto os em cinza representam os comparadores, podendo ser um MMCDb não-anti-TNF ou um MMCDs. Cada terapia é representada por um nó (círculo). As comparações diretas presentes nos estudos são demonstradas por meio das linhas traçadas que unem os nós. A espessura das linhas é diretamente proporcional à quantidade de estudos encontrados que compararam os tratamentos, enquanto que o tamanho dos nós se refere, proporcionalmente, ao tamanho da população exposta àquele tratamento. Além disso, a rede permite traçar as possibilidades de comparações indiretas.

Para avaliação do desfecho descontinuação total, 21 estudos contribuíram com dados sobre 19 tratamentos para a construção da rede de comparações (90–110). Dentre os grupos de tratamentos presentes na rede estão “outro AB” (agente biológico), sendo estes representados pelo TCZ ou

ABT, e “outro anti-TNF”, podendo ser o CZP ou o GLM. Apenas um estudo colaborou com os dados desses grupos e, devido a isso, os resultados de descontinuação não puderam ser avaliados de forma separada para o CZP e GLM. Sendo assim, o agrupamento foi mantido (108).

FIGURA 10 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL



FONTE: O autor (2019)

NOTA: ETN: etanercepte; INF: infliximabe; ADA: adalimumabe; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; MTX: metotrexato; *bio-naïve*: primeiro biológico; anti-TNF: inibidores do fator de necrose tumoral; LEF: leflunomida; TCZ: tocilizumabe; RTX: rituximabe; GLM: golimumabe; ANA: Anakinra; ABT: abatacepte; CTZ: certolizumabe; AB: agente biológico

Avaliando a rede exibida acima, observa-se uma maior quantidade de estudos que avaliou a exposição ao ETN, INF e ADA. Essa verificação tem relação temporal com a aprovação dos anti-TNF, uma vez que o ETN foi o primeiro MMCDb aprovado pela FDA, em 1998, seguido pelo INF em 1999 e ADA em 2002 (111).

### 5.3.1.1 Avaliação da consistência

A partir da análise de consistência foi demonstrado o efeito global para cada comparação entre os tratamentos e os resultados foram expressos em *odds ratio* seguido do intervalo de credibilidade (ICr). A tabela 4 mostra as 171 possíveis comparações medicamento-medicamento para o desfecho descontinuação total. Destas, foram identificadas 51 comparações que apresentaram diferença significativa. Contudo, a maioria dos resultados apresentou intervalo de credibilidade prolongado, provavelmente pela diferença no tamanho amostral entre os estudos.

A leflunomida foi o medicamento com maiores taxas de descontinuação total quando comparado a maioria das terapias presentes na rede. Entretanto, tanto a LEF, quanto os demais MMCDs e os não-anti-TNF foram incluídos na rede apenas como comparadores em comum entre os anti-TNF e, devido a isso, limitar-se-á a discussão dos resultados para as terapias com ADA, ETN, INF, GLM e CZP, que são os objetos deste estudo.

Observa-se que o anti-TNF que apresentou resultados significativos para o desfecho em questão foi o ADA após uso prévio de um anti-TNF quando comparado ao ETN, GLM E INF.

As exposições ao ADA pós anti-TNF, ETN pós anti-TNF, IFX pós anti-TNF, ETN *bio-naïve*, ADA *bio-naïve* e INF *bio-naïve* foram avaliadas por Ogale e col. (2011) (96). Essa coorte avaliou retrospectivamente um banco de dados que inclui informações médicas e farmacêuticas de inscritos em planos de saúde geograficamente diversificados dos Estados Unidos. Foi considerada descontinuação do tratamento quando havia troca do biológico por um diferente dos avaliados no estudo ou quando não havia registro de uma segunda aplicação do biológico no período de 180 dias.

A administração do ADA é realizada via subcutânea, podendo ser feita pelo próprio paciente e em intervalos mais curtos (4 vezes ao mês). Para o INF é feita aplicação intravenosa de uma dose de ataque, seguida por intervalos a cada dois meses (7). Como essa corte avaliou a presença de registro no período de 180 dias, o fato do paciente se responsabilizar pela administração pode colaborar com a falha de registro, além da má adesão a terapia. Essa suposição é sustentada por uma meta-análise que investigou a adesão ao tratamento da

AR, concluindo que a administração supervisionada melhora a adesão quando comparada à autoadministração (112).

A comparação entre ADA e ADA pós anti-TNF também resultou em valores significativos, sugerindo que o ADA resulta em menor descontinuação por qualquer causa. Esse resultado poderia ser justificado pela menor probabilidade de se obter resposta clínica com um segundo anti-TNF quando comparado ao uso do primeiro anti-TNF, demonstrada previamente em estudo secundário (113). Contudo, a estratégia de busca na base de dados e os critérios de exclusão do presente estudo não abrangeram comparação entre anti-TNF primário e secundário. Com isso, essa meta-análise não tem força para tornar esse resultado uma evidência robusta.

Ao avaliar o resultado da comparação entre o INF e o ETN (0,71 [0,50, 0,98]), verificou-se que o INF apresentou maior taxa de descontinuação total, com diferença significativa em relação ao ETN e intervalo de credibilidade mais estreito. Essa constatação se opõe a dados de uma MTC para descontinuação total em ECR de MMCDb previamente publicada, em que o ETN apresentou maior taxa de descontinuação total quando comparado ao INF (0,38 [0,18, 0,89]) (114). Contudo, essa MTC apresentou apenas um comparador em comum entre os MMCDb avaliados (placebo). Com isso, o resultado encontrado se originou a partir de comparações indiretas. Esse padrão de MTC pode sugerir viés de preferência de tratamento do estudo (por exemplo, viés de publicação, falta de dados de resultados), tendo o impedimento de realização de comparações diretas entre tratamentos (115). Em contrapartida, a presente NMA apresentou comparações diretas entre ETN e INF, sendo fortalecidas pelas comparações indiretas.



A partir de combinação de comparações diretas e indiretas, é possível estimar probabilisticamente um ranqueamento entre os tratamentos para o desfecho avaliado (TABELA 5), que exhibe a probabilidade de cada terapia ser a mais relacionada à descontinuação total. Neste caso, outros anti-TNF (CZP e GLM), GLM e ETN apresentaram maiores probabilidades de ocuparem as posições finais do ranking, sugerindo que essas terapias apresentam menores chances de serem descontinuadas por qualquer causa quando comparadas às demais terapias com anti-TNF presentes na rede.

TABELA 5 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL

TRATAMENTO	RANKING																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
LEF	0,88	0,06	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ADA pós anti-TNF	0,08	<b>0,5</b>	<b>0,2</b>	0,1	0,05	0,03	0,02	0,01	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ETN pós anti-TNF	0,01	0,12	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	0,16	0,13	0,08	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0	0	0
ADA <i>bio-naïve</i>	0,01	0,1	0,18	<b>0,2</b>	<b>0,18</b>	0,13	0,1	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0	0	0
INF pós anti-TNF	0,01	0,1	0,17	0,18	<b>0,17</b>	0,15	0,1	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0	0	0	0
ETN <i>bio-naïve</i>	0	0,04	0,09	0,13	<b>0,17</b>	<b>0,2</b>	0,18	0,07	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0	0	0
INF <i>bio-naïve</i>	0	0,02	0,05	0,09	0,13	0,18	<b>0,23</b>	0,1	0,05	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0	0
ABT	0	0	0	0	0,01	0,01	0,05	<b>0,24</b>	<b>0,19</b>	0,11	0,08	0,06	0,06	0,06	0,06	0,04	0,02	0,01	0
ANA	0	0,03	0,03	0,04	0,04	0,05	0,07	0,14	<b>0,15</b>	0,11	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,03	0,01	0	0
INF	0	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,08	<b>0,15</b>	<b>0,25</b>	<b>0,23</b>	0,13	0,04	0,01	0	0	0	0	0
ADA	0	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,06	0,12	<b>0,19</b>	<b>0,24</b>	0,18	0,09	0,03	0	0	0	0
ETN	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,04	0,07	<b>0,15</b>	<b>0,26</b>	0,27	0,13	0,03	0	0	0
TCZ	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,05	0,08	0,11	0,11	0,11	<b>0,11</b>	<b>0,13</b>	0,12	0,07	0,02	0,01	0
GLM	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,02	0,04	0,05	0,06	0,07	0,09	<b>0,13</b>	<b>0,21</b>	<b>0,19</b>	0,08	0,02	0
RTX	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	0,09	<b>0,4</b>	<b>0,17</b>	0,04	0	0
MMCDs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	<b>0,07</b>	<b>0,37</b>	<b>0,35</b>	0,14	0
Outro anti-TNF	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	<b>0,16</b>	<b>0,29</b>	<b>0,37</b>
Outro AB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	0,13	<b>0,27</b>	<b>0,49</b>
CZP	0	0,03	0,03	0,03	0,04	0,05	0,06	0,13	<b>0,14</b>	0,1	0,07	0,06	0,06	0,06	0,07	0,04	0,02	0,01	0

FONTE: O autor (2019)

NOTA: LEF: leflunomida; ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; INF: infliximabe; ABT: abatacepte; ANA: anakinra; CTZ: certolizumabe; TCZ: tocilizumabe; GLM: golimumabe; RTX: rituximabe; MTX: Metotrexato; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; anti-TNF: inibidores do tumor de necrose tumoral; AB: agente biológico

### 5.3.1.2 Avaliação da inconsistência

A fim de se avaliar a robustez da meta-análise em rede do desfecho descontinuação total, foi realizada a análise pela técnica *node-splitting*, a qual mensura o efeito das comparações direta, indireta e mista (TABELA 6).

TABELA 6 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO TOTAL

COMPARAÇÃO	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	EFEITO MISTO	VALOR DE P
ABT, ADA	-0,03 (-1,59, 1,57)	-0,43 (-1,79, 0,96)	-0,30 (-1,58, 1,07)	0,62
ABT, ETN	-0,59 (-2,14, 0,97)	-0,32 (-1,66, 1,10)	-0,47 (-1,74, 0,86)	0,74
ABT, GLM	-0,40 (-2,35, 1,45)	-0,83 (-2,67, 1,14)	-0,68 (-2,25, 0,90)	0,72
ABT, INF	-0,39 (-2,01, 1,24)	-0,06 (-1,36, 1,33)	-0,13 (-1,41, 1,25)	0,67
ABT, RTX	-0,92 (-2,56, 0,77)	-0,99 (-2,59, 0,67)	-0,97 (-2,36, 0,48)	0,94
ABT, TCZ	-0,22 (-2,02, 1,59)	-0,43 (-2,18, 1,33)	-0,36 (-1,80, 1,14)	0,83
ADA, INF	-0,49 (-1,51, 0,56)	-1,00 (-2,28, 0,23)	-0,67 (-1,43, 0,09)	0,53
ADA, RTX	-0,49 (-1,55, 0,56)	-1,01 (-2,26, 0,23)	-0,68 (-1,43, 0,06)	0,53
ADA, TCZ	-0,16 (-1,75, 1,43)	-0,15 (-1,34, 1,02)	-0,07 (-0,95, 0,83)	0,98
GLM, INF	0,13 (-1,52, 1,81)	0,60 (-0,40, 1,63)	0,55 (-0,42, 1,55)	0,57
GLM, RTX	-0,32 (-2,02, 1,36)	-0,29 (-1,61, 1,03)	-0,30 (-1,42, 0,89)	0,97
GLM, TCZ	0,34 (-1,50, 2,17)	0,23 (-1,28, 1,73)	0,31 (-0,94, 1,57)	0,91
RTX, TCZ	0,69 (-1,01, 2,29)	0,50 (-0,84, 1,85)	0,61 (-0,46, 1,67)	0,86

FONTE: O autor (2019).

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

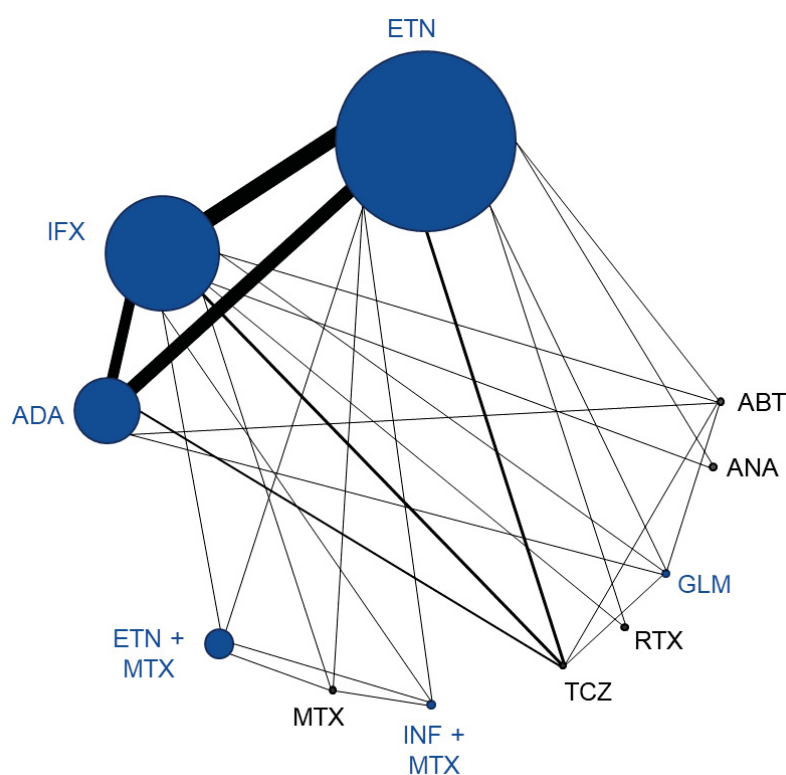
ABT: abatacepte; ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; INF: infliximabe; TCZ: tocilizumabe; GLM: golimumabe; RTX: rituximabe.

A avaliação da inconsistência nas estimativas diretas e indiretas é essencial para apoiar a validade de qualquer meta-análise em rede, assim favorecendo uma adequada interpretação dos resultados obtidos. Quando identificados valores de *p* menores que 0,05 entre as comparações, significa que há inconsistência. Nesse caso, os resultados devem ser avaliados com cautela ou ser completamente ignorados (116). Todavia, a análise de *node-splitting* para o desfecho descontinuação total não identificou inconsistências entre o efeito direto e indireto da meta-análise em rede, assim indicando a robustez dos resultados encontrados.

### 5.3.2 Avaliação da descontinuação por inefetividade

A rede das comparações para o desfecho descontinuação por inefetividade é representada na Figura 11. Para construção da rede foram incluídos 20 estudos com dados de descontinuação por inefetividade de 11 tratamentos distintos (90–92,94,95,97–101,103–105,109,110,117–121). Ao observar a rede formada identifica-se que, assim como para descontinuação total, o maior número de estudos avaliou os tratamentos com ETN, INF e ADA.

FIGURA 11 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE



FONTE: O autor (2019)

NOTA: ETN: etanercepte; INF: infliximabe; ADA: adalimumabe; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; TCZ: tocilizumabe; RTX: rituximabe; GLM: golimumabe; ANA: Anakinra;

#### 5.3.2.1 Avaliação da consistência

O Tabela 7 exibe os valores em OR e IC<sub>r</sub> para cada comparação entre os tratamentos incluídos na rede. Das 55 possíveis comparações, não houve valores significativos para descontinuação por inefetividade entre os anti-TNF.

Através de uma MTC de ECR controlados por placebo, Schmitz e col. (2012) (122), evidenciaram que não há diferença estatística das estimativas de inefetividade entre ADA, ETN, INF, GLM e CZP, sugerindo que os anti-TNF são igualmente eficazes. Essa constatação pode justificar os resultados das comparações entre os anti-TNF no presente estudo, em que não foram identificadas diferenças significativas entre as taxas de descontinuação por inefetividade.

Por outro lado, dados de uma MTC para descontinuação por inefetividade em ECR de MMCDb sugerem que o CZP apresenta maiores taxas de descontinuação por inefetividade quando comparado ao INF e GLM. Contudo, esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que poucos estudos foram incluídos na análise, além do amplo intervalo de confiança (114).



Segundo o ranqueamento das terapias (TABELA 8), ADA e INF foram os anti-TNF que ocuparam os primeiros lugares no ranking, apresentando uma maior probabilidade de levarem a descontinuação por inefetividade quando comparados, principalmente, ao ETN + MTX.

TABELA 8 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE

TRATAMENTO	RANKING										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ABT	0,40	0,18	0,08	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,04	0,01
ANA	0,35	0,25	0,11	0,08	0,06	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0,00
ADA	0,03	0,13	0,23	0,25	0,19	0,11	0,04	0,01	0,00	0,00	0,00
INF	0,01	0,08	0,20	0,27	0,24	0,13	0,05	0,01	0,00	0,00	0,00
ETN	0,00	0,00	0,00	0,04	0,12	0,25	0,30	0,21	0,06	0,01	0,00
GLM	0,03	0,07	0,09	0,08	0,09	0,10	0,13	0,15	0,15	0,09	0,00
TCZ	0,00	0,01	0,02	0,02	0,05	0,08	0,13	0,22	0,31	0,16	0,01
INF + MTX	0,07	0,11	0,12	0,09	0,09	0,10	0,12	0,14	0,14	0,04	0,00
MTX	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,08	0,18	0,57	0,07
RTX	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,07	0,91
ETN + MTX	0,11	0,17	0,14	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,07	0,02	0,00

FONTE: O autor (2019)

NOTA: ABT = Abatacepte; ANA = Anakinra; INF = Infliximabe; LEF = Leflunomida; ADA = Adalimumabe; MTX = Metotrexato; ETN = Etanercepte; GLM = Golimumabe; TCZ = Tocilizumabe; RTX = Rituximabe

### 5.3.2.2 Avaliação da inconsistência

Assim como para o desfecho descontinuação total, foi realizada a avaliação da inconsistência da meta-análise em rede pelo método *node-splitting* para descontinuação por inefetividade. Na Tabela 9 estão representadas as comparações medicamento-medicamento seguidas pelos resultados do efeito direto, indireto e misto. Os valores de p superiores a 0,05 indicam que há concordância entre as comparações diretas e indiretas, comprovando a robustez da rede.

TABELA 9 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE NODE-SPLITTING PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE

COMPARAÇÃO	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	EFEITO MISTO	VALOR DE P
ADA, INF	0,03 (-0,42, 0,46)	-0,42 (-1,17, 0,29)	-0,05 (-0,47, 0,36)	0,27
ADA, TCZ	-0,96 (-2,11, 0,18)	-0,19 (-1,49, 1,06)	-0,69 (-1,52, 0,13)	0,37
GLM, INF	-1,01 (-4,32, 1,42)	0,43 (-0,71, 1,55)	0,33 (-0,74, 1,43)	0,27
GLM, TCZ	0,38 (-1,73, 2,44)	-0,57 (-1,99, 0,81)	-0,32 (-1,56, 0,95)	0,41

FONTE: O autor (2019)

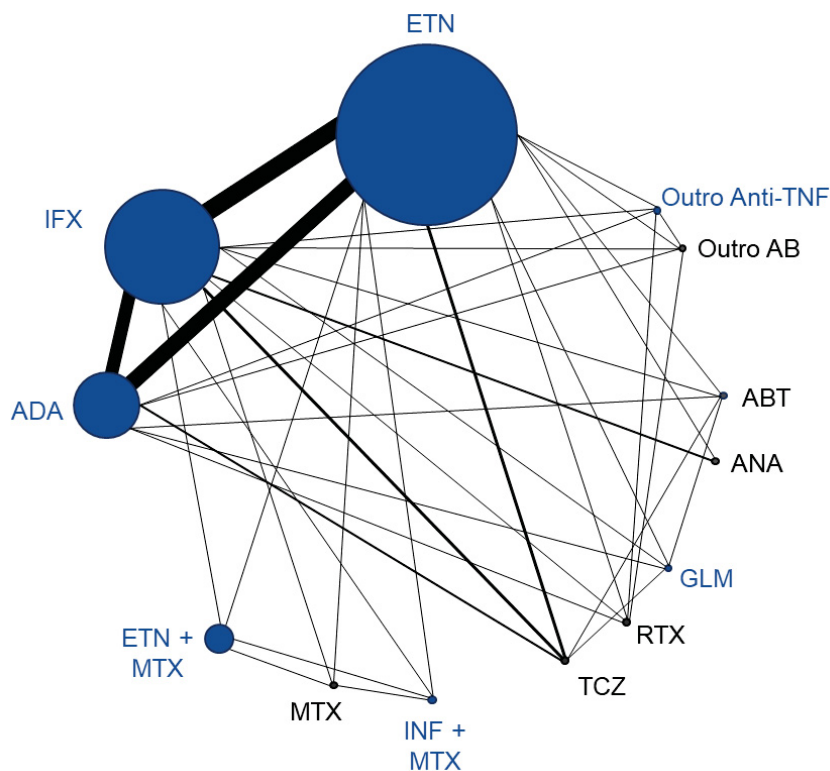
NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) seguido pelo intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação. Valores de  $p < 0,05$  indicariam significância estatística.

ADA: adalimumabe; ETN: etanercepte; INF: infliximabe; TCZ: tocilizumabe; GLM: golimumabe; MTX: metotrexato.

### 5.3.3 Avaliação da descontinuação por evento adverso

A rede das comparações para o desfecho descontinuação por evento adverso está sendo representada na Figura 12. Para construção da rede foram incluídos 21 estudos com dados de descontinuação por evento adverso de 13 tratamentos distintos (90–92,94,95,97–101,103–105,108–110,117–121).

FIGURA 12 - REDE DAS COMPARAÇÕES DIRETAS PARA O DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO



(informações na próxima página)

FONTE: O autor (2019)

ETN: etanercepte; INF: infliximabe; ADA: adalimumabe; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; TCZ: tocilizumabe; RTX: rituximabe; GLM: golimumabe; ANA: Anakinra; ABT: abatacepte; AB: agente biológico; anti-TNF: inibidor do fator de necrose tumoral

### 5.3.3.1 Avaliação da consistência

Os resultados da meta-análise em rede para o desfecho descontinuação por evento adverso estão dispostos na Tabela 10. Observa-se que foi encontrada diferença estatisticamente significativa quando comparado o INF com ADA (0,68 [0,48, 0,97]), ETN (0,63 [0,45, 0,85]) e GLM (0,31 [0,10, 0,85]), indicando que a descontinuação por evento adverso é mais provável com o uso do INF. Alguns dos dados corroboram os resultados de estudos previamente publicados, assim confirmando a maior taxa de interrupção por evento adverso do INF quando comparado ao ETN (12,123).

De acordo com o ranqueamento das terapias, INF e INF + MTX apresentaram maiores probabilidades de ocupar as posições iniciais do ranking, representando terapias com maiores taxas de descontinuação por evento adverso (TABELA 11). Ainda avaliando o *ranking*, pode-se notar que os anti-TNF que apresentaram menores probabilidades de descontinuação por evento adverso foram GLM e ETN + MTX. O ADA e o ETN ocuparam posições intermediárias. Como citado anteriormente, poucos estudos contribuíram com as informações sobre o GLM e o ETN + MTX (dois e um, respectivamente) para construção da rede de comparações. Mesmo que o intervalo de credibilidade tenha se apresentado estreito, a quantidade de estudos envolvidos na síntese estatística dos dados deve ser considerada na avaliação da evidência.



TABELA 11 - RANQUEAMENTO DOS TRATAMENTOS PARA O DESFECHO  
DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO

TRATAMENTO	RANKING												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ABT	0,41	0,14	0,1	0,07	0,06	0,05	0,04	0,05	0,04	0,03	0,02	0,01	0
INF	0,11	0,28	0,32	0,2	0,08	0,02	0	0	0	0	0	0	0
INF + MTX	0,18	0,19	0,14	0,12	0,09	0,07	0,06	0,06	0,05	0,03	0,01	0	0
ADA	0	0,01	0,06	0,13	0,2	0,23	0,19	0,11	0,05	0,01	0	0	0
TCZ	0,02	0,06	0,1	0,13	0,15	0,14	0,13	0,13	0,09	0,05	0,01	0	0
ETN	0	0	0,01	0,05	0,13	0,23	0,27	0,2	0,08	0,02	0	0	0
ETN + MTX	0,11	0,14	0,13	0,13	0,11	0,08	0,08	0,09	0,07	0,04	0,02	0	0
ANA	0,15	0,14	0,11	0,09	0,08	0,07	0,07	0,09	0,08	0,06	0,04	0,01	0
RTX	0	0,01	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,09	0,18	0,25	0,23	0,08	0,01
MTX	0	0,01	0,01	0,02	0,04	0,04	0,05	0,09	0,18	0,23	0,22	0,09	0,02
GLM	0	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,04	0,06	0,13	0,21	0,29	0,17	0,04
Outro anti-TNF	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,05	0,09	0,34	0,4
Outros AB	0	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,04	0,07	0,29	0,53

FONTE: o autor (2019)

NOTA: ABT: Abatacepte; INF: Infliximabe; ADA: Adalimumabe; ANA: Anakinra; ETN: Etanercepte; GLM: Golimumabe; LEF: Leflunomida; MTX: Metotrexato; RTX: Rituximabe; TCZ: Tocilizumabe; AB: agentes biológicos; anti-TNF: inibidores do fator de necrose tumoral

Outros anti-TNF (CZP ou GLM) também ocuparam as últimas posições no ranking, indicando uma menor probabilidade de serem descontinuados por evento adverso. As terapias citadas foram incluídas na rede à partir dos dados avaliados de apenas um estudo, com amostra populacional pequena (seis participantes) (108).

### 5.3.3.2 Avaliação da inconsistência

Assim como para os desfechos descontinuação total e descontinuação por inefetividade, foi efetuada a análise de *node-splitting*. Os resultados indicados na Tabela 12 expressam a robustez da rede de comparações para o desfecho descontinuação por evento adverso, visto que não foram encontradas inconsistências entre as análises direta e indireta.

TABELA 12 - RESULTADOS DE COMPARAÇÕES DIRETAS, INDIRETAS E MISTAS PELA ANÁLISE DE *NODE-SPLITTING* PARA O DESFECHO DE DESCONTINUAÇÃO POR EVENTO ADVERSO

COMPARAÇÃO	EFEITO DIRETO	EFEITO INDIRETO	EFEITO MISTO	VALOR DE P
ADA, INF	0,45 (0,07, 0,84)	0,22 (-0,41, 0,82)	0,38 (0,03, 0,74)	0,48
ADA, RTX	-0,08 (-1,51, 1,34)	-1,07 (-2,60, 0,31)	-0,59 (-1,56, 0,33)	0,32
ADA, TCZ	0,00 (-0,92, 0,93)	0,18 (-0,95, 1,32)	0,01 (-0,67, 0,67)	0,79
GLM, INF	0,45 (-1,37, 2,20)	1,28 (0,24, 2,41)	1,16 (0,16, 2,28)	0,34
GLM, TCZ	0,20 (-1,63, 1,91)	0,97 (-0,24, 2,25)	0,80 (-0,36, 1,99)	0,40

FONTE: O autor (2019)

NOTA: Os valores representados correspondem ao logaritmo do *odds ratio* (OD) associado ao seu intervalo de credibilidade (ICr) encontrado para cada comparação.

ADA: Adalimumabe; GLM: Golimumabe; INF: Infliximabe; RTX: Rituximabe; TCZ: Tocilizumabe;

#### 5.4 META-ANÁLISE DE BRAÇO ÚNICO

Com o propósito de complementar os dados encontrados por meio da meta-análise em rede, realizou-se a avaliação quantitativa das coortes de braço único. Através dessa análise foi possível avaliar a taxa de ocorrência seguida pelo intervalo de confiança de 95% (IC 95%) dos desfechos descontinuação total, descontinuação por inefetividade e descontinuação por evento adverso. Assim como para a meta-análise em rede, tais motivos de interrupção foram selecionados devido a quantidade de relato dos mesmos nos artigos elegíveis

Para construção da análise para descontinuação total, puderam ser incluídos 20 estudos que avaliaram a exposição ao INF (124–143), 12 publicações sobre o ADA (144–155) e 5 sobre o ETN (156–160). O CZP também foi adicionado à análise, contudo, apenas um estudo (161) colaborou com os dados, o que inviabiliza uma comparação fidedigna com os demais tratamentos analisados. A Tabela 13 apresenta as taxas globais de ocorrência de descontinuação total por medicamento. A taxa do evento para ETN (16,1%; IC 95%: 12,8%-20,0%) foi inferior ao INF (40,5 %; IC 95%: 32,8%-48,8%) e ao ADA (32,6%; IC 95%: 24,3%-42,2%). Como o intervalo do ETN não se sobrepõem aos demais anti-TNF, é possível estimar que há diferença entre a taxa de descontinuação total, sendo esta menor para o ETN. Este resultado valida o que foi identificado na meta-análise em rede, em que o INF apresentou maiores taxas para descontinuação total quando comparado ao ETN, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

TABELA 13 - RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL PARA ADA, CZP, ETN, INF

Anti-TNF	Estudos (N)	Taxa do evento	Limite inferior	Limite superior	Heterogeneidade	Valor de p
ADA	12	0,326	0,243	0,422	97,811	< 0,001
CZP	1	0,315	0,246	0,394	-	-
ETN	5	0,161	0,128	0,200	85,295	< 0,001
INF	20	0,405	0,328	0,488	96,106	< 0,001

FONTE: O autor (2019)

NOTA: ADA: Adalimumabe, CZP: Certolizumabe, ETN: Etanercepte, INF: infliximabe

Esses resultados corroboram com uma publicação que, através da avaliação de base de dados e registros de saúde do mundo inteiro, identificou que o ETN está relacionado a menores taxas de descontinuação quando comparado ao ADA e INF independentemente do tempo de tratamento, mas apresentando diferença significativa com o tratamento a longo prazo (162). Os resultados são suportados por outra meta-análise de 16 estudos de registros Europeus, que identificou a taxa de manutenção do tratamento de 37% para o INF, 48% para o ADA e 52% para o ETN em 5 anos de tratamento (163).

A comparação dos dados de descontinuação total entre os estudos deve ser feita de forma ponderada, em virtude da falta de padronização entre o que os autores consideram por descontinuação total. Além disso, vale lembrar que interrupções do tratamento por remissão da doença também está contido na descontinuação total e representa um desfecho favorável à terapia avaliada.

Com relação às taxa de ocorrência do evento descontinuação por inefetividade, foram avaliados 17 estudos sobre exposição ao INF (124,125,128,130–136,138–143,164), 13 sobre ADA (144–155,165), seis sobre ETN (156–160,166) e um sobre INF associado à LEF (167) e um sobre o CZP (161). Tal como ocorreu com a análise de descontinuação total, a presença de apenas um estudo avaliando o CZP e o INF + LEF impede a estruturação da meta-análise, e por isso os resultados não foram considerados na discussão.

Ao analisar as descontinuações por inefetividade, novamente o INF apresentou uma taxa superior (16,2%) quando comparado ao ADA (13,7%) e ao ETN (6,3%). No entanto, como observado na Tabela 14, os intervalos de confiança se sobrepõem, indicando que o INF, ADA e ETN apresentam taxas de descontinuação por inefetividade semelhantes. Esse resultado corrobora com o

identificado pela meta-análise em rede, que não mostrou diferença significativa para esse desfecho entre os anti-TNF.

TABELA 14 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO POR INEFETIVIDADE PARA ADA, CZP, ETN, INF E INF + LEF

Anti-TNF	Estudos (N)	Taxa do evento	Limite inferior	Limite superior	Heterogeneidade	Valor de p
ADA	13	0,137	0,104	0,178	91,824	< 0,001
CZP	1	0,087	0,051	0,114	-	-
ETN	6	0,063	0,028	0,137	97,229	< 0,001
INF	17	0,162	0,119	0,218	93,703	< 0,001
INF + LEF	1	0,045	0,017	0,115	-	-

FONTE: O autor (2019)

NOTA: ADA: Adalimumabe, CZP: Certolizumabe, ETN: Etanercepte, INF: infliximabe e LEF: leflunomida

Devine e col. (2011), através de uma meta-análise em rede de ECR, identificaram o CZP com menores taxas de descontinuação por inefetividade quando comparados ao ADA e INF. Já o ETN apresentou menores taxas em relação ao ADA e INF, mas não apresentou diferença estatística entre as comparações (168). No presente estudo não foi possível avaliar o efeito do CZP, pois não houve coorte elegível que avaliou a taxa de descontinuação por inefetividade para este medicamento.

Conforme apresentado na Tabela 15, para avaliação das taxas de interrupção por evento adverso foram incluídos 20 estudos sobre a exposição ao INF (124–126,128,130–136,138–143,164,169), 14 sobre o ADA (144–155,165,170), seis sobre ETN (156–160,166) e dois sobre INF + LEF (167,171). Apenas um estudo avaliou a exposição ao CZP, o que impossibilitou a comparação da taxa de ocorrência do desfecho com os demais tratamentos.

TABELA 15 – RESULTADOS DAS META-ANÁLISES DO DESFECHO DESCONTINUAÇÃO TOTAL PARA ADA, CZP, ETN, INF

Anti-TNF	Estudos (N)	Taxa do evento	Limite inferior	Limite superior	Heterogeneidade	Valor de p
ADA	14	0,085	0,067	0,108	80,459	< 0,001
CZP	1	0,007	0,001	0,046	-	-
ETN	6	0,070	0,053	0,092	66,387	< 0,001
INF	20	0,138	0,101	0,187	93,421	< 0,001
INF + LEF	2	0,201	0,021	0,744	93,345	< 0,001

FONTE: O autor (2019)

NOTA: ADA: Adalimumabe, CZP: Certolizumabe, ETN: Etanercepte, INF: infliximabe e LEF: leflunomida

A terapia que apresentou maiores taxas para o desfecho em questão foi o INF associada à LEF (20,1%). Contudo, o intervalo de confiança se apresentou alargado (IC 95%: 2,1-74,4%), assim demonstrando uma imprecisão entre os estudos incluídos. Como relatado anteriormente, apenas duas publicações contribuíram com os dados da meta-análise. Essa incerteza está relacionada não apenas com a pequena quantidade de estudos, mas também com o tamanho amostral das publicações, dado que o estudo de Godinho e col. (2004) (171) apresentou resultados para 17 indivíduos, enquanto Hansen e col. (2004) (167) contavam com 88 participantes.

O segundo tratamento que apresentou maiores taxas de descontinuação por evento adverso foi INF (13,8%), seguido pelo ADA (8,5%) e pelo ETN (7,0%). Como há sobreposição dos intervalos de confiança, não podemos considerar esses resultados estatisticamente significativos (Tabela 15). Esses dados corroboram com a NMA que não demonstrou diferenças entre o ETN e o ADA, tendo em vista que ambos ocuparam a mesma posição no ranqueamento de probabilidades para descontinuação por evento adverso. Por outro lado, a meta-análise em rede mostrou diferença significativa para esse mesmo desfecho, em que o INF apresentou maiores taxas para descontinuação por evento adverso quando comparado ao ETN e ADA.

Os resultados apresentados estão de acordo com uma meta-análise em rede de ensaios clínicos randomizados, que identificou menores taxas de interrupção por evento adverso em pacientes em uso de ETN quando comparados ao ADA ( $p = 0.009$ ) e INF ( $p = 0.002$ ) (123).

A heterogeneidade entre as coortes de braço único incluídas na análise se apresentou alta para todos os desfechos avaliados. Todavia, é indispensável ter em mente que a heterogeneidade alta é esperada e pode ser justificada pela variabilidade dos desenhos das coortes, sendo que se tratam de estudos observacionais, sem controle do fator de exposição, além de ser um acompanhamento da vida real de pacientes. Além disso, os desfechos de descontinuação, apesar de ser o interesse do estudo, também podem contribuir para a heterogeneidade

Levando em consideração tudo que foi exposto, o emprego de ferramentas de avaliação de tecnologias em saúde – como revisão sistemática e meta-análises – são de importante utilidade no âmbito da reumatologia.

Os MMCDb permaneceram como peça central no tratamento da AR na falta de resposta clínica aos MMCDs. No entanto, o uso desses medicamentos envolve a problemática de decisão do tratamento baseada em riscos e benefícios relacionados ao uso dos biológicos.

Estudos de eficácia e segurança sobre os MMCDb auxiliam a construção de protocolos e diretrizes sobre o tratamento da AR. As evidências atuais sugerem que os medicamentos biológicos são igualmente eficazes para o tratamento da artrite reumatoide moderada a grave e, devido a isso, o Ministério da Saúde, a SBR, EULAR e ACR recomendam o início de um MMCDb ou MMCDs alvos-específicos associado a um MMCDs convencional após falha de dois esquemas com MMCDs convencional (5,10,172,173). As recomendações de 2015 da ACR justificam a impossibilidade de fornecerem um ranqueamento entre os MMCDb para o tratamento da AR, em virtude da disponibilidade limitada de evidências comparativas diretas entre as opções terapêuticas (173). Desta forma, a escolha do biológico deverá ser individualizada de acordo com as características do paciente, comodidade posológica, comorbidades associadas, tratamentos prévios e concomitantes (7). No âmbito do SUS, a escolha do tratamento de segunda linha deve considerar, além da avaliação das características do paciente, o tratamento com melhor resultado de custo-minimização, que será o disponibilizado pelo CEAF (5).

A interrupção do tratamento devido a fatores como inefetividade, eventos adversos ou remissão podem arruinar os potenciais benefícios terapêuticos dos biológicos, contribuindo para a falha do tratamento, progressão da doença e a necessidade de tratamento mais agressivo. Tratamentos incompletos elevam a necessidade de recursos em cuidados de saúde, que já são limitados, por fornecer pouco ou nenhum benefício, além de que os gastos com tratamentos parciais são altos, dado o custo dos MMCDb (174).

Neste contexto, a avaliação das taxas de descontinuações dos anti-TNF tem relevância clínica e econômica, por gerar informações baseadas em evidências para auxiliar o clínico na decisão sobre o biológico mais adequado para o paciente com AR.

O presente estudo evidenciou que o anti-TNF com maiores taxas de descontinuação no cenário de vida real foi o INF, sugerindo que, entre as opções de anti-TNF disponíveis, este biológico poderia ser desconsiderado como primeira escolha entre os anti-TNF para o tratamento de segunda linha da AR. Além disso, o dado da meta-análise de braço único sugere que o ETN pode levar a menores taxas de descontinuação total. Contudo, as coortes de braço-único apresentaram, em média, resultados moderados com relação a avaliação da qualidade através da ferramenta NOS. Com isso, essa contestação deve ser avaliada com cautela.

O presente trabalho apresentou algumas restrições, as quais devem ser consideradas na interpretação dos resultados supracitados. Dentre as limitações está o número reduzido de publicações encontradas que avaliaram os desfechos de interesse para CZP e GLM. Isso demonstra a escassez de estudos observacionais que avaliam os efeitos dessas terapias a longo prazo. Além disso, foi identificada alta heterogeneidade entre as publicações elegíveis para as análises, principalmente em decorrência da diferença no tamanho amostral entre os estudos. Outra fragilidade foi a qualidade dos estudos incluídos na meta-análise de braço único, que em média era moderada. Adicionalmente, o tratamento secundário da AR é realizado através de associações entre MMCDb e um MMCDs. Com isso, a descontinuação do tratamento também poderia estar relacionada ao uso do MMCDs e não apenas ao MMCDb, uma vez que nem todos os estudos descreviam essa associação. Somado a esses fatores, a meta-análise em rede, por incluir comparações indiretas, tem limitações metodológicas e não possui a mesma validade das análises diretas. Em contrapartida, nosso estudo analisou 83 estudos de coorte somando mais de 97.000 pacientes com AR. Uma avaliação envolvendo um grande número de indivíduos tratados no cenário de vida real, acompanhados por até 180 meses, dão suporte para a validade externa e extrapolação dos resultados.

## 6 CONCLUSÕES

Em suma, a revisão sistemática de estudos de coorte possibilitou identificar os fatores envolvidos na interrupção dos inibidores do fator de necrose tumoral (Adalimumabe, Certolizumabe pegol, Etanercepte, Golimumabe e Infliximabe) em pacientes com AR.

A partir das meta-análises dos estudos incluídos na revisão sistemática foi possível comparar as taxas de descontinuação total, por inefetividade e por evento adverso entre os anti-TNF. Destacou-se diferenças significativas entre as taxas de descontinuação total e por evento adverso quando comparado o INF ao ADA, ETN e GLM, sugerindo que, entre os anti-TNF, o INF está relacionado com maiores probabilidades de serem interrompidos durante o tratamento da AR.

No entanto, outros critérios são necessários para decisão clínica, tais como segurança do tratamento, questões individuais do paciente e custo do medicamento.

## REFERÊNCIAS

1. KUMAR, V.; ABBAS, A.K., FAUSTO N. **Robbins & Cotran - Patologia**. 7<sup>a</sup> Ed. Elsevier Brasil. p. 1365–9. 2005.
2. BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo - Patologia**. 7<sup>a</sup> Ed. Guanabara Koogan; p. 1027–9. 2006..
3. MOTA, L.M.H. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 51, n. 3, p.199–219, 2011.
4. KVIEN, T.K. Epidemiology and Burden of Illness of Rheumatoid Arthritis. **Pharmacoeconomics**. v. 22, n.2, p. 1–12, 2994.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. **Diário Oficial da União**, Brasília-DF, 26 de dezembro de 2017, Seção 1, p. 902. Disponível em <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/janeiro/04/Portaria-Conjunta-15-PCDT-da-AR-11-12-2017.pdf>>.
6. SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; MCINNES I.B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**. Londres. v. 388, p. 2023–38, 2016. Disponível em <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)>. Acesso: 22 dez. 2018
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Secretária Executiva. Medicamentos Biológicos para o tratamento da Artrite Reumatóide. **BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Brasília-DF, setembro de 2012. Ano VI nº 19. p. 35
8. TANAKA, Y.; et al. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 31, n. 78, p. S22-7, 2013.
9. KIRWAN, J.R.; BOERS, M. Biological treatment in rheumatoid arthritis: when to stop? **Lancet**. v. 383, n. 9914, p. 288–9, 2014.
10. MOTA, L.M.H.; et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Advances in Rheumatology**. v. 58, n. 2, p. 17, 2018.
11. TONIN, F. S.; et al. Discontinuation of non-anti-TNF drugs for rheumatoid arthritis in interventional versus observational studies: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 7, n. 11, p. 1513–21, 2018.
12. DESAI, R.J.; et al. Mixed Treatment Comparison of the Treatment Discontinuations of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Adults with Rheumatoid Arthritis. **The Annals of Pharmacotherapy**. v. 46, n. 11. p. 1491–505, 2012.

13. FIRESTEIN, GS.; MAINI, R.N.; ROMAIN P.L. **Pathogenesis of rheumatoid arthritis**. UptoDate. 2018. Disponível em < [https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?search=Pathogenesis%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?search=Pathogenesis%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) > Acesso em 05 jan. 2019.
14. USNAYO, M.J.G.; et al. Estudo da frequência dos alelos de HLA-DRB1 em pacientes brasileiros com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 51, n. 5, p. 474–83, 2011.
15. CASTRO-SANTOS, P.; DÍAZ-PEÑA, R. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em populações latino-americanas. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 56, n. 2, p. 171–7, 2016.
16. FIRESTEIN, GS.; MAINI, R.N.; ROMAIN P.L. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**. v. 129, p. 171-182, 2018.
17. ZAMANPOOR, M. The Genetic Pathogenesis, Diagnosis and Therapeutic insight of Rheumatoid Arthritis. **Clinical Genetics**. 2018. Disponível em < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.13498>>. Acesso em: 30 dez. 2018.
18. HOCHBERG, M.C.; et al. **Reumatologia: Tradução da 6ª edição**. Elsevier Brasil. 2016.
19. GOELDNER, I.; et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 47, n. 5, p. 495-503, 2011.
20. FALEIRO, L.R.; ARAÚJO, L.H.R.; VARAVALLO, M.A. A Terapia Anti-TNF- $\alpha$  na Artrite Reumatóide. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 32, n. 1, p. 77–94, 2011.
21. BOTTINI, N.; FIRESTEIN, G.S. Epigenetics in rheumatoid arthritis: A primer for rheumatologists. **Current Rheumatology Reports**. v. 15, p. 372, 2013.
22. SMOLEN, J.S.; et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet**. v. 370, n. 9602, p. 1861-1874, 2007.
23. CHOY, E. Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**. v. 51, n. 5, p. v3-v11, 2012.
24. MCINNES IB, SCHETT G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **The New England Journal of Medicine**. v. 365, n. 23, p. 2205–19, 2011.
25. MOTA, L.M.H.; et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 53, n. 2, p.158-83, 2013.
26. REGO, C.M. **Artrite Reumatóide: Fisiopatologia e Terapêutica biológica**. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Mestrado Integrado em Medicina, Universidade da Beira Interior - Faculdade de Ciências da

Saúde; Covilhã, Junho de 2010.

27. VENABLES, P.J.W.; REVINDER, F.R.C.P.; O'DELL, J. **Clinical manifestations of rheumatoid arthritis**. UptoDate. 2018. p. 1–31. Disponível em <[https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis/print?search=rheumatoid-arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=4~150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis/print?search=rheumatoid-arthritis&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4)>. Acesso em: 01 jan. 2019
28. TANK, P.W.; GEST, T.R.; **Atlas de Anatomia Humana**. Artmed Editora Ltda.; 2009. Ebook. Disponível em <<https://books.google.com.br/books?id=M0ICDQAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=pt-BR#v=onepage&q&f=false>>. Acesso em: 05 jan. 2019.
29. MATTESON, E.L.; DAVIS; J.M.; RAVINDER, N. **Overview of the systemic and nonarticular manifestations of rheumatoid arthritis**. UptoDate. 2018. p. 1–26. Disponível em <[https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis/print?search=rheumatoid-arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-systemic-and-nonarticular-manifestations-of-rheumatoid-arthritis/print?search=rheumatoid-arthritis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)>. Acesso em 05 jan. 2019.
30. VENABLES, P.; MAINI R.N.; O'DELL, J. **Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis**. 2018. p. 1–21. Disponível em <[https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?search=Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?search=Diagnosis%20and%20differential%20diagnosis%20of%20rheumatoid%20arthritis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em 05 jan. 2019.31. Villeneuve E, Nam J, Emery P. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. Rev Bras Reum. 2010;50(5):481–6.
32. ALETAHA, D.; et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Arthritis & Rheumatism**. v. 62, n. 9, p. 2569–81, 2010.
33. PROTHERO, L.; et al.. The evidence base for psychological interventions for rheumatoid arthritis: A systematic review of reviews. **International Journal of Nursing Studies**. v. 82, p. 20-29, 2018.
34. VLIET VLIELAND, T.P.; PATTISON, D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. **Best Practice and Research Clinical Rheumatology**. v. 23, n. 1, p. 103-116, 2009..
35. BRENOL, C.V.; et al. 2012 Brazilian society of rheumatology consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 53, n. 1, p. 13–23, 2013.
36. COHEN S, MIKULS TR. **Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults**. UptoDate. 2018. p. 1–15. Disponível em <<https://www.uptodate.com/contents/initial-treatment-of-rheumatoid-arthritis-in-adults?search=Rheumatoid>>

- arthritis&source=search\_result&selectedTitle=7~150&usage\_type=default &display\_rank=7>. Acesso em 05 jan. 2019.
37. ALETAHA, D.; SMOLEN, J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**. v. 320, n. 13, p. 1360–72, 2018.
  38. ABBASI, M.; et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. **Journal of Cellular Physiology**. p. 1-14, 2018. Disponível em < <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>>. Acesso em 05 jan. 2019.
  39. MOTA, L.M.H.; et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo. v. 55, n. 6, p. 512–21, 2015.
  41. FECHTENBAUM, M.; NAM, J.L.; EMERY, P. Biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? **British Journal of Hospital Medicine**. v. 75, n. 8, p. 448–56, 2014.
  42. TURKSTRA, E.; NG, S. K.; SCUFFHAM, P. A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. **Current Medical Research and Opinion**. 27, n. 10, p. 1885–97, 2011.
  43. MORI, S.; et al. Early rheumatoid arthritis in a patient with Sjögren's syndrome and pulmonary nodular amyloidosis: Clinical implication of early limited use of infliximab. **Modern Rheumatology**. v. 17, n. 6, p. 500-6, 2007.
  43. CAÑETE, J.D.; HERNÁNDEZ, V.; SANMARTÍ, R. Safety profile of biological therapies for treating rheumatoid arthritis. **Expert Opin Biol Ther.** v. 17, n. 10, p. 1346-56, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2017.1346078>>
  44. CHEN, D.Y.; et al. Dosing down and then discontinuing biologic therapy in rheumatoid arthritis: A review of the literature. **International Journal of Rheumatic Diseases**. v. 21, n. 2, p. 362–72, 2018.
  45. ROVER, M. R. M.; et al. Da organização do sistema à fragmentação do cuidado: A percepção de usuários, médicos e farmacêuticos sobre o componente especializado da assistência farmacêutica. **Physis Revista de Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro. v. 26, n. 2, p. 691–711, 2016.
  46. CHADWICK, L. et al. Review of Biosimilar Trials and Data on Etanercept in Rheumatoid Arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 20:84, n. 12, p.1-9, 2018.
  47. European Medicines Agency. **Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues (CHMP/BMWP/42832/2005 Rev 1)**. 2013; v. 44, p. 1–13. Disponível em <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)>. Acesso em 09 jan. 2019.

48. GREENWALD, M.; TESSER, J.; SEWELL, K. L. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. **Arthritis**. v. 22, p.1-6, 2018. Disponível em <<https://www.hindawi.com/journals/arthritis/2018/3762864/>>. Acesso em 09 jan. 2019.
49. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta a Produtos Regularizados** [Internet]. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/consulta-produtos-registrados>>. Acesso em 06 jan. 2019.
50. AZEVEDO, V. J. Biossimilares necessitam de dados clínicos comparativos cientificamente confiáveis. **Revista Brasileira de Reumatologia**. v. 53, n.1, p. 129–31, 2013.
51. CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 31–43, 2010.
52. ATALLAH, A. N.; CASTRO, A. A. **Medicina Baseada em Evidências: fundamentos para a pesquisa clínica**. São Paulo: Lemos-Editorial, 1998
53. KORETZ, R. L. Assessing the Evidence in Evidence-Based Medicine. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 00, n. 0, p. 1-13, 2018.
54. BHANDARI, M.; GIANNOUDIS, P. V. Evidence-based medicine: What it is and what it is not. **Injury**, v. 37, n. 4, p. 302–306, 2006.
55. MURAD, M. et al. New Evidence Pyramid. **Evidence Based Medicine**, v. 21, n. 0, p. 125–126, 2016.
56. SAMPAIO, R., MANCINI, M. Estudos De Revisão Sistemática: Um Guia Para Síntese Criteriosa Da Evidência Científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**. v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.
57. BARNISH, M.S.; STEVE, T. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health. **Pragmatic and Observational Research**. 2017;8:49–55.
58. OLIVEIRA MA, VELLARDE, G. C.; SÁ, R. A. Entendendo a pesquisa clínica III : estudos de coorte. **Femina**, v. 43, n. 3, p. 105–110, 2015
59. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**. Brasília-DF. 2014.
60. HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. **Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, version 5.1.0**. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org>>. Acesso em: 22 dez. 2018
61. MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, jul. 2009.
62. SANTOS, E. J. F.; FERREIRA, R. J. O.; MARQUES, A. A. Como Realizar

- e Interpretar uma Meta-Análise em Rede para Comparações Indiretas e Mistas: Estratégias Metodológicas Fundamentais Introdução Desenvolvimento. **Revista de Enfermagem Referência**. v.6, n. 8, p. 133–140, 2016.
63. SUZUMURA, E. A. et al. Quais São Os Princípios Fundamentais De Um Estudo De Coorte? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 20, n. 1, p. 93–98, 2008.
  64. LIMA-COSTA, M. F.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 4, p. 189–201, 2003.
  65. FERNANDES, S. M.; CARNEIRO, A. V. Tipos de Estudos Clínicos. II. Estudos de Coorte. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 24, n. 9, p. 1151–1158, 2005.66. Akobeng AK. Understanding systematic reviews and meta-analysis. 2005;845–8.
  67. SANTOS, E. J. F. DOS; CUNHA, M. Interpretação crítica dos resultados estatísticos de uma meta-análise : estratégias metodológicas. **Millenium**.v. 44, p. 85–98, 2013.
  68. SUZUMURA, E. A.; BUEHLER, A. M.; OLIVEIRA, J. B. Como Avaliar Criticamente Revisões Sistemáticas e Metanálises? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 19, n. 4, 2007.
  69. PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 4, p. 775–778, 2014
  70. JANSEN, J. P. et al. Bayesian Meta-Analysis of Multiple Treatment Comparisons : An Introduction to Mixed Treatment Comparisons. **Value in Health**, v. 11, n. 5, p. 956–964, 2008.
  71. WELLS, G. A. et al. **Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis**. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Indirect, 2009.
  72. LU, G.; ADES, A. E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. v. 3124, n. March, p. 3105–3124, 2004.
  73. TONIN, F. S. et al. Network meta-analysis : a technique to gather evidence from direct and indirect comparisons. v. 15, n. 1, p. 1–11, 2017.
  74. HUTTON, B. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: Checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777–784, 2015.
  75. JANSEN, J. P. et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making : Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices : Part 1. v. 14, p. 417–428, 2011.
  76. WELLS, G. et al. **The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis**. Ottawa Health

- Research Institute, 2011. Disponível em <[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)>. Acesso em 9 jan. 2019.
77. SPRENGER, H. G. et al. A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS. **Antiviral Therapy**, v. 19, n. 7, p. 625–636, 2014.
  78. FRAZIER-MIRONER, A. et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first and second-line biotherapy in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. **Joint Bone Spine**, v. 81, n. 4, p. 352–359, 2014.
  79. MATSUBARA, H. et al. Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. **J Rheumatol**, v. 41, n. 8, p. 1583–1589, 2014.
  80. EBINA, K. et al. Drug retention and discontinuation reasons between seven biologics in patients with rheumatoid arthritis - The ANSWER cohort study. **PLoS ONE**, v. 13, n. 3, e0194130, p. 1-13, 2018
  81. KANBORI, M. et al. Postmarketing surveillance evaluating the safety and effectiveness of golimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 66-76, 2018.
  82. SOUBRIER, M. et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first-line biotherapy agent for rheumatoid arthritis patients in daily practice - Auvergne experience. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, p. 1924–1932, 2017.
  83. YANG, C. T. et al. Discontinuation of anti-TNF- $\alpha$  therapy in a Chinese cohort of patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 11, p. 1549-57, 2012.
  84. KOTAK, S. et al. Impact of Etanercept Therapy on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Moderate Rheumatoid Arthritis Patients Population from a National British Observational Cohort. **Value Health**, v. 18, n. 6, p. 817–823, 2015.
  85. FARAHANI, P. et al. Community-based evaluation of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 33, n. 4, p. 665-70, 2006 .
  86. KOIKE, T. et al. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: Results from a large Japanese postmarketing surveillance study. **Rheumatology International**, v. 32, n. 6, p. 1617-24, 2012.
  87. STREHBLOW, C.; HABERHAUER, G.; FASCHING, P. Comparison of different biologic agents in patients with rheumatoid arthritis after failure of the first biologic therapy. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 160, n. 9-10, p. 225-9, 2010.
  88. MACHADO-ALBA, J. E.; RUIZ, A. F.; MACHADO-DUQUE, M. E. Adverse

- drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 36, n. 6, p. 396–401, 201.
89. SFIKAKIS, P. P. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: Lessons learned, unresolved issues and future directions. *TNF Pathophysiology: Molecular and Cellular Mechanisms*. **Current Directions in Autoimmunity Home**, v. 11, p. 180–210, 2010.
  90. FAVALLI, E. G. et al. Two-year persistence of golimumab as second-line biologic agent in rheumatoid arthritis as compared to other subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors: Real-life data from the LORHEN registry. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 21, n. 2, p. 422-430, 2018.
  91. FLENDRIE M. et al. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. v. 62, n. 2, p. 30-3, 2003.
  92. MATSUDAIRA, R. et al. Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**. v. 38, n. 11, p. 2346-54, 2011.
  93. MORGAN, C. L. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. **Rheumatology (Oxford, England)**. 2013.
  94. NARONGROEKNAWIN, P. et al. Drug survival and reasons for discontinuation of the first biological disease modifying antirheumatic drugs in Thai patients with rheumatoid arthritis: Analysis from the Thai Rheumatic Disease Prior Authorization registry. **International Journal of Rheumatic Diseases**, 2018.
  95. NEOVIUS, M. et al. Drug survival on TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis comparison of adalimumab, etanercept and infliximab. **Ann Rheum Dis**, v. 74, n. 2, p. 354–360, 2015.
  96. OGALE, S.; HITRAYA, E.; HENK, H. J. Patterns of biologic agent utilization among patients with rheumatoid arthritis: A retrospective cohort study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, 2011.
  97. RIVERA, L. et al. Efectividad y seguridad de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide en un hospital de tercer nivel. **Farmacia Hospitalaria**, v. 30, n. 4, p. 223–229, 2006.
  98. SAKAI, R. et al. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 11, p. 1820-6, 2012.
  99. SERIVO, R. et al. Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: Personal experience and review of the literature. **Reumatismo**, v.

- 61, n. 12, p. 107-17, 2009.
100. ZINK, A. et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.64, n. 9, p. 1274-9, 2005.
  101. DU PAN, S. M. et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. **Arthritis Care and Research**, v. 61, n. 5, p. 560-8, 2009.
  102. GEBOREK, P. et al. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: Clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 61, n. 9, p. 793-8, 2002.
  103. l'AMI, M. J. et al. Long-term treatment response in rheumatoid arthritis patients starting adalimumab or etanercept with or without concomitant methotrexate. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 431-437, 2017.
  104. HJARDEM, E. et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor alpha inhibitor? **Annals of the Rheumatic Diseases**, v.66, n. 9, p. 1184–1189, 2007.
  105. HYRICH, K. L. et al. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: Results from the British Society for Rheumatology Bi. **Arthritis and Rheumatism**, 2006.
  106. IANNONE, F. et al. Longterm retention of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy in a large Italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA Registry: An appraisal of predictors. **Journal of Rheumatology**, v. 39, n. 6, p. 1179-84, 2012.
  107. JØRGENSEN, T. S. et al. EQ-5D utility, response and drug survival in rheumatoid arthritis patients on biologic monotherapy: A prospective observational study of patients registered in the south Swedish SSATG registry. **PLoS ONE**, v. 12, n. 2, e0169946, 2017.
  108. LEON, L. et al. Severe adverse drug reactions to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 36, n. 1, p. 29-35, 2018.
  109. MARCHESONI, A. et al. TNF- $\alpha$  antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1173, p. 837–846 2009.
  110. MARKENSON, J. A. et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: Observations from the RADIUS registry. **Journal of Rheumatology**. v. 38, n. 7, 2011.

111. SINGH, J. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: An overview of Cochrane reviews. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 128, n. 5, p. 309–310, 2010.
112. SCHEIMAN-ELAZARY, A. et al. The rate of adherence to antiarthritis medications and associated factors among patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review and metaanalysis. **Journal of Rheumatology**, v. 43, n. 3, p. 512–523, 2016
113. LLOYD, S. et al. The effectiveness of anti-TNF- $\alpha$  therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. **Rheumatology**, v. 49, n. 12, p. 2313-21, 2010.
114. DONAHUE, K.; et al. **Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update**. Comparative Effectiveness Review No. 55. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2012. Disponível em <[www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)>. Acesso em 08 jan. 2019.
115. TONIN, F. S. et al. Description of network meta-analysis geometry: A metrics design study. **PLoS ONE**, v. 14, n. 2, p. 1-14, 2019.
116. ROEVER, L.; BIONDI-ZOCCAI, G. Network Meta-analysis to Synthesize Evidence for Decision Making in Cardiovascular Research. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 333–337, 2016
117. FAVALLI, E. G. et al. Twelve-Year Retention Rate of First-Line Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: Real-Life Data From a Local Registry. **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 68, n. 4, p. 432–439, 2016.
118. HISHITANI, Y. et al. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. **Scandinavian Journal of Rheumatology**, v. 42, n. 4, p. 253-9, 2013.
119. SATO, E. et al. Chronological changes in baseline disease activity of patients with rheumatoid arthritis who received biologic DMARDs between 2003 and 2012. **Modern Rheumatology**, v. 25, n. 3, p. 350–357, 2015.
120. WEAVER, A. L. et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. **Current Medical Research and Opinion**, v. 22, n. 1, p. 185-98, 2006.
121. YUASA, S. et al. Treatment responses and their predictors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. **The journal of medical investigation**, v. 70, n. 1, p. 77-90, 2013.
122. SCHMITZ, S. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: A Bayesian approach. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 71, n. 2, p. 225–230, 2012.
123. SINGH, J. A. et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials

- of biologics for rheumatoid arthritis: A Cochrane overview. **Cmaj**, v. 181, n. 11, p. 787–796, 2009.
124. THORNE, C. et al. Effectiveness and safety of infliximab in rheumatoid arthritis: Analysis from a canadian multicenter prospective observational registry. **Arthritis Care and Research**, v. 66, n. 8, p. 1142-51, 2014.
  125. AGARWAL, S. K. et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an Academic Medical Center. **Arthritis Care and Research**, v. 53, n. 6, p. 872-8, 2005.
  126. OKUYAMA, A. et al. Fcy receptor IIIb polymorphism and use of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 2, p. 299-304, 2011.
  127. PASCUAL-SALCEDO, D. et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 50, n. 8, p. 1445-52, 2011.
  128. STERN, R.; WOLFE, F. Infliximab dose and clinical status: Results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 31, n. 8, p. 1538-45, 2004.
  129. TANAKA, Y. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). **Modern Rheumatology**, v. 18, n. 2, p. 146-52, 2008.
  130. VAN DER CRUYSSSEN, B. et al. Seven-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with severe long-standing refractory disease: Attrition rate and evolution of disease activity. **Arthritis Research and Therapy**, v. 12, n. 3, R77, 2010.
  131. VAN DER CRUYSSSEN, B. et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. **Arthritis research & therapy**, v. 8, n. 4, p. R112, 2006.
  132. VAN DER MAAS, A. et al. Low infliximab serum trough levels and anti-infliximab antibodies are prevalent in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab in daily clinical practice: Results of an observational cohort study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 13, p. 184, 2012.
  133. VOULGARI, P.; ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. Persistent Clinical Response of Infliximab Therapy in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis, over a 3-Year Period. **Current Clinical Pharmacology**, v.1, n. 1, p. 103-8, 2006.
  134. WENDLING, D. et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. **Joint Bone Spine**, v. 72, n. 4, p. 309-12, 2005.
  135. YAMANAKA, H. et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy

- and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). **Modern Rheumatology**, v. 17, p. 28–32, 2007;
136. BERTOLI, A. M. et al. Rate and causes of infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis in a private clinical practice. **Journal of Clinical Rheumatology**, 2008.
  137. BUCH, M. H. et al. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: Subsequent outcome of initial responders. **Rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 313-7, 2007.
  138. DELABAYE, I.; DE KEYSER, F. 74-week follow-up of safety of infliximab in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v. 12, n. 3, R121, 2010.
  139. DUCOULOMBIER, V. et al. Long-term results of infliximab therapy in rheumatoid arthritis: Experience acquired by the North-Pas-de-Calais hospital network. **Joint Bone Spine**, v. 74, n. 1, p. 56-9, 2007.
  140. FAVALLI, E. G. et al. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 1, p. 45-51, 2008.
  141. FIGUEIREDO, I. T. et al. Maintenance and tolerability of infliximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 26, n. 1, p. 18-23, 2008.
  142. KRINTEL, S. B. et al. The frequency of anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care and the associations with adverse drug reactions and treatment failure. **Rheumatology (United Kingdom)**, v. 52, n. 7, p. 1245-53, 2013.
  143. KVALVIK, A. G. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in the ordinary clinical setting: Three-year effectiveness in patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 74, n. 6, p. 606–611, 1 dez. 2007.
  144. BARTELDIS, G. M. et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during longterm follow-up. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 305, n. 14, p. 1460-8, 2011.
  145. BENNETT, A. N. et al. Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. **Rheumatology**, v. 44, n. 8, p. 1026-31, 2005.
  146. TAKEUCHI, T. et al. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). **Modern Rheumatology**, v. 22, n. 3, p. 327-38, 2012.
  147. VAN DER BIJL, A. E. et al. An open-label pilot study of the effectiveness of

- adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: Relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. **Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 8, p. 1021-8, 2008.
148. HARAOU, B. et al. Safety and effectiveness of adalimumab in a clinical setting that reflects Canadian standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis (RA): Results from the CanACT study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 12, p. 261, 2011.
  149. HARIGAI, M. et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for the treatment of Japanese patients with rheumatoid arthritis: 3-year results from a postmarketing surveillance of 552 patients. **Modern rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 30-38, 2017.
  150. KANEKO, A. et al. Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. **Modern Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 466-77, 2013.
  151. KOIKE, T. et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. **Modern Rheumatology**, v. 24, n. 3, p. 390–398, 2014.
  152. NAKASHIMA, Y. et al. Impact of methotrexate dose on efficacy of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from registered data analyses. **Mod Rheumatol**, v. 27, n. 1, p. 15–21, 2017.
  153. OH S.; UNNO, M.; KOBAYASHI, D.; AZUMA, C.; ABE, A.; OTANI, H.; ISHIKAWA, H.; NAKAZONO, K.; NARITA, I.; MURASAWA, A., K. . I. The rate of decrease in the disease activity of rheumatoid arthritis during treatment with adalimumab depends on the dose of methotrexate. **Internal Medicine**, v. 54, n. 9, p. 1035–1041, 2015.
  154. PAPPAS, D. A. et al. Long-Term Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Analysis from the Corrona Rheumatoid Arthritis Registry. **Rheumatology and Therapy**, v. 4, n. 2, p. 375-389, 2017.
  155. SUMIDA, K. et al. Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis with renal insufficiency. **Arthritis Care & Research**, v. 65, n. 3, 471-5, 2013.
  156. BINGHAM, C. . et al. Effectiveness and safety of etanercept in subjects with RA who have failed infliximab therapy: 16-Week, open-label, observational study. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 5, p. 1131-42, 2009.
  157. FELTELIUS, N. et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 2, p. 246-52, 2005.;
  158. JAMNITSKI, A. et al. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 2, p. 284-8, 2011.

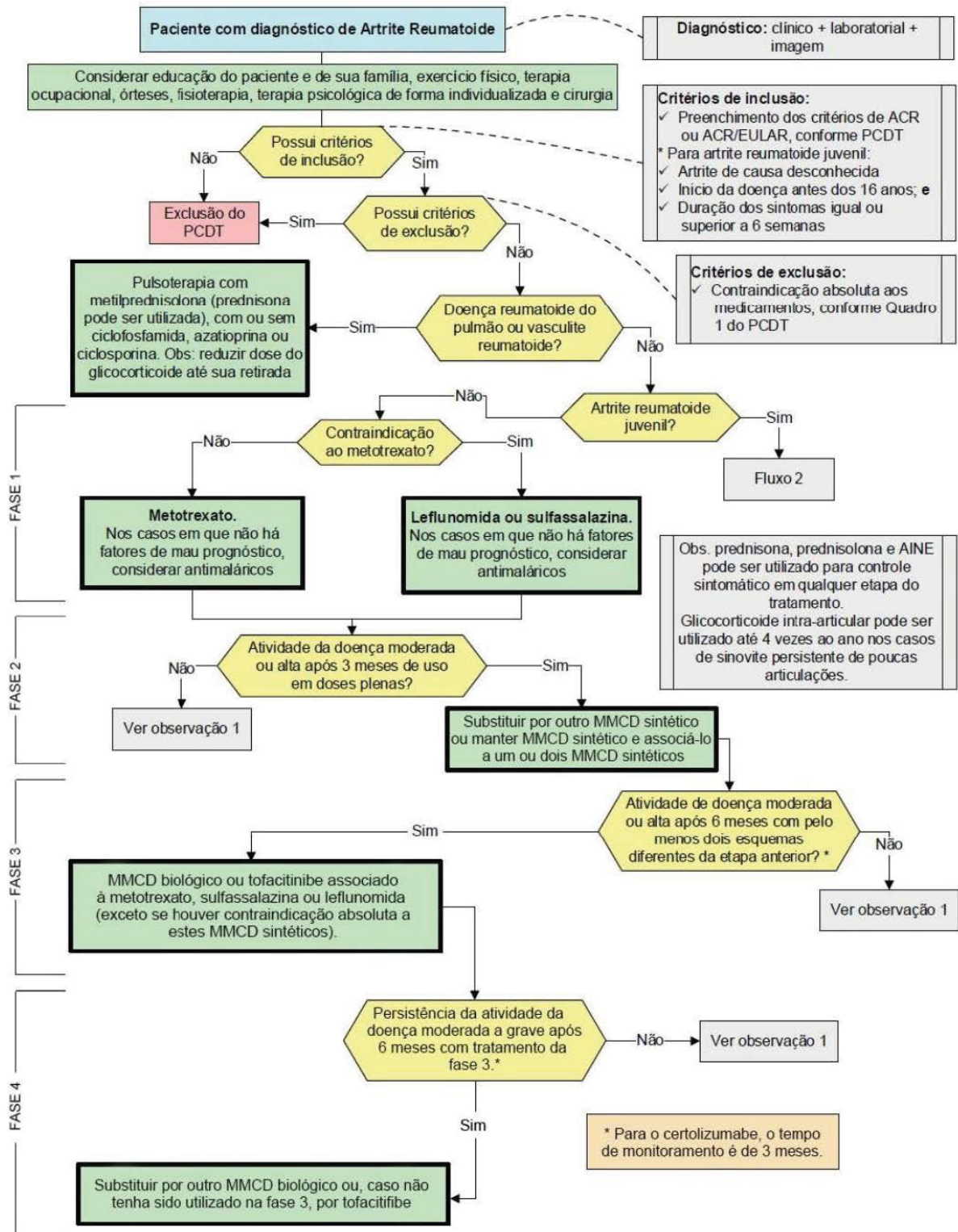
159. KOIKE, T. et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, v. 21, n. 4, p. 343-51, 2011.
160. PERERA, L. C. et al. Etanercept in severe active rheumatoid arthritis: First Australian experience. **Internal Medicine Journal**, v. 36, n. 10, p. 625-31, 2006.
161. KUMAR, N. et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Certolizumab Pegol: Results from PROACTIVE, a Non-Interventional Study in the UK and Ireland. **Advances in Therapy**, v. 35, n. 9, p. 1426-37, 2018.
162. Souto A, Maneiro JR, Gómez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(3):523–34.
163. Arora A, Mahajan A, Spurden D, Boyd H, Porter D. Long-Term Drug Survival of TNF Inhibitor Therapy in RA Patients: A Systematic Review of European National Drug Registers. *Int J Rheumatol*. janeiro de 2013;2013:1–9.
164. BENDTZEN, K. et al. Individualized Monitoring of Drug Bioavailability and Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis Patients Treated With the Tumor Necrosis Factor Inhibitor Infliximab. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 12, p. 3782-9, 2006
165. VAN SCHOUWENBURG, P. A. et al. Long-term measurement of anti-adalimumab using pH-shift-anti-idiotypic antigen binding test shows predictive value and transient antibody formation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 10, p. 1680-6, 2013.
166. LAAS, K. et al. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 27, n. 7, p. 927-32, 2008.
167. HANSEN, K. E. et al. The Safety and Efficacy of Leflunomide in Combination With Infliximab in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 51, n. 2, p. 228-32, 2004.
168. DEVINE, E. B.; ALFONSO-CRISTANCHO, R.; SULLIVAN, S. D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: An indirect comparisons approach. **Pharmacotherapy**, v. 31, n. 1, p. 39–51, 2011.
169. I IANNONE, F. et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 2, p. 249-52, 2007.
170. TARGOŃSKA-STĘPNIAK, B. et al. Adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis in therapeutic programmes – personal experience. **Reumatologia**, v. 51, n. 1, p. 9–14, 2013.
171. GODINHO, F. et al. Safety of leflunomide plus infliximab combination

- therapy in rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v. 22, n. 3, p. 328-30, 2004.
172. SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, p. 960–977, 2017.
173. SINGH, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol**, v. 68, n. 1, p. 1–26, 2016.
174. BLUM, M. A.; KOO, D.; DOSHI, J. A. Measurement and Rates of Persistence With and Adherence to Biologics for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. **Clinical Therapeutics**, v. 33, n. 7, p. 901–913, 2011.
175. MELO, T. P. **Estudo da interrupção de tratamentos com medicamentos biológicos não anti-TNF em artrite reumatóide**. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Paraná, 2015.

**ANEXO 1 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE  
DOS PROTOCOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (5)**

# Fluxograma de Tratamento da Artrite Reumatoide

Portaria Conjunta nº 15/2017, 11/12/2017



**ANEXO 2 – FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA (76)**

## NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

### Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

### Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

### Outcome

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement

**ANEXO 3 – FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA PADRONIZADA PARA  
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ESTUDOS DE COORTE (PROJETO  
“AVALIAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÕES DO TRATAMENTO DA  
ARTRITE REUMATOIDE) (175)**

1) Leitura e discussão para definições de cada um dos itens da escala (site do NOS).

[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)

2) Definição por consenso das formas de interpretar e responder cada item da escala.

Treinamento para uso da Escala Newcastle-Ottawa para Coortes			
Categorias	Pergunta	Respostas	Interpretação
Selection (4)	1) Representativeness of the exposed cohort	a) truly representative of the average _____ (describe) in the community ♦	Quando for multicêntrico em pelo menos regiões diferentes de um país ou região.
		b) somewhat representative of the average _____ in the community ♦	Pode ser de uma única unidade mas precisa ter a forma de seleção dos pacientes da coorte descrita, com a representatividade garantida.
		c) selected group of users eg nurses, volunteers	População da coorte selecionada por profissionais de saúde (como por exemplo, por indicação ou convite de pacientes) ou de forma voluntária.
		d) no description of the derivation of the cohort	Quando não há descrição da origem dos pacientes da coorte.
	2) Selection of the non exposed cohort	a) drawn from the same community as the exposed cohort ♦	Quando a coorte não exposta for selecionada na mesma população de origem da coorte exposta.
		b) drawn from a different source	Quando a coorte não exposta tiver origem diferente da população da coorte exposta.
		c) no description of the derivation of the non exposed cohort	Quando não for descrita a origem da coorte não exposta. Obs.: Deixar em branco esta questão se não houver coorte comparadora.
	3) Ascertainment of exposure to implants	a) secure record (eg surgical records) ♦	Quando as informações são retiradas de registros, sejam eles eletrônicos ou físicos.
		b) structured interview ♦	Quando ocorre entrevista estruturada, por exemplo, aplicada ao profissional de saúde ou paciente.
		c) written self report	Quando o artigo informa que, por exemplo, os profissionais relataram mas não foi utilizado um questionário estruturado.
		d) no description	Quando não há descrição da origem da informação. Obs.: Caso o artigo relate o uso de diferentes fontes de

			informação marcar a mais segura como resposta.
	4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a) yes ♦	Quando um desfecho inicial e final forem analisados com a mesma variável. Exemplo: DAS28 baseline e DAS28 pós tratamento.
		b) no	Quando não houver descrição dos valores iniciais (baseline), ou quando apesar de serem descritos, não são os mesmos descritos no final do estudo (não são comparáveis).
Comparability (2)	5) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a) study controls for _____ (select the most important factor) ♦ ♦	Comparabilidade entre um medicamento biológico, outro medicamento (biológico ou não), ou placebo.
		b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.) ♦	Não há comparação entre medicamentos diferentes e nem placebo. Exemplos: único medicamento em doses diferentes, populações com características diferentes. Obs.: Deixar em branco esta questão se não houver coorte comparadora.
Outcome (3)	6) Assessment of outcome	a) independent blind assessment ♦	Quando o profissional que coleta o desfecho final é cego (não é o mesmo que trata o paciente).
		b) record linkage ♦	Quando as informações são retiradas de registros, sejam eles eletrônicos ou físicos.
		c) self report	Quando o artigo informa que, por exemplo, os profissionais relataram mas não foi utilizado um questionário estruturado.
		d) no description	Quando não há descrição da origem da informação de desfecho.
	7) Was follow up long enough for outcomes to occur	a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) ♦	Definido como sendo pelo menos 6 meses se ele não fornecer nenhuma informação de que o tempo não foi suficiente para avaliar o desfecho.
		b) no	Menor que 6 meses, ou independente do tempo mas descrito pelo próprio autor na publicação que o período de tempo não foi suficiente para avaliar os desfechos, ou foi proposto um tempo maior de estudo do que foi publicado (resultados parciais).
	a) complete follow up - all subjects accounted for ♦	Quando todos os pacientes que iniciaram também terminaram o estudo.	

	8) Adequacy of follow up of cohorts	b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description of those lost) ♦	Quando houve uma % pequena de perdas de pacientes ao longo do estudo, mas estas foram descritas.
c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost		Quando houve uma quantidade superior de perdas de pacientes, e estas não foram descritas.	
d) no statement		Quando as perdas não forem informadas. Contudo, como se trata de um estudo que avalia interrupção de tratamento, se não houverem dados de perda, provavelmente o estudo não seria incluído para a extração de dados.	

**APÊNDICE 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA UTILIZADAS NA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**PUBMED (descriptores MeSH)**

(("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS-224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "CTLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4-Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL-1Ra" OR "Anril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTR-Fc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type IIIgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering-Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDECC2B8 antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab")) AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management"

OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR "Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management" OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR "Hazard Controls")

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 2.646 publicações.

## COCHRANE LIBRARY

**#1** "Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis" (Word variations have been searched)

**#2** "Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers, Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Anril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab" (Word variations have been searched)

**#3** "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or

"Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched) "Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing Treatment" or "Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, Treatment" or "Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or "Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls" (Word variations have been searched)

#### **#4 #1 and #2 and #3**

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 531 publicações

#### **SCOPUS**

ALL(("Arthritis, Rheumatoid") AND ("Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators"

OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" OR "Abatacept" OR "BMS 188667" OR "BMS-188667" OR "BMS224818" OR "BMS224818" OR "LEA29Y" OR "nulojix" OR "Orencia" OR "BELATACEPT" OR "C TLA-4-Ig" OR "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4immunoglobulin" OR "CTLA4-Ig immunoconjugate" OR "CTLA4Fc" OR "CTLA4-Ig" OR "Adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "D2E7 antibody" OR "LU200134" OR "Humira" OR "Abbott brand of adalimumab" OR "Urine-Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" OR "Urine Derived IL1 Inhibitor" OR "IL1 Febrile Inhibitor" OR "Febrile Inhibitor, IL1" OR "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" OR "IL-1 Inhibitor, Urine" OR "IL 1 Inhibitor, Urine" OR "Urine IL-1 Inhibitor" OR "IL1Ra" OR "Anril" OR "Synergen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Synergen Brand" OR "Kineret" OR "Amgen Brand of Anakinra" OR "Anakinra Amgen Brand" OR "Anakinra" OR "Certolizumab" OR "Cimzia" OR "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" OR "CDP870" OR "CDP 870" OR "TNTRFc" OR "TNT receptor fusion protein" OR "TNR 001" OR "TNR-001" OR "TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" OR "Enbrel" OR "Wyeth brand of etanercept" OR "Immunex brand of etanercept" OR "etanercept" OR "Golimumab" OR "Simponi" OR "Infliximab" OR "monoclonal antibody cA2" OR "MAb cA2" OR "Remicade" OR "Schering Plough brand of infliximab" OR "Schering brand of infliximab" OR "Centocor brand of infliximab" OR "Essex brand of infliximab" OR "Rituximab" OR "CD20 antibody, rituximab" OR "Mabthera" OR "Roche brand of rituximab" OR "Rituxan" OR "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" OR "IDEC brand of rituximab" OR "Genentech brand of rituximab" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDECC2B8" OR "Tocilizumab" OR "monoclonal antibody, MRA" OR "atlizumab" OR "Actemra" OR "Chugai brand of tocilizumab")) AND ("Withholding Treatment" OR "Treatment, Withholding" OR "Treatments, Withholding" OR "Withholding Treatments" OR "Cessation of Treatment" OR "Treatment Cessation" OR "Treatment Cessations" OR "Withdrawing Treatment" OR "Treatment, Withdrawing" OR "Treatments, Withdrawing" OR "Withdrawing Treatments" OR "Withdrawing Care" OR "Care, Withdrawing" OR "Treatment Failure" OR "Failure, Treatment" OR "Failures, Treatment" OR "Treatment Failures" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug" OR "Drug Toxicity" OR "Drug Toxicities" OR "Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Safety Management" OR "Management, Safety" OR "Hazard Surveillance Program" OR "Hazard Surveillance Programs" OR "Program, Hazard Surveillance" OR "Programs, Hazard Surveillance" OR "Surveillance Program, Hazard" OR "Surveillance Programs, Hazard" OR "Hazard Management" OR "Management, Hazard" OR "Hazard Control" OR "Control, Hazard" OR "Hazard Controls")

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 1.445 publicações.

### IPA (OvidSP)

**#1** ("Arthritis, Rheumatoid" or "Rheumatoid Arthritis").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

**#2** ("Biological Therapy" or "Biological Therapies" or "Therapies, Biological" or "Therapy, Biological" or "Biologic Therapy" or "Biologic Therapies" or "Therapies, Biologic" or "Therapy, Biologic" or "Biotherapy" or "Biotherapies" or "Immunologic Factors" or "Immune Factors" or "Factors, Immune" or "Immunological Factors" or "Factors, Immunological" or "Factors, Immunologic" or "Immunomodulators" or "Biological Response Modifiers" or "Biomodulators" or "Modifiers, Biological Response" or "Response Modifiers, Biological" or "Abatacept" or "BMS 188667" or "BMS-188667" or "BMS224818" or "BMS-224818" or "LEA29Y" or "nulojix" or "Orencia" or "BELATACEPT" or "CTLA-4-Ig" or "cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin" or "CTLA4-Ig immunoconjugate" or "CTLA4-Fc" or "CTLA4-Ig" or "Adalimumab" or "D2E7 antibody" or "LU200134" or "Humira" or "Abbott brand of adalimumab" or "Urine-Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Inhibitor, Urine-Derived" or "Urine Derived IL1 Inhibitor" or "IL1 Febrile Inhibitor" or "Febrile Inhibitor, IL1" or "Interleukin 1 Inhibitor, Urine" or "IL-1 Inhibitor, Urine" or "IL 1 Inhibitor, Urine" or "Urine IL-1 Inhibitor" or "IL-1Ra" or "Anril" or "Synergen Brand of Anakinra" or "Anakinra Synergen Brand" or "Kineret" or "Amgen Brand of Anakinra" or "Anakinra Amgen Brand" or "Anakinra" or "Certolizumab" or "Cimzia" or "UCB Pharma brand of certolizumab pegol" or "CDP870" or "CDP 870" or "TNTR-Fc" or "TNT receptor fusion protein" or "TNR 001" or "TNR-001" or "TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein" or "Enbrel" or "Wyeth brand of etanercept" or "Immunex brand of etanercept" or "etanercept" or "Golimumab" or "Simponi" or "Infliximab" or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2" or "Remicade" or "Schering-Plough brand of infliximab" or "Schering brand of infliximab" or "Centocor brand of infliximab" or "Essex brand of infliximab" or "Rituximab" or "CD20 antibody, rituximab" or "Mabthera" or "Roche brand of rituximab" or "Rituxan" or "Hoffmann-La Roche brand of rituximab" or "IDEC brand of rituximab" or "Genentech brand of rituximab" or "IDEC-C2B8 antibody" or "IDEC-C2B8" or "Tocilizumab" or "monoclonal antibody, MRA" or "atlizumab" or "Actemra" or "Chugai brand of tocilizumab").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

**#3** ("Withholding Treatment" or "Treatment, Withholding" or "Treatments, Withholding" or "Withholding Treatments" or "Cessation of Treatment" or "Treatment Cessation" or "Treatment Cessations" or "Withdrawing TreatmentOR Treatment, Withdrawing" or "Treatments, Withdrawing" or "Withdrawing Treatments" or "Withdrawing Care" or "Care, Withdrawing" or "Treatment Failure" or "Failure, Treatment" or "Failures, TreatmentOR Treatment Failures" or "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Drug Related Side Effects and Adverse Reactions" or "Adverse Drug Reaction" or "Adverse Drug Reactions" or

"Drug Reaction, Adverse" or "Drug Reactions, Adverse" or "Reaction, Adverse Drug" or "Reactions, Adverse Drug" or "Adverse Drug Event" or "Adverse Drug Events" or "Drug Event, Adverse" or "Drug Events, Adverse" or "Event, Adverse Drug" or "Events, Adverse Drug" or "Drug Toxicity" or "Drug Toxicities" or "Toxicities, Drug" or "Toxicity, Drug" or "Safety Management" or "Management, Safety" or "Hazard Surveillance Program" or "Hazard Surveillance Programs" or "Program, Hazard Surveillance" or "Programs, Hazard Surveillance" or "Surveillance Program, Hazard" or "Surveillance Programs, Hazard" or "Hazard Management" or "Management, Hazard" or "Hazard Control" or "Control, Hazard" or "Hazard Controls").mp. [mp=title, subject heading word, registry word, abstract, trade name/generic name]

#### **#4 1 and 2 and 3**

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 126 publicações.

#### **SCIELO (DESCRITORES BVS, BUSCA REGIONAL)**

(rheumatoid arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies)

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 63 publicações.

#### **LILACS (DESCRITORES BVS)**

Rheumatoid Arthritis [Palavras] and "Biological Therapy" OR "Biological Therapies" OR "Therapies, Biological" OR "Therapy, Biological" OR "Biologic Therapy" OR "Biologic Therapies" OR "Therapies, Biologic" OR "Therapy, Biologic" OR "Biotherapy" OR "Biotherapies" OR "Immunologic Factors" OR "Immune Factors" OR "Factors, Immune" OR "Immunological Factors" OR "Factors, Immunological" OR "Factors, Immunologic" OR "Immunomodulators" OR "Biological Response Modifiers" OR "Biomodulators" OR "Modifiers, Biological Response" OR "Response Modifiers, Biological" [Palavras]

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 51 publicações.

#### **CRD – NHS, HTA**

((Rheumatoid Arthritis) AND (Biological Therapy OR Biological Therapies OR Therapies, Biological OR Therapy, Biological OR Biologic Therapy OR Biologic Therapies OR Therapies, Biologic OR Therapy, Biologic OR Biotherapy OR Biotherapies OR Immunologic Factors OR Immune Factors OR Factors, Immune OR Immunological Factors OR Factors, Immunological OR Factors, Immunologic OR Immunomodulators OR Biological Response Modifiers OR Biomodulators OR Modifiers, Biological Response OR Response Modifiers, Biological OR

abatacept OR adalimumab OR anakinra OR certolizumab OR etanercept OR golimumab OR infliximab OR rituximab OR tocilizumab)) and ((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN NHSEED, HTA

Buscas até 06/08/2018 resultaram em um total de 146 publicações.

**APÊNDICE 2 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE COM  
GRUPOS COMPARADORES INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)
du Pan, 2009(101)	Retrospectivo	Suíça	18	INF	NI	595	53 (13)	76	10 (9)	4.27 (1.52)
				ETN			54 (14)	78	10 (9)	4.23 (1.53)
				ADA			55 (13)	79	10 (9)	4.14 (1.42)
Ebina, 2018	Retrospectivo multicêntrico	Japão	36	ABT	MTX, cortic.*	221	64.4 (11.7)	80.5	8.9 (10.1)	4.4 (1.3)
				ADA			55.1 (12.8)	78.3	4.0 (5.9)	4.2 (1.2)
				CZP			56.4 (17.1)	87.8	5.8 (8.0)	4.6 (1.5)
				ETN			58.6 (15.2)	85.1	8.4 (10.2)	4.4 (1.5)
				GLM			61.4 (14.3)	87.4	10.7 (11.4)	4.3 (1.3)
				INF			55.3 (13.2)	76.1	3.6 (6.4)	4.5 (1.6)
				TCZ			58.9 (14.1)	78.1	8.8 (9.0)	4.6 (1.5)
Eriksson, 2005	Prospectivo	NI	12	INF	MMCDs, cortic.*	53	54.8 (26-79)†	81.1	13.8 (2-37)†	5.9 (0.14)
				ETN			48.3 (36-65)†	83.3	9.1 (1.3-15)†	6.6 (0.52)
Farahani, 2006	NI	Canadá	12	ETN	MTX, cortic.*; analg., AINE	223	53.5 (22.5)	74	12.5 (9.2)	NI
				Controle <sup>1</sup>			52.7 (11.3)	68	12.3 (9.7)	
				ETN			53.3	79.9	7.7	
Favalli, 2016	Prospectivo	Itália	144	INF	MMCDs, cortic.*	222	54.6	85.1	8.5	5.4 (4.6-6.1)†
				ADA			54.6	82.4	9.3	5.8 (5.1-6.6)†
				ETA			57.6 (13.3)	89.5	11.1 (9.2)	5.2 (4.3-5.9)†
Favalli, 2018	Retrospectivo multicêntrico	Itália	24	ADA	MMCDs, cortic.*	68	55 (4.3)	89.7	11.3 (8.5)	4.64 (1.24)
				GLM			54.9 (15.3)	88.2	9.5 (7.8)	4.64 (1.3)
				INF			56.4 (12.6)	72	11.9 (8.9)	4.13 (1.34)
Flendrie, 2003	Prospectivo	Holanda	12	ETN	NI	16	50.6 (12.2)	63	10.1 (10.5)	5.9 (1.1)
				ADA			55.2 (12.3)	63	11.4 (8.32)	5.8 (1.5)
				INF			51.1 (14)	74.7	9.7 (9.9)	6.4 (1.1)
Frazier-Mironer, 2014	Retrospectivo multicêntrico	França	72	ETN	MMCDs, cortic.*	404	53.5 (15)	82.7	9.6 (9.5)	5.24 (1.31)
				ADA			51.8 (13.1)	77.8	10.1 (10.3)	5.26 (1.02)
				INF			55.4	79	14.1	5.13 (1.03)
Geborek, 2002	Prospectivo	Suécia	20	ETN	MMCDs, prednisolona	166	54.0	78	14.9	5.6
				LEF			61.3	82	14.9	5.8
										5.4

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes				
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)	
Hishtani, 2013	Retrospectivo	Japão	60	TCZ	MMCDs, cortic.*	97	56.6 (27.2–81.8) <sup>†</sup>	77.6	7.71 (0.57–38.3) <sup>†</sup>	4.38 (2.13–7.34) <sup>§</sup>	
				INF			54.4 (21.5–80.3) <sup>†</sup>		5.18 (0.23–32.9) <sup>†</sup>	4.20 (1.33–6.52) <sup>§</sup>	
				ETN			53.0 (18.7–77.5) <sup>†</sup>		87.4	9.60 (0.18–39.4) <sup>†</sup>	4.19 (1.96–6.76) <sup>§</sup>
				ADA			60.0 (18.0–76.7) <sup>†</sup>		82.7	6.89 (0.35–30.8) <sup>†</sup>	3.84 (1.92–6.69) <sup>†§</sup>
Hjardem, 2007	Prospectivo	Dinamarca	6	INF	MTX	178	55	78	8	NI	
				ETN							
				ADA							
Hyrich, 2006	Prospectivo	Reino Unido	6	INF	MMCDs, cortic.*, AINE	1453	57 (12)	78	15 (9)	NI	
				ETN							
				ADA							
Iannone, 2012(106)(105)(94)	Prospectivo	Itália	48	INF	MMCDs, cortic.*	218	51.9 (13)	NI	9.9 (7.7)	5.6 (1.4)	
				ETN			53.5 (14)		10.7 (8.6)	5.71 (1.5)	
				ADA			54.5 (12)		11.5 (8.8)	5.37 (1.5)	
				ABT			53.0 (13.2)		86	11.2 (9.5)	5.7 (1.3)
Jørgensen, 2017	Prospectivo	Suécia	6	ADA	NI	142	57.2 (15.4)	82	11.7 (10.6)	5.1 (1.3)	
				CZP			52.0 (14.1)		91	10.3 (9.3)	4.7 (1.2)
				ETN			56.0 (14.4)		81	12.6 (11.7)	4.9 (1.3)
				GLM			59.5 (10.7)		78	11.5 (9.7)	5.1 (1.0)
				INF			62.0 (11.2)		74	18.5 (16.2)	5.0 (1.3)
				RTX			58.6 (12.9)		77	13.6 (12.7)	4.8 (1.4)
				TCZ			57.5 (13.8)		82	10.1 (7.9)	5.1 (1.0)
Kotak, 2015	Retrospectivo	Reino Unido	60	ETN	NI	211	53.5 (0.9)	77.3	14.1 (0.7)	4.6 (0.03)	
				MMCDs			60.6 (0.3)		71.2	10.2 (0.3)	4.4 (0.01)
l'Ami, 2017	Prospectivo	Amsterdã	24	ADA	MMCDs, prednisona	420	53.7 (12.4)	81	7 (3-16) <sup>†</sup>	4.9 (1.4)	
				ETN			53.6 (13.1)		79	6 (2-15) <sup>†</sup>	5.0 (1.3)

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)
Leon, 2018	Retrospectivo	Espanha	168	ADA	MMCDs, cortic.*, AINE	40	66.53 (6.98)	78.3	NI	4.4 (3.9-5.3) <sup>†</sup>
				ETN						
				INF						
				RTX						
				Outro anti-TNF						
				Outro AB						
				TCZ						
				RTX						
Machado-Alba, 2014	Retrospectivo	Colômbia	45	INF	NI	120	52.7 (13.1)	87.4	2.2	NI
				ETN						
				ADA						
				ETN biossimilar						
				ADA						
				ABT						
				MMCDs						
				INF						
				ETN						
				ADA						
Marchesoni, 2009	NI	Itália	36	INF	MMCDs, cortic.*	519	55.72 (12.07)	81.5	9.28 (7.00)	6.01 (0.94)
				ETN						
				ADA						
Markenson, 2011	Prospectivo, multicêntrico	Estados Unidos	60	ADA	NI	297	53 (12)	75	7.3 (9.0)	NI
				ETN						
				INF						
				INF						
Matsudaira, 2011	NI	Japão	24	INF	NI	112	52 (38.5-61) <sup>†</sup>	84.2	6.75 (2-13.5) <sup>†</sup>	4.68 (3.95-5.42) <sup>†§</sup>
				ETN						
				ADA						
				ADA						
Morgan, 2013(93)	Prospectivo	Reino Unido	27.6	ETN	MMCDs, cortic.*	3529	55.3 (12.1)	77.3	13.5 (9.4)	6.6 (1.0)
				MMCDs						
				RTX						
Narongroeknawin, 2018(94)	Retrospectivo	Tailândia	60	INF	MMCDs	117	58.4 (11.1)	83.2	3.3 (1.2-8.8) <sup>†</sup>	6.3 (1.0)
				ETN						
				ETN						
Neovius, 2015	Retrospectivo	Suécia	60	INF	MMCDs	2898	56.7 (13.1)	74	13 (17)	5.2 (1.4)
				ETN						
				ADA						
				ADA						

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)
Ogale, 2011	Retrospectivo	Estados Unidos	12	ETN bio-naïve	MMCDs, cortic.*, AINE	1593	49.9 (12.4)	78.3	NI	NI
				ADA bio-naïve						
				INF bio-naïve						
				ETN pós anti-TNF						
Rivera, 2006	Prospectivo	Espanha	12	ADA pós anti-TNF	MMCDs, cortic.*	50	51.5 (3.7)	58	12.4 (1.9)	6.7 (0.3)
				INF pós anti-TNF						
				ABT						
				RTX						
Sakai, 2012	Retrospectivo	Japão	30	ADA	MMCDs, cortic.*	49	45.3 (5.3)	63	9.9 (2.0)	6.3 (0.4)
				ETN						
				INF						
				ETA						
Sato, 2015	Retrospectivo	Japão	6	TCZ	MMCDs, cortic.*, imunossuppressores	442	58.5 (13.0)	78.1	10.3 (8.9)	4.5 (1.3)
				INF						
				ETN						
				TCZ						
Sato, 2015	Retrospectivo	Japão	6	ADA	MTX, cortic.*	52	52.9 (11.7)	100	9.6 (8.3)	4.9 (1.1)
				ABT						
				GLM						
				ADA						
Serivo, 2009	Prospectivo	Itália	NI	INF	MMCDs	27	48.1 (12.6)	100	8.5 (7.0)	5.8 (1.1)
				ETN						
				ADA						
Soubrier, 2017	Retrospectivo monocêntrico	França	180	INF	MMCDs, prednisona	63	55.7 (2.2)	76.2	8 (4-18)†	5.10 (1.20)
				ETN						
				ADA						
				ADA						
Soubrier, 2017	Retrospectivo monocêntrico	França	180	ETN	MMCDs, prednisona	201	56.9 (12.6)	81.6	10 (3-18)†	4.75 (1.28)
				ADA						
				ADA						
Soubrier, 2017	Retrospectivo monocêntrico	França	180	ADA	MMCDs, prednisona	82	52.1 (15.1)	82.9	9 (4-15)†	5.01 (1.05)
				ADA						

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes							
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)				
Strehblow, 2010	Prospectivo	Alemanha	12.4 (16.9)	ETN (1º anti-TNF)	MMCDs	23	52.4 (14.9)	85	NI	NI				
				ADA (1º anti-TNF)										
				INF (1º anti-TNF)										
			NI	ETN (2º anti-TNF)	MMCDs	22	NI	NI	NI	NI	NI			
				ADA (2º anti-TNF)										
				INF (2º anti-TNF)										
			NI	ETN (3º anti-TNF)	MMCDs	12	NI	NI	NI	NI	NI			
				ADA (3º anti-TNF)										
				INF (3º anti-TNF)										
Weaver, 2006	Prospectivo	Estados Unidos	12	MTX	MMCDs, cortic.*	941	56.8 (14.0)	75	3.5 (7.1)	NI				
				ETN										
				INF										
				ETN + MTX										
				INF + MTX										
				1251							53.2 (13.5)	75	9.2 (10.3)	
120	60.2 (13.3)	71	10.6 (9.0)											
1783	52.6 (12.8)	79	7.7 (8.9)											
540	58.5 (13.9)	77	9.5 (9.5)											
Yang, 2012	Retrospectivo	China	36	ETN	MMCDs, cortic.*	181	41.8 (14.5)	84.5	9.5 (6.6)	6.90 (1.06)				
				ADA										
				INF										
Yuasa, 2013	NI	Japão	11	ETN	MMCDs, cortic.*	46	55.6 (14.8)	87	6.3 (8.5)	4.7 (1)				
				ADA										
				21							59.8 (11.5)	52.4	9.3 (10)	4.6 (0.9)
				9							59.6 (14.7)	87.5	9.5 (9.5)	4.7 (1.4)

(conclusão)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M; DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M; DP)	DAS28 basal (M; DP)
Zink, 2005	Prospectivo	Alemanha	12	ETN	MMCDs, cortic.*, AINE	511	53.7 (12.6)	77.9	9.0 (5.0-16.5) <sup>†</sup>	6.1 (1.2)
				INF			53.6 (12.6)	71.1	8.5 (4.0-14.0) <sup>†</sup>	6.0 (1.2)
				ANA			54.3 (11.6)	77.1	13.0 (7.0-22.0) <sup>†</sup>	6.1 (1.2)
				MMCDs			56.5 (11.4)	82.8	6.0 (3-13.0) <sup>†</sup>	5.4 (1.2)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: NI = não informado; ADA = Adalimumabe; ETN = Etanercepte; INF = Infliximabe; CZP = Certolizumabe pegol; GLM = Golimumabe; ANA = Anakinra; TCZ = Tocilizumabe; RTX = Rituximabe; ABT = Abatacepte; LEF = Lefunomida; MTX = Metotrexato; M ± DP = média ± desvio padrão; cortic.\* = não específica qual corticoide; MMCDs: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença sintéticos; AB = Agente biológico; bio-naive = Pacientes que nunca usaram medicamentos biológicos anteriormente; biossimilares ETN= medicamento com biossemelhança comprovada ao ETN de referência; SSZ = Sulfasalazina; Bc = Bucilamina; † = dados reportados em mediana e/ou intervalo mínimo e máximo; ‡ = dados reportados em meses; § = DAS28 – CRP; † = Não específica o medicamento usado no grupo controle

**APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS DE COORTE COM  
BRAÇO ÚNICO INCLUÍDAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA**

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M ± DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M ± DP)	DAS28 - ESR basal (M ± DP)
Bartelds, 2011	Prospectivo	Holanda	36	ADA	MMCDs	272	54 (12)	81	8 (3-17)	NI
Bennett, 2005	Prospectivo	Reino Unido	7.3	ADA	MMCDs	70	54 (19-77) <sup>†</sup>	87	9 (0.5-24) <sup>††</sup>	NI
Haraoui, 2011	Prospectivo	Canadá	3	ADA	MTX, cortic.*, AINE	879	54.4 (11.5)	78.7	12.5 (9.7)	6.1 (1.2)
Harigai, 2017	Prospectivo multicêntrico	Japão	36	ADA	MTX, cortic.*	509	59.5 (13.4)	81.9	10.4 (9.9)	NI
Kaneko, 2012	Retrospectivo	Japão	12	ADA	MMCDs, cortic.*	201	57.5 (13.7)	81.1	12.7 (10.6)	4.9 (1.2) <sup>§</sup>
Nakashima, 2014	Prospectivo multicêntrico	Japão	12	ADA	MTX, prednisolona	61	58.0 (13.2)	82.0	6.49 (8.47)	4.8 (1.3)
Oh, 2015	NI	Japão	5.5	ADA	MTX, cortic.*	68	53.8 (13.1)	89.7	10.3 (10.3)	4.6 (1.2)
Koike, 2014	Prospectivo	Japão	6.4	ADA	MTX, cortic.*	7740	60.1 (13.0)	82.5	10.5 (9.6)	5.2 (1.3)
Pappas, 2017	Prospectivo	Estados Unidos	120	ADA	MMCDs, prednisolona	746	53.9 (11.8)	77.1	7.0 (8.4)	4.3 (1.6)
Sumida, 2013	Retrospectivo	Japão	36	ADA	MMCDs	65	64.8 (12.7)	80	14.3 (10.0)	NI
Takeuchi, 2011	Retrospectivo	Japão	12	ADA	MMCDs, cortic.*	167	58.4	82.6	9.0 (9.5)	5.3 (1.3)
Targońska-Stepniak, 2013	NI	Polônia	16	ADA	MMCDs, cortic.*	24	53.4 (12.5)	67	9.1 (5.5)	NI
van der Bijl, 2008	Prospectivo	1 país	12.8	ADA	MMCDs	41	55	88	11.6 (7.4)	NI
van Schouwenburg, 2013	Prospectivo	Holanda	36	ADA	NI	99	54(11)	79	NI	5.2 (1.4)
Bingham, 2009	Prospectivo	Estados Unidos e Canadá	3.6	ETN	MMCDs, cortic.*, AINE	201	57.3 (12.8)	80	9.1 (9.5)	6.6 (6.4-6.7) <sup>†</sup>
Buch, 2007	Prospectivo	Reino Unido	3	ETN	MMCDs, cortic.*	72	57.2 1.47	NI	NI	6.41 (0.13)
Feltelius, 2005	Prospectivo	Suécia	24	ETN	MMCDs, cortic.*	820	52.3	76.5	NI	6

(continua)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M ± DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M ± DP)	DAS28 - ESR basal (M ± DP)
Haraoui, 2004	Prospectivo	Canadá	3	ETN	MMCDs, cortic.*, AINE	25	50.0 (22-74) <sup>†</sup>	72	10.8 (2-36) <sup>†</sup>	NI
Jamnitski, 2011	Prospectivo	Países Baixos	6	ETN	MTX, prednisona	292	52.8 (12.7)	82	8 (3-16) <sup>†</sup>	5.2 (1.3)
Koike, 2011	Prospectivo	Japão	6	ETN	MMCDs	13894	58.1 (13.1)	81.4	NI	5.9 (1.2)
Laas et al., 2008	Prospectivo	Finlândia	16	ETN	NI	46	50 a 56 <sup>†</sup>	88	8 a 16 <sup>†</sup>	NI
Perera, 2006	Prospectivo	Austrália	12	ETN	NI	50	59.3 (9.4)	78	17.5 (9.4)	6.0 (5.7-6.3) <sup>†</sup>
Agarwal, 2005	Retrospectivo	Estados Unidos	56.6	INF	MMCDs, cortic.*	183	59.3 (14.4)	87	NI	
Barnabe, 2012 (a)	Prospectivo	Canadá	NI	INF	NI	139	53.1 (12.7)	83.5	13.6 (9.5)	5.98 (1.21)
Barnabe, 2012 (b)	Prospectivo	Canadá	NI	INF	NI	92	58.6 (12.7)	73.9	14.0 (10.3)	6.41 (1.14)
Bendzen, 2006	NI	Suécia	18	INF	MMCDs, cortic.*	106	57 (13)	70	11 (8.7)	5.4 (1.3)
Bertoli, 2008	Retrospectivo	Argentina	NI	INF	NI	77	51.3 (11.9)	83	10.9 (7.4)	NI
Buch, 2007	NI	Reino Unido	24	INF	MTX, LEF	174	57 (0.9)	73	NI	NI
Delabaye, 2010	Prospectivo	Bélgica	18.5	INF	MMCDs, cortic.*, AINE	575	57 (13)	72.9	10.3 (9.4)	NI
Ducoulombier, 2007	Retrospectivo	França	24	INF	NI	50	49.1 (11.1)	78	13.7 (8.31)	6.4 (1.0)
Favalli, 2008	Retrospectivo	Itália	12	INF	MMCDs	95	57.3 (7.8)	86.3	13.9 (4.4)	5.16 (0.91)
Figueiredo, 2008	Retrospectivo	França	3	INF	MMCDs	152	53.3 (24-82) <sup>†</sup>	79	11.6 (0.5-42.4) <sup>†</sup>	5.4 (3-8.1) <sup>†</sup>
Godinho, 2004	Retrospectivo	NI	NI	INF + LEF	Prednisolona	17	57.6 (80-30) <sup>†</sup>	NI	12	5.94 (0.88)
Hansen, 2004	Retrospectivo	Estados Unidos	6.6	INF + LEF	NI	88	53 (25-82) <sup>†</sup>	72	124 (12.5-532.5) <sup>†</sup>	NI
Iannone, 2007	Retrospectivo	Itália	6	INF	MTX	553	NI	NI	NI	NI

(conclusão)

Autor, ano	Desenho do estudo	Localização	Duração (meses)	Medicamento	Medic. Assoc.	N	Características dos pacientes			
							Idade (anos; M ± DP)	Mulheres (%)	Tempo de AR (anos; M ± DP)	DAS28 - ESR basal (M ± DP)
Krintel, 2013	Prospectivo	Dinamarca	12	INF	MMCDs, cortic.*	218	56 (21-86)†	80	6 (0-56)†	5.0 (1.6-8.2)†
Kvalvik, 2007	Prospectivo	Noruega	36	INF	Cortic.*, AINE	33	53 (21-71)†	60.6	10.7 (1-32)†	NI
Okuyama, 2011	Retrospectivo	Japão	12	INF	Cortic.*	96	54 (13)	83	8 (9)	5.2 (1.3)
Pascual-Salcedo, 2011	Retrospectivo	Espanha	48	INF	MMCDs, cortic.*	85	53.8 (14.2)	81.2	NI	5.49 (1.2)
Stern, 2004	Retrospectivo	Estados Unidos	24	INF	MMCDs	394	56.3 (13.7)	79.7	11.7 (10.6)	NI
Tanaka, 2008	Retrospectivo	Japão	12	INF	NI	410	53.1 (12.7)	87.6	9.4 (8.8)	5.5 (1.1)§
Thorne, 2014	Prospectivo	Canadá	36	INF	NI	838	55.8 (13.6)	73.6	10.2 (10.0)	5.4 (1.3)§
van der Cruyssen, 2006	Prospectivo	Bélgica	48	INF	MTX, cortic.*	507	NI	NI	10	NI
van der Cruyssen, 2010	Prospectivo	Bélgica	84	INF	MMCDs, cortic.*	441	53 (0.6)	73	12 (0.4)	5.6 (0.3)
van der Maas, 2012	Prospectivo	Países Baixos	18	INF	MMCDs	147	58 (12)	69	11 (7)	3.5 (1.3)
Voulgari, 2006	NI	Grécia	36	INF	MMCDs, cortic.*	84	59 (8)	72.6	11 (6)	5.2 (1.0)
Wending, 2005	Retrospectivo	França	15	INF	NI	41	54 (23-81)†	75	9 (1-33)†	NI
Yamanaka, 2007	Retrospectivo	Japão	5.5	INF	prednisolona	351	53.1 (12.6)	89	115.5 (108.8)‡	NI
Kumar, 2018	Prospectivo	Reino Unido e República da Irlanda	22	CZP	MMCDs, cortic.*, AINE, paracetamol	149	55.6 (11.9)	68.7	NI	5.7 (1.1)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: NI = não informado; ADA = Adalimumabe; ETN = Etanercepte; INF = Infliximabe; CZP = Certolizumabe pegol; LEF = Leflunomida; MTX = Metotrexato; M ± DP = média ± desvio padrão; cortic.\* = não específica qual corticoide; MMCDs: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença sintéticos; † = dados reportados em mediana e/ou intervalo mínimo e máximo; ‡ = dados reportados em meses; § = DAS28 – CRP

**APÊNDICE 4 - ESTUDOS OBSERVACIONAIS DO TIPO COORTE EXCLUÍDOS  
DA REVISÃO SISTEMÁTICA E JUSTIFICATIVAS PARA EXCLUSÃO, APÓS  
LEITURA NA ÍNTEGRA**

(continua)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Aaltonen, et al.	2017	Drug survival on tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in Finland	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Agarwal, et al.	2008	Predictors of discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Atzeni, et al.	2009	Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Blom, et al.	2011	Effectiveness of a third tumor necrosis factor- $\alpha$ -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Bombardieri, et al.	2007	Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice	Não é coorte
Brocq, et al.	2009	Effect of discontinuing TNF $\alpha$ antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Buch, et al.	2005	C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Ceccarelli, et al.	2017	Anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients with moderate disease activity: a prospective observational multicentre study (MODERATE)	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Codullo, et al.	2017	Comparison of efficacy of first- versus second-line adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: Experience of the Italian biologics registries	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Cohen, et al.	2005	The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Corominas, et al.	2013	Safety profile of biological intravenous therapy in a rheumatoid arthritis patients cohort. Clinical nursing monitoring (Sebiol study)	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Dixon, et al.	2010	Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)	Apenas pacientes com um determinado EA.
Filippini, et al.	2008	Anti-TNF $\alpha$ agents in elderly patients with rheumatoid arthritis: a study of a group of 105 over sixty five years old patients	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Flendrie, et al.	2005	The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study	Compara eficácia do tratamento com anti-TNF associado à Leflunomida
Gaubitz, et al.	2017	Etanercept is effective as monotherapy or in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis: subanalysis of an observational study	Sem dados de interrupção de anti-TNF.

(continua)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Gibofsky, et al.	2011	Rheumatoid arthritis disease-modifying antirheumatic drug intervention and utilization study: safety and etanercept utilization analyses from the RADIUS 1 and RADIUS 2 registries	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
González Lucero, et al.	2010	Prevalencia de psoriasis secundaria a agentes biológicos en pacientes con artritis reumatoidea Prevalence of psoriasis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Hansen, et al.	2004	The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis	Dados já extraídos em outro estudo
Hardcastle, et al.	2012	Atypical Psoriasis Following Rituximab for Rheumatoid Arthritis	Não é coorte
Harigai, et al.	2018	Long-term safety and effectiveness of adalimumab for the treatment of Japanese patients with rheumatoid arthritis: 3-year results from a postmarketing surveillance of 552 patients	Dados já extraídos em outro artigo.
Harrison, et al.	2009	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	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Heiberg, et al.	2006	Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study	Compara o mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX
Hirano, et al.	2010	Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Iannaccone, et al.	2011	Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Iwanaga, et al.	2017	Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Jamnitski, et al.	2012	Patients non-responding to etanercept obtain lower etanercept concentrations compared with responding patients	Dados já extraídos em outro estudo
Kaltsonoudis, et al.	2018	Unmet needs in the treatment of rheumatoid arthritis. An observational study and a real-life experience from a single university center	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Kameda, et al.	2017	Safety and effectiveness of certolizumab pegol in patients with rheumatoid arthritis: Interim analysis of post-marketing surveillance	Idioma Japonês.
Kanbori, et al.	2018	Postmarketing surveillance evaluating the safety and effectiveness of golimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis	Compara diferentes doses do mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX
Kapetanovic, et al.	2006	Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis	Sem dados de interrupção de anti-TNF

(continua)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Karlsson, et al.	2008	Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Kaufmann, et al.	2013	Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Koike, et al.	2014	Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients	Compara o mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX
Koyama, et al.	2012	Etanercept in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in the treatment of rheumatoid arthritis patients intolerant to methotrexate	Compara o mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX
Kubota, et al.	2012	Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Lan, et al.	2017	Reduced risk of all-cancer and solid cancer in Taiwanese patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept, a TNF-alpha inhibitor	Apenas pacientes com um determinado EA.
Leon, et al.	2016	Long-term drug survival of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice	Artigo duplicado
Lequerré, et al.	2015	Switching from an anti-TNF monoclonal antibody to soluble TNF-receptor yields better results than vice versa: An observational retrospective study of 72 rheumatoid arthritis switchers	Avaliação de troca da terapia e/ou muda a dose do medicamento ao longo do estudo.
Lim, et al.	2016	One-Year Tuberculosis Risk in Rheumatoid Arthritis Patients Starting Their First Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy from 2008 to 2012 in Taiwan: A Nationwide Population-Based Cohort Study	Apenas pacientes com um determinado EA.
Listing, et al.	2005	Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Ljung, et al.	2014	The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Lunt, et al.	2010	No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Matsubara, et al.	2014	Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy	Compara o mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX
Mattey, et al.	2009	Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Navarro-Sarabia, et al.	2009	DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente

(continua)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Neven, et al.	2005	Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice	Não é coorte
Nikas, et al.	2006	Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study	Avalia troca da terapia e/ou muda a dose do medicamento ao longo do estudo
Pappas, et al.	2015	Herpes Zoster Reactivation in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of Disease Characteristics and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs	Apenas pacientes com um determinado EA.
Parakkal, et al.	2011	Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- $\alpha$ inhibitor therapy: expanding the groups at risk	Avalia pacientes com outras patologias
Petitpain, et al.	2009	Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006	Avalia pacientes com outras patologias
Plasencia, et al.	2016	Comparing a tapering strategy to the standard dosing regimen of TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients with low disease activity	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Raaschou, et al.	2016	Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Richter, et al.	2016	Impact of treatment with biologic DMARDs on the risk of sepsis or mortality after serious infection in patients with rheumatoid arthritis	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Kroesen, et al.	2003	Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-a therapy	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Sakai, et al.	2015	Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Salk, et al.	2013	Ischaemic colitis in rheumatoid arthritis patients receiving tumour necrosis factor- $\alpha$ inhibitors: an analysis of reports to the US FDA Adverse Event Reporting System	Não é coorte
Sanmartí, et al.	2004	Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Santos-Moreno, et al.	2016	Direct Comparative Effectiveness Among 3 Anti-Tumor Necrosis Factor Biologics in a Real-Life Cohort of Patients With Rheumatoid Arthritis	Apenas pacientes com um determinado EA.
Schiff, et al.	2004	The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions	Sem dados de interrupção de anti-TNF
Segan, et al.	2015	Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor-alpha inhibitors	Apenas pacientes com um determinado EA.
Solau-Gervais, et al.	2006	Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente

(continua)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Soliman, et al.	2012	Rituximab or a second anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-tumor necrosis factor therapy? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Solomon, et al.	2014	Predictors of stopping and starting disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Sung, et al.	2017	Comparative effectiveness of treatment options after conventional DMARDs failure in rheumatoid arthritis	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Takeuch, et al.	2017	Impact of Adalimumab on Work Productivity and Activity Impairment in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: large-Scale, Prospective, Single-Cohort ANOUEAU Study	Sem dados de interrupção de anti-TNF.
Thyagarajan, et al.	2012	Risk of mortality, fatal infection, and fatal malignancy related to use of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ biologics by rheumatoid arthritis patients	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente
Torrente-Segarra, et al.	2016	VARIAR Study: Assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
van der Bijl, et al.	2007	Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis	Análise pós hoc de um estudo já coletado
van der Maas, et al.	2012	Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stable treatment: an observational cohort study	Excluído: Sem dados de interrupção de anti-TNF
Vega Miranda, et al.	2014	Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Virkki, et al.	2011	Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis--a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN)	Avalia troca da terapia e/ou muda a dose do medicamento ao longo do estudo
Voulgari, et al.	2005	Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study	Dados já extraídos em outro estudo
Wakabayashi, et al.	2017	Efficacy of Switching from Infliximab to Subcutaneous Golimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis to Control Disease Activity or Adverse Events	Avaliação de troca da terapia e/ou muda a dose do medicamento ao longo do estudo.
Yeaw, et al.	2014	Treatment patterns following discontinuation of adalimumab, etanercept, and infliximab in a US managed care sample	Avalia pacientes com outras patologias.
Yonemoto, et al.	2016	Comparison of golimumab 100-mg monotherapy to golimumab 50 mg plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: Results from a multicenter, cohort study	Compara diferentes doses do mesmo anti-TNF associado ou não ao MTX

(conclusão)

AUTOR	ANO	TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Yoshida, et al.	2016	Low rates of biologic-free clinical disease activity index remission maintenance after biologic disease-modifying anti-rheumatic drug discontinuation while in remission in a Japanese multicentre rheumatoid arthritis registry	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Yoshida, et al.	2015	Incidence and predictors of biological antirheumatic drug discontinuation attempts among patients with rheumatoid arthritis in remission: A CORRONA and NinJa collaborative cohort study	Resultados/dados descritos pela classe ou grupo e não pelos medicamentos individualmente.
Yun, et al.	2015	Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy	Apenas pacientes com um determinado EA.
Zhang, et al.	2015	Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients	Sem dados de interrupção de anti-TNF.

FONTE: O Autor (2019)

Legenda: anti-TNF: inibidores do fator de necrose tumoral; EA: evento adverso; MTX: Metotrexato

**APÊNDICE 5 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS COM  
COMPARADORES PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA**

Autor, ano	Escala Newcastle-Ottawa								Escore total
	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			
	1 (☆)	2 (☆)	3 (☆)	4 (☆)	5 (☆☆)	6 (☆)	7 (☆)	8 (☆)	
du Pan, 2009	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Ebina, 2018	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Eriksson, 2005	-	-	-	☆	☆☆	-	☆	☆	5
Farahani, 2006	☆	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	7
Favalli, 2016	-	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	7
Favalli, 2018	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Flendrie, 2003	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Frazier-Mironer, 2014	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Geborek, 2002	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Hishitani, 2013	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Hjardem, 2007	☆	-	-	☆	☆☆	-	☆	☆	6
Hyrich, 2006	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	8
Iannone, 2012	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	-	8
Jørgensen, 2017	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Kotak, 2015	☆	☆	☆	☆	☆☆	-	☆	☆	8
l'Ami, 2017	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Leon, 2018	☆	☆	-	-	☆☆	☆	☆	-	6
Machado-Alba, 2014	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	-	7
Marchesoni, 2009	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Markenson, 2011	☆	☆	-	☆	☆	☆	☆	-	6
Matsudaira, 2011	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Morgan, 2014	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Narongroeknawin, 2018	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Neovius, 2015	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Ogale, 2011	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	-	7
Rivera, 2006	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Sakai, 2012	☆	☆	☆	-	☆☆	☆	☆	☆	8
Sato, 2015	-	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	8
Scrivo, 2009	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Soubrier, 2017	-	☆	-	-	☆☆	-	☆	☆	5
Strehblow, 2010	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Weaver, 2006	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Yang, 2012	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9
Yuasa, 2013	☆	☆	-	☆	☆☆	-	☆	☆	7
Zink, 2005	☆	☆	☆	☆	☆☆	☆	☆	☆	9

FONTE: O autor (2019)

NOTA: 1 = Representatividade da coorte exposta; 2 = Seleção da coorte não exposta; 3 = Verificação da exposição; 4 = Ausência do desfecho de interesse no início do estudo; 5 = Comparabilidade do desenho ou análise das coortes; 6 = Avaliação do desfecho; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = Adequação do acompanhamento das coortes; NA: Não se aplica.

**APÊNDICE 6 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS DE BRAÇO  
ÚNICO PELA FERRAMENTA NEWCASTLE OTTAWA**

Autor, ano	Escala Newcastle-Ottawa								Escore total
	Seleção			Comparabilidade		Desfechos			
	1 (☆)	2 (☆)	3 (☆)	4 (☆)	5 (☆☆)	6 (☆)	7 (☆)	8 (☆)	
Agarwal, 2005	☆	-	☆	-	-	☆	☆	☆	5
Barnabe, 2012 (a)*	-	-	-	☆	-	-	☆	-	2
Barnabe, 2012 (b)*	-	-	-	☆	-	-	☆	-	2
Bartelds, 2011	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	4
Bendtzen, 2006	-	-	-	☆	-	-	☆	-	2
Bennett, 2005	-	-	☆	-	-	-	☆	-	2
Bertoli, 2008	-	-	-	-	-	-	☆	☆	2
Bingham, 2009	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Buch, 2007 (a)	☆	-	☆	-	-	☆	☆	-	4
Buch, 2007 (b)	☆	-	☆	☆	-	-	☆	-	4
Delabaye, 2010	☆	-	☆	☆	-	-	☆	☆	5
Ducoulombier, 2007	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	4
Favalli, 2008	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Feltelius, 2005	☆	-	-	☆	-	☆	☆	☆	5
Figueiredo, 2008	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Godinho, 2004	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Hansen, 2004	☆	-	☆	-	-	☆	☆	-	4
Harigai, 2017	☆	-	☆	-	-	☆	☆	☆	5
Haraoui, 2004	☆	-	-	☆	-	-	-	☆	3
Iannone, 2007	☆	-	☆	-	-	☆	☆	☆	5
Jamnitski, 2011	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Kaneko, 2012	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	4
Koike, 2011	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Koike, 2014	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	4
Krintel, 2013	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Kumar, 2018	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Kvalvik, 2007	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Laas et al., 2008	-	-	-	☆	-	-	☆	-	2
Nakashima, 2014	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Oh, 2015	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Okuyama, 2011	-	-	-	-	-	-	☆	-	1
Pappas, 2017	☆	-	☆	-	-	☆	☆	☆	5
Pascual-Salcedo, 2011	-	-	-	☆	-	-	☆	-	2
Perera, 2006	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
Stern, 2004	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
Sumida, 2013	☆	-	-	☆	-	☆	☆	☆	5
Takeuchi, 2011	☆	-	-	☆	-	-	☆	☆	4
Tanaka, 2008	☆	-	☆	☆	-	-	☆	☆	5
Targońska-Stępnia, 2013	☆	-	-	☆	-	-	☆	-	3
Thorne, 2014	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
van der Bijl, 2008	-	-	-	☆	-	-	☆	☆	3
van der Cruyssen, 2006	☆	-	-	-	-	-	☆	☆	3
van der Cruyssen, 2010	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
van der Maas, 2012	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6
van Schouwenburg, 2013	-	-	-	☆	-	☆	☆	-	3
Voulgari, 2006	☆	-	-	☆	-	-	☆	-	3
Wendling, 2005	-	-	☆	☆	-	-	☆	☆	4
Yamanaka, 2007	☆	-	☆	☆	-	☆	☆	☆	6

(informações na próxima página)

FONTE: O autor (2019)

NOTA: 1 = Representatividade da coorte exposta; 2 = Seleção da coorte não exposta; 3 = Verificação da exposição; 4 = Ausência do desfecho de interesse no início do estudo; 5 = Comparabilidade do desenho ou análise das coortes; 6 = Avaliação do desfecho; 7 = O acompanhamento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho?; 8 = Adequação do acompanhamento das coortes; NA: Não se aplica.\* O estudo Barnabe, 2012 foi dividido em “a” e “b”, pois apresentava dois grupos, “*initiation group*” and a “*contemporary group*”, com base no início do infliximabe antes ou após maio de 2003, respectivamente.