

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

JÉSSICA BARRETO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Belo Horizonte

2015

JÉSSICA BARRETO DOS SANTOS

**AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS MEDICAMENTOS
BIOLÓGICOS PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Juliana Alvares

Co-orientadores: Francisco Assis Acurcio
Alessandra Maciel Almeida

Belo Horizonte

2015

Santos, Jéssica Barreto dos.
S237a Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide / Jéssica Barreto dos Santos. – 2015. 153 f. : il.

Orientadora: Juliana Alvares.

Co-orientadores: Francisco Assis Acurcio.

Alessandra Maciel Almeida.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Artrite reumatoide – Teses. 2. Medicamentos – Utilização – Teses. 3. Revisão sistemática – Teses. 4. Metanálise – Teses. 5. Coorte prospectiva – Teses. 6. Sistema Único de Saúde – Teses. I. Alvares, Juliana. II. Acurcio, Francisco Assis. III. Almeida, Alessandra Maciel. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 615.14



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

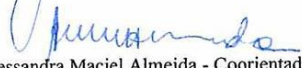
Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide

JESSICA BARRETO DOS SANTOS

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Aprovada em 09 de julho de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Juliana Alvares - Orientadora
UFMG


Prof. Alessandra Maciel Almeida - Coporientadora
FCMMG


Prof. Maria das Graças Braga Ceccato
UFMG


Prof. Maria da Glória Rodrigues Machado
FCMMG

Belo Horizonte, 9 de julho de 2015.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, porque Dele e para Ele são todas as coisas, me capacitando em todo esse tempo a ter tranquilidade para alcançar os objetivos propostos.

Aos meus pais pela importância que sempre deram ao estudo, o que foi essencial para que eu me formasse em Farmácia e realizasse o mestrado.

Ao Michael pelo amor, companheirismo e paciência. Sempre me incentivando para que eu conseguisse conquistar os meus objetivos.

Ao professor Francisco por ter aberto as portas do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e, dessa forma, do Programa de pósgraduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

À professora Juliana Alvares por ter se disponibilizado a me orientar, pela experiência e colaboração.

À professora Alessandra por estar sempre disponível e pelas conversas indispensáveis.

À Dra. Adriana Kakehasi pelos ensinamentos de artrite reumatoide que foram muito preciosos.

Ao Haliton e a Juliana Costa que contribuíram para o meu aprendizado desde quando eu cheguei ao Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia, sempre disponíveis em ajudar.

À Isabela por ser prestativa e responsável. Não poderia ter feito melhor escolha. Sempre dando conta do que tínhamos que fazer no tempo proposto.

Aos colegas de graduação, pósgraduação e do Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia que também contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.

APRESENTAÇÃO

Esse trabalho faz parte da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais, linha de pesquisa em Medicamentos em populações, para obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. É apresentado no formato Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, no seu Capítulo VI, Art. 59, Parágrafo Parágrafo 1º.

O estudo apresentado pertence ao projeto “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”.

A dissertação será apresentada na forma de dois artigos. O primeiro artigo foi intitulado “Qual é o melhor biológico para o tratamento da artrite reumatoide? Uma revisão sistemática de efetividade”. Avalia a efetividade dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos para o tratamento da artrite reumatoide na prática clínica a partir de uma revisão sistemática com metanálise de estudos de coorte. Nesse artigo foram avaliados os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, abatacepte, tocilizumabe e rituximabe. Índices compostos de atividade da doença e medida de funcionalidade foram utilizados para a avaliação da efetividade.

O segundo artigo foi demoninado “Efetividade dos medicamentos adalimumabe e etanercepte para o tratamento da artrite reumatoide na Gerência Regional de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil”. Nesse artigo foi realizada a avaliação da efetividade entre adalimumabe e etanercepte por meio de uma coorte prospectiva aberta de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide e em uso de medicamentos modificadores do curso da doença biológicos fornecidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde. Além disso, foram avaliados os fatores preditores para a efetividade do tratamento da artrite reumatoide. O Índice clínico da atividade da doença foi utilizado como medida de efetividade.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. O tratamento da AR consiste na educação do paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. As terapias medicamentosas incluem uso de anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCDb). Nesse trabalho foi avaliada a efetividade dos MMCDb, para o tratamento da AR, por meio de uma revisão sistemática com metanálise e por um estudo de coorte aberta prospectiva realizado no Sistema Único de Saúde (SUS). Na revisão sistemática foi realizada uma busca de estudos de coorte de pacientes com AR tratados com MMCDb. Os critérios de avaliação de efetividade incluídos foram a Liga Européia Contra o Reumatismo, o Escore da Atividade da Doença, o Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI), o Índice Simplificado da Atividade da Doença, o Colégio Americano de Reumatologia e o Questionário de Avaliação da Saúde. Esse estudo observou que, para pacientes virgens de tratamento com inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF), adalimumabe e etanercepte são mais efetivos do que o infliximabe. Além disso, verificou-se que eles possuem melhor efetividade quando combinados com metotrexato do que quando em monoterapia. No entanto, em casos de falha terapêutica aos anti-TNF, rituximabe e abatacepte (não anti-TNF) e etanercepte (como segundo anti-TNF) foram mais efetivos. Entretanto, mais estudos foram encontrados para o rituximabe, o que reforça a necessidade de novos estudos de efetividade desses medicamentos. No estudo de coorte prospectiva aberta foram incluídos indivíduos com diagnóstico de AR tratados com agentes anti-TNF, adalimumabe e etanercepte, e atendidos pelo SUS, Brasil. Como medida de efetividade, CDAI basal, e após seis e 12 meses de acompanhamento foi utilizado para avaliar a efetividade dos agentes anti-TNF. Os medicamentos adalimumabe e etanercepte reduziram significativamente a atividade da doença medida pelo CDAI em um ano de acompanhamento e não apresentaram diferenças entre eles. Os pacientes que atingiram remissão ou atividade leve foram 46,7%. Em um cenário da vida real, os MMCDb têm demonstrado ser alternativas efetivas para o tratamento da doença, conforme pode ser visto na revisão sistemática e na coorte. Na revisão sistemática, os MMCDb, quando utilizados em combinação com os MMCDs, apresentaram melhores resultados do que em monoterapia. Na coorte, metade dos pacientes atingiu o alvo terapêutico (remissão ou atividade leve da doença). Os outros pacientes não atingiram remissão ou atividade leve da doença e deveriam ter trocado de medicamento, conforme indicado pelo

Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da AR. Nesse caso um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo adotado por uma equipe multidisciplinar poderia garantir melhores resultados.

Palavras-chave: Artrite reumatoide, efetividade, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos, revisão sistemática, metanálise, coorte prospectiva, Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic and progressive inflammatory disease which affects the synovial membrane of joints. The treatment of RA consists to educate the patient and his family, drug therapy, physiotherapy, psychosocial support, occupational therapy and surgical approaches. Treatment of RA includes non-steroidal anti-inflammatory, corticoids and synthetic (sDMARD) and biological (bDMARD) disease-modifying antirheumatic drugs. In this study we evaluated the effectiveness of bDMARD for the treatment of RA, through a systematic review and meta-analysis and an open prospective cohort study in Public Health System (SUS). In the systematic review was performed a search of cohort studies of patients with RA treated with bDMARD. The effectiveness evaluation criteria included the European League Against Rheumatism, the American College of Rheumatology, the Simplified Disease Activity Index, Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score and the Health Assessment Questionnaire. In that study, adalimumab and etanercept were more effective than infliximab for naive patients. Furthermore, it was found that the bDMARD had better efficacy when combined with methotrexate than when alone. However, in cases of therapeutic failure to anti-TNF, rituximab and abatacept (non-anti-TNF) and etanercept (as a second anti-TNF) were more effective. However, more studies were found to rituximab, which reinforces the need for further studies regarding the effectiveness of these drugs. An open prospective cohort study (which is a part of this work) included individuals diagnosed with RA treated with anti-TNF adalimumab and etanercept in SUS, Brazil. The CDAI was considered to evaluate the effectiveness of the adalimumab and etanercept, comparing its measurements in three stages (first and second, second and third and first and third interviews). The drugs adalimumab and etanercept significantly reduced disease activity measured by CDAI in six and 12 months, however, no significant differences were observed between them. The percentage of patients that achieved remission or low disease activity was 46.7%. In a real-life scenario, the bDMARD are effective alternatives for RA treatment, as can be seen in the systematic review and cohort. In the systematic review, the bDMARD when used in combination with sDMARD showed better results than monotherapy. In the cohort, half of RA patients achieved the treatment target (remission or low disease activity). The others patients did not achieve remission or low disease activity and should have changed their medication, as directed by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of RA. In this case, continuous pharmaco-therapeutic monitoring performed by a multidisciplinary team could achieve better results, assuring the quality of use of the bDMARD.

Keywords: Rheumatoid arthritis, effectiveness, biological disease-modifying antirheumatic drugs, systematic review, meta-analysis, prospective cohort, the Brazilian Public Health System.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1 - Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI	21
QUADRO 2 - Valores de referência para o SDAI, CDAI e DAS 28.....	22
QUADRO 3 - Critério de resposta DAS ou DAS28 do EULAR	22

ARTIGO 1

FIGURA 1 - Fluxograma dos estudos	38
FIGURA 2 - Metanálise infliximabe versus etanercepte para boa resposta EULAR.	59
FIGURA 3 - Metanálise adalimumabe versus etanercepte para boa resposta EULAR.	60
FIGURA 4 - Metanálise infliximabe versus adalimumabe para boa resposta EULAR.	61
FIGURA 5 - Metanálise MMCDb monoterapia versus MMCDb associado ao metotrexato para boa resposta EULAR	67

ARTIGO 2

FIGURA 1 - Efetividade CDAI durante um ano de acompanhamento.....	81
FIGURA 2 - Pacientes que atingiram remissão ou atividade leve do adalimumabe e etanercepte medida pelo CDAI em seis e 12 meses.	82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDb.	19
---	----

ARTIGO 1

TABELA 1 - Estratégias de busca (continua)	35
TABELA 2 - Características dos estudos incluídos (continua).....	40
TABELA 3 - Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)	44
TABELA 4 - Avaliação da qualidade dos artigos pela escala Newcastle Ottawa (continua) .	55
TABELA 5 - Metanálise dos desfechos para pacientes virgens de tratamento e com falha terapêutica (continua)	57
TABELA 6 - Metanálise dos desfechos para pacientes virgens ao tratamento com anti-TNF	63
TABELA 7 - Metanálise dos desfechos para pacientes com falha terapêutica ao anti-TNF ...	65
TABELA 8 - Metanálise dos desfechos para pacientes com MMCDb monoterapia versus MMCDb associado ao metotrexato	66

ARTIGO 2

TABELA 1 - Dados basais dos pacientes com AR em tratamento com os medicamentos adalimumabe e etanercepte.....	80
TABELA 2 - Características basais preditoras da resposta de efetividade em 12 meses.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABAT	Abatacepte
ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ADA	Adalimumabe
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-CPP	Anti-Peptídeos Citrulinados Cíclicos
Anti-TNF	Inibidor do Fator de Necrose Tumoral
AR	Artrite Reumatoide
CDAI	<i>Clinical disease activity index</i>
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
COEP-UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
DAS 28	<i>Disease activity score</i>
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DCQ	Difosfato de cloroquina
DP	Desvio padrão
ETA	Etanercepte
FR	Fator reumatoide
EQ-5D	<i>EuroQol-5 dimensions</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
HCQ	Hidroxicloroquina
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
I ²	I quadrado
ICAD	Índices compostos da atividade de doença
IC	Intervalo de confiança
IFX	Infliximabe
IV	Intravenoso
Kg	Quilograma
LEF	Leflunomida
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
Mg	Miligramas

MMCDs	Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos
MMCDb	Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos
MTX	Metotrexato
NR	Não relatado
NS	Não significativa
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis
RTX	Rituximabe
SC	Subcutâneo
SDAI	Simplified disease activity index
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSZ	Sulfassalazina
SUS	Sistema Único de Saúde
TOCI	Tocilizumabe
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1. Artrite Reumatoide	14
1.2. Epidemiologia	15
1.3. Diagnóstico	15
1.4. Tratamento	17
1.5. Índices compostos da atividade da doença (ICAD), funcionalidade e qualidade de vida	20
1.5.1. Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ-DI – do inglês, <i>Health Assessment Questionnaire-Disability Index</i>)	20
1.5.2. Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, <i>American College of Rheumatology</i>)	20
1.5.3. Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI – do inglês, <i>Simplified disease activity index</i>).....	21
1.5.4. Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI – do inglês, <i>Clinical disease activity index</i>).....	21
1.5.5. Escore de Atividade da Doença (DAS 28 – do inglês, <i>Disease Activity Score</i>)	21
1.5.6. Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, <i>European League Against Rheumatism</i>)	22
1.6. Assistência Farmacêutica	23
1.6.1. Histórico	23
1.6.2. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).....	23
1.6.3. Fornecimento dos MMCDB	24
2. OBJETIVOS	26
2.1. Objetivo Geral	26
2.2. Objetivos específicos	26
3. MÉTODOS	27
3.1 Revisão Sistemática	27
3.2 Estudo de coorte aberto prospectivo	28
4. ARTIGO 1 - Qual é o melhor biológico para o tratamento da artrite reumatoide? Uma revisão sistemática de efetividade	31
Resumo	31
4.1. Introdução	32
4.2. Métodos	33
4.2.1. Critérios de elegibilidade	33
4.2.2. Estratégia de busca	34
4.2.3. Seleção de estudos e coleta dos dados	37
4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica.....	37
4.2.5. Análise Estatística	38
4.3. Resultados	38
4.3.1. Estudos incluídos.....	38
4.3.2. Características dos estudos.....	39

4.3.3. Qualidade metodológica.....	54
4.3.4. Síntese dos dados	57
4.4. Discussão.....	67
4.5. Referências	70
5. ARTIGO 2 – Efetividade dos medicamentos adalimumabe e etanercepte para o tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (SUS) de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil	75
Resumo	75
5.1. Introdução	76
5.2. Métodos.....	77
5.3. Resultados.....	79
5.3.1. Participantes	79
5.3.2. Desfecho CDAI.....	80
5.3.3. Preditores do desfecho de efetividade medido pelo CDAI.....	82
5.4. Discussão.....	84
5.5. Conclusão.....	86
5.6. Referências	86
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
7. CONCLUSÃO	92
8. REFERÊNCIAS.....	93
APÊNDICE 1	99
Artigo aceito pela revista World Journal Rheumatology	99
APÊNDICE 2	118
Formulário de pesquisa.....	118
ANEXO 1.....	152
Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte.....	152
ANEXO 2.....	153
Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.....	153

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações. O processo se inicia com a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial depois de um fator desencadeante, provavelmente autoimune ou infeccioso. Observa-se um infiltrado linfocítico nas regiões perivasculares e proliferação de células, com consequente angiogênese, hiperplasia sinovial e formação de *pannus* que levam à destruição articular, cartilágnea e óssea, durante a progressão da AR (LEE; WEINBLATT, 2001).

A etiopatogenia da AR não é completamente conhecida. O antígeno leucocitário humano (HLA – do inglês, *human leukocyte antigen*) é considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas (KOCHI; SUZUKI; YAMAMOTO, 2014). No entanto, além de fatores genéticos, o desenvolvimento da doença também depende de fatores ambientais tais como tabagismo e agentes infecciosos (SCHUR; FIRESTEIN, 2012).

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico variável, com períodos de melhora e outros de exacerbação dos sintomas articulares. A apresentação clínica da AR é caracterizada pelo acometimento simétrico das pequenas e das grandes articulações e ocorre principalmente nas mãos e nos pés (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE, 2009). A doença acarreta rigidez matinal, dor e edema articular, fadiga, perda de movimento e deformidade, e manifestações extra-articulares como quadros cutâneos, oculares, pleuropulmonares, cardíacos, hematológicos, neurológicos e osteometabólicos. Estas são mais observadas em pacientes com pior prognóstico da doença (fator reumatoide ou anticorpos antipeptídeos citrulinados cíclicos positivos, presença de nódulos reumatoides) (GOELDNER *et al.*, 2011; TURESSON *et al.*, 2007).

O caráter crônico e progressivo da doença pode levar a importante limitação funcional, com perda de capacidade laboral e de qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos diretos e indiretos (BOMBARDIER *et al.*, 2012; CHERMONT *et al.*, 2008; DE AZEVEDO; FERRAZ; CICONELLI, 2008).

1.2. Epidemiologia

A prevalência mundial estimada da AR é entre 0,3 e 1% (OMS, 2013). No Brasil, foi realizado um estudo multicêntrico, verificando uma prevalência de AR em adultos de 0,2 a 1% nas macrorregiões brasileiras. Esse achado foi confirmado por outro estudo realizado em Montes Claros (Minas Gerais) que observou uma prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença (MARQUES-NETO *et al.*, 1993; SENNA *et al.*, 2004).

Sua incidência aumenta com a idade e o maior pico é entre os 30 e 50 anos. O sexo feminino é o mais acometido pela doença, cerca de duas a três vezes em relação ao sexo masculino e, se não forem tratadas, 20 a 30% das pessoas com AR ficam permanentemente incapazes de realizar suas atividades após três anos do diagnóstico (CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2006). Tem sido relatado que os pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que se espera e que apresentam grandes prejuízos na qualidade de vida (CORBACHO; DAPUETO, 2010). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), após 10 anos de curso da doença 50% dos pacientes de países em desenvolvimento são incapazes de manter um trabalho de tempo integral, sendo que o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença (OMS, 2013; SOKKA, 2003).

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da AR é estabelecido considerando-se a avaliação clínica e exames complementares (testes laboratorial, de imagem ou histopatológico) conjuntamente (ALETAHA *et al.*, 2010; ARNETT *et al.*, 1988).

A classificação da AR era, em 1987, principalmente baseada nos critérios introduzidos pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, *American College of Rheumatology*). Nessa classificação, o diagnóstico da AR baseia-se na presença de no mínimo quatro entre sete critérios estabelecidos. Os critérios incluem presença de rigidez matinal prolongada (duração de pelos menos uma hora), artrite em três ou mais áreas articulares (edema de tecidos moles), artrite da articulação das mãos ou punhos, artrite simétrica com comprometimento simultâneo bilateral, nódulos reumatoides (nódulos subcutâneos sobre

proeminências ósseas, superfícies extensoras ou em regiões justarticulares), fator reumatoide sérico e alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos) (ARNETT *et al.*, 1988).

No entanto, a classificação ACR 1987 nem sempre identificava os casos de AR inicial (SARAUX *et al.*, 2001). Os critérios classificatórios para AR do ACR foram desenvolvidos com base em indivíduos com AR de longa duração, que incluem características menos frequentes na AR de início recente, como alterações radiográficas (erosões) e nódulos reumatoides, dificultando o diagnóstico desses pacientes (BANAL *et al.*, 2009; DIXON; SYMMONS, 2005;). Por isso, tornou-se necessário o estabelecimento de novos critérios de classificação para a AR, enfocando a fase inicial da doença, surgindo novos critérios estabelecidos pelo ACR em conjunto com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, *European League Against Rheumatism*) em 2010. Esses critérios baseiam-se no acometimento articular, sorologia, duração dos sintomas e provas de atividade inflamatória. Uma pontuação maior ou igual a seis classifica um paciente como tendo AR (ALETAHA *et al.*, 2010).

Os critérios classificatórios citados acima servem apenas como um guia, pois o diagnóstico clínico é extremamente complexo. Caso um paciente apresente uma história compatível com AR e erosões radiográficas típicas, pode-se proceder diretamente à classificação como AR, independente do preenchimento dos critérios (ALETAHA *et al.*, 2010).

O período inicial da doença, em especial os 12 primeiros meses (AR inicial), é considerado uma janela de oportunidade terapêutica, ou seja, um momento em que a intervenção farmacológica rápida e efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo, resultando em melhor controle clínico da doença, com a possibilidade de remissão sustentada da AR e com benefício na progressão radiográfica (FINCKH *et al.*, 2006; KLARENBECK *et al.*, 2010; MCINNES; O'DELL, 2010). Logo, a identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento rápido e adequado para atendimento especializado conferem à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (BRASIL, 2013).

1.4. Tratamento

O tratamento da AR deve visar o melhor atendimento e ser baseado em uma decisão compartilhada entre o paciente e o reumatologista. A tomada de decisão compartilhada inclui a necessidade de informar o paciente sobre os riscos da doença e os benefícios de se atingir os estados de atividade da doença esperados, bem como os prós e contras das respectivas terapias. Significa, também, a comunicação bidirecional e de tomada de decisão conjunta ou compartilhada, bem como suporte para o paciente desenvolver preferências pessoais (SMOLEN *et al.*, 2013). O paciente que entende sua condição e compreende a ação dos medicamentos, os métodos de prevenção de deformidades e o processo de reabilitação apresenta melhor evolução clínica (MASIERO *et al.*, 2007).

O tratamento da AR consiste na educação do paciente e de sua família, terapia medicamentosa, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. As terapias medicamentosas incluem o uso de AINEs, corticoides, MMCDs, MMCDb e medicamentos imunossuppressores (MOTA *et al.*, 2012).

Os AINEs diminuem o processo inflamatório e a dor, principalmente no início da doença, pois os MMCDs não têm ação imediata. Também podem ser utilizados quando não se obtém o controle completo da atividade e em reagudizações da AR (AMERICAN COLLEGE RHEUMATOLOGY, 2002; KATCHAMART *et al.*, 2010a). Doses baixas de corticoides podem ser utilizadas no início do tratamento, bem como anti-inflamatórios, recomendando-se o uso pelo menor tempo possível, para diminuir a ocorrência de efeitos adversos (SMOLEN *et al.*, 2013). Os corticoides melhoram o processo inflamatório e a dor. Entretanto, atualmente há evidências para indicá-los como participantes na modificação do curso da doença, em associação com os MMCDs (SMOLEN *et al.*, 2010; VAN EVERDINGEN *et al.*, 2002).

Os MMCD formam duas classes principais: os sintéticos (MMCDs) e os biológicos (MMCDb). Os MMCD são caracterizados pela sua capacidade de reduzir sinais e sintomas, incapacidade funcional, comprometimento da qualidade de vida, incapacidade para o trabalho e progressão das lesões articulares (SMOLEN *et al.*, 2007). Devem ser indicados a partir da definição do diagnóstico de AR (FURST *et al.*, 2011; SMOLEN, *et al.*;2013). Sempre que necessário, o tratamento deve ser ajustado em avaliações clínicas frequentes em um período de 30 a 90 dias. A meta a ser alcançada é a remissão, ou pelo menos a baixa atividade da

doença, avaliada por índices compostos de atividade da doença (ICAD). Se não há melhora em até três meses ou a meta não foi atingida em seis meses o tratamento deve ser ajustado (SMOLEN *et al.*, 2013).

O metotrexato (MTX) é o MMCDs de primeira escolha (KATCHAMART *et al.*, 2010b; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2010; SMOLEN *et al.*, 2013). Havendo contraindicação, sulfassalazina (SSZ) (SUAREZ-ALMAZOR *et al.*, 2000) ou leflunomida (LEF) (OSIRI *et al.*, 2003) podem ser utilizadas como primeira opção (HAMILTON *et al.*, 2001; SMOLEN *et al.*, 2013). Os antimaláricos (difosfato de cloroquina (DCQ) e hidroxicloroquina (HCQ)) (VAN DER HEIJDE *et al.*, 1990) são indicados apenas para pacientes com doença leve ou artrite indiferenciada com baixo potencial erosivo. O MTX deve ser prescrito preferencialmente em monoterapia, no início do tratamento (SVENSSON *et al.*, 2005). Não havendo a resposta clínica objetivada (remissão ou baixa atividade da doença) com dose máxima tolerada de MTX, ou na presença de efeitos adversos, recomenda-se a troca por outro MMCDs em monoterapia ou o uso de combinações de MMCDs. As combinações mais utilizadas são MTX com DCQ/ HCQ, com SSZ ou a associação dessas três drogas, (O'DELL *et al.*, 1996) bem como MTX associado a LEF (KREMER *et al.*, 2002).

Os MMCDb estão indicados para os pacientes que persistem com atividade da doença moderada a alta (conforme ICAD), apesar do tratamento com pelo menos dois dos esquemas de MMCDs. As drogas anti-TNF são a primeira opção no Brasil, dentre os MMCDb, após falha dos esquemas com MMCDs. Isto se justifica pela experiência mais abrangente pós-comercialização, bem como pelo maior volume de informações de segurança oriundas de estudos clínicos, registros e recomendações nacionais (TITTON *et al.*, 2011) e internacionais (SMOLEN *et al.*, 2013). Entretanto, outras drogas, como o abatacepte e o tocilizumabe, podem ser prescritas após falha do MMCDs, tendo em vista a publicação de ensaios clínicos randomizados que embasam essa indicação (MAXWELL; SINGH, 2010; SINGH; BEG; LOPEZ-OLIVO, 2011). A prescrição de rituximabe deve ser evitada como MMCDb de primeira escolha, (SMOLEN *et al.*, 2010) a não ser em casos específicos (pacientes com contraindicação a outros MMCDb, preferencialmente que sejam positivos para fator reumatoide (FR) e/ou anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), ou aqueles que apresentam diagnóstico associado de linfoma, por exemplo (Tabela 1). Em algumas situações específicas, o MMCDb pode ser indicado após falha do primeiro esquema de MMCDs, como pacientes com vários fatores de mau prognóstico (doença com atividade muito intensa,

elevado número de articulações dolorosas/inflamadas, FR e/ou anti-CCP em altos títulos e ocorrência precoce de erosões radiográficas) (SMOLEN et al., 2013).

TABELA 1 - Mecanismo de ação, forma farmacêutica e esquema de administração dos MMCDb.

Mecanismo de ação	MMCDb	Forma farmacêutica	Esquema de Administração
Inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF)	Adalimumabe	Seringa 40 mg	40 mg SC 2 vezes/mês
	Certolizumabe	Seringa 200 mg	400 mg SC na semana 0, 2 e 4 e em seguida 400 mg SC/ mês
	Etanercepte	Frasco ampola 25 e 50 mg	50 mg SC/semana
	Infliximabe	Frasco ampola 100 mg	3 mg/kg IV na semana 0,2,6 e em seguida 3 mg/kg a cada 2 meses
	Golimumabe	Seringa 50 mg	50 mg SC/mês
Bloqueador da coestimulação do linfócito T	Abatacepte	Frasco ampola 250 mg	Pacientes com até 60 kg: 500 mg IV Pacientes 60-100 kg: 750 mg IV Pacientes acima 100 kg: 1.000 mg IV Nas semanas 0, 2, 4 e em seguida a cada mês
Depletor de linfócito B	Rituximabe	Frasco ampola 500 mg	1000 mg IV, nos dias 0, 14 e em seguida a cada 6 meses a dose de 1000 mg IV nos dias 0 e 14
Bloqueador do receptor interleucina-6	Tocilizumabe	Frasco ampola 80 mg	8 mg/kg IV por mês. Dose máxima de 800 mg/mês

SC: subcutâneo; IV: intravenoso; mg: miligramas; Kg: quilograma; MMCDb: medicamentos modificadores do curso da doença biológicos

Em cenários clínicos em que não houve resposta ao tratamento com MMCDb inicial, evolução para perda da resposta obtida ou presença de eventos adversos importantes, pode ser feita a troca de um MMCDb por outro. Os MMCDb que apresentaram benefícios em ensaios clínicos randomizados com pacientes que falharam ao anti-TNF são abatacepte, rituximabe e tocilizumabe (SALLIOT *et al.*, 2011). Pacientes que apresentaram falha com o primeiro agente anti-TNF também demonstraram benefício com o uso de uma segunda droga da mesma classe, incluindo adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe em estudos prospectivos observacionais e também em ensaios clínicos. (MALOTTKI *et al.*, 2011).

O uso dos MMCDb deve ser feito associado a um MMCDs, preferencialmente MTX (SMOLEN *et al.*, 2013). A associação de MMCDb não deve ser utilizada, devido ao potencial risco de infecções graves (GENOVESE *et al.*, 2004; WEINBLATT *et al.*, 2006).

O papel dos exercícios e da proteção articular e as técnicas específicas de fisioterapia e de reabilitação devem ser informadas ao paciente, assim ele poderá se dedicar as atividades de prevenção de deformidades articulares. Além disso, deve ser orientado sobre as possibilidades de ajuste de equipamentos domésticos e de modificação do ambiente de trabalho (NIEDERMANN *et al.*, 2011).

1.5. Índices compostos da atividade da doença (ICAD), funcionalidade e qualidade de vida

1.5.1. Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ-DI – do inglês, *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*)

O HAQ-DI avalia a capacidade funcional do paciente por meio de um questionário auto-administrável sobre capacidade funcional contendo 20 perguntas sobre atividades cotidianas e avalia a dificuldade em realizá-las. Essas perguntas são subdivididas em 8 categorias (vestir-se, levantar-se, comer, andar, higiene, alcançar, pegar e atividades habituais), associadas a dois componentes: o de utensílios para auxiliar as atividades e o de necessidade de ajuda de outras pessoas. Cada questão varia de zero (sem dificuldade) a três (incapaz de fazer) e o cálculo final é feito pela média da pontuação de cada categoria. Obtêm-se pontuação que varia de zero a três e quanto maior o valor, maior é o grau de comprometimento funcional do paciente (BRUCE; FRIES, 2003). Valores de HAQ-DI variando de zero a um indicam dificuldade leve a moderada; um a dois indicam dificuldade moderada a intensa; e valores de dois a três indicam dificuldade intensa a muito intensa, sendo que valores de $HAQ \leq 0,5$ caracterizam estado de remissão (BRUCE; FRIES, 2003 e PUNDER, 2012).

1.5.2. Colégio Americano de Reumatologia (ACR – do inglês, *American College of Rheumatology*)

Os critérios do ACR consideram uma resposta ACR 20/50/70, que são definidas como uma diminuição de 20, 50 e 70 por cento na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas,

além de melhora em três das cinco variáveis: avaliação global da atividade da doença pelo paciente e pelo médico; dor; HAQ e provas inflamatórias de fase aguda. Essa comparação é realizada de acordo com a melhora a partir dos valores basais (FELSON *et al.*, 1995).

1.5.3. Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI – do inglês, *Simplified disease activity index*)

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma dos seus componentes, de acordo com o quadro 1. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0-86, sendo que esse valor pode ser classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 3,3$ remissão; 2) ≤ 11 atividade leve; 3) ≤ 26 atividade moderada; e 4) > 26 alta atividade. (ALETAHA; SMOLEN, 2005).

QUADRO 1 - Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI

Parâmetro	Medida
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	Escala Visual Analógica: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico	Escala visual analógica: 0 a 10
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/Dl

Mg: miligramas; Dl: decilitro

1.5.4. Índice Clínico de Atividade da Doença (CDAI – do inglês, *Clinical disease activity index*)

O CDAI é um índice clínico de atividade da doença que utiliza quatro dos cinco parâmetros utilizados no SDAI, excetuando-se o laboratorial. Por isso, pode ser calculado em tempo real. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0-76, sendo que esse valor pode ser classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 2,8$ remissão; 2) ≤ 10 atividade leve; 3) ≤ 22 atividade moderada; e 4) > 22 alta atividade (ALETAHA; SMOLEN, 2005).

1.5.5. Escore de Atividade da Doença (DAS 28 – do inglês, *Disease Activity Score*)

O escore de atividade da doença (DAS 28) é um índice calculado por uma equação linear que inclui os seguintes critérios: número de articulações edemaciadas e/ou dolorosas (28 articulações: ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e

joelhos, bilateralmente), avaliação da atividade da doença pelo paciente e velocidade de hemossedimentação (VHS). A remissão da AR é considerada quando o DAS 28 é menor do que 2,6. Também há valores de referência do DAS 28 para atividade da doença baixa, moderada e alta (Quadro 2) (PREVOO *et al.*, 1995).

QUADRO 2 - Valores de referência para o SDAI, CDAI e DAS 28

Estado de atividade	DAS 28	SDAI	CDAI
Remissão	< 2,6	≤ 3,3	≤ 2,8
Atividade Leve	≤ 3,2	≤ 11,0	≤ 10,0
Atividade Moderada	≤ 5,1	≤ 26,0	≤ 22,0
Atividade alta	> 5,1	> 26,0	> 22,0

DAS: Escore de Atividade da Doença; SDAI: Índice Simplificado da Atividade da Doença; CDAI: Índice Clínico de Atividade da Doença.

1.5.6. Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR – do inglês, *European League Against Rheumatism*)

Os critérios do EULAR consideram a resposta (boa, moderada e nenhuma) de acordo com valores de corte para os números absolutos e para variações relativas do escore de atividade da doença DAS. Uma boa resposta é definida como uma redução do DAS ou DAS 28 > 1,2 a partir do valor inicial com um DAS final ≤ 2,4 (ou DAS 28 ≤ 3,2). Uma resposta moderada é definida como uma redução do DAS ou DAS 28 ≤ 1,2 e > 0,6 a partir do valor inicial com um DAS final > 2,4 e ≤ 3,7 (ou DAS 28 > 3,2 e ≤ 5,1). A ausência de resposta é definida como uma redução do DAS ≤ 0,6 com um DAS final > 3,7 (ou DAS 28 > 5,1) (Quadro 2) (VAN GESTEL *et al.*, 1996).

QUADRO 3 - Critério de resposta DAS ou DAS28 do EULAR

DAS Alcançado	DAS28	(Melhora em relação ao valor inicial)		
		> 1,2	≤ 1,2 e > 0,6	≤ 0,6
≤ 2,4	≤ 3,2	Boa resposta		
> 2,4 e ≤ 3,7	> 3,2 e ≤ 5,1		Resposta moderada	
> 3,7	> 5,1			Sem resposta

Fonte: FRANSEN e VON RIEL, 2005.

DAS: Escore de Atividade da Doença.

1.5.7. *EuroQol-5 Dimensions* (EQ-5D)

O questionário de saúde EQ-5D é um instrumento genérico para avaliação da qualidade de vida, o qual identifica 243 possíveis estados de saúde, baseados em cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor e desconforto e ansiedade e depressão, cada um desses itens com 3 alternativas cada. Ao final, é gerado um escore que pode variar de 0-1. Quanto maior o valor de EQ-5D melhor a qualidade de vida (FERREIRA P.; FERREIRA L.; PEREIRA, 2013; THE EUROQoL GROUP, 1990).

1.6. Assistência Farmacêutica

1.6.1. Histórico

É direito de todos os cidadãos o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção proteção e recuperação da saúde (BRASIL, 1988). Portanto, o Estado deve disponibilizar, indiretamente por meio de políticas públicas e diretamente pelo SUS, a execução das ações de assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica (ACURCIO, 2013).

A Portaria nº 204/GM, 2007 regulamentou o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento. Um dos blocos de financiamento incluídos é o da Assistência Farmacêutica que é constituído por três componentes: o Componente Básico da Assistência Farmacêutica, o Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional (BRASIL, 2007).

1.6.2. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

O CEAF teve seu início com o Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional em 1982 e fornecia medicamentos para o tratamento de doenças específicas (pacientes transplantados e renais crônicos) (CARIAS *et al.*, 2011).

Em 2001 e 2002, o Ministério da Saúde divulgou protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT), com o objetivo de estabelecer os critérios de diagnóstico de cada doença, critérios de inclusão e exclusão de pacientes ao tratamento, as doses corretas dos medicamentos

indicados, bem como os mecanismos de controle, acompanhamento e avaliação (CARIAS *et al.*, 2011).

Em novembro de 2009, a Portaria GM/MS n° 2.981 alterou a definição e denominação do programa, que passou a ser tratado como CEAF. O programa foi definido como estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da integralidade do tratamento medicamentoso na assistência ambulatorial, em que as linhas de cuidado devem ser definidas em PCDT publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Com a nova portaria, as formas de acesso aos medicamentos e seu financiamento foram modificados, garantindo que a distribuição seja feita mediante a pactuação entre a União, Estados, Distrito Federal e municípios, com responsabilidades distintas. Dessa forma, passam a existir, dentro do programa, três grupos de medicamentos, de acordo com a responsabilidade de financiamento: grupo 1 – responsabilidade da União, grupo 2 – responsabilidade dos Estados e do Distrito Federal, grupo 3 – responsabilidade dos municípios e do Distrito Federal. Os medicamentos integrantes dos grupos 1 e 2 continuaram com dispensação por meio das Secretarias Estaduais de Saúde, enquanto aqueles pertencentes ao grupo 3 passaram a ser dispensados pelos municípios (BRASIL, 2009).

Atualmente, o CEAF é regulamentado pela Portaria n° 1554, 2013 que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS. Houve mudanças na definição dos grupos de financiamento. O grupo 1 foi definido para atender à maior complexidade do tratamento da doença; à refratariedade ou intolerância a primeira e/ou a segunda linha de tratamento; os medicamentos que representam elevado impacto financeiro para o CEAF; e os medicamentos incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde. O grupo 2 foi definido para atender uma menor complexidade do tratamento da doença em relação ao grupo 1; e a refratariedade ou intolerância a primeira linha de tratamento. O grupo 3 foi definido de acordo com os medicamentos constantes no Componente Básico da Assistência Farmacêutica e indicados pelos PCDT como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças contempladas pelo CEAF (BRASL, 2013a).

1.6.3. Fornecimento dos MMCDb

O acesso aos medicamentos do CEAF, incluindo os MMCDb, é realizado por meio da solicitação do paciente ou responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual. Para solicitação da abertura do processo são necessárias cópia do Cartão Nacional de Saúde, da identidade e do comprovante de residência do paciente, prescrição médica devidamente preenchida, documentos exigidos no PCDT (conforme a doença e o medicamento solicitado) e o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME). Essa documentação é analisada por um avaliador da área de saúde com ensino superior completo que pode indeferir, deferir ou devolver o processo de acordo com critérios estabelecidos pelo PCDT. Após a avaliação, é feita uma autorização, que aprova ou não o procedimento referente à solicitação ou renovação da continuidade do tratamento previamente avaliada. O medicamento, então, pode ser dispensado ao paciente (BRASIL, 2013a).

O fornecimento dos MMCDb, iniciou-se em 2002, quando foi estabelecido o PCDT da AR, aprovando o uso do infliximabe (BRASIL, 2002). Em 2006, esse protocolo clínico foi atualizado e adalimumabe e etanercepte passaram a ser disponibilizados pelo Programa (BRASIL, 2006). Em 2013 houve uma nova atualização do PCDT da AR, incorporando mais cinco MMCDb (golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe) (BRASIL, 2013).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliação da efetividade dos medicamentos MMCDb para o tratamento da AR.

2.2. Objetivos específicos

Avaliar a efetividade por meio de uma revisão sistemática com metanálise dos medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, tocilizumabe e abatacepte considerando os índices compostos de atividade da doença.

Avaliar a efetividade clínica por meio de um estudo de coorte aberto prospectivo dos pacientes com diagnóstico de AR e que utilizaram os medicamentos adalimumabe e etanercepte no SUS, utilizando o índice clínico da atividade da doença (CDAI) como medida de resultado.

3. MÉTODOS

A seguir será relatada a metodologia para os dois artigos realizados, tanto para a revisão sistemática quanto para o estudo de coorte.

3.1 Revisão Sistemática

Essa revisão foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration Handbook e elaborada usando o Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (HIGGINS, ALTMAN, STERNE, 2011; LIBERATI *et al.*, 2009).

Foram incluídos estudos observacionais de coorte, de pacientes diagnosticados com AR confirmado segundo os critérios ACR 1987 e, mais recentemente, ACR/EULAR 2010. Foram considerados estudos comparando os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, tocilizumabe e abatacepte isolados ou combinados aos MMCDs; e que avaliaram o desfecho efetividade dos MMCDs em questão. Os desfechos de efetividade avaliados foram ACR, EULAR, Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI), o Índice Clínico de Atividade da doença (CDAI), o Escore de Atividade da Doença (DAS 28), Avaliação da Capacidade Funcional pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até agosto de 2014 nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register and LILACS. Várias combinações de termos foram utilizadas na estratégia de busca, incluindo termos referentes à doença, intervenções e tipo de estudo.

A busca manual foi realizada em quatro revistas da área de reumatologia nos anos de 2012 e 2013 (Journal Rheumatology, Rheumatology, Rheumatology International e Revista Brasileira de Reumatologia), em resumos dos congressos American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR). Também foi feita a busca na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (Universidade de São Paulo) e no ProQuest Dissertação e teses de banco de dados.

O processo de seleção do estudo foi realizado em três fases em duplicata e incluiu a análise de títulos, resumos e textos na íntegra. Divergências foram analisadas por um terceiro revisor. A seguir foi realizada a coleta de dados. Quando necessário, os autores foram contatados para informações adicionais.

As avaliações da qualidade metodológica foram realizadas em duplicata e as divergências resolvidas por consenso. Foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (Anexo 1), como recomendado pela Cochrane, para estudos observacionais (HARTLING L. *et al*, 2012). Nesta escala, cada estudo é avaliado em três áreas: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a apuração de qualquer exposição ou resultado de interesse. A pontuação total é de até nove estrelas. Uma pontuação acima de seis estrelas é considerada como alta qualidade. Além disso, fontes de financiamento foram identificadas para verificar potenciais fontes de viés. A possibilidade de viés de publicação foi avaliada pela análise do *funnel plot* considerando o resultado dos defechos EULAR e DAS 28.

Foi utilizado o software Review Manager ® 5.2 para conduzir as metanálises. Os resultados foram apresentados como risco relativo para variáveis dicotômicas e diferença de média para variáveis contínuas, utilizando um intervalo de confiança de 95%. Análises com um $I^2 > 40\%$ e um valor-p do teste do qui-quadrado $< 0,10$ foram considerados como heterogeneidade significativa. Foram investigadas as causas da heterogeneidade, excluindo um estudo de cada vez e verificadas as mudanças nos valores de I^2 e p.

3.2 Estudo de coorte aberto prospectivo

A população do estudo foi constituída por indivíduos com diagnóstico de AR classificados segundo critérios American College of Rheumatology (ACR) 1987, atendidos pelo SUS, com processos de solicitação dos medicamentos de interesse aprovados e com data da 1ª dispensação após o início da coorte. A coorte teve início em março de 2011 e os pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses.

Para o seguimento dos pacientes foi utilizado formulário padronizado para investigação sobre a utilização de medicamentos, reações adversas, comorbidades, medidas de atividade das condições reumáticas, funcionalidade e avaliação da qualidade de vida. As entrevistas foram realizadas em três momentos: primeira entrevista (primeira dispensação), segunda entrevista

(pelo menos seis meses após a realização da primeira entrevista) e terceira entrevista (pelo menos seis meses após a realização da segunda entrevista).

Para esse estudo foram avaliadas como medidas basais as características sociodemográficas e as medidas clínicas Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI), Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e EuroQol-5D (Eq-5D). O CDAI é um índice clínico da atividade da doença que avalia as articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação da atividade da doença pelo paciente e pelo médico. Ao final, é gerado um valor que pode variar de 0-76, sendo classificado da seguinte maneira: 1) $\leq 2,8$ remissão; 2) ≤ 10 atividade leve; 3) ≤ 22 atividade moderada; e 4) > 22 alta atividade (ALETAHA; SMOLEN, 2005) O HAQ avalia a capacidade funcional do paciente por meio de um questionário auto-administrável contendo 20 perguntas sobre a dificuldade em realizar atividades cotidianas (BRUCE; FRIES, 2003). O Eq-5D é uma medida simples e genérica do estado de saúde que avalia cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, além de uma escala visual analógica do estado de saúde (EUROQOL GROUP, 1990).

Foi considerado o desfecho CDAI, para avaliação da efetividade do tratamento, considerando o tipo de medicamento utilizado, comparando-se suas medidas em três momentos (primeira e segunda, segunda e terceira e primeira e terceira entrevistas). O medicamento foi considerado efetivo quando o paciente atingiu remissão ou baixa atividade da doença e não efetivo quando em atividade moderada ou alta. Além disso, foi investigada a associação entre as características sociodemográficas e clínicas com a atividade da doença medida pelo CDAI.

Foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências para as variáveis sociodemográficas e para as variáveis clínicas, utilizou-se a média e o desvio padrão. Para comparação de médias utilizou-se o teste T de Student para amostras independentes e para comparação de proporções o qui-quadrado de Pearson. Foi utilizado o teste t de Student pareado para verificar diferenças entre as médias da medida de atividade da doença (CDAI) entre as três entrevistas. Na análise univariada foi utilizado o qui-quadrado de Pearson para verificar a relação da efetividade medida pelo CDAI e as variáveis sociodemográficas (sexo, escolaridade, estado civil e raça) e clínicas (tipo de medicamento, Eq-5D e HAQ). Na análise multivariada utilizou-se a regressão logística para as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Foi utilizado o Software SPSS[®] (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 19.0 (IBM, Chicago, Illinois, EUA).

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) sob nº 0069.0.203.000-11.

4. ARTIGO 1 - Qual é o melhor biológico para o tratamento da artrite reumatoide? Uma revisão sistemática de efetividade

Esse artigo foi publicado pelo periódico World Journal Rheumatology (Apêndice 1).

Resumo

Objetivo: Avaliar a efetividade dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) no tratamento da artrite reumatoide por meio de uma revisão sistemática de estudos observacionais.

Métodos: A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados; PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register e LILACS (até agosto de 2014); e na literatura cinzenta. Também foi conduzida uma busca manual. Os critérios de avaliação de efetividade incluídos foram o EULAR, DAS 28, CDAI, SDAI, o ACR HAQ. A metanálise foi realizada no software Review Manager® 5.2, usando o modelo de efeito randômico. Um total de 35 estudos foram incluídos nessa revisão.

Resultados: Os participantes virgens de tratamento anti-TNF que usaram adalimumabe ($P = 0.0002$) e etanercepte ($P = 0.0006$) exibiram boa resposta EULAR comparado com os pacientes que usaram infliximabe. Não houve diferenças entre adalimumabe e etanercepte ($P = 0.05$). Os participantes que usaram etanercepte exibiram melhor remissão do DAS 28 comparado com os participantes que utilizaram infliximabe ($P = 0.01$). Não foram detectadas diferenças entre adalimumabe e infliximabe ($P = 0.12$) ou etanercepte ($P = 0.79$). Melhores resultados foram obtidos com MMCDb associado com metotrexato do que em monoterapia. A boa resposta EULAR e DAS 28 foram melhores para a combinação com metotrexato em relação a monoterapia ($P = 0.03$ e $P < 0.00001$). Nos casos de falha terapêutica ao MMCDb, os participantes que utilizaram rituximabe exibiram melhor redução do DAS 28 comparado com aqueles que utilizaram agentes anti-TNF ($P = 0.0002$). Os participantes que utilizaram etanercepte atingiram melhor boa resposta EULAR comparado com os que utilizaram outro MMCDb ($P = 0.007$). Estudos avaliaram a redução do CDAI, indicando a superioridade do abatacepte em relação ao rituximabe (12.4 vs +1.7) e agentes anti-TNF (7.6 vs 8.3). Essa revisão sistemática com metanálise revelou que para pacientes virgens de tratamento anti-TNF, adalimumabe e etanercepte são mais efetivos quando combinados com metotrexato do

que quando em monoterapia. No entanto, em casos de falha terapêutica aos agentes anti-TNF, rituximabe e abatacepte (não anti-TNF) e etanercepte (como segundi anti-TNF) foram efetivos. Além disso, mais estudos de efetividade foram encontrados para o rituximabe.

Conclusão: Os melhores MMCDb para os pacientes virgens de tratamento anti-TNF são adalimumabe e etanercepte combinado com metotrexato. Para pacientes com falha terapêutica, a melhor escolha é rituximabe, abatacepte ou etanercepte.

Palavras chave: revisão sistemática; metanálise; efetividade; medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; artrite reumatoide.

Core Tip

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações, podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa. Sua prevalência mundial é estimada entre 0,3 e 1%. Estudos observacionais podem fornecer importantes subsídios para a definição de tratamentos, a formulação de protocolos clínicos e a elaboração de políticas de saúde. Para essa revisão sistemática da efetividade dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos foram incluídos estudos observacionais de coorte que relatam resultados de terapias aplicadas em condições reais, sendo capazes de suprir lacunas no conhecimento não preenchidas por ensaios clínicos.

4.1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações, podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa (1). Sua prevalência mundial é estimada entre 0,3 e 1% (2).

O tratamento da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroides, corticoides, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCDb). Os MMCDb estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com MMCDs (3-5). Os inibidores de do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são inibidores do fator de necrose tumoral alfa, rituximabe é um depletor

de linfócito B, abatacepte é um bloqueador da coestimulação do linfócito T e tocilizumabe é um bloqueador do receptor interleucina-6. Os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF) são a primeira opção, dentre os MMCDb, após falha dos esquemas com MMCDs. Isto ocorre porque os anti-TNF possuem evidências de eficácia pós-comercialização, além do maior volume de informações de segurança (4,5). Entretanto, há ainda casos de falha terapêutica aos anti-TNF, nos quais se pode optar pela utilização de outro medicamento anti-TNF ou outra classe de MMCDb (6,7).

Conhecer o perfil de efetividade obtido a partir de cada uma destas estratégias é importante para auxiliar na melhor escolha para o paciente. Os estudos observacionais são particularmente interessantes, já que compreendem como se dão os tratamentos na prática clínica. Nesse sentido, estudos observacionais podem fornecer importantes subsídios para a definição de tratamentos, a formulação de protocolos clínicos e a elaboração de políticas de saúde. Para essa revisão sistemática foram escolhidos os estudos observacionais de coorte, visando complementar as revisões de ensaios clínicos randomizados (8).

O objetivo desse estudo é avaliar a efetividade dos anti-TNF adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol e dos não anti-TNF rituximabe, tocilizumabe e abatacepte, no tratamento da artrite reumatoide por meio de uma revisão sistemática com metanálise.

4.2. Métodos

Essa revisão foi realizada de acordo com as recomendações da Cochrane Collaboration Handbook e elaborada usando o Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis (PRISMA) (9,10).

4.2.1. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos de coorte e registro de bases de dados, prospectivo e retrospectivo, de pacientes com AR e diagnóstico confirmado segundo os critérios ACR 1987 e, mais recentemente, ACR/EULAR 2010. Foram considerados estudos comparando os medicamentos adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol,

rituximabe, tocilizumabe e abatacepte isolados ou combinados aos MMCDs; e que avaliaram o desfecho efetividade dos MMCDs em questão.

4.2.2. Estratégia de busca

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até agosto de 2014 nas bases de dados PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register and LILACS. Várias combinações de termos foram utilizadas na estratégia de busca, incluindo termos referentes à doença, intervenções e tipo de estudo (Tabela 1).

TABELA 1 - Estratégias de busca (continua)

PUBMED

((Arthritis, Rheumatoid[Text Word] OR "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND (((((((((((rituximab[Text Word] OR Mabthera[Text Word]) OR Rituxan[Text Word]) OR IDEC-C2B8 antibody[Text Word]) OR "rituximab"[Supplementary Concept]) OR (((((((TNFR-Fc fusion protein[Text Word] OR TNR 001[Text Word]) OR TNR-001[Text Word]) OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[Text Word]) OR recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein[Text Word]) OR Enbrel[Text Word]) OR etanercept[Text Word]) OR "TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept])) OR (((infliximab[Text Word] OR monoclonal antibody cA2[Text Word]) OR MAb cA2[Text Word]) OR Remicade[Text Word]) OR "infliximab"[Supplementary Concept])) OR ((adalimumab[Text Word] OR Humira[Text Word]) OR "adalimumab"[Supplementary Concept])) OR (((certolizumab[Text Word] OR CDP870[Text Word]) OR CDP 870[Text Word]) OR Cimzia[Text Word]) OR certolizumab pegol[Text Word]) OR "certolizumab pegol"[Supplementary Concept])) OR (((((((abatacept[Text Word] OR BMS 188667[Text Word]) OR BMS-188667[Text Word]) OR nulojix[Text Word]) OR CTLA-4-Ig[Text Word]) OR cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin[Text Word]) OR CTLA4-Fc[Text Word]) OR CTLA4-Ig[Text Word]) OR LEA29Y[Text Word]) OR Orenia[Text Word]) OR BELATACEPT[Text Word]) OR BMS-224818[Text Word]) OR "abatacept"[Supplementary Concept])) OR (((tocilizumab[Text Word] OR atlizumab[Text Word]) OR Actemra[Text Word]) OR "tocilizumab"[Supplementary Concept])) OR ("golimumab"[Supplementary Concept] OR (Simponi[Text Word] OR golimumab[Text Word])))) AND (("Cohort Studies"[Mesh]) OR ((cohort*[Text Word]) OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR epidemiologic methods))

EMBASE

'golimumab'/exp AND [embase]/lim OR ('cnto\$148' AND [embase]/lim) OR ('simponi' AND [embase]/lim) OR ('tocilizumab'/exp AND [embase]/lim) OR ('actemra' AND [embase]/lim) OR ('actemra 200' AND [embase]/lim) OR ('atlizumab' AND [embase]/lim) OR ('r\$1569' AND [embase]/lim) OR ('roactemra' AND [embase]/lim) OR ('abatacept'/exp AND [embase]/lim) OR ('bms\$188667' AND [embase]/lim) OR ('ctla4\$ig' AND [embase]/lim) OR ('ctla4 immunoglobulin' AND [embase]/lim) OR ('ctla4 immunoglobulin g' AND [embase]/lim) OR ('orencia' AND [embase]/lim) OR ('certolizumab pegol'/exp AND [embase]/lim) OR ('cdp\$870' AND [embase]/lim) OR ('cimzia' AND [embase]/lim) OR ('pha\$738144' AND [embase]/lim) OR ('adalimumab'/exp AND [embase]/lim) OR ('humira'/exp AND [embase]/lim) OR ('monoclonal antibody d2e7' AND [embase]/lim) OR ('trudexa' AND [embase]/lim) OR ('infliximab'/exp AND [embase]/lim) OR ('avakine' AND [embase]/lim) OR ('inflectra' AND [embase]/lim) OR ('remicade' AND [embase]/lim) OR ('remsima' AND [embase]/lim) OR ('revellax' AND [embase]/lim) OR ('etanercept'/exp AND [embase]/lim) OR ('enbrel' AND [embase]/lim) OR ('enbrel' AND [embase]/lim) OR ('recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' AND [embase]/lim) OR ('tnr\$001' AND [embase]/lim) OR ('tumor necrosis factor receptor fc fusion protein' AND [embase]/lim) OR ('rituximab'/exp AND [embase]/lim) OR ('idec c2b8' AND [embase]/lim) OR ('mabthera' AND [embase]/lim) OR ('monoclonal antibody idec c2b8' AND [embase]/lim) OR ('reditux' AND [embase]/lim) OR ('rituxan' AND [embase]/lim) OR ('rituxin' AND

TABELA 1- Estratégias de busca

[embase]/lim) AND ('rheumatoid arthritis'/exp AND [embase]/lim OR ('arthritis, rheumatoid' AND [embase]/lim)) AND ('cohort analysis'/exp AND [embase]/lim OR ('longitudinal study'/exp AND [embase]/lim) OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('cohort\$' AND [embase]/lim))

Cochrane Controlled Trials Register

#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees

#2 Rheumatoid Arthritis in Trials

#3 golimumab in Trials

#4 tocilizumab in Trials

#5 abatacept in Trials

#6 certolizumab pegol in Trials

#7 adalimumab in Trials

#8 infliximab in Trials

#9 etanercept in Trials

#10 rituximab in Trials

#11 #1 or #2 in Trials

#12 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 in Trials

#13 #11 and #12

LILACS

(tw:((mh:(arthritis, rheumatoid)) OR (tw:(artrite reumatoide)) OR (tw:(arthritis reumatoide)))) AND (tw:((tw:(adalimumab)) OR (tw:(etanercept)) OR (tw:(infliximab)) OR (tw:(rituximab)) OR (tw:(golimumab)) OR (tw:(certolizumab pegol)) OR (tw:(abatacept)) OR (tw:(tocilizumab))))

A busca manual foi realizada em quatro revistas da área de reumatologia nos anos de 2012 e 2013 (Journal Rheumatology, Rheumatology, Rheumatology International e Revista Brasileira de Reumatologia), em resumos dos congressos American College of Rheumatology (ACR) e European League Against Rheumatism (EULAR). Também foi feita a busca na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (Universidade de São Paulo) e no ProQuest Dissertação e teses de banco de dados.

4.2.3. Seleção de estudos e coleta dos dados

O processo de seleção do estudo foi realizado em três fases, em duplicata, por quatro revisores independentes e incluiu a análise de títulos, resumos e textos na íntegra. Divergências foram analisadas por um terceiro revisor. A coleta de dados foi realizada por quatro pesquisadores. Quando necessário, os autores foram contatados para informações adicionais. A efetividade foi avaliada pela taxa de resposta ao tratamento com os MMCDb de acordo com os critérios definidos pelo ACR e EULAR. Também foi analisado o Índice Simplificado da Atividade da Doença (SDAI), o Índice Clínico de Atividade da doença (CDAI), o escore de atividade da doença (DAS 28), avaliação da capacidade funcional pelo Health Assessment Questionnaire (HAQ).

4.2.4. Avaliação da qualidade metodológica

As avaliações da qualidade metodológica foram realizadas de forma independente por quatro revisores para cada artigo e as divergências resolvidas por consenso. Foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa (Anexo 1), como recomendado pela Cochrane, para estudos observacionais (11). Nesta escala, cada estudo é avaliado em três áreas: a seleção dos grupos de estudo, a comparabilidade dos grupos e a apuração de qualquer exposição ou resultado de interesse. A pontuação total é de até nove estrelas. Uma pontuação acima de seis estrelas é considerada como alta qualidade. Fontes de financiamento foram identificadas para verificar potenciais fontes de viés. A possibilidade de viés de publicação foi avaliada pela análise do *funnel plot* considerando o resultado dos defechos EULAR e DAS 28.

4.2.5. Análise Estatística

Foi utilizado o software Review Manager ® 5.2 para conduzir as metanálises. Os resultados foram apresentados por risco relativo (variáveis dicotômicas) e a diferença de média (variáveis contínuas), com um intervalo de confiança de 95%. Análises com um $I^2 > 40\%$ e um valor-p do teste do qui-quadrado $< 0,10$ foram considerados como heterogeneidade significativa. Foram investigadas as causas da heterogeneidade, excluindo um estudo de cada vez e verificadas as mudanças nos valores de I^2 e p.

4.3. Resultados

4.3.1. Estudos incluídos

Foram encontrados 5422 artigos nas bases eletrônicas e quatro artigos na busca manual. Após a exclusão de duplicatas, 5089 artigos foram selecionados para análise do título. Desses, 1724 tiveram seus resumos lidos, sendo selecionados 131 para leitura completa. Após a análise dos artigos na íntegra, foram incluídos 35 estudos, 30 artigos completos (12-42) e cinco resumos (43-47) (figura 1). Nenhum estudo observacional avaliou os medicamentos golimumabe e certolizumabe pegol.

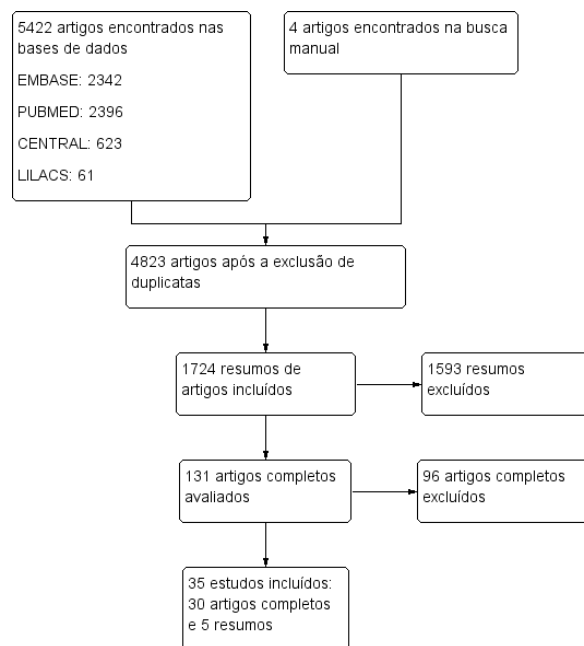


FIGURA 1 - Fluxograma dos estudos

4.3.2. Características dos estudos

Dos 35 estudos observacionais incluídos, 16 eram registros de bases de dados e 19 coortes, oito eram retrospectivos e 27 prospectivos. O tempo de duração dos estudos variou entre 15 e 80 meses, e essa informação não foi relatada por alguns autores. O tempo de acompanhamento variou entre três e 48 meses. Cinco estudos foram financiados pela indústria farmacêutica, dois estudos não eram financiados pela indústria e 16 apresentaram financiamento misto, os outros estudos não declararam a forma de financiamento.

Nove estudos avaliaram pacientes virgens de tratamento anti-TNF, 11 avaliaram a falha terapêutica com pelo menos um anti-TNF e os outros estudos não relataram se os pacientes apresentaram falha terapêutica (Tabela 2).

TABELA 2 - Características dos estudos incluídos (continua)

N Estudo	Estudo	Tipo de estudo	Horizonte temporal	Paciente	Intervenção	País que conduziu o estudo	Financiamento	Duração do estudo (meses)	Tempo de acompanhamento (meses)
1	Geborek et al[12]	Coorte	Prospectivo	Virgem	ETA vs IFX vs LEF	Suécia	NR	24	12
2	Vollenhoven et al[13]	Registro	Prospectivo	NR	ETA vs ETA + MTX	Suécia	Misto	NR	12
3	Cohen et al[14]	Coorte	Retrospectivo	Falha terapêutica	IFX vs ETA	França	NR	48	3
4	Finckh et al[15]	Registro	Prospectivo	Misturado	ADA vs ETA vs IFX	Suíça	Misto	80	12
5	Heiberg et al[16]	Coorte	Prospectivo	Misturado	ADA monoterapia vs ADA + MTX	Noruega	Misto	NR	12
6	Hyrich et al[17-18]	Registro	Prospectivo	NR	ETA monoterapia vs ETA+MTX vs ETA+MMCDs and ADA monoterapia vs ADA+MTX vs ADA+MMCDs	Inglaterra	Indústria farmacêutica	NR	6
7	Kristensen et al[19]	Coorte	Prospectivo	Virgem	ETA vs IFX	Suécia	Misto	55	36
8	Rivera et al[20]	Coorte	Prospectivo	Virgem	ADA vs ETA vs IFX	Espanha	NR	24	12
9	Fernandez Nebro et al [21]	Coorte	Prospectivo	Virgem	ETA vs IFX	Espanha	NR	72	6
10	Radstake et al[23]	Coorte	Prospectivo	NR	IFX vs ADA	Holanda	Misto	NR	6
11	Kievit et al[22]	Registro	Prospectivo	Virgem	ADA vs ETA vs IFX	Holanda	Misto	20	6
12	Bazzani et al[24]	Registro	Prospectivo	Misturado	ADA vs ETA vs IFX	Itália	Indústria farmacêutica	25,29	36
13	Greenwood et al[47]	Coorte	Retrospectivo	NR	ADA vs ETA vs IFX	Inglaterra	NR	NR	12
14	Laas et al[25]	Coorte	Prospectivo	Virgem	ETA vs ADA	Finlândia	Não é da indústria farmacêutica	36	3
15	Arene et al[26]	Coorte	Retrospectivo	Misturado	ADA vs ETA vs IFX	Espanha	NR	80	12

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, IFX: infliximabe, RTX: rituximabe, ABAT: abatacepte, TOCI: tocilizumabe, MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, MTX: metototrexato, LEF: leflunomida, NR: não relatado, vs: versus.

TABELA 2 - Características dos estudos incluídos (continua)

N Estudo	Estudo	Tipo de estudo	Horizonte temporal	Paciente	Intervenção	País que conduziu o estudo	Financiamento	Duração do estudo (meses)	Tempo de acompa- nhamento (meses)
16	Buch et al [46]	Coorte	Prospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Inglaterra	NR	NR	6
17	Canhao et al[27]	Registro	Prospectivo	Virgem	ADA vs ETA vs IFX	Portugal	Misto	NR	12
18	Hetland et al[28]	Registro	Prospectivo	Virgem	ADA vs ETA vs IFX	Dinamarca	Misto	86	12
19	Blom et al[29]	Registro	Prospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Holanda	Misto	NR	12
20	Chatzidionysiou et al[30]	Registro	Prospectivo	Misturado	RTX monoterapia vs RTX+MTX vs RTX+LEF	Europa	Indústria farmacêutica	NR	12
21	Gotenberg et al[45]	Registro	Prospectivo	Misturado	RTX vs ABAT	França	NR	NR	6
22	Iannone et al[32]	Registro	Prospectivo	NR	ADA vs ETA vs IFX	Itália	NR	NR	48
23	Leffers et al[33]	Registro	Prospectivo	Misturado	ABAT vs TOCI	Dinamarca	Misto	NR	48
24	Martinez Perez et al[44]	Coorte	Retrospectivo	Misturado	RTX vs IFX	Espanha	NR	NR	12
25	Wakabayashi et al[34]	Coorte	Retrospectivo	Falha terapêutica	TOCI vs ETA	Japão	Não é da indústria farmacêutica	60	12
26	Finckh et al[36]	Coorte	Prospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Suíça	Misto	NR	24
27	Gomez Reino et al[35]	Coorte	Prospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Espanha	Indústria farmacêutica	36	12
28	Greenberg et al[37]	Registro	Prospectivo	Virgem	ADA vs ETA vs IFX	Estados Unidos	Misto	74	24
29	Kekow et al[38]	Coorte	Retrospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Alemanha	Indústria farmacêutica	NR	6
30	Schabert et al[39]	Coorte	Retrospectivo	NR	ADA vs ETA vs IFX	Estados Unidos	Misto	15	12

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, IFX: infliximabe, RTX: rituximabe, ABAT: abatacepte, TOCI: tocilizumabe, MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, MTX: metototrexato, LEF: leflunomida, NR: não relatado, vs: versus.

TABELA 2 - Características dos estudos incluídos

N Estudo	Estudo	Tipo de estudo	Horizonte temporal	Paciente	Intervenção	País que conduziu o estudo	Financiamento	Duração do estudo (meses)	Tempo de acompa- nhamento (meses)
31	Chatzidionysiou et al[40]	Registro	Prospectivo	Falha terapêutica	Anti-TNF vs ETA vs ADA	Estocolmo	NR	NR	6
32	Keystone et al[43]	Coorte	Retrospectivo	Falha terapêutica	ABAT vs TOCI	Canadá	NR	NR	12
33	Emery et al[41]	Coorte	Prospectivo	Falha terapêutica	RTX vs anti-TNF	Multicêntrico	Misto	NR	12
34	Flouri et al[42]	Registro	Prospectivo	Misturado	ADA vs ETA vs IFX	Grécia	Misto	60	12
35	Harrold et al[31]	Registro	Prospectivo	Falha terapêutica	ABAT vs TOCI	Estados Unidos	Misto	NR	12

ADA: adalimumabe, ETA: etanercepte, IFX: infliximabe, RTX: rituximabe, ABAT: abatacepte, TOCI: tocilizumabe, MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, MTX: metototrexato, LEF: leflunomida, NR: não relatado, vs: versus.

O tempo de duração da doença variou entre seis e 20 anos. Em média 50% estavam em uso de glicocorticoides e o uso de MMCDs variou entre 31% e 100%. Na maioria dos estudos, os pacientes apresentaram DAS 28>5.1, o que corresponde a alta atividade da doença. O HAQ variou de 0.4 a 2.2 (Tabela 3).

TABELA 3 - Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Duração da doença (anos)	Anti-TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
1	Geborek et al[12]											
	ETA	166	54.0	22	14.9	NR	4.5	0.7	NR	NR	5.8	1.55
	IFX	135	55.4	21	14.1	NR	4.0	1.0	NR	NR	5.6	1.47
	Valor p ETA vs IFX	NA	NS	NS	NS	NR	NS	<0.001	NR	NR	NS	NS
2	Vollenhoven et al[13]											
	ETA monoterapia	40	53.3 (2.0)	30	12.7 (1.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.62 (0.08)
	ETA + MTX	57	51.1 (1.7)	9	14.5 (1.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.86 (0.09)
	Valor p	NA	NS	<0.02	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS
3	Cohen et al[14]											
	IFX para ETA	24	53.6 (11.3)	12,5	12.2 (9.6)	NR	4.1 (1.8)	NR	NR	NR	5.6 (1.1)	NR
	ETA para IFX	14	55.8 (12.8)	28,6	15.7 (8.9)	NR	4.6 (1.8)	NR	NR	NR	5.9 (1.2)	NR
	Valor p	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	Finckh et al[15]											
	ADA	317	53.0 (51.4 - 54.7)	26	10.1 (5.6–17.5)	39	NR	53	NR	41	4.19 (4.02-4.36)	1.25 (1.18-1.33)
	IFX	362	53.1 (51.7 - 54.5)	25	10.2 (5.0–16.5)	12	NR	93	NR	56	4.54 (4.38-4.7)	1.37 (1.29 - 1.44)
	ETA	519	54.4 (53.2 - 55.6)	26	10.3 (5.7–15.9)	7	NR	64	NR	60	4.72 (4.59-4.85)	1.37 (1.31-1.43)
	Valor p		0.24	0.89	0.97	<0.001	NR	NR	NR	<0.001	<0.001	0.04

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3 - Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
5	Heiberg et al[16]											
	ADA	84	56.1 (12.9)	21.4	13.5 (9.7)	46	4.9 (2.5)	NR	NR	5.4 (4.7)	5.5 (1.2)	1.89 (0.57)
	ADA+MTX	99	52.4 (14.4)	21.2	11.8 (9.7)	42	3.8 (3.2)	NR	NR	3.4 (4.1)	5.4 (1.2)	1.84 (0.45)
	Valor p	NA	0.07	0.97	0.26	0.29	0.01	NR	NR	<0.01	0.60	0.52
6	Hyrich et al[17]											
	ETA monoterapia	763	58 (12)	20	16 (10)	NR	5.0 (2)	NR	NR	54	6.8 (1.0)	2.2 (0.5)
	ETA + MTX	250	54 (12)	24	13 (8)	NR	4.0 (2)	NR	NR	44	6.6 (0.9)	2.1 (0.5)
	ETA + MMCDs	245	55 (12)	21	15 (9)	NR	5.0 (2)	NR	NR	51	6.6 (0.9)	2.1 (0.5)
	IFX monoterapia	128	59 (12)	21	16 (11)	NR	5.0 (2)	NR	NR	69	6.8 (1.1)	2.2 (0.5)
	IFX + MTX	1204	55 (12)	23	14 (9)	NR	4.0 (2)	NR	NR	48	6.7 (0.9)	2.1 (0.5)
	IFX + MMCDs	121	58 (12)	26	14 (9)	NR	5.0 (2)	NR	NR	59	6.8 (1.1)	2.2 (0.6)
	Valor p ETA	NA	< 0.001	0.27	0.005	NR	< 0.001	NR	NR	0.01	< 0.001	< 0.001
	Valor p IFX	NA	< 0.001	0.65	0.11	NR	< 0.001	NR	NR	< 0.001	0.50	0.03
	Hyrich et al[18]											
	ETA	1413	56 (12)	22	15 (9)	NR	4.5 (1.7)	46	27	50	6.7 (1.0)	2.1 (0.5)
	IFX	1810	55 (12)	23	14 (9)	NR	4.2 (1.7)	93	85	50	6.7 (1.0)	2.1 (0.5)
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NR	NS	<0.05	<0.05	NS	NS	NS

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
7	Kristensen et al[19]											
	ETA	309	55.1 (13.0)	18	14.7 (10.1)	NR	4.2 (2.05)	NR	31	NR	5.9 (1.06)	1.6 (0.64)
	IFX	640	56.2 (14.0)	25	12.7 (10.0)	NR	3.6 (1.98)	NR	73	NR	5.6 (1.20)	1.4 (0.62)
	Valor p	NA	NR	0.021	<0.001	NR	<0.001	NR	<0.001	NR	<0.001	0.002
8	Rivera et al[20]											
	ETA total	49	45.3 (5.3)	37	9.9 (2.0)	NR	3.2 (0.26)	NR	65	43	6.3 (0.4)	NR
	ETA + MTX	32	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.2 (0.4)	NR
	ETA monoterapia	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5.7 (0.9)	NR
	ADA total	50	51.5 (3.7)	42	12.4 (1.9)	NR	3.1 (0.4)	NR	42	52	6.7 (0.3)	NR
	ADA + MTX	21	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.7 (0.5)	NR
	ADA monoterapia	15	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.5 (0.7)	NR
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS	NS	NR
9	Fernandez Nebro et al [21]											
	IFX	60	54(11.6)	12	9.6 (7.9)	NR	3.8 (1.5)	NR	83	65	6.2 (1.3)	1.78 (0.56)
	ETA	79	54(12.4)	24	9.9 (7.9)	NR	3.6 ± 1.3	NR	52	67	5.9 (1.4)	1.71 (0.65)
	ADA	22	54(10.4)	18	9.5 (8.3)	NR	3.8 ± 1.5	NR	50	48	6.2 (0.9)	1.74 (0.71)
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NR	NS	NR	<0.05	NS	NS	NS

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX:rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
10	Radstake et al[23]											
	IFX	35	57 (10)	14	NR	NR	NR	NR	100	NR	5.6 (1.2)	NR
	ADA	34	56 (10)	21	NR	NR	NR	NR	41	NR	5.7 (1.0)	NR
	Valor p	NA	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS	NR	NS	NR
11	Kievit et al[22]											
	ADA	267	55.1 (12.6)	30	7.7 (2.7-13.6)	NR	3.0 (2-4)	NR	NR	NR	5.3 (1.3)	1.3 (0.7)
	ETA	289	54.6 (14.2)	31.1	6 (2.1-13.4)	NR	3.0 (2-4.75)	NR	NR	NR	5.5 (1.2)	1.4 (0.7)
	IFX	151	57.8 (13.4)	29.8	7.7 (2.7-14.1)	NR	3.0 (2-5)	NR	NR	NR	5.2 (1.3)	1.4 (0.7)
	Valor p	NA	0.05	0.939	0.356	NR	0.385	NR	NR	NR	0.059	0.176
12	Bazzani et al[24]											
	IFX	498	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.01	1.5
	ETA	229	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.05	1.23
	ADA	283	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5.76	1.2
	Valor p	NA	NS	NR	NS	NR	NS	NR	NR	NR	<0.05	<0.05
13	Greenwood et al[47]											
	IFX	74	55	28	14	NR	NR	NR	NR	NR	6.86	NR
	ETA	108	57	28	14	NR	NR	NR	NR	NR	6.59	NR
	ADA	27	55	30	12	NR	NR	NR	NR	NR	6.44	NR
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NR

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
14	Laas et al[25]											
	ETA	58	50 (14)	26	16 (1-47)	NR	NR	NR	53	NR	NR	1.22 (0.68)
	ADA	39	55 (11)	24	17 (1-37)	NR	NR	NR	54	NR	NR	1.14 (0.72)
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR
15	Arene et al[26]											
	IFX	38	53.4 (14.0)	23.7	9.3 (8.0)	NR	NR	NR	NR	NR	5.60 (1.10)	1.6 (0.7)
	ETA	44	50.5 (15.0)	15.9	11.9 (9.5)	NR	NR	NR	NR	NR	5.54 (1.27)	1.2 (0.7)
	ADA	37	52.3 (12.8)	16.2	8.1 (6.2)	NR	NR	NR	NR	NR	5.60 (0.88)	1.1 (0.5)
	Valor p	NA	0.695	0.606	0.121	NR	NR	NR	NR	NR	0.836	0.051
16	Buch et al [46]											
	RTX	101	NR	NR	NR	1.93 (0.77)	NR	NR	NR	NR	6.30 (1.84)	NR
	Anti-TNF	101	NR	NR	NR	1.17 (0.38)	NR	NR	NR	NR	6.29 (1.07)	NR
	Valor p	NA	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR	NR	NS	NR
17	Canhao et al[27]											
	IFX	206	54.1 (11.9)	15.1	11.2 (9.4)	NR	NR	95.1	NR	73.8	5.9 (1.1)	1.53 (0.62)
	ETA	250	52.4 (12.1)	9.2	10.4 (8.6)	NR	NR	82.4	NR	74.4	5.8 (1.2)	1.55 (0.57)
	ADA	161	50.9 (12.0)	11.8	9.5 (7.6)	NR	NR	86.3	NR	62.1	5.5 (1.1)	1.3 (0.6)
	Valor p	NA	0.04	0.16	0.21	NR	NR	0.0001	NR	0.02	0.02	0.008
	Valor p IFX vs ETA	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	NS	NS
	Valor p IFX vs ADA	NA	0.01	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	0.007	0.01
	Valor p ETA vs ADA	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	NS	0.003

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
18	Hetland et al[28]							NR				
	ADA	544	56 (15–85)	25	9 (0–51)	NR	3.0 (0–8)	NR	70	40	5.3 (3.3–8.3)	NR
	ETA	425	58 (19–89)	28	8 (0–47)	NR	3.0 (0–8)	NR	61	43	5.4 (3.3–8.4)	NR
	IFX	908	57 (17–85)	27	9 (0–68)	NR	3.0 (0–9)	NR	87	50	5.4 (3.3–8.3)	NR
	Valor p	NA	0.30	0.58	0.24	NR	0.0044	NR	<0.0001	<0.0001	0.035	NR
19	Blom et al[29]											
	Terceiro anti-TNF	64	53.3 (12.9)	28	8.9 (9.2)	100	4.0 (2.0)	NR	53	38	5.1 (1.30)	1.51 (0.64)
	RTX	90	56.6 (12.2)	27	10.9 (13.7)	100	4.0 (2.3)	NR	49	44	5.32 (1.25)	1.52 (0.78)
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS
20	Chatzidionysiou et al[30]											
	RTX	505	55.2 (12.9)	18.9	13.2 (10.1)	1.0 (0.8)	2.8 (1.8)	NR	NR	56.6	5.7 (1.3)	1.7 (0.7)
	RTX+MTX	1195	51.9 (13.1)	18.7	11.7 (8.8)	0.9 (0.8)	2.6 (1.5)	NR	NR	59.9	5.9 (1.3)	1.6 (0.7)
	RTX+LEF	177	52.3 (12.1)	16.9	11.4 (7.9)	0.6 (0.8)	2.5 (1.4)	NR	NR	53.2	5.9 (1.2)	1.6 (0.7)
	Valor p RTX vs RTX + MTX	NA	< 0.0001	NS	0.003	0.01	0.003	NR	NR	NS	0.02	NS
	Valor p RTX vx RTX + LEF	NA	0.001	NS	0.04	< 0.0001	0.05	NR	NR	NS	NS	NS
	Valor p RTX + MTX vs RTX + LEF	NA	NS	NS	NS	0.001	NS	NR	NR	NS	NS	NS

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
21	Gotenberg et al[45]											
	RTX	1732	NR	NR	NR	78.8	3.1 (1.4)	NR	NR	NR	5.6 (1.2)	NR
	ABAT	508	NR	NR	NR	89.3	2.8 (1.4)	NR	NR	NR	5.3 (1.3)	NR
	Valor p	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	Iannone et al[32]											
	ADA	324	54.5 (12)	17.7	11.5 (8.8)	NR	97	25	NR	29	5.37 (1.5)	1.28 (0.5)
	ETA	311	53.5 (14)	13.8	10.7 (8.6)	NR	99	31	NR	44	5.71 (1.5)	1.6 (0.7)
	IFX	218	51.9 (13)	21.1	9.9 (7.7)	NR	96	44	NR	30	5.6 (1.4)	1.5 (0.6)
	Valor p	NA	0.06	NR	0.17	NR	0.19	0.01	NR	0.06	0.04	0.03
23	Leffers et al[33]											
	ABAT	104	54 (23–82)	22	8 (1–38)	97	3.0 (0–8)	NR	NR	45	5.3 (2.6–7.5)	NR
	TOCI	97	56 (20–81)	26	7 (1–45)	98	3.0 (1–8)	NR	NR	38	5.4 (1.6–7.8)	NR
	Valor p	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NS	NR
24	Martinez Perez et al[44]											
	IFX	23	NR	28.6	NR	4.8	NR	NR	NR	NR	NR	1.996 (0.764)
	RTX	19	NR		NR	100	NR	NR	NR	NR	NR	1.680 (0.763)
	Valor p	NA	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
25	Wakabayashi et al[34]											
	ETA	16	57.0 (14.1)	25	10.8 (9.5)	100	NR	NR	NR	100	5.4 (1.3)	NR
	TOCI	23	54.6 (14.6)	13	6.8 (6.4)	100	NR	NR	NR	95.6	4.9 (1.7)	NR
	Valor p	NA	0.5389	0.4151	0.2377	NS	NR	NR	NR	1.000	0.3246	NR

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estudo	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Duração da doença (anos)	Anti-TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
26	Finckh et al[36]											
	Anti-TNF	163	56 (44-64)	19	11 (0.5)	100	NR	74	NR	48	4.2 (0.08)	1.13 (0.04)
	RTX	155	58 (47-66)	25	12 (0.8)	100	NR	79	NR	56	4.7 (0.14)	1.27 (0.07)
	Valor p		0.15	0.18	0.13	NS	NR	0.30	NR	0.16	0.003	0.07
27	Gomez Reino et al[35]						> 2 DMARD					
	RTX	575	55.3 (12.8)	18	NR	100	92.7	NR	NR	NR	5.5 (1.20)	NR
	anti-TNF	513	54.5 (13.5)	19,5	NR	100	86.6	NR	NR	NR	5.0 (1.30)	NR
	Valor p	NA	0.364	0.400	NR	NS	0.0028	NR	NR	NR	< 0.0001	NR
28	Greenberg et al[37]											
	ADA	460	55 (12)	22	8.9 (9.5)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	35	4.49 (1.6)	0.5 (0.5)
	ETA	480	54 (13)	24	8.8 (9.2)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	33	4.48 (1.4)	0.5 (0.5)
	IFX	535	61 (13)	28	9.6 (9.9)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	33	4.53 (1.4)	0.4 (0.5)
	Valor p	NA	<0.001	0.06	<0.001	NR	0.73	NR	NR	0.80	0.91	0.11
29	Kekow et al[38]											
	RTX	90	57 (27-79)	26.7	7.3 (0.9 - 30.6)	100	80	83.3	NR	NR	5.6 (0.1)	1.8 (0.1)
	anti-TNF	106	58 (21-83)	18.9	8.4 (0.2-38.3)	100	86,7	82.1	NR	NR	5.4 (0.1)	1.6 (0.2)
	Valor p	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX:rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos (continua)

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo masculino (%)	Duração da doença (anos)	Anti-TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
30	Schabert et al[39]											
	ETA	218	55.1 (11.6)	15.6	18.52 (10.88)	NR	NR	NR	62.8	61	NR	1.20 (0.73)
	IFX	93	60.2 (12.8)	16.1	19.66 (11.36)	NR	NR	NR	66.7	50.5	NR	1.24 (0.72)
	ADA	40	56.6 (13.0)	30	19.16 (10.9)	NR	NR	NR	62.5	52.5	NR	0.92 (0.76)
	Valor p IFX vs ETA	NA	<0.001	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	NS
	Valor p IFX vs ADA	NA	NS	<0.05	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	<0.05
	Valor p ETA vs ADA	NA	NS	<0.05	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	<0.05
31	Chatzidionysiou et al[40]											
	Anti-TNF (ADA ou IFX)	161	55.8 (13.8)	21,1	6 (3-15)	100	NR	68.9	NR	45.3	4.87 (1.27)	1.14 (0.65)
	ETA	98	52.7 (14.4)	12,2	7 (2-15)	100	NR	71.4	NR	54.1	4.86 (1.21)	1.14 (0.62)
	RTX	69	60.3 (14.0)	15,9	9 (3-16)	100	NR	59.4	NR	58.0	5.30 (1.29)	1.43 (0.57)
	Valor p	NA	< 0. 05	NS	NS	NS	NR	NS	NR	NS	NS	< 0. 05
32	Keystone et al[43]											
	ABAT	24	NR	NR	NR	11 (45.8)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	RTX	37	NR	NR	NR	9 (33.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Valor p	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

TABELA 3- Características dos pacientes dos estudos incluídos

N Estu- do	Autor/Ano/ Estudo/ Intervenção	N	Idade (anos)	Sexo mascu- lino (%)	Duração da doença (anos)	Anti- TNF prévio (% ou DP)	MMCDs prévio (% ou DP)	MMCDs concomitante (% ou DP)	MTX concomitante (% ou DP)	Esteroides concomitante (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
33	Emery et al[41]											
	RTX	405	56.5 (12.6)	23	9.1 (7.7)	NR	2.2 (1.1)	NR	NR	293 (72.3)	5.2 (1.2)	1.5 (0.8)
	Anti-TNF	323	54.7 (13.3)	20	7.8 (6.8)	NR	2.3 (1.3)	NR	NR	229 (70.9)	4.8 (1.3)	1.3 (0.8)
	Valor p	NA	0.0611	0.2376	0.1044	NR	0.3853	NR	NR	0.6666	<0.0001	0.0945
34	Flouri et al[42]											
	IFX	560	58 (17)	26	8.5 (12.7)	7.0	2.0 (1)	93	NR	59	5.4 (1.5)	1.0 (0.9)
	ADA	435	59 (18)	19	7.8 (12.8)	29.7	2.0 (1)	88	NR	55	5.6 (1.6)	1.0 (0.9)
	ETA	302	57 (19)	20	7.4 (10.6)	33.4	2.0 (1)	87	NR	53	5.7 (1.6)	1.0 (0.9)
	Valor p	NA	0.995	0.995	0.354	<0.001	0.229	0.017	NR	0.259	0.331	0.634
	Valor p IFX vs ETA	NA	NS	NS	NS	<0.05	NS	<0.05	NR	NS	NS	NS
	Valor p IFX vs ADA	NA	NS	<0.05	NS	<0.05	NS	<0.05	NR	NS	NS	NS
	Valor p ETA vs ADA	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS
35	Harrold et al[31]											
	ABAT	431	57.6 (12.4)	17.6	13.3 (10.0)	NR	NR	NR	55.2	39.4	NR	0.7 (0.5)
	Anti-TNF	746	57.2 (11.7)	20.9	12.1 (9.8)	NR	NR	NR	55.5	33.0	NR	0.6 (0.5)
	Valor p	NA	0.578	0.196	0.045	NR	NR	NR	0.951	0.027	NR	0.047

ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; RTX: rituximabe; ABAT: abatacepte; MTX: metotrexato; LEF: leflunomida; anti-TNF: inibidor do tumor de necrose alfa; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; NR: não relatado; NS: não significante.

4.3.3. Qualidade metodológica

Entre os 35 estudos analisados, dois obtiveram a pontuação máxima de nove estrelas pela escala New-Castle Ottawa; 14, oito estrelas; sete, sete estrelas; dez, seis estrelas e dois, cinco estrelas (Tabela 4). Não houve assimetria no gráfico de funil para os desfechos DAS 28 e EULAR, verificando-se que não foi observado viés de publicação, com isso não houve superestimação do efeito da intervenção calculadas na metanálise (*dados não mostrados*).

TABELA 4 - Avaliação da qualidade dos artigos pela escala Newcastle Ottawa (continua)

N Study	Study	Seleção			Demonstração de que o desfecho de interesse não está presente no início do estudo	Comparabilidade		Resultados		Total
		Representati- vidade dos casos	Seleção dos controles	Apuração da exposição		Comparabilidade dos grupos na base do desenho ou da análise	Avaliação de desfecho	Acompanhamento em tempo suficiente para que os resultados ocorram	Adequação de acompanha- mento de coorte	
1	Geborek et al[12]	1	1	1	1	2	0	1(12 meses)	1	8
2	Vollenhoven et al[13]	0	1	1	1	2	0	1 (24 meses)	0	6
3	Cohen et al[14]	1	1	1	1	1	0	1 (3 meses)	0	6
4	Finckh et al[15]	1	1	1	0	1	1	1 (12 meses)	1	7
5	Heiberg et al[16]	1	1	1	1	2	0	1(6 meses)	1	8
6	Hyrich et al[17-18]	1	1	1	1	2	0	1(6 meses)	1	8
7	Kristensen et al[19]	1	1	1	0	2	0	1 (36 meses)	0	6
8	Rivera et al[20]	1	1	1	0	2	0	1(12 meses)	1	7
9	Fernandez Nebro et al [21]	1	1	1	1	2	0	1 (6 meses)	1	8
10	Radstake et al[23]	0	1	1	1	2	0	1(6 meses)	0	6
11	Kievit et al[22]	1	1	1	1	2	0	1 (6 meses)	0	7
12	Bazzani et al[24]	1	1	1	0	2	1	1(6 meses)	1	8
13	Greenwood et al[47]	0	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	0	6
14	Laas et al[25]	1	1	1	1	2	1	1 (3 meses)	1	9
15	Arene et al[26]	1	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	0	7
16	Buch et al [46]	1	1	1	0	2	0	1 (6 meses)	0	6
17	Canhao et al[27]	1	1	1	0	2	0	1 (12 meses)	1	7
18	Hetland et al[28]	1	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	1	8
19	Blom et al[29]	1	1	1	1	2	1	1 (12 meses)	1	9
20	Chatzidionysiou et al[30]	1	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	0	7

TABELA 4 – Avaliação da qualidade dos artigos pela escala Newcastle Ottawa.

N Study	Study	Seleção			Comparabilidade			Resultados		Total
		Representati- vidade dos casos	Seleção dos controles	Apuração da exposição	Demonstração de que o desfecho de interesse não está presente no início do estudo	Comparabilidade dos grupos na base do desenho ou da análise	Avaliação de desfecho	Acompanhamento em tempo suficiente para que os resultados ocorram	Adequação de acompanha- mento de coorte	
21	Gotenberg et al[45]	1	1	1	1	2	0	1 (6 meses)	1	8
22	Iannone et al[32]	1	1	1	0	2	0	1 (48 meses)	0	6
23	Leffers et al[33]	1	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	0	7
24	Martinez Perez et al[44]	0	1	0	1	2	0	1 (12 meses)	0	5
25	Wakabayashi et al[34]	0	1	1	1	2	1	1 (12 meses)	1	8
26	Finckh et al[36]	1	1	1	1	1	1	1 (24 meses)	1	8
27	Gomez Reino et al[35]	1	1	1	0	2	1	1 (12 meses)	1	8
28	Greenberg et al[37]	1	1	1	1	2	0	1(24 meses)	1	8
29	Kekow et al[38]	1	1	1	1	2	0	1(6 meses)	1	8
30	Schabert et al[39]	1	1	1	1	1	1	1 (12 meses)	1	8
31	Chatzidionysiou et al[40]	1	1	1	0	2	0	1(6 meses)	0	6
32	Keystone et al[43]	0	1	1	0	2	0	1 (12 meses)	0	5
33	Emery et al[41]	1	1	1	0	2	0	1(12 meses)	0	6
34	Flouri et al[42]	1	1	1	1	2	0	1 (12 meses)	1	8
35	Harrold et al[31]	1	1	1	0	2	0	1 (12 meses)	0	6

4.3.4. Síntese dos dados

Vinte e dois estudos avaliaram os medicamentos adalimumabe, etanercepte e infliximabe, sendo nove estudos com apenas pacientes virgens de tratamento e sete estudos com pacientes virgens de tratamento e com falha terapêutica; seis estudos não relataram se houve falha terapêutica. Destes, 19 foram incluídos nas metanálises que avaliaram a resposta EULAR DAS28, remissão do DAS 28, CDAI, SDAI, ACR 20, 50 e 70, e HAQ (Tabela 5).

TABELA 5 - Metanálise dos desfechos para pacientes virgens de tratamento e com falha terapêutica (continua)

Intervenção	Desfechos	N Estudos (referências)	Partici- pantes	Risco relativo (CI 95) ou outra medida	I ² (%)	p valor
IFX versus ETA	Boa resposta EULAR	10(18,19,21,22,24, 26,27, 28, 32,42)	7247	0.86 [0.72, 1.02]	76	<0,0001
	Moderada resposta EULAR	9 (18,19,21,22,24, 26, 28, 32,42)	6791	0.98 [0.84, 1.15]	78	<0,0001
	Sem resposta EULAR	9 (18,19,21,22,24, 26, 28, 32,42)	6791	1.20 [1.05, 1.38]	46	0.06
	Remissão DAS 28	7 (21,26,27,28,32, 37,42)	2868	0.70 [0.59, 0.84]	0	0.51
	DAS 28	2 (21,26)	196	0.40 [-0.27, 1.07]	59	0.12
	Redução DAS 28	2 (15,22)	1321	0.40 [0.04, 0.77]	77	0.04
	Remissão CDAI	4 (27,28,37,42)	2293	0.90 [0.74, 1.09]	0	0.89
	Remissão SDAI	2 (27,42)	840	0.87 [0.61, 1.26]	0	0.90
	HAQ	3 (21,26,39)	495	0.14 [0.00, 0.27]	0	0.51
	ACR 20	2 (19,37)	1309	0.95 [0.86, 1.06]	0	0.47
	ACR50	3 (19,28,37)	2315	0.92 [0.81, 1.03]	10	0.33
	ACR70	3 (19,28,37)	2315	0.88 [0.57, 1.36]	79	0.009

Valor de I² > 40% e valor p do teste do qui-quadrado <0,10 indicam heterogeneidade significativa entre os estudos. CI: intervalo de confiança; ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; DAS 28: Escore de Atividade da Doença; EULAR: Liga Européia Contra o Reumatismo; ACR: Colégio Americano de Reumatologia, CDAI: Índice Clínico da Atividade da Doença; SDAI: Índice Simplificado de Atividade da Doença; HAQ: Questionário de Avaliação da Saúde.

TABELA 5- Metanálise dos desfechos para pacientes virgens de tratamento e com falha terapêutica

Intervenção	Desfechos	N Estudos (referências)	Partici- pantes	Risco relativo (CI 95) ou outra medida	I ² (%)	p valor
ADA versus ETA	Boa resposta EULAR	8 (20,22,24,26,27, 28,32, 42)	2492	0.97 [0.79, 1.20]	73	0.0005
	Moderada resposta EULAR	7 (20,22,24,26,28, 32,42)	2080	1.00 [0.89, 1.12]	0	0.48
	Sem resposta EULAR	7 (20,22,24,26,28, 32,42)	2080	0.90 [0.62, 1.32]	76	0.0003
	Remissão DAS 28	6 (26,27,28,32,37, 42)	2412	0.93 [0.68, 1.26]	80	0.0001
	DAS 28	2 (20,26)	180	-0.09 [-0.25, 0.06]	0	0.73
	Redução DAS 28	2 (15,22)	1392	0.17 [-0.19, 0.52]	68	0.08
	Remissão CDAI	4 (27,28,37,42)	1883	1.16 [0.77, 1.74]	70	0.02
	Remissão SDAI	2 (27,42)	641	1.40 [0.76, 2.59]	55	0.13
	HAQ	2 (26,39)	339	-0.15 [-0.39, 0.10]	49	0.16
	Redução HAQ	2 (22,25)	653	-0.07 [-0.16, 0.03]	0	0.92
	ACR 20	2 (20,37)	445	0.89 [0.71, 1.12]	0	0.68
	ACR 50	3 (20,28,37)	1217	1.09 [0.91, 1.31]	18	0.30
	ACR 70	3 (20,28,37)	1436	1.15 [0.92, 1.43]	0	0.82
IFX versus ADA	Boa resposta EULAR	8 (22,23,24,26,27, 28,32, 42)	3025	1.25 [1.06, 1.47]	57	0.02
	Moderada resposta EULAR	7 (22,23,24,26,28, 32,42)	2657	0.91 [0.79, 1.04]	31	0.19
	Sem resposta EULAR	7 (22,23,24,26,28, 32,42)	2657	0.77 [0.56, 1.05]	75	0.0006
	Remissão DAS 28	6 (26,27,28,32,37, 42)	2760	1.15 [0.91, 1.46]	63	0.02
	Redução DAS 28	2 (15,22)	1097	-0.24 [-0.96, 0.48]	91	0.001
	Remissão CDAI	4 (27,28,37,42)	2332	1.30 [0.90, 1.88]	68	0.02
	Remissão SDAI	2 (27,42)	765	1.66 [0.94, 2.93]	61	0.11
	HAQ	2 (26,39)	182	-0.33 [-0.53, -0.13]	0	0.92
	ACR 50	2 (28,37)	1458	1.14 [0.71, 1.84]	79	0.03
	ACR 70	2 (28,37)	1458	1.41 [0.81, 2.44]	72	0.06

Valor de I² > 40% e valor p do teste do qui-quadrado <0,10 indicam heterogeneidade significativa entre os estudos. CI: intervalo de confiança; ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; DAS 28: Escore de Atividade da Doença; EULAR: Liga Européia Contra o Reumatismo; ACR: Colégio Americano de Reumatologia, CDAI: Índice Clínico da Atividade da Doença; SDAI: Índice Simplificado de Atividade da Doença; HAQ: Questionário de Avaliação da Saúde

A boa resposta EULAR para os participantes que utilizaram etanercepte não foi diferente da dos participantes que utilizaram infliximabe ($p=0.08$) (Figura 2).

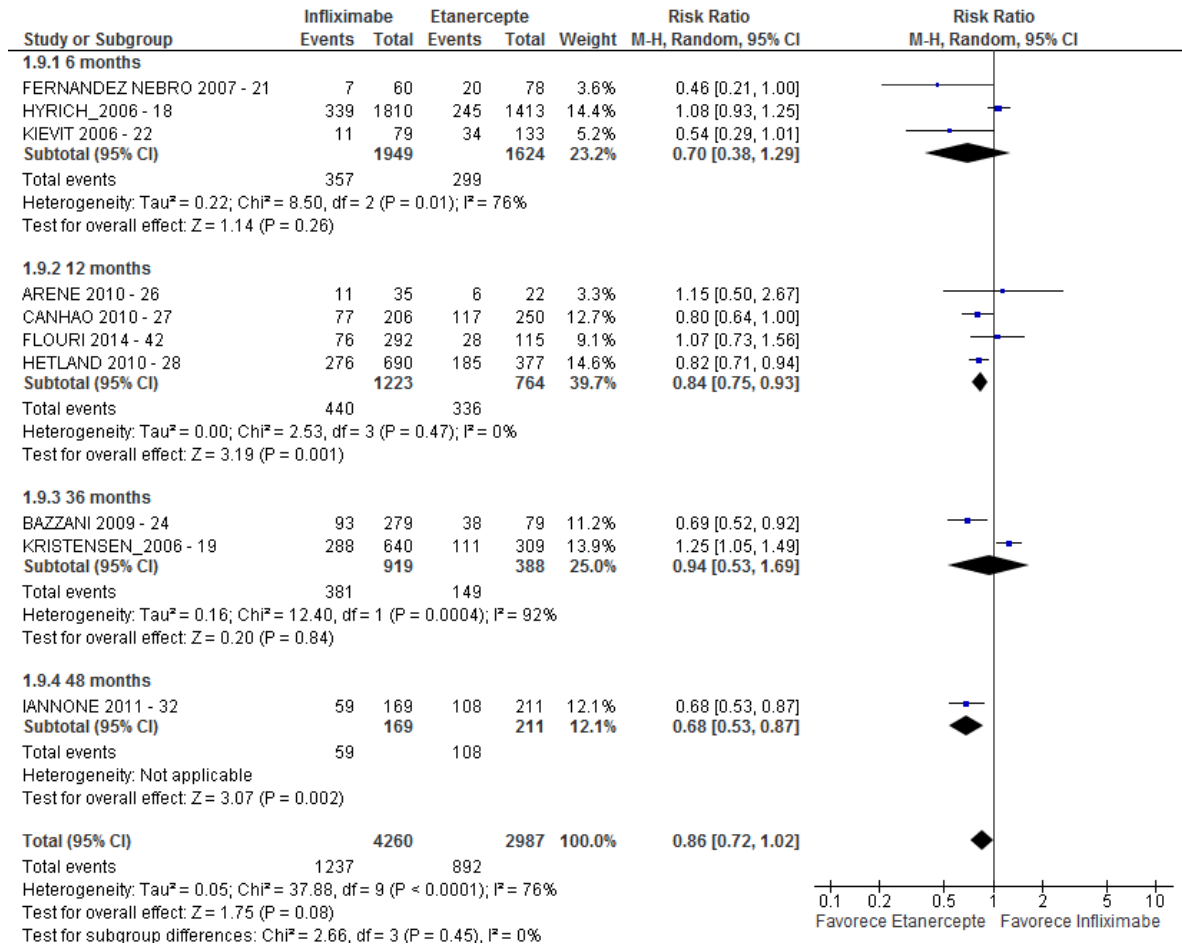


FIGURA 2 - Metanálise infliximabe versus etanercepte para boa resposta EULAR.

Entretanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Kristensen *et al*^[19] (2006) and Hyrich *et al*^[17] (2006), a heterogeneidade foi baixa, enquanto que o resultado passou a ser favorável ao etanercepte ($p<0.0001$). Não houve diferença entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.80$) (Figura 3).

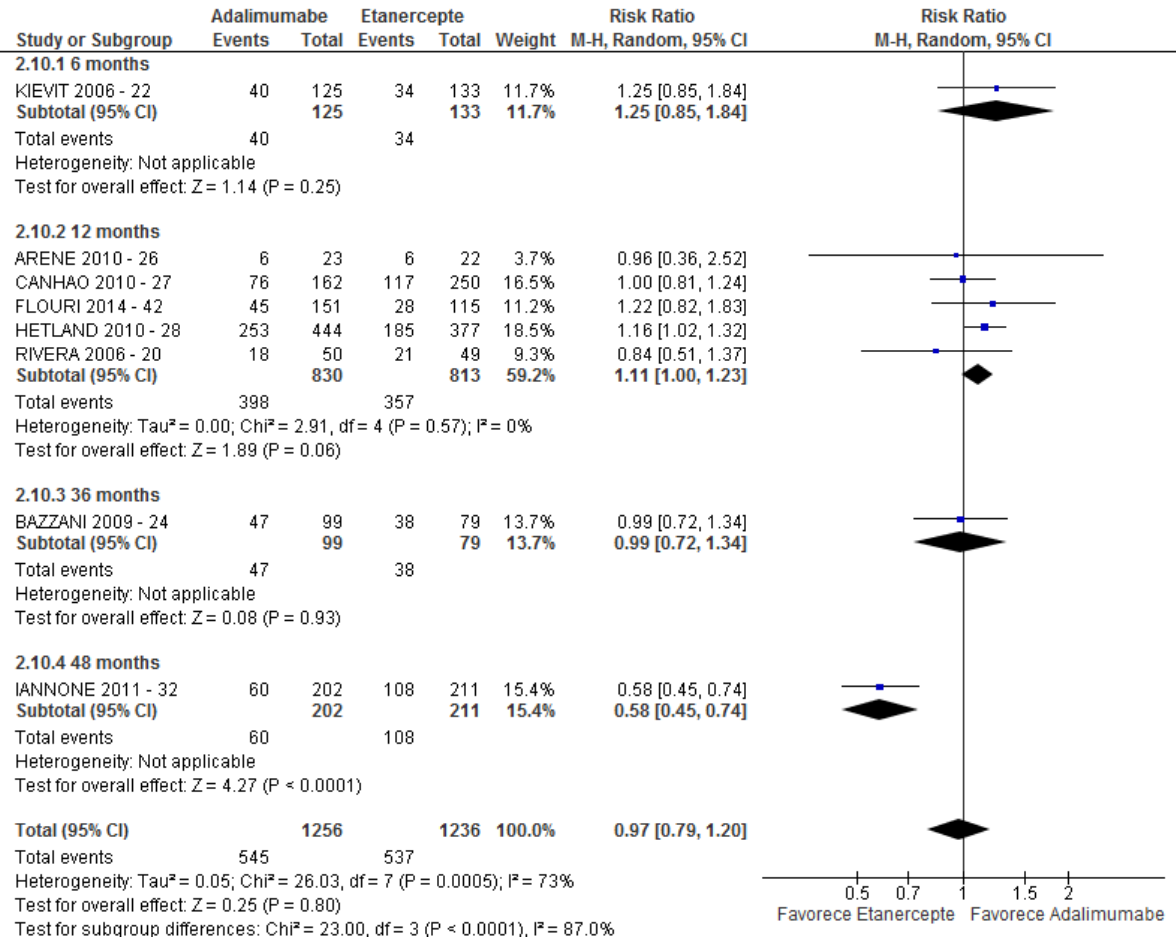


FIGURA 3 - Metanálise adalimumabe versus etanercepte para boa resposta EULAR.

Entretanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Iannone *et al*^[32] (2011), não houve heterogeneidade ($p=0.05$). Os pacientes que utilizaram adalimumabe apresentaram melhor boa resposta EULAR do que os pacientes que utilizaram infliximabe ($p=0.009$) (Figura 4).

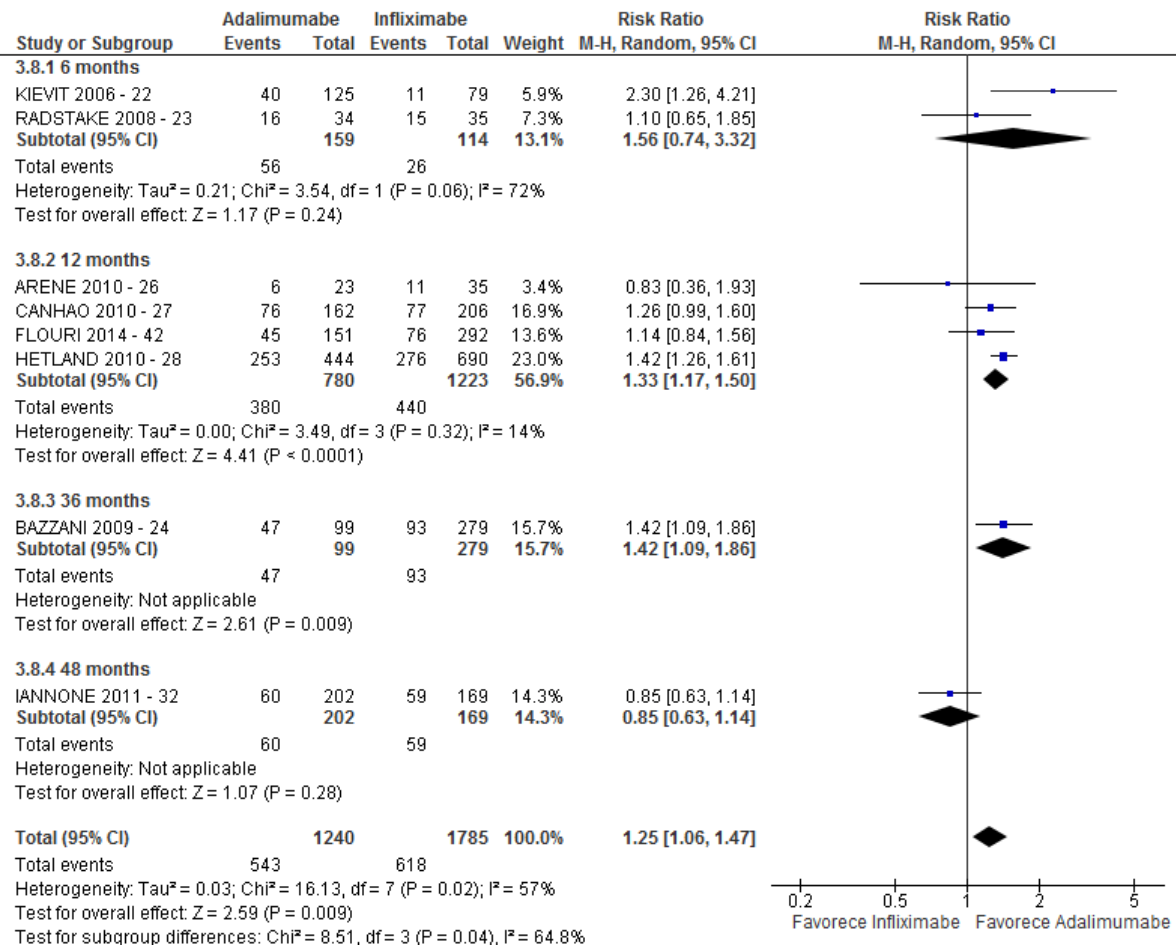


FIGURA 4 - Metanálise infliximabe versus adalimumabe para boa resposta EULAR.

Entretanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Iannone *et al*^[32] (2011), a heterogeneidade foi baixa ($p < 0.00001$). Para a resposta EULAR moderada os resultados foram semelhantes entre os grupos etanercepte e infliximabe, adalimumabe e etanercepte, adalimumabe e infliximabe ($p > 0,05$). Para a não resposta EULAR, os resultados foram favoráveis ao infliximabe quando comparado a etanercepte ($p = 0.01$) e não houve diferenças entre adalimumabe e infliximabe ($p = 0.09$) ou etanercepte ($p = 0.60$) (Tabela 5). O estudo Gotenberg *et al.*[45], não incluído na metanálise devido a falta de estudos que comparassem abatacepte e rituximabe, não apresentou diferenças entre esses medicamentos para os desfechos EULAR ($p > 0.05$). O estudo Leffers *et al*^[33] (2011), também não incluído na metanálise pelo mesmo motivo anterior, não apresentou diferenças para as respostas EULAR entre abatacepte e tocilizumabe ($p > 0.05$).

Os pacientes que utilizaram etanercepte apresentaram melhor remissão do DAS 28 comparado aos que utilizaram infliximabe ($p < 0.0001$). Não houve diferença para a comparação

adalimumabe e infliximabe ($p=0.23$). Entretanto, a metanálise apresentou moderada heterogeneidade e após a exclusão do estudo Iannone *et al*^[32] (2011), a heterogeneidade passou a ser baixa, enquanto que o resultado passou a ser favorável ao adalimumabe ($p=0.001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.63$). Entretanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Iannone *et al*^[32] (2011), a heterogeneidade foi baixa ($p=0.21$). Os pacientes que utilizaram etanercepte apresentaram melhor redução do DAS 28 comparado aos que utilizaram infliximabe ($p=0.03$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.36$) ou infliximabe ($p=0.52$). Comparando etanercepte versus infliximabe ou adalimumabe, não houve diferenças estatisticamente significantes em relação ao DAS 28 ($p>0.05$). O estudo Arene *et al*^[26] (2010), não incluído na metanálise devido falta de estudos que analisassem o desfecho DAS 28, não apresentou diferenças entre adalimumabe e infliximabe ($p>0.05$). O estudo Greenwood *et al*^[47] (2009), não incluído na metanálise por falta de dados, não relatou diferenças estatisticamente significantes na resposta DAS 28 quando comparou adalimumabe versus etanercepte, infliximabe versus adalimumabe e infliximabe versus etanercepte ($P > 0.05$). O estudo Gotenberg *et al*^[45] (2011), também não incluído na metanálise, não apresentou diferenças entre abatacepte e rituximabe para o desfecho DAS 28 ($p>0.05$). O estudo Leffers *et al*^[33] (2011), não apresentou diferenças entre abatacepte e tocilizumabe para a remissão do DAS 28 ($p>0.05$).

Para o desfecho ACR 20 as comparações entre etanercepte versus adalimumabe ou infliximabe apresentaram resultados semelhantes ($p>0.05$). Não houve diferenças entre as comparações etanercepte versus infliximabe, etanercepte versus adalimumabe, infliximabe versus adalimumabe para os desfechos remissão do CDAI e SDAI, ACR 50 e 70 ($p>0.05$).

Os pacientes que utilizaram adalimumabe ($p=0.0009$) e etanercepte ($p=0.04$) apresentaram melhor HAQ comparado com os pacientes que utilizaram infliximabe. Não houve diferenças entre adalimumabe e etanercepte para esse desfecho ($p=0.23$). Para o desfecho redução do HAQ, não houve diferenças entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.16$). O estudo Martinez-Perez *et al*^[44] (2011), não incluído na metanálise devido à falta de estudos que comparem infliximabe e rituximabe, não apresentou diferenças para o HAQ ($p>0.05$). O estudo Leffers *et al*^[33] (2011), também não incluído na metanálise, não apresentou diferenças significantes para o HAQ entre abatacepte e tocilizumabe ($p>0.05$).

4.3.4.1. Pacientes virgens de tratamento

Nove estudos avaliaram apenas pacientes virgens de tratamento anti-TNF, sete foram incluídos nas metanálises que avaliaram os desfechos EULAR, remissão do DAS 28 e CDAI, ACR 20, 50 e 70 (Tabela 6).

TABELA 6 - Metanálise dos desfechos para pacientes virgens ao tratamento com anti-TNF

Interven- ção	Desfechos	N Estudos (referências)	Partici- pantes	Risco relativo (CI 95) ou outra medida	I ² (%)	p valor
IFX versus ETA	EULAR good response	5(19,21,22,27,28)	2822	0.82 [0.62, 1.09]	82	0.0001
	EULAR moderate response	4 (19,21,22,28)	2366	0.90 [0.61, 1.33]	90	<0.00001
	EULAR no response	4 (19,21,22,28)	2366	1.29 [1.09, 1.53]	27	0.25
	DAS 28 remission	4 (21,27,28,37)	1804	0.82 [0.70, 0.95]	0	0.40
	ACR 20	2 (19,37)	1309	0.95 [0.86, 1.06]	0	0.47
	ACR50	3 (19,28,37)	2315	0.92 [0.81, 1.03]	10	0.33
	ACR70	3 (19,28,37)	2315	0.88 [0.57, 1.36]	79	0.009
	CDAI remission	3 (27,28,37)	1876	0.88 [0.72, 1.08]	0	0.93
ADA versus ETA	EULAR good response	4 (20,22,27,28)	1590	1.11 [1.00, 1.23]	0	0.40
	EULAR moderate response	3 (20,22,28)	1178	1.01 [0.83, 1.24]	19	0.29
	EULAR no response	3 (20,22,28)	1178	0.69 [0.53, 0.89]	11	0.32
	DAS 28 remission	3 (27,28,37)	1380	1.03 [0.82, 1.29]	37	0.21
	ACR 20	2 (20,37)	445	0.89 [0.71, 1.12]	0	0.68
	ACR 50	3 (20,28,37)	1217	1.09 [0.91, 1.31]	18	0.30
	ACR 70	3 (20,28,37)	1436	1.15 [0.92, 1.43]	0	0.82
	HAQ reduction	2 (22,25)	653	-0.07 [-0.16, 0.03]	0	0.92
IFX versus ADA	CDAI remission	3 (27,28,37)	1601	1.02 [0.67, 1.56]	72	0.03
	EULAR good response	3 (22,27,28)	1706	1.42 [1.18, 1.72]	42	0.18
	EULAR moderate response	2 (22,28)	1338	0.96 [0.58, 1.59]	80	0.03
	EULAR no response	2 (22,28)	1338	0.56 [0.45, 0.69]	0	0.88
	DAS 28 remission	3 (27,28)	1648	1.23 [0.95, 1.59]	48	0.15
	ACR 50	2 (28,37)	1458	1.14 [0.71, 1.84]	79	0.03
	ACR 70	2 (28,37)	1458	1.41 [0.81, 2.44]	72	0.06
	CDAI remission	3 (27,28,37)	1875	1.17 [0.75, 1.82]	75	0.02

Valor de I² > 40% e valor p do teste do qui-quadrado <0,10 indicam heterogeneidade significativa entre os estudos. CI: intervalo de confiança; ADA: adalimumabe; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; DAS 28: Escore de Atividade da Doença; EULAR: Liga Européia Contra o Reumatismo; ACR: Colégio Americano de Reumatologia, CDAI: Índice Clínico da Atividade da Doença; HAQ: Questionário de Avaliação da Saúde

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes que utilizaram etanercepte e infliximabe para a boa resposta EULAR ($p=0.17$). Entretanto, a metanálise apresentou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Kristensen *et al*^[19] (2006), a heterogeneidade foi baixa, enquanto que o resultado passou a ser favorável ao etanercepte ($p=0.0006$). Não houve diferença entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.05$). Os pacientes que utilizaram adalimumabe tiveram melhor boa resposta EULAR do que os pacientes que utilizaram infliximabe ($p=0.0002$). Para a resposta EULAR moderada os resultados foram semelhantes entre os grupos etanercepte versus infliximabe, adalimumabe versus etanercepte e adalimumabe versus infliximabe ($p>0,05$). Para a não resposta EULAR, os resultados foram favoráveis ao infliximabe quando comparado a etanercepte ($p=0.004$) e adalimumabe ($p<0.00001$), e favorável ao etanercepte quando comparado ao adalimumabe ($p=0.004$).

Os pacientes que utilizaram etanercepte apresentaram melhor remissão do DAS 28 comparado aos que utilizaram infliximabe ($p=0.01$). Não houve diferença entre adalimumabe e infliximabe ($p=0.12$) ou etanercepte ($p=0.79$).

Para o desfecho ACR 20 as comparações entre etanercepte e adalimumabe ou infliximabe apresentaram resultados semelhantes ($p>0.05$). Também não foram encontradas diferenças entre as comparações etanercepte e infliximabe, etanercepte e adalimumabe, infliximabe e adalimumabe para os desfechos ACR 50, 70 e remissão do CDAI ($p>0.05$). Apenas o estudo de Greenberg *et al*^[37] (2012) comparou adalimumabe e infliximabe para o desfecho ACR 20 ($p>0.05$). O estudo Geborek *et al*^[12] não foi incluído na metanálise por apresentar apenas dados gráficos sem valores numéricos, mostrou ACR20 melhor para etanercepte contra infliximabe ($p<0,05$) e sem diferença para ACR50 e ACR70.

Somente o estudo Kievit *et al* (2008)^[22] avaliou a redução do HAQ, favorecendo adalimumabe quando comparado a infliximabe ($p<0.05$). Kievit *et al* (2008)^[22] e Laas *et al*^[25] relataram não haver diferença entre adalimumabe e etanercepte ($p=0.16$).

4.3.4.2. Pacientes com falha terapêutica

Onze estudos avaliaram somente falha terapêutica e nove foram incluídos nas metanálises que avaliaram os desfechos EULAR e redução do DAS 28 (Tabela 7).

TABELA 7 - Metanálise dos desfechos para pacientes com falha terapêutica ao anti-TNF

Interven- ção	Desfechos	N Estudos (referências)	Partici- pantes	Risco relativo (CI 95 %) ou outra medida	I ² (%)	p valor
RTX versus anti- TNF	EULAR good response	4 (35,38,40,46)	1608	0.96 [0.60, 1.54]	74	0.009
	EULAR moderate response	5 (29,35,38,40,46)	1706	1.02 [0.79, 1.32]	66	0.02
	EULAR no response	3 (35,38,40)	1406	1.00 [0.53, 1.89]	85	0.001
	DAS 28 reduction	6 (35,36,38,40,41,46)	1584	0.42 [-0.65,-0.20]	62	0.02
ETA versus control	EULAR good response		173	2.11 [1.23, 3.62]		
	IFX	2(14,40)	38	1.60 [0.63, 4.09]		
	RTX		135	2.42 [1.25, 4.68]	0	0.48
	DAS 28 reduction		152	0.15 [-0.65, 0.95]		
	RTX	2(34,40)	113	-0.22 [-0.64, 0.20]		
	TOCI		39	0.60 [-0.05, 1.25]	77	0.04

Valor de $I^2 > 40\%$ e valor p do teste do qui-quadrado $< 0,10$ indicam heterogeneidade significativa entre os estudos. CI: intervalo de confiança; RTX: rituximabe; anti-TNF: inibidores do fator de necrose tumoral; ETA: etanercepte; IFX: infliximabe; TOCI: tocilizumabe; DAS 28: Escore de Atividade da Doença; EULAR: Liga Européia Contra o Reumatismo.

Os pacientes que utilizaram rituximabe apresentaram maior redução do DAS28 comparados ao grupo que recebeu anti-TNF ($p=0.0002$), porém não houve diferenças nos desfechos relativos ao EULAR entre os grupos ($P>0.05$). Além disso, todas as metanálises apresentaram elevada heterogeneidade estatística. O estudo de Blom *et al*^[29] (2011), não incluído na metanálise por ser o único estudo a apresentar valores de DAS 28 absoluto, também mostrou menor valor para pacientes que utilizaram rituximabe em relação aos que utilizaram anti-TNF ($p=0.004$). Dentre os quatro estudos que avaliaram o HAQ, apenas o estudo de Finckh *et al*^[36] 2012 mostrou que pacientes que utilizaram rituximabe apresentaram maior redução comparados ao grupo que recebeu anti-TNF, o que não representou melhora clinicamente significativa (e.g. queda de 0.22 pontos no HAQ).

Pacientes que utilizaram etanercepte alcançaram maior boa resposta EULAR do que os que não utilizaram ($p=0.007$), sendo esta diferença devido ao estudo que comparou etanercepte com rituximabe^[37]. Já para a redução do DAS28 não houve diferença entre os grupos ($p=0.71$).

Os resumos que avaliaram a redução do CDAI mostraram a superioridade de abatacepte sobre rituximabe (12.4 vs. +1.7) e anti-TNF (7.6 vs. 8.3), sendo necessário confirmar estes resultados em metanálise, o que não foi possível devido à falta de dados [28,41]. Harrold *et al* [31] (2014), também avaliaram os desfechos ACR20 e 50, e não encontraram diferenças entre os grupos abatacepte e anti-TNF (0.87 [0.59; 1.29] e 0.86 [0.58; 1.27], respectivamente).

4.3.4.3. Pacientes em uso de monoterapia ou combinação com metotrexato

Quatro estudos avaliaram pacientes em monoterapia e em combinação com metotrexato e três foram incluídos nas metanálises que avaliaram EULAR, DAS 28 e HAQ (Tabela 8).

TABELA 8 - Metanálise dos desfechos para pacientes com MMCDb monoterapia versus MMCDb associado ao metotrexato

Intervenção	Desfechos	N Estudos (referências)	Participantes	Risco relativo (CI 95 %) ou outra medida	I ² (%)	p valor
monoterapia	EULAR good response	3 (16,17,30)	3000	0.57 [0.34, 0.95]	82	0.0008
versus	DAS 28	3 (17,20,30)	2913	0.25 [-0.02, 0.52]	69	0.01
MMCDb + MTX	HAQ	2 (165,30)	655	0.13 [0.03, 0.22]	0	0.43

Valor de I² > 40% e valor p do teste do qui-quadrado <0,10 indicam heterogeneidade significativa entre os estudos. CI: intervalo de confiança; MMCDb: medicamento modificador do curso da doença biológico; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético DAS 28: Escore de Atividade da Doença; EULAR: Liga Européia Contra o Reumatismo; HAQ: Questionário de Avaliação da Saúde

Para boa resposta EULAR a combinação com metotrexato foi melhor do que a monoterapia (p=0.03) (Figura 5).

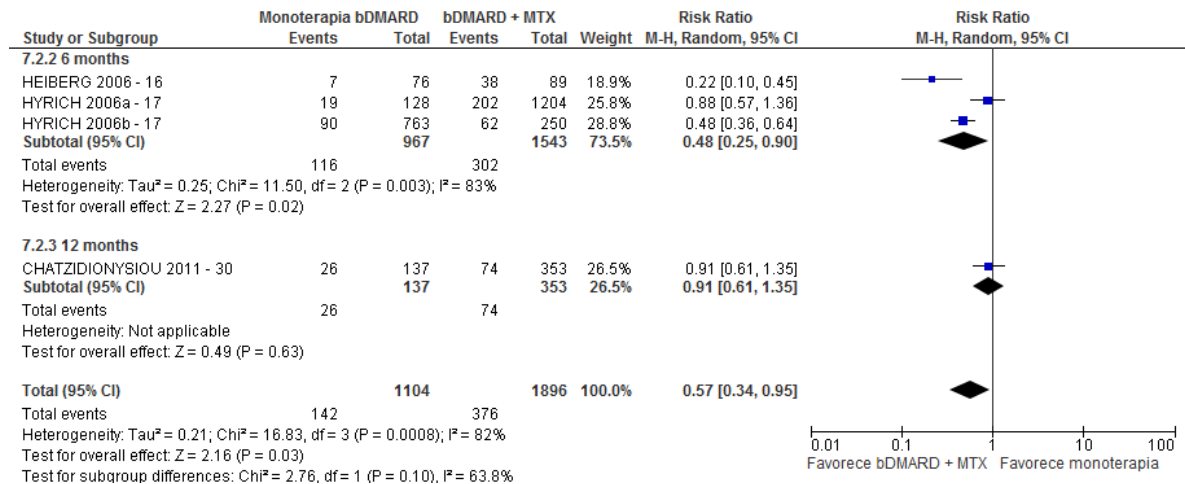


FIGURA 5 - Metanálise MMCDb monoterapia versus MMCDb associado ao metotrexato para boa resposta EULAR

Não houve diferenças para o DAS 28 entre a combinação e a monoterapia ($p=0.07$). Entretanto, a análise mostrou alta heterogeneidade e após a exclusão do estudo Chatzidionysiou *et al*^[30] (2011), não foi apresentada heterogeneidade e o resultado passou a ser favorável a combinação com o metotrexato ($p<0.00001$). O estudo Vollenhoven *et al*^[13] (2003), não incluído na metanálise por apresentar apenas dados gráficos sem valores numéricos, apresentou diferença para DAS 28 favorecendo a combinação com metotrexato do que a monoterapia ($p<0.05$). O estudo Heiberg *et al*^[16] 2006, não incluído na metanálise devido a falta de estudos que avaliassem o desfecho redução do DAS 28, apresentou diferenças, favorecendo a combinação com o metotrexato ($p<0.05$). Para o HAQ melhor resultado foi obtido para a combinação com metotrexato ($p=0.009$).

4.4. Discussão

Pacientes que utilizaram adalimumabe e etanercepte apresentaram resultados similares entre eles e melhores resultados comparados aos pacientes que utilizaram infliximabe. Quando analisado o subgrupo pacientes virgens de tratamento houve melhores resultados para adalimumabe e etanercepte comparado com o infliximabe. Esse resultado foi semelhante ao grupo com todos os pacientes (paciente virgens de tratamento e com falha terapêutica), provavelmente porque a maioria dos pacientes em tratamento eram virgens de anti-TNF. Também foram observados melhores resultados com MMCDb em combinação com o metotrexato do que em monoterapia. Rituximabe, etanercepte ou abatacepte se mostraram opções terapêuticas efetivas após falha terapêutica a um anti-TNF. Entretanto, a maioria dos

estudos avaliou a utilização do rituximabe após falha à anti-TNF, sendo necessários mais estudos que abordem outras comparações para auxiliar a escolha clínica.

Revisões sistemáticas com metanálise de comparação indireta de ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia dos anti-TNF adalimumabe, etanercepte e infliximabe, apresentaram resultados similares^[48-50]. Uma metanálise demonstrou menor eficácia para etanercepte quando comparado ao infliximabe e adalimumabe, porém a seleção dos pacientes no início do estudo foi diferente: etanercepte (pacientes virgens de tratamento ao metotrexato) e outros medicamentos (pacientes resistentes ao metotrexato), o que dificulta a comparação dos resultados entre os medicamentos^[51]. Provavelmente, a diferença desses estudos em relação ao nosso pode estar relacionada às características dos pacientes incluídos e à baixa dosagem de infliximabe (3 mg/kg). Estudos relataram que pacientes em uso de infliximabe têm aumento de dose com maior frequência do que pacientes que utilizaram etanercepte e adalimumabe^[52,53]. A intensificação do tratamento com infliximabe poderia aumentar os custos^[52] e resultar em efetividade moderada^[54]. Além disso, Pascual-Salcedo *et al*^[55] 2011, relataram que a produção de anticorpos contra o infliximabe esta associado com perda de resposta clínica^[55].

A constatação de que o uso dos MMCDb associados aos MMCDs é superior à monoterapia com MMCDb também foi observada em metanálises recentemente publicadas^[51,56]. O mesmo padrão foi relatado para etanercepte quando associado ao metotrexato em ensaio clínico randomizado^[57,58]. É estabelecido que infliximabe deve ser administrado com metotrexato^[59].

Apesar da publicação de estudos recentes sobre o tema, ainda é um desafio definir a melhor estratégia de tratamento para os pacientes que apresentarem falha terapêutica a pelo menos um anti-TNF^[60]. Alguns estudos avaliaram subgrupos para tentar elucidar qual o perfil de pacientes que mais se beneficia do tratamento com rituximabe. Enquanto o fator reumatoide positivo não alterou significativamente os resultados^[61], rituximabe se mostrou mais efetivo para aqueles com fator reumatoide e anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico positivos^[39].

Uma das limitações de revisões sistemáticas com metanálise de estudos de coorte, diz respeito ao viés de seleção intrínseco a esse delineamento de estudo, nos quais os pacientes não são randomizados, e podem ser alocados para determinado tratamento, segundo suas preferências.

Uma consequência dessa limitação foi a diferença observada entre os grupos no início do tratamento, a qual de maneira geral refletiu em pior prognóstico para os pacientes do grupo rituximabe, em termos do número prévio de anti-TNF e MMCDs utilizados, idade mais avançada, maior DAS28 e HAQ^[22,36,41]. Outra limitação observada nesse estudo também está relacionada ao delineamento do estudo, sendo que os estudos observacionais de coorte, são estudos realizados no mundo real em condições não controladas. Com isso, foram observadas diferenças no número de participantes entre os grupos, diferenças quanto a atividade da doença, e não padronização das dosagens, principalmente para o infliximabe.

Apesar dessas limitações, os estudos observacionais tem a vantagem de reunir um número grande de pacientes e melhor representar o mundo real, e são importantes para complementar os resultados dos ensaios clínicos randomizados. Estudos têm apresentado que pacientes em ensaios clínicos randomizados apresentam maior atividade da doença e menos comorbidades associadas do que aqueles tratados na prática clínica. A prática de prescrever tem se tornado menos rigorosa ao longo do tempo. MMCDb (especialmente em ensaios clínicos) são prescritos somente quando os pacientes apresentam alta atividade da doença e na prática clínica esses medicamentos são prescritos quando a atividade é moderada ou alta^[62-64]. Kievit *et al*^[65] 2007, alerta para a diminuição da validade externa dos ensaios clínicos randomizados^[65], enquanto outro estudo tem apresentado taxas de resposta semelhantes entre ensaios clínicos randomizados e prática clínica^[62].

De qualquer maneira, todas as terapias avaliadas foram efetivas na redução da atividade da doença e podem ser consideradas alternativas de tratamento à medida que apresentarem benefícios tais como maior comodidade, melhor perfil de efeitos adversos e menor custo de tratamento.

Os resultados dos estudos observacionais incluídos nessa revisão, refletem o uso dos MMCDb na “vida real”. A melhor escolha para os pacientes virgens de tratamento anti-TNF é o adalimumabe ou o etanercepte em combinação com o metotrexato. Em casos de falha terapêutica aos anti-TNF os medicamentos rituximabe ou abatacepte (não anti-TNF) ou etanercepte (como segundo anti-TNF) podem ser utilizados, porém existem mais evidências para o uso de rituximabe.

4.5. Referências

- 1 **Lee DM**, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; **358**: 903-911 [PMID: 11567728]
- 2 **World Health Organization (WHO)**. Chronic rheumatic conditions. Available from <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
- 3 **da Mota LM**, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; **52**: 152-174 [PMID: 22460407]
- 4 **Smolen JS**, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 964-975 [PMID: 20444750 DOI: 10.1136/ard.2009.126532]
- 5 **Singh JA**, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; **64**: 625-639 [PMID: 22473917 DOI: 10.1002/acr.21641]
- 6 **Salliot C**, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 266-271 [PMID: 21097801 DOI: 10.1136/ard.2010.132134]
- 7 **Malottki K**, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; **15**: 1-278 [PMID: 21439251 DOI: 10.3310/hta15140]
- 8 **Black N**. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; **312**: 1215-1218 [PMID: 8634569]
- 9 **Higgins JPT**, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated 2011 March]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org
- 10 **Liberati A**, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis PA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; **339**: b2700 [DOI: 10.1136/bmj.b2700]
- 11 **Hartling L**, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, Tsertsvadze A, Hempel S, Shekelle P, Dryden DM. Validity and interrater reliability testing of quality assessment instruments [Internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale., Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>
- 12 **Geborek P**, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 793-798 [PMID: 12176803]

- 13 **van Vollenhoven RF**, Ernestam S, Harju A, Bratt J, Klareskog L. Etanercept versus etanercept plus methotrexate: a registry-based study suggesting that the combination is clinically more efficacious. *Arthritis Res Ther* 2003; **5**: R347-R351 [PMID: 14680509]
- 14 **Cohen G**, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23**: 795-800 [PMID: 16396697]
- 15 **Finckh A**, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 746-752 [PMID: 16339288]
- 16 **Heiberg MS**, Rødevand E, Mikkelsen K, Kaufmann C, Didriksen A, Mowinckel P, Kvien TK. Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1379-1383 [PMID: 16679432]
- 17 **Hyrich KL**, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. 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 Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1786-1794 [PMID: 16736520]
- 18 **Hyrich KL**, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 1558-1565 [PMID: 16705046]
- 19 **Kristensen LE**, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 600-606 [PMID: 16447237]
- 20 **Bernal Rivera L**, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno A, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. [Effectiveness and safety of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in a third-level hospital]. *Farm Hosp* 2006; **30**: 223-229 [PMID: 17022715]
- 21 **Fernández-Nebro A**, Irigoyen MV, Ureña I, Belmonte-López MA, Coret V, Jiménez-Núñez FG, Díaz-Cordovés G, López-Lasanta MA, Ponce A, Rodríguez-Pérez M, Calero E, González-Santos P. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; **34**: 2334-2342 [PMID: 17985409]
- 22 **Kievit W**, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1229-1234 [PMID: 18174220 DOI: 10.1136/ard.2007.083675]
- 23 **Radstake TR**, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 1739-1745 [PMID: 19019895 DOI: 10.1136/ard.2008.092833]
- 24 **Bazzani C**, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R. Anti-TNFalpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. *Autoimmun Rev* 2009; **8**: 260-265 [PMID: 19027090 DOI: 10.1016/j.autrev.2008.11.001]
- 25 **Laas K**, Peltomaa R, Puolakka K, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Early improvement of health-related quality of life during treatment with etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice. *Clin Exp Rheumatol* 2009; **27**: 315-320 [PMID: 19473574]
- 26 **Arenere Mendoza M**, Manero Ruiz FJ, Carrera Lasfuentes P, Navarro Aznárez H, Pecondón Español A, Rabanaque Hernández MJ. [Tumour necrosis factor alpha antagonists in established rheumatoid arthritis: effectiveness comparative study]. *Med Clin (Barc)* 2010; **134**: 665-670 [PMID: 20363004 DOI: 10.1016/j.medcli.2009.09.050]

- 27 **Canhão H**, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, Polido-Pereira J, Pereira Silva JA, Costa JA, Araújo D, Silva C, Santos H, Duarte C, da Silva JA, Pimentel-Santos FM, Branco JC, Karlson EW, Fonseca JE, Solomon DH. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **51**: 2020-2026 [PMID: 22843791 DOI: 10.1093/rheumatology/kes184]
- 28 **Hetland ML**, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 22-32 [PMID: 20039405 DOI: 10.1002/art.27227]
- 29 **Blom M**, Kievit W, Donders AR, den Broeder AA, Straten VH, Kuper I, Visser H, Jansen TL, Brus HL, Branten AJ, van de Laar MA, van Riel PL. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; **38**: 2355-2361 [PMID: 21885487 DOI: 10.3899/jrheum.101324]
- 30 **Chatzidionysiou K**, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, van Riel PL, Nordström DC, Gomez-Reino J, Pavelka K, Tomsic M, Kvien TK, van Vollenhoven RF, Gabay C. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 374-377 [PMID: 21972242 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200003]
- 31 **Harrold LR**, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, Greenberg JD. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2014 [PMID: 24297378 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203936]
- 32 **Iannone F**, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, Ferri C, Foschi V, Galeazzi M, Gerli R, Giardina A, Marchesoni A, Salaffi F, Ziglioli T, Lapadula G. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012; **39**: 1179-1184 [PMID: 22467933 DOI: 10.3899/jrheum.111125]
- 33 **Leffers HC**, Ostergaard M, Glinborg B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, Lorenzen T, Hansen A, Hansen MS, Jacobsen MS, Dreyer L, Hetland ML. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 1216-1222 [PMID: 21551512 DOI: 10.1136/ard.2010.140129]
- 34 **Wakabayashi H**, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012; **22**: 116-121 [PMID: 21710357 DOI: 10.1007/s10165-011-0485-9]
- 35 **Gomez-Reino JJ**, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1861-1864 [PMID: 22736086 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201324]
- 36 **Finckh A**, Möller B, Dudler J, Walker UA, Kyburz D, Gabay C. Evolution of radiographic joint damage in rituximab-treated versus TNF-treated rheumatoid arthritis cases with inadequate response to TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1680-1685 [PMID: 22419773]
- 37 **Greenberg JD**, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, Dehoratius R, Kishimoto M, Kremer JM. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1134-1142 [PMID: 22294625 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-150573]
- 38 **Kekow J**, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biologics* 2012; **6**: 191-199 [PMID: 22848150 DOI: 10.2147/BTT.S32244]

- 39 **Schabert VF**, Bruce B, Ferrufino CF, Globe DR, Harrison DJ, Lingala B, Fries JF. Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab, and infliximab in rheumatoid arthritis patients: a US-based retrospective comparative effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2012; **28**: 569-580 [PMID: 22236091 DOI: 10.1185/03007995.2012.656844]
- 40 **Chatzidionysiou K**, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013; **42**: 190-195 [PMID: 23286833 DOI: 10.3109/03009742.2012.729607]
- 41 **Emery P**, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Martínez Taboada VM, Barile-Fabris L, Moots RJ, Ostor A, Andrianakos A, Gemmen E, Mpofo C, Chung C, Gylvin LH, Finckh A. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2014 [PMID: 24442884 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203993]
- 42 **Flouri I**, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, Zisopoulos D, Skopouli FN, Iliopoulos A, Bertsias GK, Geborek P, Drosos AA, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2014; **43**: 447-457 [PMID: 24012040 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011]
- 43 **Keystone E**, Weber D, Xiong J, et al. Rituximab versus abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to prior biologic therapy: a retrospective, single-center study. EULAR Abstracts 2013; FRI0226. Available from: http://www.newevidence.com/rheumatology/entries/Rituximab_versus_abatacept_in_RA_patients_with/
- 44 **Martínez-Pérez R**, Rodríguez-Montero S, Muñoz A, León M, Gallo F, Velloso ML, Marengo JL. Impact of two biological treatments in the functional capacity of a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: A1–A94 [DOI: 10.1136/ard.2010.149021.18]
- 45 **Gottenberg J**, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel AG, Combe BG, Dougados M. Comparative Effectiveness Of Rituximab And Abatacept In 1192 Patients With Rheumatoid Arthritis Included In The French Society Of Rheumatology AIR And ORA Registries. *Arthritis Rheum* 2011; **63** Suppl 10: 438. Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/acrmeeeting/abstract.asp?MeetingID=781&id=95188>
- 46 **Buch M**, Vital EM, Dass S, Das S, Brayer D, Emery P. Switching to rituximab and an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis that have failed previous TNF inhibitor(s) are both effective treatment options with good maintenance rates. *Ann Rheum Dis* 2010; **69** Suppl 3: 379
- 47 **Greenwood MC**, Hakim AJ, Donnelly SP, Rooney MM, Tahir HA. Comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; **7**: 1134-1142 [PMID: 22294625 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-150573]
- 48 **Gartlehner G**, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; **33**: 2398-2408 [PMID: 17225293]
- 49 **Hochberg MC**, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62** Suppl 2: ii13-ii16 [PMID: 14532140]
- 50 **Donahue KE**, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 124-134 [PMID: 18025440]
- 51 **Lee YH**, Woo JH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008; **28**: 553-559 [PMID: 17943257]

- 52 **Ariza-Ariza R**, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**: 529-532 [PMID: 17012439]
- 53 **Ollendorf DA**, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther* 2009; **31**: 825-835 [PMID: 19446156 DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.04.002]
- 54 **Harley CR**, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care* 2003; **9**: S136-S143 [PMID: 14577718]
- 55 **Pascual-Salcedo D**, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, Ruiz Del Agua A, Martínez A, Aarden L, Martín-Mola E, Balsa A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; **50**: 1445-1452 [PMID: 21427177 DOI: 10.1093/rheumatology/ker124]
- 56 **Machado MA**, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* 2004; **53**: 419-430 [PMID: 24316899]
- 57 **Maini SR**. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; **30**: 329-347, vii [PMID: 15172044]
- 58 **van der Heijde D**, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, Pedersen R, Freundlich B, Fatenejad S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 328-334 [PMID: 16079172]
- 59 **Klareskog L**, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 675-681 [PMID: 15001324]
- 60 **Moots RJ**, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **51**: 2252-2261 [PMID: 22942404 DOI: 10.1093/rheumatology/kes217]
- 61 **Finckh A**, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 1417-1423 [PMID: 17469098]
- 62 **Hetland ML**, Lindegaard HM, Hansen A, Pødenphant J, Unkerskov J, Ringsdal VS, Østergaard M, Tarp U. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1023-1026 [PMID: 18272669 DOI: 10.1136/ard.2007.087262]
- 63 **Zink A**, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, Wassenberg S, Kapelle A, Listing J. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3399-3407 [PMID: 17075823]
- 64 **Hjardem E**, Hetland ML, Østergaard M, Krogh NS, Kvien TK. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1220-1223 [PMID: 15640272]
- 65 **Kievit W**, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, De Gendt CM, Runday KH, Jansen TL, van Oijen PC, Brus HL, Adang EM, van Riel PL. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1473-1478 [PMID: 17426065]

5. ARTIGO 2 – Efetividade dos medicamentos adalimumabe e etanercepte para o tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde (SUS) de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Resumo

Introdução: Os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) incluindo os medicamentos anti-TNF alfa tornaram-se firmemente estabelecidos no manejo de pacientes com artrite reumatoide. No entanto, eles são consideravelmente mais caros do que os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs).

Objetivos: Avaliar a efetividade na prática clínica dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) em uma coorte de pacientes com artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil.

Métodos: Foram incluídos no estudo de coorte prospectiva aberta, indivíduos com diagnóstico de artrite reumatoide, tratados com os agentes anti-TNF α , adalimumabe e etanercepte. Para avaliar a efetividade dos agentes anti-TNF α foi utilizado o índice clínico da atividade da doença (CDAI), comparando resultados do início do uso e após seis e 12 meses de acompanhamento.

Resultados: 137 pacientes completaram um ano de acompanhamento. O MMCDb mais amplamente utilizado foi o adalimumabe (75,9%), com o etanercepte utilizado por 24,1%. Os medicamentos adalimumabe e etanercepte reduziram significativamente a atividade da doença medida pelo CDAI em um ano de acompanhamento ($p < 0.001$). O percentual de pacientes tratados com os MMCDb que atingiram remissão ou atividade leve foi de 46,7% e não houve diferenças na efetividade entre adalimumabe e etanercepte. ($p = 0,066$). Todos os outros pacientes que não atingiram a meta de tratamento permaneceram em tratamento em 12 meses. Uma maior efetividade dos MMCDb foi observada entre os pacientes que haviam passado mais tempo na educação (acima de 8 anos) em 12 meses. Os MMCDb também eram mais efetivos em pacientes que apresentavam uma melhor funcionalidade (HAQ menos do que um) no início do tratamento e uma tendência marginal para a significância medido por HAQ ($p = 0,052$).

Conclusão: Num cenário da vida real, metade dos pacientes alcançou a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade com adalimumabe e etanercepte, demonstrando que os MMCDb são alternativas viáveis para o tratamento da AR. Os demais pacientes devem ter suas opções terapêuticas revistas.

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Proc.471819/2013-1)

Palavras-chave: efetividade, coorte, artrite reumatoide, adalimumabe, etanercepte

5.1. Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, crônica e progressiva, que acomete a membrana sinovial das articulações, podendo levar a destruição óssea e cartilaginosa [1].

É uma das doenças auto-imunes mais comuns, estima-se que entre 0,3 e 1% da população mundial seja acometida pela doença [2-3]. No Brasil, em estudo multicêntrico, verificou-se uma prevalência em adultos de AR de 0,2 a 1% nas macrorregiões brasileiras [4]. Outro estudo brasileiro realizado em Montes Claros (Minas Gerais) observou uma prevalência de 0,46% [5].

O tratamento da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticoide, medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCDb). Apesar de ser eficaz no alívio dos sintomas de RA, MMCDb são normalmente indicados para pacientes com atividade da doença persistente apesar do uso de MMCDs, em virtude da sua despesa[6-8]. O custo anual por paciente de adalimumabe e etanercepte fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) foi de R\$ 29.211 e R\$ 29.568, respectivamente (troca de US \$ 1 = R \$ 3,95; € 1 = R \$ 4,30 em 2015/12/23) [9]. O preço médio anual para MMCDb em toda a Europa foi pouco mais de US\$ 28.500 (€ 14.200) versus pouco mais de US\$ 540 (€ 260) para DMARDs [10].

No Brasil, o acesso universal e igualitário às ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde é direito de todos os cidadãos [11]. Portanto, o Estado deve

disponibilizar, indiretamente por meio de políticas públicas e diretamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a execução das ações de assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica [12].

Os MMCDb fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do SUS e começaram a ser fornecidos em 2002, para o tratamento da AR, inicialmente com o infliximabe. Em 2006 iniciou-se o fornecimento do adalimumabe e etanercepte [13-14].

Os MMCDb são medicamentos de alto custo e, num contexto de escassez de recursos, onde escolhas devem ser feitas, conhecer a efetividade clínica dos medicamentos disponibilizados pelo SUS representa a busca pela qualificação do uso dos medicamentos. O objetivo desse estudo é avaliar a efetividade clínica dos medicamentos adalimumabe e etanercepte por meio de uma coorte prospectiva aberta de pacientes com AR no SUS.

5.2. Métodos

A população do estudo é constituída por indivíduos com diagnóstico de AR classificados segundo critérios American College of Rheumatology (ACR) e que serão tratados pelo SUS. A data da primeira dispensação foi definida como o primeiro dia da inclusão na coorte. A coorte teve início em março de 2011 e os pacientes foram acompanhados por pelo menos 12 meses.

Para o seguimento dos pacientes foi utilizado formulário padronizado (Apêndice 2) para investigação sobre a utilização de medicamentos, reações adversas, comorbidades, medidas de atividade das condições reumáticas, funcionalidade e avaliação da qualidade de vida. Pré-teste do formulário de pesquisa foi realizado para verificar e resolver os problemas particulares, tais como formulação das questões, ordenação e layout do questionário. As entrevistas foram posteriormente realizadas face a face nas farmácias do SUS em três momentos. As entrevistas foram realizadas por estudantes de pós-graduação de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais que tinham previamente sido treinados por reumatologistas em todos os aspectos pertinentes do manejo dos pacientes com AR. A primeira entrevista foi conduzida na primeira dispensação, a segunda entrevista pelo menos seis meses após a primeira entrevista e a terceira entrevista pelo menos seis meses depois da conclusão da segunda entrevista.

No início do estudo, as características sócio-demográficas foram coletadas. O Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI), o Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e o EuroQol-5D (Eq-5D) também foram avaliados no início do estudo, em seis e em 12 meses. O CDAI é um índice clínico da atividade da doença que avalia as articulações dolorosas e edemaciadas, bem como avaliação da atividade da doença pelo paciente e pelo médico. A faixa do índice clínico é entre 0-76, sendo classificado da seguinte maneira: remissão $\leq 2,8$; atividade da doença leve ≤ 10 ; atividade da doença moderada ≤ 22 e atividade da doença alta > 22 [15]. O HAQ avalia a capacidade funcional do paciente por meio de um questionário auto-administrável contendo 20 perguntas sobre a dificuldade em realizar atividades cotidianas [16]. O Eq-5D é uma medida simples e genérica do estado de saúde que avalia cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão, além de uma escala visual analógica do estado de saúde [17-18].

Foi considerado o desfecho CDAI, para avaliação da efetividade dos dois MMCDb, considerando, como mencionado, mudanças no valor do pindice entre o início, seis e 12 meses de acompanhamento. O medicamento foi considerado efetivo quando o paciente atingiu remissão ou baixa atividade da doença e não efetivo quando em atividade moderada ou alta. Além disso, foi investigada a associação entre as características sociodemográficas e clínicas com a atividade da doença medida pelo CDAI.

Foram elaboradas tabelas de distribuição de frequências para as variáveis sociodemográficas e para as variáveis clínicas, utilizou-se a média e o desvio padrão. Para comparação de médias utilizou-se o teste T de Student para amostras independentes e para comparação de proporções o qui-quadrado de Pearson. Foi utilizado o teste t de Student pareado para verificar diferenças entre as médias da medida de atividade da doença (CDAI) entre as três entrevistas. Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar se a distribuição da amostra foi normal. Na análise univariada foi utilizado o qui-quadrado de Pearson para verificar a relação da efetividade medida pelo CDAI e as variáveis sociodemográficas (sexo, escolaridade, estado civil e raça) e clínicas (tipo de medicamento, Eq-5D e HAQ). Na análise multivariada utilizou-se a regressão logística para as variáveis que apresentaram um valor de $p < 0,20$ na análise univariada. Foi utilizado o Software SPSS[®] (*Statistical Package for Social Sciences*) versão 19.0 (IBM, Chicago, Illinois, EUA).

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) sob nº 0069.0.203.000-11 (Anexo 2).

5.3. Resultados

5.3.1. Participantes

Cento e trinta e sete pacientes completaram um ano de acompanhamento. A média da idade foi de 54,43 anos (DP± 12,17) e o tempo de diagnóstico da doença 9,00 anos (DP± 6,97). Entre os pacientes, 89,8% eram mulheres, 40,9% brancos e 59,8% casados. O MMCDb mais utilizado foi o adalimumabe (75,9%), seguido do etanercepte (24,1%).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes que utilizaram os medicamentos etanercepte e adalimumabe em relação às variáveis nos dados basais, exceto para a variável MMCDb utilizados previamente (Tabela 1).

TABELA 1 - Dados basais dos pacientes com AR em tratamento com os medicamentos adalimumabe e etanercepte.

Características	Geral (117)	Adalimumabe (91)	Etanercepte (26)	Valor p [‡]
Idade, média ± DP anos	54,43 ± 12,17	54,56 ± 12,08	54,03 ± 12,63	0,829
Duração da doença, média ± DP anos	9,00 ± 6,97	8,59 ± 6,78	10,30 ± 7,50	0,221
Mulheres (%)	123 (89,8)	95 (91,3)	28 (84,8)	0,283
Raça				
Branco (%)	56 (40,9)	44 (42,3)	12 (36,4)	0,802
Pardos (%)	54 (39,4)	39 (37,5)	15 (45,5)	
Pretos (%)	20 (14,6)	15 (14,4)	5 (15,2)	
Estado civil				0,445
Casados (%)	82 (59,8)	60 (57,7)	22 (66,7)	
Solteiros (%)	28 (20,4)	21 (20,2)	7 (21,2)	
Escolaridade				0,207
Até oito anos	50 (36,5)	41 (39,4)	9 (27,3)	
Após oito anos	87 (63,5)	63 (60,6)	24 (72,7)	
Medicação atual				
Metotrexato (%)	66 (48,2)	48 (46,1)	18 (54,5)	0,401
Leflunomida (%)	62 (45,3)	50 (48,1)	12 (36,4)	0,239
MMCDs ≥ 1(%)	106 (77,4)	82 (78,8)	24 (72,7)	0,464
Corticosteroide (%)	109 (79,6)	83 (79,8)	26 (78,8)	0,899
AINE (%)	56 (40,9)	42 (40,4)	14 (42,4)	0,835
Medicação prévia				
MMCDs (%)	133 (97,1)	101 (97,1)	32 (97,0)	0,965
MMCDB (%)	20 (14,6)	11 (10,6)	9 (27,3)	0,018*
Medidas Clínicas				
CDAI, média ± DP	24,44 ± 14,45	23,09 ± 13,83	28,70 ± 15,69	0,051
HAQ, média ± DP	1,47 ± 0,63	1,48 ± 0,63	1,42 ± 0,66	0,614
Eq-5D, média ± DP	0,59 ± 0,16	0,58 ± 0,17	0,61 ± 0,13	0,382

DP: desvio padrão; MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; AINE: anti-inflamatório não esteroide; MMCDB: medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; CDAI: índice clínico da atividade da doença (CDAI); HAQ: questionário de avaliação da saúde; Eq-5D: EuroQol-5D.

[‡]valor de p para comparação etanercepte x adalimumabe

*p<0.05

5.3.2. Desfecho CDAI

Os valores médios de CDAI encontrados para o baseline e após seis e 12 meses de uso dos medicamentos foram 24,44 (DP ± 14,45); 13,14 (DP ± 12,17) e 15,23 (DP ± 14,75),

respectivamente. Esses valores estão normalmente distribuídos conforme o teste de kolmogorov-Smirnov.

No teste t pareado foram observadas diferenças estatisticamente significantes para a comparação das médias dos valores do CDAI entre o baseline e seis meses ($p < 0,001$) e o baseline e 12 meses ($p < 0,001$). Não foram verificadas diferenças entre seis e 12 meses ($p = 0,063$) (Figura 1).

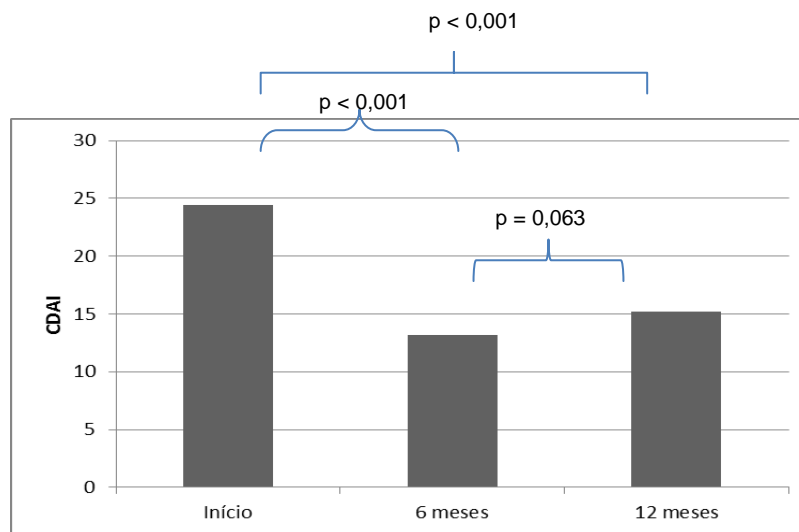


FIGURA 1 - Eficácia CDAI durante um ano de acompanhamento

Considerando os dois MMCDb, a mesma proporção de pacientes apresentaram remissão clínica (18,2%) em seis e 12 meses. Além disso, 32,1% e 28,5% atingiram atividade leve em seis e 12 meses, respectivamente. Logo, o medicamento foi efetivo para um total de 50,3% e 46,7% que atingiram remissão ou atividade leve da doença em seis e 12 meses, respectivamente. Para o restante dos pacientes, os MMCDb não foram efetivos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na eficácia entre adalimumabe e etanercepte (Figura 2).

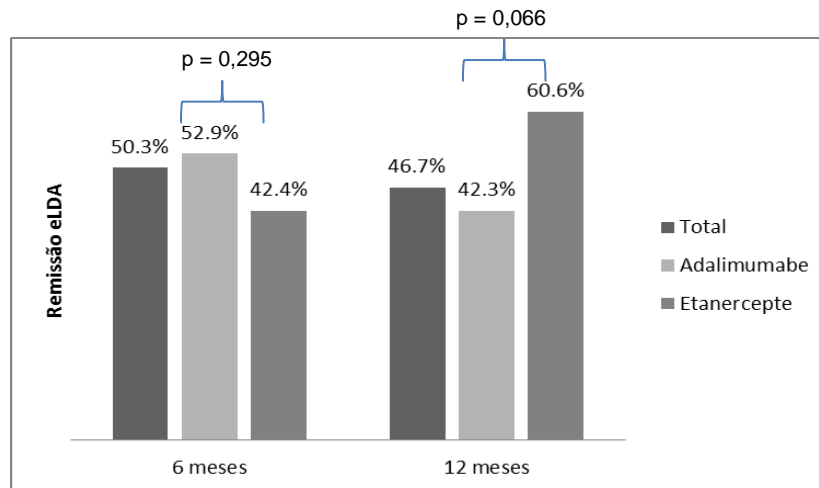


FIGURA 2 - Pacientes que atingiram remissão ou atividade leve do adalimumabe e etanercepte medida pelo CDAI em seis e 12 meses.

5.3.3. Preditores do desfecho de efetividade medido pelo CDAI

Analisando a relação das variáveis clínicas e demográficas da linha de base com os resultados de efetividade em 12 meses foi possível observar diferenças estatisticamente significantes no estatus de educação, MMCDb foram mais efetivos em pacientes que haviam passado mais tempo na educação (acima de 8 anos). Também MMCDb foram mais efetivos em pacientes que apresentaram melhor funcionalidade (HAQ menos do que uma) com uma tendência à significância marginal medida pelo HAQ ($p = 0,052$). Sexo, raça, escolaridade, estado civil, tipo de medicamento, idade do paciente, tempo da doença e qualidade de vida não demonstraram ser fatores preditores de efetividade (Tabela 2).

TABELA 2 - Características basais predictoras da resposta de efetividade em 12 meses

Características Basais	n	Efetivo n (%)	Não efetivo n (%)	Univariada		Multivariada	
				Valor p	β coeficiente	Valor p	95% CI
Sexo							
Feminino	123	55 (44,7)	68 (55,3)	0,164			
Masculino	14	9 (64,3)	5 (35,7)				
Raça							
Branco	56	27 (48,2)	29 (51,8)	0,785			
Pardo	54	25 (46,3)	29 (53,7)				
Outros	20	10 (50,0)	10 (50,0)				
Escolaridade							
Até 8 anos	50	15 (30,0)	35 (70,0)	0,003*	Ref		
Após 8 anos	87	49 (56,3)	38 (43,7)		2,836	0,006*	[1,34;6,00]
Idade em anos							
≤50 anos	47	25 (53,2)	22 (46,8)	0,272			
>50 anos	90	39 (43,3)	51 (56,7)				
Tempo da doença							
≤3 anos	27	13 (48,1)	14 (51,9)	0,868			
>3 anos	110	51(46,4)	59 (53,6)				
MMCDb prévio							
Sim	20	9 (45,0)	11 (55,0)	0,868			
Não	117	55 (47,0)	62 (53,0)				
MMCDs							
Nenhum	31	14 (45,2)	17 (54,8)	0,844			
Mais de um	106	50 (47,2)	56 (52,8)				
Corticoide							
Sim	109	49 (45,0)	60 (55,0)	0,415			
Não	28	15 (53,6)	13 (46,4)				
AINE							
Sim	56	22 (39,3)	34 (60,7)	0,147			
Não	81	42 (51,9)	39 (48,1)				
HAQ							
≤1	106	44 (41,5)	62 (58,5)	0,024*	Ref		
>1	31	20 (64,5)	11 (35,5)		2,331	0,052	[0,99; 5,48]
EQ-5D basal							
≤0,6	83	37 (44,6)	46 (55,4)	0,534			
>0,6	54	27 (50,0)	27 (50,0)				

*p<0,05

MMCDs: medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos; AINE: anti-inflamatório não esteroideal; MMCDb: medicamentos modificadores do curso da doença biológicos; HAQ: questionário de avaliação da saúde; Eq-5D: EuroQol-5D

5.4. Discussão

Os medicamentos adalimumabe e etanercepte reduziram significativamente a atividade da doença medida pelo CDAI, mas não se observaram diferenças estatisticamente significantes entre eles para remissão e atividade leve em seis e 12 meses. Os MMCDb foram efetivos em quase metade dos pacientes, que alcançaram a meta de tratamento (remissão ou baixa atividade da doença). Houve uma associação entre o tempo gasto na educação no início do tratamento com maior efetividade, conforme medido por CDAI com o uso MMCDb.

Estudos publicados com etanercept têm mostrado uma eficácia de 46,2% (remissão e baixa atividade de doença) em 24 semanas, conforme medido pelo CDAI [19], com resultados semelhantes observadas neste estudo. Outros ensaios clínicos registraram remissão de 8,5% e 39% para o etanercepte em 24 semanas e três anos, respectivamente [19-20]. Estudos observacionais relataram efetividade semelhante em seis meses à encontrada nesse estudo para o etanercepte [21] e remissão similar do CDAI (19%) quando pacientes com AR foram tratados com adalimumabe ou etanercepte em 12 meses [22-24]. No entanto, outros estudos encontram uma maior remissão medida pelo CDAI para o tratamento com etanercepte (35%) e para o adalimumabe (27%) [20,25].

Estudos de coorte relataram que sexo, idade, duração da doença, número prévio de MMCDs, AINE concomitante na linha de base não influenciam na resposta ao tratamento, e resultados semelhantes foram observados neste estudo. Estudos envolvendo a HAQ mostraram que uma melhor funcionalidade no início do tratamento está associada a uma maior resposta ao tratamento [26-28]. Isso também foi demonstrado neste estudo juntamente com a observação de que os MMCDb foram mais eficazes em pacientes que haviam passado mais tempo na educação (acima de 8 anos). Acreditamos que esta é a primeira vez que esta última observação foi relatada entre pacientes brasileiros com AR recebendo MMCDb.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e de coorte que avaliaram a eficácia e efetividade dos MMCDb relatam que não houve diferenças entre adalimumabe e etanercepte no que diz respeito aos desfechos que utilizaram (i) the Disease activity score (DAS 28); (ii) European League Against Rheumatism (EULAR) scores; (iii) ACR 20, 50, 70; (iv) CDAI remission, or (v) Simplified disease activity index (SDAI) [29-32]. Logo, se não há diferença de efetividade entre eles, outros aspectos devem ser levados em consideração como reações

adversas, adesão e custo. Estudo prospectivo brasileiro constatou que ausência de efetividade e reações adversas são os principais motivos de descontinuidade do tratamento com MMCDb entre pacientes com AR [33]. Isto não parece um problema com o adalimumabe e etanercepte como os seus custos sob SUS foi de R\$ 29.211 e R\$ 29.568. No entanto, isso será mais explorado em estudos de persistência em maior profundidade [9].

Metade dos pacientes desse estudo não apresentou a resposta esperada ao MMCDb e a European League Against Rheumatism, o American College Rheumatology e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR no Brasil recomendam a troca de MMCDb quando o paciente não atinge remissão ou atividade leve. Nesses casos, antes da substituição do MMCDb, um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo seria uma estratégia adequada para que os pacientes possam atingir o alvo terapêutico. O “treat-to-target” é uma estratégia mais rigorosa, possibilitando que o médico e o paciente discutam e adotem mudanças terapêuticas dentro do tempo necessário [34]. Estudos relatam que essa estratégia tem se tornado cada vez mais importante na prática clínica, já que com uma estratégia mais rigorosa de controle e um alvo fixo, as taxas de remissão são melhores [35-37]. Na prática clínica atual, há dificuldade da implantação dessa estratégia, o que pode ser uma possível explicação para a manutenção do medicamento mesmo em pacientes que não atingiram o resultado esperado [38]. Outros profissionais poderiam atuar em conjunto com os reumatologistas para que a estratégia “treat-to-target” fosse implantada com maior facilidade, como profissionais de enfermagem e farmacêuticos [39-40]. Quando essa estratégia não funcionar, a mudança de MMCDb deve ser avaliada.

Limitações

Esse estudo foi conduzido no cotidiano da dispensação dos medicamentos no SUS e não teve como um de seus objetivos o controle de vieses. Os pacientes não foram randomizados, e receberam o tratamento de acordo com a prescrição dos reumatologistas. O estudo foi realizado em condições reais (sem grupo controle), por isso foram observadas diferenças no número de participantes entre os grupos. Esse estudo é importante para complementar resultados de ensaios clínicos, já que ele demonstra a efetividade dos MMCDb na prática clínica real. O instrumento CDAI utilizado rotineiramente é um instrumento prático e objetivo, pois não utiliza dados laboratoriais para o seu cálculo, além disso tem demonstrado boa a moderada correlação com outros índices clínicos de atividade da doença (DAS 28, EULAR e ACR) [15, 41-44].

5.5. Conclusão

Metade dos pacientes alcançou a meta terapêutica de remissão ou baixa atividade para o tratamento com adalimumabe e etanercepte, demonstrando que os MMCDb são alternativas eficazes para o tratamento da AR. Os outros pacientes deveriam ter suas opções terapêuticas revistas ao longo desses 12 meses. Além disso, MMCDb foram mais eficazes em pacientes que haviam passado mais tempo na educação (acima de 8 anos) e apresentaram melhor funcionalidade no início do tratamento, medida pelo HAQ. Tendo em vista o alto custo dos medicamentos para o SUS e, conseqüentemente, para a sociedade, um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo adotado por uma equipe multidisciplinar poderia obter melhores resultados, garantindo a qualidade do uso dos MMCDb e será objeto de novas pesquisas.

5.6. Referências

1. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 15; 358(9285):903-11.
2. ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Accessed 23 february 2015.
3. Gibofsky A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A Synopsis. *Am J Manag Care*. 2014 May;20(7 Suppl):S128-35. PubMed PMID: 25180621.
4. Marques-Neto J, Gonçalves E, Langen L, Cunha M, Radominski S, Oliveira S. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.
5. Senna ER, De Barros AL, Silva EO et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31: 594-7.
6. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 152-74.
7. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis withsynthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum* 2010; 69: 964-75. doi: 10.1136/ard.2009.126532.
8. Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 625-39. doi: 10.1002/acr.21641.
9. BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide. ISSN 1983-7003 Ano VI nº 19| Setembro de 2012.
10. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Pavlova M, Uhlig T, Boonen A; Working Group 'Equity in access to treatment of rheumatoid arthritis in Europe'. Inequities in access to biologic and synthetic DMARDs across 46 European countries. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):198-206. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202603. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23467636.

11. BRASIL. Senado Federal. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasil, 1988.
12. Acurcio FA. Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoconomia. Belo Horizonte: Coopmed, 2013: 13-70.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 865, de 25 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2002.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 66, de 1 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2006.
15. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): A review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 39): S100-S108.
16. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 2003; 30: 100-108.
17. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990; 16:199-208.
18. Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, Noronha K, Cruz LN, Camey S, Tura B, Kind P. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. 2015 Oct 22. PMID: 26492896.
19. Hobbs K, Deodhar A, Wang B et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of etanercept in patients with moderately active rheumatoid arthritis despite DMARD therapy. *Springerplus* 2015; 5;4:113. doi: 10.1186/s40064-015-0895-9.
20. Cannon GW, Wang BC, Park GS, Koenig A, Collier DH, Keystone EC. Remission in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept monotherapy: clinical practice and clinical trial experience. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6):919-25.
21. Martin WJ, Shim M, Paulus HE et al. Older age at rheumatoid arthritis onset and comorbidities correlate with less health assessment questionnaire-disability index and clinical disease activity index response to etanercept in the RADIUS 2 registry. *J Clin Rheumatol*; 2014 20(6):301-5. doi: 10.1097/RHU.0000000000000152.
22. Canhão H, Rodrigues AM, Mourão AF et al. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2020-6. doi: 10.1093/rheumatology/kes184.
23. Greenberg JD, Reed G, Decktor D et al. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1134-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-150573.
24. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N et al. Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal antibodies. *Clin Rheumatol* 2014; 33(9):1247-54. doi: 10.1007/s10067-014-2711-2.
25. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Sáez I, Unnebrink K, Kary S, Kupper H. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum* 2008; 15;59(1):32-41. doi: 10.1002/art.23247.
26. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(12):1558-65.

27. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4):507-13. doi: 10.1093/rheumatology/ken034.
28. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gülfe A, Söderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 2008; 47 (4): 495-499. doi:10.1093/rheumatology/ken002.
29. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2398-2408.
30. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 Suppl 2: ii13-ii16.
31. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 124-134.
32. Dos Santos JB, Costa JO, Oliveira Junior HA et al. What is the best biological for arthritis rheumatoid? A systematic review of effectiveness. *World Journal Rheumatology* 2015 July 12; 5(2): 108-126. doi: 10.5499/wjr.v5.i2.108
33. Fafá BP, Louzada-Junior P, Tilton DC et al. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol.* 2015 May;34(5):921-7. doi: 10.1007/s10067-015-2929-7.
34. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:631–7.
35. Jurgens MS, Welsing PM, Jacobs JW. Overview and analysis of treat-to-target trials in rheumatoid arthritis reporting on remission. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(4 Suppl 73):S56-63.
36. Schoels M, Knevel R, Aletaha D et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(4):638-43. doi: 10.1136/ard.2009.123976.
37. Vermeer M, Kievit W, Kuper HH et al. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 13;14:350. doi: 10.1186/1471-2474-14-350.
38. Palmer D, El Miedany Y. Rheumatoid arthritis: recommendations for treat to target. *Br J Nurs* 2014; 9;23(6):310-5.
39. Solomon DH, Bitton A, Fraenkel L, Brown E, Tsao P, Katz JN. Roles of nurse practitioners and physician assistants in rheumatology practices in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(7):1108-13. doi: 10.1002/acr.22255.
40. Gromnica-Ihle E, Rink M. Treat-to-target from the patient perspective. *Z Rheumatol* 2011; 70(8):678-84. doi: 10.1007/s00393-011-0773-y.
41. Greenberg JD, Harrold LR, Bentley MJ, Kremer J, Reed G, Strand V. Evaluation of composite measures of treatment response without acute-phase reactants in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ;48(6):686-90. doi: 10.1093/rheumatology/kep054.
42. Gunaydın R, Karatepe AG, Kaya T. The performance of the clinical disease activity index in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Romatoloji Dergisi* 2006; 21:45– 48.

43. Klarenbeek NB, Koevoets R, van der Heijde DM et al. Association with joint damage and physical functioning of nine composite indices and the 2011 ACR/EULAR remission criteria in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10):1815-21. doi: 10.1136/ard.2010.149260.
44. Singh H, Kumar H, Handa R, Talapatra P, Ray S, Gupta V. Use of clinical disease activity index score for assessment of disease activity in rheumatoid arthritis patients: an Indian experience. *Arthritis*. 2011;2011:146398. doi: 10.1155/2011/146398.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo foi verificada a efetividade dos MMCDb para o tratamento da AR por meio de uma revisão sistemática com metanálise de estudos de coorte e um estudo prospectivo de coorte em pacientes diagnosticados com AR que utilizam medicamentos para o tratamento da doença no SUS. As revisões sistemáticas são estudos secundários que sintetizam a literatura e constituem o maior nível de evidência para a tomada de decisão em saúde. A revisão sistemática de estudos de coorte é uma análise de estudos da prática clínica, que complementam os resultados dos ensaios clínicos randomizados.

Na revisão sistemática, observou-se que pacientes que utilizaram adalimumabe e etanercepte apresentaram resultados similares entre eles e melhores resultados comparados aos pacientes que utilizaram infliximabe para os desfechos EULAR, DAS 28 e HAQ. Quando analisado o subgrupo com pacientes virgens de tratamento houve melhores resultados para adalimumabe e etanercepte comparado com o infliximabe para EULAR e DAS 28. Rituximabe, etanercepte ou abatacepte se mostraram opções terapêuticas efetivas após falha terapêutica a um anti-TNF para os desfechos EULAR e DAS 28. Entretanto, a maioria dos estudos avaliou a utilização do rituximabe após falha à anti-TNF. Também foram observados melhores resultados com MMCDb em combinação com o metotrexato do que em monoterapia para EULAR e HAQ.

No estudo de coorte, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os medicamentos adalimumabe e etanercepte para o desfecho CDAI, o que também foi verificado pela revisão sistemática. Em média 19% dos pacientes atingiram a remissão da doença pelo CDAI e 50% atingiram o resultado esperado com o uso do medicamento (remissão ou atividade leve). No entanto, observou-se que os demais pacientes continuam utilizando o medicamento mesmo em atividade moderada ou alta. Além disso, os MMCDb foram mais efetivos em pacientes que apresentaram melhor funcionalidade medida pelo HAQ e maior escolaridade.

Devido ao maior número de estudos publicados sobre os medicamentos adalimumabe e etanercepte, até o momento, os mesmos foram considerados a melhor escolha para pacientes virgens de tratamento com anti-TNF. Em casos de falha-terapêutica com o anti-TNF, também por apresentar um maior número de publicações comparado aos demais, o rituximabe foi

considerado a melhor alternativa de tratamento. Mais estudos são necessários para avaliar a efetividade dos medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, tocilizumabe e abatacepte.

A EULAR, o ACR e o PCDT da AR no Brasil recomendam a troca de MMCDb quando o paciente não atinge remissão ou atividade leve. No entanto, foi demonstrado na coorte que apesar dos pacientes apresentarem redução da atividade da doença nem todos atingiram remissão ou atividade leve da AR. Nesses casos, um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo seria considerado uma estratégia adequada para que os pacientes possam atingir o alvo terapêutico. O acompanhamento dos pacientes pode ser uma estratégia muito útil para auxiliar os profissionais de saúde, no sentido de viabilizar informações sobre a efetividade do tratamento, de acordo com a individualidade de cada paciente.

7. CONCLUSÃO

Os resultados dos estudos refletem o uso dos MMCDb na prática clínica. Na revisão sistemática observou-se que a melhor escolha para os pacientes virgens de tratamento anti-TNF foi o adalimumabe ou o etanercepte em combinação com o metotrexato. Em casos de falha terapêutica aos anti-TNF o rituximabe demonstrou-se mais efetivo, embora mais estudos sejam necessários para fortalecer a evidência. Na prática clínica, alguns pacientes não obtiveram sucesso ao tratamento (remissão ou atividade leve), demonstrando que poderiam ter suas opções terapêuticas revistas. Tendo em vista o alto custo dos medicamentos para o SUS e, conseqüentemente, para a sociedade, um acompanhamento farmacoterapêutico contínuo adotado por uma equipe multidisciplinar poderia proporcionar melhores resultados, garantindo a qualidade do uso dos MMCDb.

8. REFERÊNCIAS

ABOURAZZAK F. et al. Long-term effects of therapeutic education for patients with rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine** 2009; 76(6):648–53.

ACURCIO F. A. *et al.* **Medicamentos: políticas, assistência farmacêutica, farmacoepidemiologia e farmacoeconomia. Belo Horizonte.** Belo Horizonte: Coopmed; 2013. 319 p.

ALETAHA D.; SMOLEN J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol** 2005; 23 (5 Suppl. 39):S100-S108.

ALETAHA D. *et al.* 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis** 2010; 69(9):1580-8.

AMERICAN COLLEGE RHEUMATOLOGY SUBCOMMITTEE ON RHEUMATOID ARTHRITIS GUIDELINES. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. **Arthritis Rheum** 2002; 46(2):328–46.

ARNETT F.C. *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1988; 31:315-24.

BANAL F. *et al.* Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis. **Ann Rheum Dis** 2009; 68:1184-91.

BOMBARDIER C. *et al.* The relationship between joint damage and functional disability in rheumatoid arthritis: a systematic review. **Ann Rheum Dis** 2012 Jun;71(6):836-44.

BRASIL. Senado Federal. **Constituição da República Federativa do Brasil.** Brasil, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 865**, de 25 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 66**, de 1 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 204/GM**, de 29 de janeiro de 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Brasil, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria n. 2981**, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Brasil, 2009.

BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **A Assistência Farmacêutica no SUS.** Brasil, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria n. 710**, de 17 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasil, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 1.554**, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasil, 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS**. Disponível em <http://www.datasus.gov.br>. Acessado em 20 de fevereiro de 2015.

BRUCE B.; FRIES J.F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: A review of its history, issues, progress, and documentation. **J Rheumatol** 2003; 30: 100-108.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH-CADTH. Issues in Emerging Health Technologies: Rituximab for Rheumatoid Arthritis. **CADTH**, 2006

CARIAS C.M. *et al.* Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 45, n. 2, p.233-240. 2011

CHERMONT G.C. *et al.* Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. **Clin Exp Rheumatol**. 2008 Jan-Feb; 26(1):24-31.

CORBACHO M.I.; DAPUETO J.J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Rev. Bras. Reumatol**. 2010 Feb 50:1.

DA MOTA L.M. *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol** 2012;52(2):135-174

DE AZEVEDO A.B.; FERRAZ M.B.; CICONELLI R.M. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health**. 2008 Sep-Oct;11(5):869-77.

DIXON W.G.; SYMMONS D.P. Does early rheumatoid arthritis exist? **Best Pract Res Clin Rheumatol** 2005; 19:37-53.

EUROQOL GROUP. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. **Health Policy** 1990; 16:199-208.

FELSON DT *et al.* American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum** 1995; 38: 727-35

FERREIRA P.L., FERREIRA L.N., PEREIRA L.N. [Contribution for the validation of the Portuguese version of EQ-5D]. **Acta Med Port**. 2013 Nov-Dec; 26(6):664-75. PMID: 24388252

FINCKH A. *et al.* Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. **Arthritis Rheum**. 2006; Dec 15;55(6):864-72. PubMed PMID: 17139662.

FRANSEN J.; VAN RIEL P.L.C.M. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. **Clinical and Experimental Rheumatology** 2005, v. 23, suppl. 39, p. S93-S99.

FURST D.E. *et al.* Greater likelihood of remission in rheumatoid arthritis patients treated earlier in the disease course: results from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America registry. **Arthritis Care Res (Hoboken)** 2011; 63(6):856–64.

GENOVESE M.C. *et al.* Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. **Arthritis Rheum** 2004; 50(5):1412–9.

GOELDNER I. *et al.* Association of anticyclic citrullinated peptide antibodies with extra-articular manifestations, gender, and tabagism in rheumatoid arthritis patients from southern Brazil. **Clin Rheumatol** 2011; 22:[*epub ahead of print*].

HAMILTON J. *et al.* Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. **Ann Rheum Dis** 2001; 60(6):566–72.

HARTLING L. *et al.* Validity and interrater reliability testing of quality assessment instruments [Internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale., Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>

HIGGINS J.P.T.; ALTMAN D.G.; STERNE J.A.C. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated 2011 March]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org

KLARENBECK N.B. *et al.* Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. **BMJ** 2010; 341:c6942.

KATCHAMART W. *et al.* Predictors for remission in rheumatoid arthritis patients: A systematic review. **Arthritis Care Res (Hoboken)** 2010a; 62(8):1128–43.

KATCHAMART W. *et al.* Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev** 2010b 14; (4):CD008495.

KREMER J.M. *et al.* Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med** 2002; 137(9):726–33.

KOCHI Y.; SUZUKI A.; YAMAMOTO K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. **Biochem Biophys Res Commun**. 2014 Jul 28. pii: S0006-291X(14)01327-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.085. [*Epub ahead of print*] Review. PubMed PMID: 25078624.

LEE D.M.; WEINBLATT M.E. Rheumatoid arthritis. **Lancet** 2001; 358(9285):903-11. PMID: 11567728.

LIBERATI A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **BMJ** 2009; 339: b2700.

LINEKER S.C; BELL M.J.; BADLEY E.M. Evaluation of an inter-professional educational intervention to improve the use of arthritis best practices in primary care. **J Rheumatol** 2011; 38(5):931–7.

LOVISI NETO B.E. *et al.* Evaluation of the efficacy of an educational program for rheumatoid arthritis patients. **Clin Exp Rheumatol** 2009; 27(1):28–34.

MALOTTKI K. *et al.* Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. **Health Technol Assess** 2011; 15(14):1–278.

MARQUES-NETO J. *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol.** 1993;33:169-73.

MASIERO S. *et al.* Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. **Clin Rheumatol** 2007; 26(12):2043–50.

MAXWELL L.J., SINGH J.A. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **J Rheumatol** 2010; 37(2):234–45.

MCINNES I.B., O'DELL J.R. State-of-the-art: rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis** 2010; 69(11):1898–906.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE-NICE. Rheumatoid Arthritis: The Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. **NICE** 2009.

NIEDERMANN K. *et al.* Effectiveness of individual resource-oriented joint protection education in people with rheumatoid arthritis. A randomized controlled trial. **Patient Educ Couns** 2011; 82(1):42–8.

O'DELL J.R. *et al.* Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. **N Engl J Med** 1996; 334(20):1287–91.

ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). Disponivel em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 23 fev. 2015.

OSIRI M. *et al.* Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev** 2003; (1):CD002047.

PREVOO M.L. *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** 1995 Jan;38(1):44-8. PubMed PMID: 7818570.

PUNDER, Y. M. P., *et al.* The prevalence of clinical remission in RA patients treated with anti-TNF: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. **Rheumatology** v.51, p. 1610-1617, 2012.

SALLIOT C. *et al.* Indirect comparisons of the efficacy of biological anti-rheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. **Ann Rheum Dis** 2011; 70(2):266–71.

SARAUX A. *et al.* Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. **Arthritis Rheum** 2001; 44:2485-91.

SCHUR P.; FIRESTEIN G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **UpToDate**. Oct, 2012 ed2012.

SCOTT D.L.; WOLFE F.; HUIZINGA T.W. Rheumatoid arthritis. **Lancet** 2010; 376(9746):1094–108.

SMOLEN J.S. *et al.* New therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. **Lancet** 2007;370:1861–74.

SMOLEN J.S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. **Ann Rheum Dis** 2010; 69(6):964–75. [Erratum in: **Ann Rheum Dis** 2011; 70(8):1519]

SMOLEN J.S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. **Ann Rheum Dis** 2013;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573

SENNA E.R. *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol** 2004 Mar;31(3):594-7.

SINGH J.A., BEG S., LOPEZ-OLIVO M.A. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. **J Rheumatol** 2011; 38(1):10–20.

SOKKA T. Work disability in early rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol**. 2003;21:S71-4.

SUAREZ-ALMAZOR M.E. *et al.* Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev** 2000; (2):CD000958.

SVENSSON B. *et al.* Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. **Arthritis Rheum** 2005; 52(11):3360–70.54.

TITTON D.C. *et al.* Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. **Rev Bras Reumatol** 2011; 51(2):152–60.

TURESSON C. *et al.* Incidence and predictors of severe extra-articular disease manifestations in an early rheumatoid arthritis inception cohort. **Ann Rheum Dis** 2007; 66(11):1543-44.

VAN GESTELI A.M. *et al.* Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. **Arthritis Rheum** 1996; 39: 34-40.

VAND DER HEIJDE D.M. *et al.* Sulphasalazine versus hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis: 3-year follow-up. **Lancet** 1990; 335(8688):539–53.

VAN EVERDINGEN A.A. *et al.* Low-dose prednisone therapy for patients with early rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Ann Intern Med** 2002; 136(1):1–12.

WEINBLATT M. *et al.* Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. **Arthritis Rheum** 2006; 54(9):2807–16.

APÊNDICE 1

Artigo aceito pela revista World Journal Rheumatology



Submit a Manuscript: <http://www.wjgnet.com/esps/>
 Help Desk: <http://www.wjgnet.com/esps/helpdesk.aspx>
 DOI: 10.5499/wjr.v5.i2.00

World J Rheumatol 2015 July 12; 5(2): 00-00
 ISSN 2220-3214 (online)
 © 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

SYSTEMATIC REVIEW

What is the best biological treatment for rheumatoid arthritis? A systematic review of effectiveness

Jéssica Barreto dos Santos, Juliana de Oliveira Costa, Haliton Alves de Oliveira Junior, Livia Lovato Pires Lemos, Vânia Eloisa de Araújo, Marina Amaral de Ávila Machado, Alessandra Maciel Almeida, Francisco de Assis Acurcio, Juliana Alvares

Jéssica Barreto dos Santos, Haliton Alves de Oliveira Junior, Postgraduate Programme in Medicines and Pharmaceutical Assistance, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

Juliana de Oliveira Costa, Vânia Eloisa de Araújo, Francisco de Assis Acurcio, Juliana Alvares, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

Livia Lovato Pires Lemos, Department of Social Pharmacy, College of Pharmacy, SUS Collaborating Centre-CCATES, Federal University of Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais 31270-901, Brazil

Alessandra Maciel Almeida, Marina Amaral de Ávila Machado, College of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

Author contributions: dos Santos JB and Costa JO designed the study, analyzed the data and wrote the manuscript; Oliveira Junior HA and Lemos LLP designed the study and analyzed the data; Araújo VE designed the study, analyzed the data and edited the manuscript; Machado MAA contributed with the discussion; Almeida AM, Acurcio FA and Alvares J designed the study, contributed with the discussion and edited the manuscript.

Supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil.

Open-Access: This article is an open-access article which was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

[licenses/by-nc/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Correspondence to: Jéssica Barreto dos Santos, Master Student of Post-Graduation, Postgraduate Programme in Medicines and Pharmaceutical Assistance, College of Pharmacy, Federal University of Minas Gerais, Street Jaguara, 320, Saudade, Belo Horizonte, Minas Gerais 30285-080, Brazil. jessica_oterab@hotmail.com
Telephone: +55-31-99944477

Received: June 27, 2014
Peer-review started: June 29, 2014
First decision: September 27, 2014
Revised: October 24, 2014
Accepted: October 31, 2014
Article in press: November 3, 2014
Published online: July 12, 2015

Abstract

AIM: To evaluate the effectiveness of the biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) in the treatment of rheumatoid arthritis through a systematic review of observational studies.

METHODS: The studies were searched in the PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register and LILACS databases (until August 2014), in the grey literature and conducted a manual search. The assessed criteria of effectiveness included the EULAR, the Disease Activity Score (DAS), the Clinical Disease Activity Index, the Simplified Disease Activity Index, the American College of Rheumatology and the Health Assessment Questionnaire. The meta-analysis was performed with Review Manager® 5.2 software using a random effects model. A total of 35 studies were included in this review.

RESULTS: The participants anti-tumor necrosis factor inhibitors (TNF) naïve, who used adalimumab ($P = 0.0002$) and etanercept ($P = 0.0006$) exhibited greater

good EULAR response compared to the participants who used infliximab. No difference was detected between adalimumab and etanercept ($P = 0.05$). The participants who used etanercept exhibited greater remission according to DAS28 compared to the participants who used infliximab ($P = 0.01$). No differences were detected between adalimumab and infliximab ($P = 0.12$) or etanercept ($P = 0.79$). Better results were obtained with bDMARD associated with methotrexate than with bDMARD alone. The good EULAR response and DAS 28 was better for combination with methotrexate than bDMARD monotherapy ($P = 0.03$ e $P < 0.00001$). In cases of therapeutic failure, the participants who used rituximab exhibited greater DAS28 reduction compared to those who used anti-TNF agents ($P = 0.0002$). The participants who used etanercept achieved greater good EULAR response compared to those who did not use that drug ($P = 0.007$). Studies that assessed reduction of the CDAI score indicated the superiority of abatacept over rituximab (12.4 *vs* +1.7) and anti-TNF agents (7.6 *vs* 8.3). The present systematic review with meta-analysis found that relative to anti-TNF treatment-naïve patients, adalimumab and etanercept were more effective when combined with methotrexate than when used alone. Furthermore, in case of therapeutic failure with anti-TNF agents; rituximab and abatacept (non anti-TNF) and etanercept (as second anti-TNF) were more effective. However, more studies of effectiveness were found for the rituximab.

CONCLUSION: The best treatment for treatment-naïve patients is adalimumab or etanercept combined with methotrexate. For anti-TNF therapeutic failure, the best choice is rituximab, abatacept or etanercept.

Key words: Systematic review; Meta-analysis; Effectiveness; Biological disease-modifying antirheumatic drugs; Rheumatoid arthritis

© **The Author(s) 2015.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core tip: Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive, systemic inflammatory disease that preferentially affects the synovial membranes of joints, eventually leading to bone and cartilage destruction. Its worldwide prevalence is estimated to be 0.3% to 1%. Observational studies could provide relevant information for deciding the choice of treatments, the elaboration of clinical protocols, and the formulation of health policies. The present systematic review of biological disease-modifying antirheumatic drugs included cohort observational studies that reported treatment results applied in real-life conditions; thus, these studies are able to fill in gaps in knowledge left by clinical trials.

dos Santos JB, Costa JO, Oliveira Junior HA, Lemos LLP, Araújo VE, Machado MAA, Almeida AM, Acurcio FA, Alvares J. What is the best biological treatment for rheumatoid arthritis? A systematic review of effectiveness. *World J Rheumatol* 2015; 5(1):

00-00 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/2220-3214/full/v5/i2/00.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.5499/wjr.v5.i2.00>

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive, systemic inflammatory disease that preferentially affects the synovial membranes of joints, eventually resulting in destruction of bone and cartilage^[1]. Its worldwide prevalence is estimated to be 0.3% to 1%^[2].

Treatment of RA includes non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticoids and synthetic (sDMARD) and biological [biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD)] disease-modifying antirheumatic drugs. bDMARD are indicated for individuals with persistent disease activity despite the use of sDMARD^[3-5]. Tumor necrosis factor inhibitors (anti-TNF) are inhibitors of tumor necrosis factor alpha, rituximab is depleting B lymphocyte, abatacept is blocking of costimulation of T lymphocyte and tocilizumab is a blocking interleukin-6 receptor. Among the bDMARD, anti-TNF represent the first choice after failure of regimens that included sDMARD, and there is more evidence of the post-marketing efficacy and safety for anti-TNF agents^[4,5]. Nevertheless, anti-TNF could eventually exhibit therapeutic failure, in which case another anti-TNF drug or another class of bDMARD might be used^[6,7].

Appropriate knowledge of the effectiveness profiles of all of these strategies is relevant for choosing the best option for each patient. In this regard, observational studies are particularly interesting, as they seek to understand treatments in the actual practice setting. Thus, this type of study could contribute to decide the choice of treatments, the elaboration of clinical protocols, and the formulation of health policies. The present systematic review selected cohort observational studies. These types of studies more accurately represent real-life conditions (actual practice setting) and are able to provide complementary data to the results of randomized clinical studies conducted in controlled conditions^[8].

The aim of the present study was to assess the effectiveness of the anti-TNFs adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab and certolizumab pegol and of the non anti-TNF rituximab, tocilizumab and abatacept, in the treatment of active RA by means of a systematic review with meta-analysis.

MATERIALS AND METHODS

This systematic review followed the recommendations in the Cochrane Collaboration Handbook and was elaborated using Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)^[9,10].

Eligibility criteria

We included prospective and retrospective cohort

Table 1 Search strategies

<p>PUBMED</p> <p>((Arthritis, Rheumatoid[Text Word] or "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) and (((((((((((rituximab[Text Word] or Mabthera[Text Word]) or Rituxan[Text Word] or IDEC-C2B8 antibody[Text Word] or "rituximab"[Supplementary Concept]) or ((((((TNFR-Fc fusion protein[Text Word] or TNR 001[Text Word] or TNR-001[Text Word] or TNF receptor type II-IgG fusion protein[Text Word] or recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein[Text Word] or Enbrel[Text Word] or etanercept[Text Word] or "TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept])) or (((infliximab[Text Word] or monoclonal antibody cA2[Text Word] or MAb cA2[Text Word] or Remicade[Text Word] or "infliximab"[Supplementary Concept])) or ((adalimumab[Text Word] or Humira[Text Word] or "adalimumab"[Supplementary Concept])) or (((certolizumab[Text Word] or CDP870[Text Word] or CDP 870[Text Word] or Cimzia[Text Word] or certolizumab pegol[Text Word] or "certolizumab pegol"[Supplementary Concept])) or (((((((((((abatacept[Text Word] or BMS 188667[Text Word] or BMS-188667[Text Word] or nulojix[Text Word] or CTLA-4-Ig[Text Word] or cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin[Text Word] or CTLA4-Fc[Text Word] or CTLA4-Ig[Text Word] or LEA29Y[Text Word] or Orenicia[Text Word] or BELATACEPT[Text Word] or BMS-224818[Text Word] or "abatacept"[Supplementary Concept])) or (((tocilizumab[Text Word] or atlizumab[Text Word] or Actemra[Text Word] or "tocilizumab"[Supplementary Concept])) or ("golimumab"[Supplementary Concept] or Simponi[Text Word] or golimumab[Text Word]))) and ((Cohort Studies"[Mesh]) or (Cohort Studies[Text Word]) or controlled clinical trial[Publication Type] or epidemiologic methods))</p> <p>EMBASE</p> <p>"golimumab"/exp and [embase]/lim or ("cto\$148" and [embase]/lim) or ("simponi" and [embase]/lim) or ("tocilizumab"/exp and [embase]/lim) or ("actemra" and [embase]/lim) or ("actemra 200" and [embase]/lim) or ("atlizumab" and [embase]/lim) or ("r\$1569" and [embase]/lim) or ("roactemra" and [embase]/lim) or ("abatacept"/exp and [embase]/lim) or ("bms\$188667" and [embase]/lim) or ("ctla4\$ig" and [embase]/lim) or ("ctla4 immunoglobulin" and [embase]/lim) or ("ctla4 immunoglobulin g" and [embase]/lim) or ("orencia" and [embase]/lim) or ("certolizumab pegol"/exp and [embase]/lim) or ("cdp\$870" and [embase]/lim) or ("cimzia" and [embase]/lim) or ("pha\$738144" and [embase]/lim) or ("adalimumab"/exp and [embase]/lim) or ("humira"/exp and [embase]/lim) or ("monoclonal antibody d2e7" and [embase]/lim) or ("trudexa" and [embase]/lim) or ("infliximab"/exp and [embase]/lim) or ("avakine" and [embase]/lim) or ("inflectra" and [embase]/lim) or ("remicade" and [embase]/lim) or ("remsima" and [embase]/lim) or ("revellex" and [embase]/lim) or ("etanercept"/exp and [embase]/lim) or ("enbrel" and [embase]/lim) or ("enbrel" and [embase]/lim) or ("recombinant tumor necrosis factor receptor fc fusion protein" and [embase]/lim) or ("tr\$001" and [embase]/lim) or ("tumor necrosis factor receptor fc fusion protein" and [embase]/lim) or ("rituximab"/exp and [embase]/lim) or ("idec c2b8" and [embase]/lim) or ("mabthera" and [embase]/lim) or ("monoclonal antibody idec c2b8" and [embase]/lim) or ("reditux" and [embase]/lim) or ("rituxan" and [embase]/lim) or ("rituxin" and [embase]/lim) and ("rheumatoid arthritis"/exp and [embase]/lim) or ("arthritis, rheumatoid" and [embase]/lim) and ("cohort analysis"/exp and [embase]/lim) or ("longitudinal study"/exp and [embase]/lim) or ("prospective study"/exp and [embase]/lim) or ("follow up"/exp and [embase]/lim) or ("cohorts" and [embase]/lim)</p> <p>Cochrane Controlled Trials Register</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees #2 Rheumatoid Arthritis in Trials #3 golimumab in Trials #4 tocilizumab in Trials #5 abatacept in Trials #6 certolizumab pegol in Trials #7 adalimumab in Trials #8 infliximab in Trials #9 etanercept in Trials #10 rituximab in Trials #11 #1 or #2 in Trials #12 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 in Trials #13 #11 and #12</p> <p>LILACS</p> <p>(tw:(mh:(arthritis, rheumatoid)) or (tw:(artrite reumatoide)) or (tw:(artritis reumatoide))) and (tw:(tw:(adalimumab)) or (tw:(etanercept)) or (tw:(infliximab)) or (tw:(rituximab)) or (tw:(golimumab)) or (tw:(tocilizumab)) or (tw:(abatacept)) or (tw:(certolizumab pegol))))</p>
--

studies and database records of patients with RA whose diagnoses were confirmed based on the ACR 1987 and the more recent ACR/EULAR 2010 criteria. Studies that accessed the effectiveness of adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab and abatacept between themselves, in monotherapy or combined with sDMARD were evaluated for inclusion.

Study search

We performed an electronic search of relevant articles published before August 2014 in the PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register and LILACS databases. Several combinations of terms corresponding to the disease, interventions and type of study were used in the search strategy (Table 1).

In addition, we conducted a manual search in

the 2012 and 2013 editions of four rheumatology journals (Journal Rheumatology, Rheumatology, Rheumatology International and the Brazilian Journal of Rheumatology) and in the abstracts of the ACR and the EULAR meetings. Also, we searched for grey literature in the Digital Library of Theses and Dissertations of USP (University of São Paulo), and ProQuest Dissertation and Theses Database.

Study selection and data collection processes

We performed the study selection in duplicate by four independent examiners (JBS, JOC, HAOJ, LLPL). The steps included analysis of titles, abstracts, and analysis of the full-texts of articles. Divergences were analyzed by another reviewer (VEA). Data collection was performed by four investigators (JBS, JOC, HAOJ, LLPL). The authors were contacted for

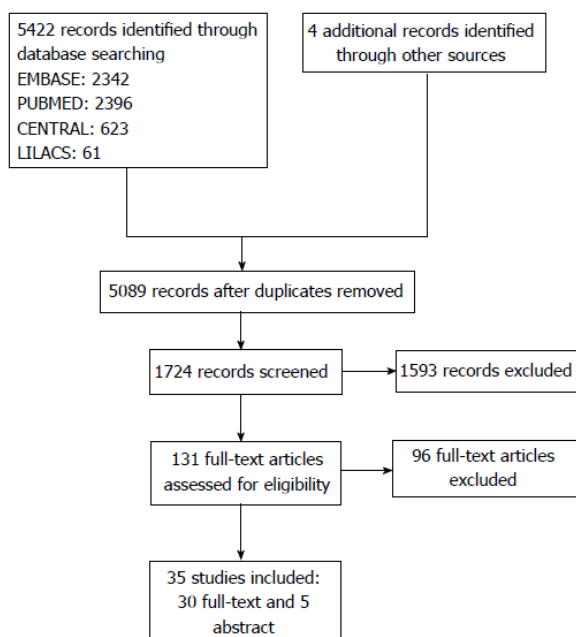


Figure 1 Study flow diagram.

additional information whenever needed. We assessed effectiveness as indicated by the rate of response to bDMARD according to the criteria of ACR and EULAR. We also analysed the Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Disease Activity Score (DAS28) and the Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Assessment of methodological quality

The methodological quality of each study was assessed by four examiners (JBS, JOC, HAOJ, LLPL); divergences were solved by consensus. For that purpose, we used the Newcastle-Ottawa scale, as recommended by the Cochrane Collaboration in the case of observational studies^[11]. This scale assesses studies in three major domains: selection of the study groups, comparability of groups, and ascertainment of exposure and of results of interest. The maximum total score is nine stars, and scores above six stars are indicative of high methodological quality.

Funding sources were identified to establish potential sources of bias. Publication bias was assessed by funnel plot analysis of the results of EULAR responses and DAS28.

Statistical analysis

We used the Software Review Manager[®] 5.2 to perform the meta-analyses. The results are expressed as relative risks (dichotomous variables) or means differences (continuous variables) with the corresponding 95% confidence intervals. Values of $I^2 > 40\%$ and $P < 0.10$ on the χ^2 test were considered as indicative of significant heterogeneity. The causes of heterogeneity were investigated by excluding one

study at a time and checking the changes in I^2 and P values.

RESULTS

Study inclusion

A total of 5422 articles were found in the investigated electronic databases, and a further four after manual search. Following the exclusion of duplicates, 5089 articles were selected for title analysis, from which 1724 were selected for abstract analysis, and finally 131 for full-text reading. Following full-text reading, 35 studies were included in the review, corresponding to 30 full-text articles^[12-42] and five abstracts^[43-47] (Figure 1). No observational study assessed the medicines golimumab or certolizumab pegol.

Characteristics of the studies

Among the 35 observational studies included, 16 were registry studies and 19 were cohort studies; eight were retrospective, and 27 were prospective. The study duration varied from 15 to 80 mo, though this information was not provided by some authors. The participants were followed from three to 48 mo. Five studies were funded by pharmaceutical companies, two studies were not funded by the pharmaceutical industry, and 16 had mixed funding; in the remainder articles the authors did not disclose the funding source. Nine studies assessed anti-TNF naïve participants, and 11 studies assessed cases of therapeutic failure with at least one anti-TNF agent; the remainder of the studies did not inform whether therapeutic failure had occurred or did not separate patients into subgroups (Table 2). Disease duration varied from six to 20 years. Approximately 50% of the participants used glucocorticoids and the use of sDMARD varied from 31% to 100%. In most of the studies, the DAS28 score was > 5.1 , which indicates high disease activity. The HAQ score varied from 0.4 to 2.2 (Table 3).

Methodological quality

From the 35 analyzed studies, two achieved the highest score on the Newcastle-Ottawa scale, nine stars; 14, eight stars; seven, seven stars; 10, six stars; and two, five stars (Table 4). The funnel plot did not exhibit asymmetry relative to outcomes in the DAS 28 and EULAR response, which indicated the absence of publication bias, and thus of overestimation of the intervention effects calculated in the meta-analysis (data not shown).

Data synthesis

A total of 22 studies assessed the drugs adalimumab, etanercept and infliximab; nine studies assessed anti-TNF naïve patients only and seven anti-TNF naïve participants and cases of therapeutic failure; six studies did not inform whether therapeutic failure had occurred. Nineteen of those studies were included in the meta-analyses of EULAR responses, DAS28,

Table 2 Characteristics of included studies

N study	Ref.	Type of study	Time horizon	Patient	Intervention	Country conducting the study	Funding Sources	Duration of the study (mo)	Follow-up (mo)
1	Geborek <i>et al</i> ^[12]	Cohort	Prospective	Naive	ETA vs IFX vs LEF	Sweden	NR	24	12
2	Vollenhoven <i>et al</i> ^[13]	Registry	Prospective	NR	ETA vs ETA + MTX	Sweden	Mixed	NR	12
3	Cohen <i>et al</i> ^[14]	Cohort	Retrospective	Therapeutic failure	IFX vs ETA	France	NR	48	3
4	Finckh <i>et al</i> ^[15]	Registry	Prospective	Mixed	ADA vs ETA vs IFX	Switzerland	Mixed	80	12
5	Heiberg <i>et al</i> ^[16]	Cohort	Prospective	Mixed	ADA monotherapy vs ADA + MTX	Norway	Mixed	NR	12
6	Hyrich <i>et al</i> ^[17,18]	Registry	Prospective	NR	ETA monotherapy vs ETA + MTX vs ETA + DMARD and ADA monotherapy vs ADA + MTX vs ADA + DMARD	England	Pharmaceutical industry	NR	6
7	Kristensen <i>et al</i> ^[19]	Cohort	Prospective	Naive	ETA vs IFX	Sweden	Mixed	55	36
8	Rivera <i>et al</i> ^[20]	Cohort	Prospective	Naive	ADA vs ETA vs IFX	Spain	NR	24	12
9	Kristensen <i>et al</i> ^[19]	Cohort	Prospective	Naive	ETA vs IFX	Spain	NR	72	6
10	Radstake <i>et al</i> ^[22]	Cohort	Prospective	NR	IFX vs ADA	Netherlands	Mixed	NR	6
12	Bazzani <i>et al</i> ^[24]	Registry	Prospective	Mixed	ADA vs ETA vs IFX	Italy	Pharmaceutical industry	25.29	36
13	Greenwood <i>et al</i> ^[47]	Cohort	Retrospective	NR	ADA vs ETA vs IFX	England	NR	NR	12
14	Laas <i>et al</i> ^[25]	Cohort	Prospective	Naive	ETA vs ADA	Finland	No pharmaceutical industry	36	3
15	Arene <i>et al</i> ^[26]	Cohort	Retrospective	Mixed	ADA vs ETA vs IFX	Spain	NR	80	12
16	Buch <i>et al</i> ^[46]	Cohort	Prospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	England	NR	NR	6
17	Canhao <i>et al</i> ^[27]	Registry	Prospective	Naive	ADA vs ETA vs IFX	Portugal	Mixed	NR	12
18	Hetland <i>et al</i> ^[28]	Registry	Prospective	Naive	ADA vs ETA vs IFX	Denmark	Mixed	86	12
19	Blom <i>et al</i> ^[29]	Registry	Prospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	Netherlands	Mixed	NR	12
20	Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[30]	Registry	Prospective	Mixed	RTX monotherapy vs RTX + MTX vs RTX + LEF	Europe	Pharmaceutical industry	NR	12
21	Gotenberg <i>et al</i> ^[45]	Registry	Prospective	Mixed	RTX vs ABAT	France	NR	NR	6
22	Iannone <i>et al</i> ^[32]	Registry	Prospective	NR	ADA vs ETA vs IFX	Italy	NR	NR	48
23	Leffers <i>et al</i> ^[33]	Registry	Prospective	Mixed	ABAT vs TOCI	Denmark	Mixed	NR	48
24	Martinez Perez <i>et al</i> ^[44]	Cohort	Retrospective	Mixed	RTX vs IFX	Spain	NR	NR	12
25	Wakabayashi <i>et al</i> ^[34]	Cohort	Retrospective	Therapeutic failure	TOCI vs ETA	Japan	No pharmaceutical industry	60	12
26	Finckh <i>et al</i> ^[36]	Cohort	Prospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	Switzerland	Mixed	NR	24
27	Gomez Reino <i>et al</i> ^[35]	Cohort	Prospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	Spain	Pharmaceutical industry	36	12
28	Greenberg <i>et al</i> ^[37]	Registry	Prospective	Naive	ADA vs ETA vs IFX	United States	Mixed	74	24
29	Kekow <i>et al</i> ^[38]	Cohort	Retrospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	Germany	Pharmaceutical industry	NR	6
30	Schabert <i>et al</i> ^[39]	Cohort	Retrospective	NR	ADA vs ETA vs IFX	United States	Mixed	15	12

31	Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[40]	Registry	Prospective	Therapeutic failure	Anti-TNF vs ETA vs ADA	Stockholm	NR	NR	6
32	Keystone <i>et al</i> ^[43]	Cohort	Retrospective	Therapeutic failure	ABAT vs TOCI	Canada	NR	NR	12
33	Emery <i>et al</i> ^[41]	Cohort	Prospective	Therapeutic failure	RTX vs anti-TNF	Multicentre	Mixed	NR	12
34	Flouri <i>et al</i> ^[42]	Registry	Prospective	Mixed	ADA vs ETA vs IFX	Greece	Mixed	60	12
35	Harrold <i>et al</i> ^[31]	Registry	Prospective	Therapeutic failure	ABAT vs TOCI	United States	Mixed	NR	12

ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; IFX: Infliximab; RTX: Rituximab; ABAT: Abatacept; TOCI: Tocilizumab; LEF: Leflunomid; MTX: Methotrexate; sD-MARD: Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; NR: Not reported.

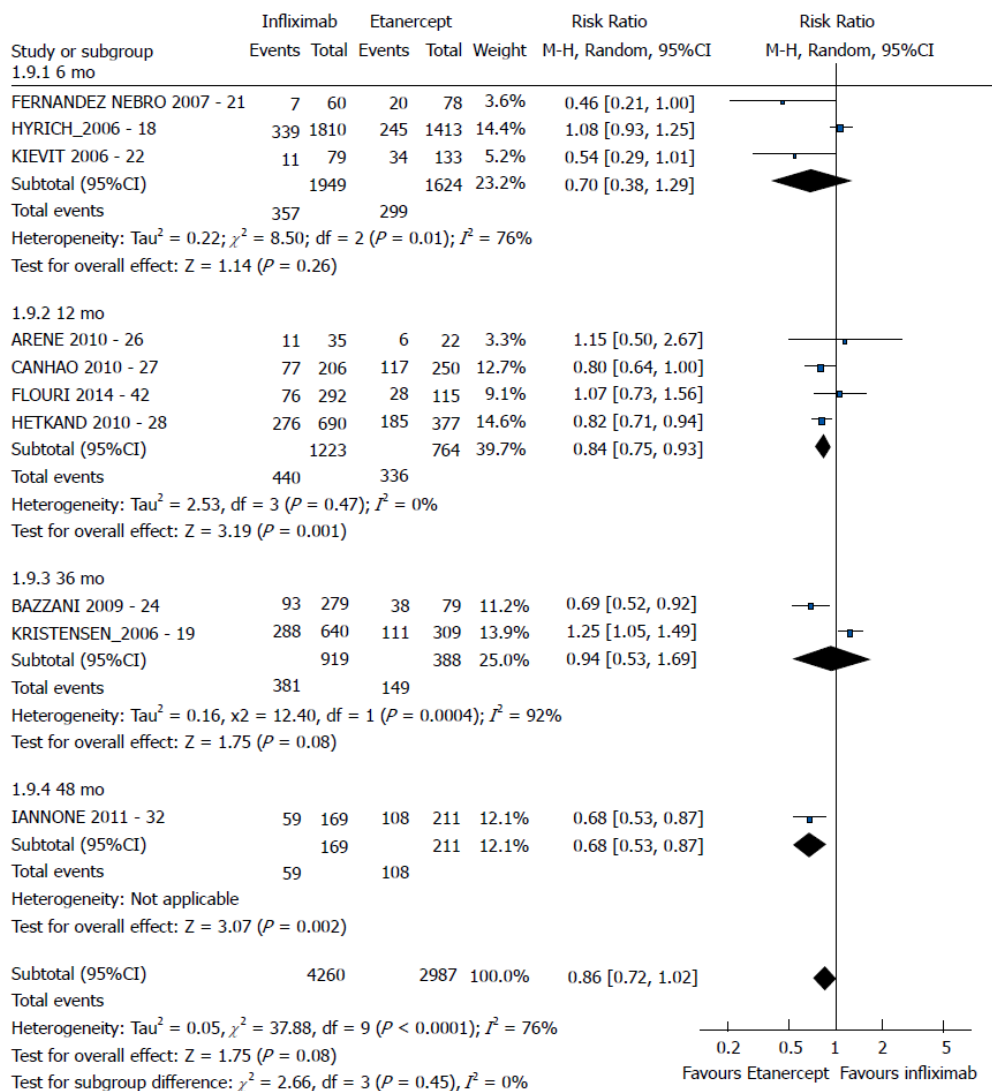


Figure 2 EULAR good response - Etanercept vs Infliximab.

remission according to DAS28, CDAI, SDAI, ACR20, 50 and 70, and HAQ (Table 5).

The good EULAR response for the participants who used etanercept was no different as that for the participants who used infliximab (P = 0.08) (Figure 2). However, the meta-analysis exhibited high heterogeneity. Following exclusion of the studies by

Kristensen *et al*^[19] (2006) and Hyrich *et al*^[17] (2006), the heterogeneity was lowered, and the results became favorable to etanercept (P < 0.0001). No difference was found between adalimumab and etanercept (P = 0.80) (Figure 3). That meta-analysis also exhibited high heterogeneity; and after the exclusion of the study by Iannone *et al*^[32] (2011), no heterogeneity

Table 3 Patient characteristics of included articles

N Study	Author,Year, Study, Intervention	N	Age (yr)	Male sex (%)	Disease duration, years	Previous anti-TNF (% ou DP)	Previous sDMARD (% ou DP)	Concomitant sDMARD (% ou DP)	Concomitant MTX (% ou DP)	Concomitant steroids (% ou DP)	DAS 28 (DP)	HAQ (DP)
1	Geborek <i>et al</i> ^[12]											
	ETA	166	54.0	22	14.9	NR	4.5	0.7	NR	NR	5.8	1.55
	IFX	135	55.4	21	14.1	NR	4.0	1.0	NR	NR	5.6	1.47
	Value p ETA vs IFX	NA	NS	NS	NS	NR	NS	< 0.001	NR	NR	NS	NS
2	Vollenhoven <i>et al</i> ^[13]											
	ETA monotherapy	40	53.3 (2.0)	30	12.7 (1.5)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.62 (0.08)
	ETA + MTX	57	51.1 (1.7)	9	14.5 (1.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.86 (0.09)
	Value P	NA	NS	< 0.02	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NS
3	Cohen <i>et al</i> ^[14]											
	IFX to ETA	24	53.6 (11.3)	12.5	12.2 (9.6)	NR	4.1 (1.8)	NR	NR	NR	5.6 (1.1)	NR
	ETA to IFX	14	55.8 (12.8)	28.6	15.7 (8.9)	NR	4.6 (1.8)	NR	NR	NR	5.9 (1.2)	NR
	Value P	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
4	Finckh <i>et al</i> ^[15]											
	ADA	317	53.0 (51.4-54.7)	26	10.1 (5.6-17.5)	39	NR	53	NR	41	4.19 (4.02-4.36)	1.25 (1.18-1.33)
	IFX	362	53.1 (51.7-54.5)	25	10.2 (5.0-16.5)	12	NR	93	NR	56	4.54 (4.38-4.7)	1.37 (1.29-1.44)
	ETA	519	54.4 (53.2-55.6)	26	10.3 (5.7-15.9)	7	NR	64	NR	60	4.72 (4.59-4.85)	1.37 (1.31-1.43)
	Value P		0.24	0.89	0.97	< 0.001	NR	NR	NR	< 0.001	< 0.001	0.04
5	Heiberg <i>et al</i> ^[16]											
	ADA	84	56.1 (12.9)	21.4	13.5 (9.7)	46	4.9 (2.5)	NR	NR	5.4 (4.7)	5.5 (1.2)	1.89 (0.57)
	ADA+MTX	99	52.4 (14.4)	21.2	11.8 (9.7)	42	3.8 (3.2)	NR	NR	3.4 (4.1)	5.4 (1.2)	1.84 (0.45)
	Value P	NA	0.07	0.97	0.26	0.29	0.01	NR	NR	<0.01	0.60	0.52
6	Hyrich <i>et al</i> ^[17]											
	ETA monotherapy	763	58 (12)	20	16 (10)	NR	5.0 (2)	NR	NR	54	6.8 (1.0)	2.2 (0.5)
	ETA + MTX	250	54 (12)	24	13 (8)	NR	4.0 (2)	NR	NR	44	6.6 (0.9)	2.1 (0.5)
	ETA + sDMARD	245	55 (12)	21	15 (9)	NR	5.0 (2)	NR	NR	51	6.6 (0.9)	2.1 (0.5)
	IFX monotherapy	128	59 (12)	21	16 (11)	NR	5.0 (2)	NR	NR	69	6.8 (1.1)	2.2 (0.5)
	IFX + MTX	1204	55 (12)	23	14 (9)	NR	4.0 (2)	NR	NR	48	6.7 (0.9)	2.1 (0.5)
	IFX + sDMARD	121	58 (12)	26	14 (9)	NR	5.0 (2)	NR	NR	59	6.8 (1.1)	2.2 (0.6)
	Value P ETA	NA	< 0.001	0.27	0.005	NR	< 0.001	NR	NR	0.01	< 0.001	< 0.001
	Value P IFX	NA	< 0.001	0.65	0.11	NR	< 0.001	NR	NR	< 0.001	0.50	0.03
	Hyrich <i>et al</i> ^[18]											
ETA	1413	56 (12)	22	15 (9)	NR	4.5 (1.7)	46	27	50	6.7 (1.0)	2.1 (0.5)	
IFX	1810	55 (12)	23	14 (9)	NR	4.2 (1.7)	93	85	50	6.7 (1.0)	2.1 (0.5)	
	Value P	NA	NS	NS	NS	NR	NS	< 0.05	< 0.05	NS	NS	NS
7	Kristensen <i>et al</i> ^[19]											
	ETA	309	55.1 (13.0)	18	14.7 (10.1)	NR	4.2 (2.05)	NR	31	NR	5.9 (1.06)	1.6 (0.64)
	IFX	640	56.2 (14.0)	25	12.7 (10.0)	NR	3.6 (1.98)	NR	73	NR	5.6 (1.20)	1.4 (0.62)
	Value P	NA	NR	0.021	< 0.001	NR	< 0.001	NR	< 0.001	NR	< 0.001	0.002
8	Rivera <i>et al</i> ^[20]											
	ETA total	49	45.3 (5.3)	37	9.9 (2.0)	NR	3.2 (0.26)	NR	65	43	6.3 (0.4)	NR
	ETA + MTX	32	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.2 (0.4)	NR
	ETA monotherapy	10	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5.7 (0.9)	NR
	ADA total	50	51.5 (3.7)	42	12.4 (1.9)	NR	3.1 (0.4)	NR	42	52	6.7 (0.3)	NR
	ADA + MTX	21	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.7 (0.5)	NR
	ADA monotherapy	15	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.5 (0.7)	NR
	Value P	NA	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS	NS	NR
9	Fernandez Nebro <i>et al</i> ^[21]											
	IFX	60	54(11.6)	12	9.6 (7.9)	NR	3.8 (1.5)	NR	83	65	6.2 (1.3)	1.78 (0.56)
	ETA	79	54(12.4)	24	9.9 (7.9)	NR	3.6 ± 1.3	NR	52	67	5.9 (1.4)	1.71 (0.65)
	ADA	22	54(10.4)	18	9.5 (8.3)	NR	3.8 ± 1.5	NR	50	48	6.2 (0.9)	1.74 (0.71)
	Value P	NA	NS	NS	NS	NR	NS	NR	<0.05	NS	NS	NS
10	Radstake <i>et al</i> ^[23]											
	IFX	35	57 (10)	14	NR	NR	NR	NR	100	NR	5.6 (1.2)	NR
	ADA	34	56 (10)	21	NR	NR	NR	NR	41	NR	5.7 (1.0)	NR
	Value P	NA	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NS	NR	NS	NR
11	Kievit <i>et al</i> ^[22]											

	ADA	267	55.1 (12.6)	30	7.7 (2.7-13.6)	NR	3.0 (2-4)	NR	NR	NR	5.3 (1.3)	1.3 (0.7)
	ETA	289	54.6 (14.2)	31.1	6 (2.1-13.4)	NR	3.0 (2-4.75)	NR	NR	NR	5.5 (1.2)	1.4 (0.7)
	IFX	151	57.8 (13.4)	29.8	7.7 (2.7-14.1)	NR	3.0 (2-5)	NR	NR	NR	5.2 (1.3)	1.4 (0.7)
12	Value P Bazzani <i>et al</i> ^[24]	NA	0.05	0.939	0.356	NR	0.385	NR	NR	NR	0.059	0.176
	IFX	498	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.01	1.5
	ETA	229	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	6.05	1.23
	ADA	283	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	5.76	1.2
13	Value P Greenwood <i>et al</i> ^[47]	NA	NS	NR	NS	NR	NS	NR	NR	NR	< 0.05	< 0.05
	IFX	74	55	28	14	NR	NR	NR	NR	NR	6.86	NR
	ETA	108	57	28	14	NR	NR	NR	NR	NR	6.59	NR
	ADA	27	55	30	12	NR	NR	NR	NR	NR	6.44	NR
14	Value P Laas <i>et al</i> ^[25]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NR
	ETA	58	50 (14)	26	16 (1-47)	NR	NR	NR	53	NR	NR	1.22 (0.68)
	ADA	39	55 (11)	24	17 (1-37)	NR	NR	NR	54	NR	NR	1.14 (0.72)
	Value P	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR
15	Value P Arene <i>et al</i> ^[26]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR
	IFX	38	53.4 (14.0)	23.7	9.3 (8.0)	NR	NR	NR	NR	NR	5.60 (1.10)	1.6 (0.7)
	ETA	44	50.5 (15.0)	15.9	11.9 (9.5)	NR	NR	NR	NR	NR	5.54 (1.27)	1.2 (0.7)
	ADA	37	52.3 (12.8)	16.2	8.1 (6.2)	NR	NR	NR	NR	NR	5.60 (0.88)	1.1 (0.5)
16	Value P Buch <i>et al</i> ^[46]	NA	0.695	0.606	0.121	NR	NR	NR	NR	NR	0.836	0.051
	RTX	101	NR	NR	NR	1.93 (0.77)	NR	NR	NR	NR	6.30 (1.84)	NR
	Anti-TNF	101	NR	NR	NR	1.17 (0.38)	NR	NR	NR	NR	6.29 (1.07)	NR
	Value P	NA	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR	NR	NS	NR
17	Value P Canhao <i>et al</i> ^[27]	NA	NR	NR	NR	NS	NR	NR	NR	NR	NS	NR
	IFX	206	54.1 (11.9)	15.1	11.2 (9.4)	NR	NR	95.1	NR	73.8	5.9 (1.1)	1.53 (0.62)
	ETA	250	52.4 (12.1)	9.2	10.4 (8.6)	NR	NR	82.4	NR	74.4	5.8 (1.2)	1.55 (0.57)
	ADA	161	50.9 (12.0)	11.8	9.5 (7.6)	NR	NR	86.3	NR	62.1	5.5 (1.1)	1.3 (0.6)
	Value P	NA	0.04	0.16	0.21	NR	NR	0.0001	NR	0.02	0.02	0.008
	Value p IFX vs ETA	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	NS	NS
	Value p IFX vs ADA	NA	0.01	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	0.007	0.01
	Value p ETA vs ADA	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	NS	0.003
18	Value P Hetland <i>et al</i> ^[28]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NR	NS	NS	0.003
	ADA	544	56 (15-85)	25	9 (0-51)	NR	3.0 (0-8)	NR	70	40	5.3 (3.3-8.3)	NR
	ETA	425	58 (19-89)	28	8 (0-47)	NR	3.0 (0-8)	NR	61	43	5.4 (3.3-8.4)	NR
	IFX	908	57 (17-85)	27	9 (0-68)	NR	3.0 (0-9)	NR	87	50	5.4 (3.3-8.3)	NR
	Value p	NA	0.30	0.58	0.24	NR	0.0044	NR	<0.0001	<0.0001	0.035	NR
19	Value P Blom <i>et al</i> ^[29]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NR	NS	NS
	Terceiro anti-TNF	64	53.3 (12.9)	28	8.9 (9.2)	100	4.0 (2.0)	NR	53	38	5.1 (1.30)	1.51 (0.64)
	RTX	90	56.6 (12.2)	27	10.9 (13.7)	100	4.0 (2.3)	NR	49	44	5.32 (1.25)	1.52 (0.78)
	Value P	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS
20	Value P Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[30]	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	NS
	RTX	505	55.2 (12.9)	18.9	13.2 (10.1)	1.0 (0.8)	2.8 (1.8)	NR	NR	56.6	5.7 (1.3)	1.7 (0.7)
	RTX + MTX	1195	51.9 (13.1)	18.7	11.7 (8.8)	0.9 (0.8)	2.6 (1.5)	NR	NR	59.9	5.9 (1.3)	1.6 (0.7)
	RTX + LEF	177	52.3 (12.1)	16.9	11.4 (7.9)	0.6 (0.8)	2.5 (1.4)	NR	NR	53.2	5.9 (1.2)	1.6 (0.7)
	Value p RTX vs RTX + MTX	NA	< 0.0001	NS	0.003	0.01	0.003	NR	NR	NS	0.02	NS
	Value p RTX vs RTX + LEF	NA	0.001	NS	0.04	< 0.0001	0.05	NR	NR	NS	NS	NS
	Value p RTX + MTX vs RTX + LEF	NA	NS	NS	NS	0.001	NS	NR	NR	NS	NS	NS
21	Value P Gotenberg <i>et al</i> ^[45]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NS
	RTX	1732	NR	NR	NR	78.8	3.1 (1.4)	NR	NR	NR	5.6 (1.2)	NR
	ABAT	508	NR	NR	NR	89.3	2.8 (1.4)	NR	NR	NR	5.3 (1.3)	NR
	Value P	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
22	Value P Iannone <i>et al</i> ^[32]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NS
	ADA	324	54.5 (12)	17.7	11.5 (8.8)	NR	97	25	NR	29	5.37 (1.5)	1.28 (0.5)
	ETA	311	53.5 (14)	13.8	10.7 (8.6)	NR	99	31	NR	44	5.71 (1.5)	1.6 (0.7)
	IFX	218	51.9 (13)	21.1	9.9 (7.7)	NR	96	44	NR	30	5.6 (1.4)	1.5 (0.6)
	Value p	NA	0.06	NR	0.17	NR	0.19	0.01	NR	0.06	0.04	0.03
23	Value P Leffers <i>et al</i> ^[33]	NA	NS	NS	NS	NR	NR	NR	NR	NR	NS	NS
	ABAT	104	54 (23-82)	22	8 (1-38)	97	3.0 (0-8)	NR	NR	45	5.3 (2.6-7.5)	NR
	TOCI	97	56 (20-81)	26	7 (1-45)	98	3.0 (1-8)	NR	NR	38	5.4 (1.6-7.8)	NR
	Value p	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NR	NS	NS	NR

24	Martinez Perez <i>et al</i> ^[44]	IFX	23	NR	28.6	NR	4.8	NR	NR	NR	NR	NR	1.996 (0.764)	
		RTX	19	NR		NR	100	NR	NR	NR	NR	NR	NR	1.680 (0.763)
		Value P	NA	NR	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
25	Wakabayashi <i>et al</i> ^[54]	ETA	16	57.0 (14.1)	25	10.8 (9.5)	100	NR	NR	NR	100	5.4 (1.3)	NR	
		TOCI	23	54.6 (14.6)	13	6.8 (6.4)	100	NR	NR	NR	95.6	4.9 (1.7)	NR	
		Value P	NA	0.5389	0.4151	0.2377	NS	NR	NR	NR	1,000	0.3246	NR	
26	Finckh <i>et al</i> ^[56]	Anti-TNF	163	56 (44-64)	19	11 (0.5)	100	NR	74	NR	48	4.2 (0.08)	1.13 (0.04)	
		RTX	155	58 (47-66)	25	12 (0.8)	100	NR	79	NR	56	4.7 (0.14)	1.27 (0.07)	
		Value P		0.15	0.18	0.13	NS	NR	0.30	NR	0.16	0.003	0.07	
27	Gomez Reino <i>et al</i> ^[55]						> 2							
								DMARD						
		RTX	575	55.3 (12.8)	18	NR	100	92.7	NR	NR	NR	5.5 (1.20)	NR	
28	Greenberg <i>et al</i> ^[57]	anti-TNF	513	54.5 (13.5)	19.5	NR	100	86.6	NR	NR	NR	5.0 (1.30)	NR	
		Value P	NA	0.364	0.400	NR	NS	0.0028	NR	NR	NR	NR	< 0.0001	NR
		ADA	460	55 (12)	22	8.9 (9.5)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	35	4.49 (1.6)	0.5 (0.5)	
29	Kekow <i>et al</i> ^[58]	ETA	480	54 (13)	24	8.8 (9.2)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	33	4.48 (1.4)	0.5 (0.5)	
		IFX	535	61 (13)	28	9.6 (9.9)	NR	0.7 (1.0)	NR	NR	33	4.53 (1.4)	0.4 (0.5)	
		Value P	NA	< 0.001	0.06	< 0.001	NR	0.73	NR	NR	0.80	0.91	0.11	
30	Schabert <i>et al</i> ^[59]	RTX	90	57 (27-79)	26.7	7.3 (0.9 - 30.6)	100	80	83.3	NR	NR	5.6 (0.1)	1.8 (0.1)	
		anti-TNF	106	58 (21-83)	18.9	8.4 (0.2-38.3)	100	86.7	82.1	NR	NR	5.4 (0.1)	1.6 (0.2)	
		Value P	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
31	Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[60]	ETA	218	55.1 (11.6)	15.6	18.52 (10.88)	NR	NR	NR	62.8	61	NR	1.20 (0.73)	
		IFX	93	60.2 (12.8)	16.1	19.66 (11.36)	NR	NR	NR	66.7	50.5	NR	1.24 (0.72)	
		ADA	40	56.6 (13.0)	30	19.16 (10.9)	NR	NR	NR	62.5	52.5	NR	0.92 (0.76)	
32	Keystone <i>et al</i> ^[45]	Value p IFX vs ETA	NA	< 0.001	NS	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	NS	
		Value p IFX vs ADA	NA	NS	< 0.05	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	< 0.05	
		Value p ETA vs ADA	NA	NS	< 0.05	NS	NR	NR	NR	NS	NS	NR	< 0.05	
33	Emery <i>et al</i> ^[41]	Anti-TNF (ADA ou IFX)	161	55.8 (13.8)	21.1	6 (3-15)	100	NR	68.9	NR	45.3	4.87 (1.27)	1.14 (0.65)	
		ETA	98	52.7 (14.4)	12.2	7 (2-15)	100	NR	71.4	NR	54.1	4.86 (1.21)	1.14 (0.62)	
		RTX	69	60.3 (14.0)	15.9	9 (3-16)	100	NR	59.4	NR	58.0	5.30 (1.29)	1.43 (0.57)	
34	Flouri <i>et al</i> ^[42]	Value P	NA	< 0.05	NS	NS	NS	NR	NS	NR	NS	NS	< 0.05	
		ABAT	24	NR	NR	NR	11 (45.8)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		RTX	37	NR	NR	NR	9 (33.3)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
35	Harrold <i>et al</i> ^[61]	Value P	NA	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	
		RTX	405	56.5 (12.6)	23	9.1 (7.7)	NR	2.2 (1.1)	NR	NR	293 (72.3)	5.2 (1.2)	1.5 (0.8)	
		Anti-TNF	323	54.7 (13.3)	20	7.8 (6.8)	NR	2.3 (1.3)	NR	NR	229 (70.9)	4.8 (1.3)	1.3 (0.8)	
36	Harrold <i>et al</i> ^[61]	Value p	NA	0.0611	0.2376	0.1044	NR	0.3853	NR	NR	0.6666	< 0.0001	0.0945	
		IFX	560	58 (17)	26	8.5 (12.7)	7.0	2.0 (1)	93	NR	59	5.4 (1.5)	1.0 (0.9)	
		ADA	435	59 (18)	19	7.8 (12.8)	29.7	2.0 (1)	88	NR	55	5.6 (1.6)	1.0 (0.9)	
37	Harrold <i>et al</i> ^[61]	ETA	302	57 (19)	20	7.4 (10.6)	33.4	2.0 (1)	87	NR	53	5.7 (1.6)	1.0 (0.9)	
		Value P	NA	0.995	0.995	0.354	< 0.001	0.229	0.017	NR	0.259	0.331	0.634	
		Value p IFX vs ETA	NA	NS	NS	NS	< 0.05	NS	< 0.05	NR	NS	NS	NS	
38	Harrold <i>et al</i> ^[61]	Value p IFX vs ADA	NA	NS	< 0.05	NS	< 0.05	NS	< 0.05	NR	NS	NS	NS	
		Value p ETA vs ADA	NA	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NR	NS	NS	NS	
		ABAT	431	57.6 (12.4)	17.6	13.3 (10.0)	NR	NR	NR	55.2	39.4	NR	0.7 (0.5)	
39	Harrold <i>et al</i> ^[61]	Anti-TNF	746	57.2 (11.7)	20.9	12.1 (9.8)	NR	NR	NR	55.5	33.0	NR	0.6 (0.5)	
		Value P	NA	0.578	0.196	0.045	NR	NR	NR	0.951	0.027	NR	0.047	

ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; IFX: Infliximab; RTX: Rituximab; ABAT: Abatacept; TOCI: Tocilizumab; MTX: Methotrexate; sDMARD: Synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; NR: Not reported; NS: Not significant; NA: Not applicable.

Table 4 Quality assessment of articles for Newcastle Ottawa scale

N study	Study	Selection				Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Results			Total
		Representativeness of the cases	Selection of controls	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study		Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow up of cohorts	
1	Geborek <i>et al</i> ^[122]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	1	8
2	Vollenhoven <i>et al</i> ^[123]	0	1	1	1	2	0	1 (24 mo)	0	6
3	Cohen <i>et al</i> ^[144]	1	1	1	1	1	0	1 (3 mo)	0	6
4	Finckh <i>et al</i> ^[153]	1	1	1	0	1	1	1 (12 mo)	1	7
5	Heiberg <i>et al</i> ^[146]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	1	8
6	Hyrich <i>et al</i> ^[17-18]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	1	8
7	Kristensen <i>et al</i> ^[19]	1	1	1	0	2	0	1 (36 mo)	0	6
8	Rivera <i>et al</i> ^[20]	1	1	1	0	2	0	1 (12 mo)	1	7
9	Fernandez Nebro <i>et al</i> ^[21]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	1	8
10	Radstake <i>et al</i> ^[23]	0	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	0	6
11	Kievit <i>et al</i> ^[22]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	0	7
12	Bazzani <i>et al</i> ^[24]	1	1	1	0	2	1	1 (6 mo)	1	8
13	Greenwood <i>et al</i> ^[47]	0	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	0	6
14	Laas <i>et al</i> ^[25]	1	1	1	1	2	1	1 (3 mo)	1	9
15	Areneet <i>et al</i> ^[26]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	0	7
16	Buch <i>et al</i> ^[46]	1	1	1	0	2	0	1 (6 mo)	0	6
17	Canhao <i>et al</i> ^[27]	1	1	1	0	2	0	1 (12 mo)	1	7
18	Hetland <i>et al</i> ^[28]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	1	8
19	Blom <i>et al</i> ^[29]	1	1	1	1	2	1	1 (12 mo)	1	9
20	Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[50]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	0	7
21	Gotenberg <i>et al</i> ^[45]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	1	8
22	Iannone <i>et al</i> ^[32]	1	1	1	0	2	0	1 (48 mo)	0	6
23	Leffers <i>et al</i> ^[33]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	0	7
24	Martinez Perez <i>et al</i> ^[44]	0	1	0	1	2	0	1 (12 mo)	0	5
25	Wakabayashi <i>et al</i> ^[34]	0	1	1	1	2	1	1 (12 mo)	1	8
26	Finckh <i>et al</i> ^[36]	1	1	1	1	1	1	1 (24 mo)	1	8
27	Gomez Reino <i>et al</i> ^[35]	1	1	1	0	2	1	1 (12 mo)	1	8
28	Greenberg <i>et al</i> ^[37]	1	1	1	1	2	0	1 (24 mo)	1	8
29	Kekow <i>et al</i> ^[38]	1	1	1	1	2	0	1 (6 mo)	1	8
30	Schabert <i>et al</i> ^[39]	1	1	1	1	1	1	1 (12 mo)	1	8
31	Chatzidionysiou <i>et al</i> ^[40]	1	1	1	0	2	0	1 (6 mo)	0	6
32	Keystone <i>et al</i> ^[43]	0	1	1	0	2	0	1 (12 mo)	0	5
33	Emery <i>et al</i> ^[41]	1	1	1	0	2	0	1 (12 mo)	0	6
34	Flouri <i>et al</i> ^[42]	1	1	1	1	2	0	1 (12 mo)	1	8
35	Harrold <i>et al</i> ^[51]	1	1	1	0	2	0	1 (12 mo)	0	6

was detected ($P = 0.05$). The participants who used adalimumab presented higher good EULAR response compared to those who used infliximab ($P = 0.009$) (Figure 4). However, that meta-analysis exhibited high heterogeneity. Following exclusion of the study by Iannone *et al*^[32] (2011), the heterogeneity was lowered ($P < 0.00001$). Comparison of etanercept vs infliximab, adalimumab vs etanercept, and adalimumab vs infliximab found similar results relative to moderate EULAR response ($P > 0.05$). Regarding the EULAR no response, the results were favorable to infliximab compared to etanercept ($P = 0.01$), while no difference was detected between adalimumab and infliximab ($P = 0.09$) or etanercept ($P = 0.60$). The study by Gotenberg *et al*^[45] (2011), which was not included in the meta-analysis due to the lack of studies comparing abatacept and rituximab, did not detect a difference in the EULAR responses between the two drugs ($P > 0.05$). Additionally, the study by Leffers *et al*^[33] could not be included in the meta-analysis for the same reason and did not detect a difference in the

EULAR responses between abatacept and tocilizumab ($P > 0.05$).

The participants who used etanercept exhibited greater remission according to DAS28 compared to the participants who used infliximab ($P < 0.0001$). Comparison of adalimumab and infliximab did not reveal a significant difference ($P = 0.23$). However, that meta-analysis exhibited moderate heterogeneity. Following exclusion of the study by Iannone *et al*^[32], the heterogeneity was lowered, and the result became favorable to adalimumab ($P = 0.001$). No significant difference was detected between adalimumab and etanercept ($P = 0.63$). However, the meta-analysis exhibited high heterogeneity. Following exclusion of the study by Iannone *et al*^[32], heterogeneity was lowered ($P = 0.21$). The participants who used etanercept exhibited greater reduction in the DAS28 score compared to the participants who used infliximab ($P = 0.03$). Significant differences were not detected between adalimumab and etanercept ($P = 0.36$) or infliximab ($P = 0.52$). Comparison of etanercept vs

Table 5 Meta-analysis of the outcomes for patients with treatment-naïve and therapeutic failure

Intervention	Outcomes	Studies (references)	Partici-pants	Relative risk (95%CI) or other mesure	I ² (%)	P value
IFX vs ETA	EULAR good response	10 (18,19,21,22,24, 26,27, 28, 32,42)	7247	0.86 [0.72-1.02]	76	< 0.0001
	EULAR moderate response	9 (18,19,21,22,24, 26, 28, 32,42)	6791	0.98 [0.84-1.15]	78	< 0.0001
	EULAR no response	9 (18,19,21,22,24, 26, 28, 32,42)	6791	1.20 [1.05-1.38]	46	0.06
	DAS 28 remission	7 (21,26,27,28,32,37,42)	2868	0.70 [0.59-0.84]	0	0.51
	DAS 28	2 (21,26)	196	0.40 [-0.27- 1.07]	59	0.12
	DAS 28 reduction	2 (15,22)	1321	0.40 [0.04-0.77]	77	0.04
	CDAI remission	4 (27,28,37,42)	2293	0.90 [0.74-1.09]	0	0.89
	SDAI remission	2 (27,42)	840	0.87 [0.61-1.26]	0	0.9
	HAQ	3 (21,26,39)	495	0.14 [0.00-0.27]	0	0.51
	ACR 20	2 (19,37)	1309	0.95 [0.86-1.06]	0	0.47
	ACR50	3 (19,28,37)	2315	0.92 [0.81-1.03]	10	0.33
	ACR70	3 (19,28,37)	2315	0.88 [0.57-1.36]	79	0.009
	ADA vs ETA	EULAR good response	8 (20,22,24,26,27,28,32,42)	2492	0.97 [0.79-1.20]	73
EULAR moderate response		7 (20,22,24,26,28,32,42)	2080	1.00 [0.89-1.12]	0	0.48
EULAR no response		7 (20,22,24,26,28,32,42)	2080	0.90 [0.62-1.32]	76	0.0003
DAS 28 remission		6 (26,27,28,32,37,42)	2412	0.93 [0.68-1.26]	80	0.0001
DAS 28		2 (20,26)	180	-0.09 [-0.25-0.06]	0	0.73
DAS 28 reduction		2 (15,22)	1392	0.17 [-0.19-0.52]	68	0.08
CDAI remission		4 (27,28,37,42)	1883	1.16 [0.77-1.74]	70	0.02
SDAI remission		2 (27,42)	641	1.40 [0.76-2.59]	55	0.13
HAQ		2 (26,39)	339	-0.15 [-0.39-0.10]	49	0.16
HAQ reduction		2 (22,25)	653	-0.07 [-0.16-0.03]	0	0.92
ACR 20		2 (20,37)	445	0.89 [0.71-1.12]	0	0.68
ACR 50		3 (20,28,37)	1217	1.09 [0.91-1.31]	18	0.3
ACR 70		3 (20,28,37)	1436	1.15 [0.92-1.43]	0	0.82
IFX vs ADA	EULAR good response	8 (22,23,24,26,27,28,32,42)	3025	1.25 [1.06-1.47]	57	0.02
	EULAR moderate response	7 (22,23,24,26,28,32,42)	2657	0.91 [0.79-1.04]	31	0.19
	EULAR no response	7 (22,23,24,26,28,32,42)	2657	0.77 [0.56-1.05]	75	0.0006
	DAS 28 remission	6 (26,27,28,32,37,42)	2760	1.15 [0.91-1.46]	63	0.02
	DAS 28 reduction	2 (15,22)	1097	-0.24 [-0.96-0.48]	91	0.001
	CDAI remission	4 (27,28,37,42)	2332	1.30 [0.90-1.88]	68	0.02
	SDAI remission	2 (27,42)	765	1.66 [0.94-2.93]	61	0.11
	HAQ	2 (26,39)	182	-0.33 [-0.53-0.13]	0	0.92
	ACR 50	2 (28,37)	1458	1.14 [0.71-1.84]	79	0.03
	ACR 70	2 (28,37)	1458	1.41 [0.81-2.44]	72	0.06

A value of $I^2 > 40\%$ indicates statistical heterogeneity between the studies. A value of $P < 0.10$ from the chi-square test indicates statistical heterogeneity between the studies. CI: Confidence interval; ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; IFX: infliximab; EULAR: European League Against Rheumatism; DAS 28: Disease activity score; SDAI: Simplified disease activity index; CDAI: Clinical disease activity; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ACR: American College Rheumatology.

infliximab or adalimumab did not reveal any statistically significant differences relative to DAS28 ($P > 0.05$). The study by Areneré Mendoza *et al*^[26] (2010), which was not included in the meta-analysis due to the lack of studies that analyzed the DAS28 outcome, did not report differences between adalimumab and infliximab ($P > 0.05$). The study by Greenwood *et al*^[47] (2009), which was not included in the meta-analysis due to lack of data, did not report significant differences in the DAS28 response when comparing adalimumab vs etanercept, infliximab vs adalimumab, and infliximab vs etanercept ($P > 0.05$). The study by Gottenberg *et al*^[45] (2011), which was also not included in meta-analysis, did not report a difference relative to DAS28 outcome between abatacept and rituximab ($P > 0.05$). The study by Leffers *et al*^[33] (2011) also did not report a difference between abatacept and tocilizumab relative to DAS28 remission ($P > 0.05$).

In regard to the ACR20 outcome, the comparison of etanercept vs adalimumab or infliximab presented similar results ($P > 0.05$). Comparisons of etanercept

vs infliximab, etanercept vs adalimumab, and infliximab vs adalimumab did not reveal differences relative to the outcomes of CDAI and SDAI remission, ACR50 and ACR70 ($P > 0.05$).

The HAQ scores of the participants who used adalimumab ($P = 0.0009$) and etanercept ($P = 0.04$) were better compared to the participants who used infliximab. Adalimumab and etanercept were not different in regard to that outcome ($P = 0.23$). Adalimumab and etanercept were also not different in terms of the HAQ reduction outcome ($P = 0.16$). The study by Martínez-Pérez *et al*^[44] (2011), which was not included in the meta-analysis due to the lack of studies comparing infliximab and rituximab, did not report a difference with respect to HAQ ($P > 0.05$). The study by Leffers *et al*^[33] (2011), which was also not included in the meta-analysis, did not report a significant difference in HAQ between abatacept and tocilizumab ($P > 0.05$).

Anti-TNF naïve patients: Nine studies assessed

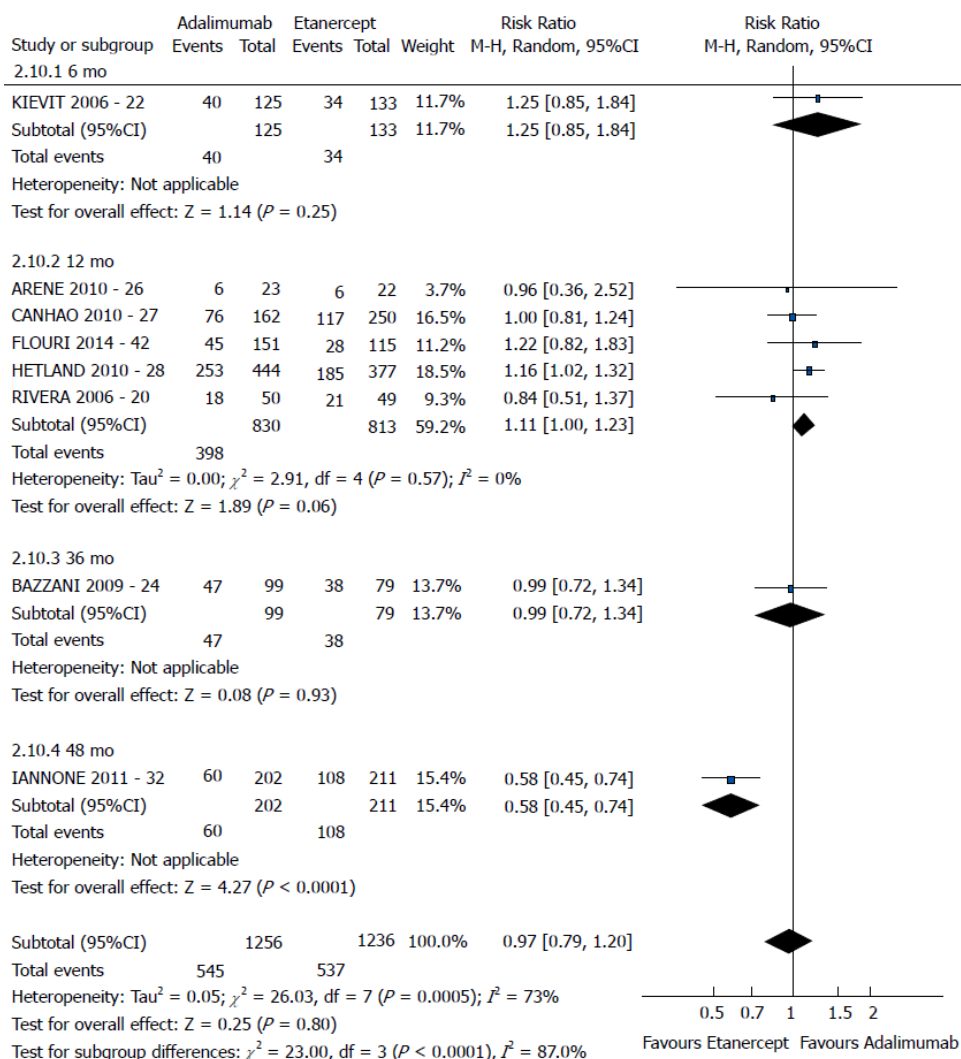


Figure 3 EULAR good response - Etanercept vs Adalimumab.

anti-TNF-naïve individuals only, from which seven were included in the meta-analysis that assessed the outcomes of EULAR, remission according to DAS28 and CDAI, and ACR20, 50, 70 (Table 6).

The good EULAR response for the participants who used etanercept were the same as those of the participants who used infliximab ($P = 0.17$). However, that meta-analysis exhibited high heterogeneity. Following exclusion of the study by Kristensen *et al*^[19] (2006), the heterogeneity was low, and the results became favorable to etanercept ($P = 0.0006$). No difference was detected between adalimumab and etanercept ($P = 0.05$). The participants who used adalimumab exhibited greater good EULAR response compared to the participants who used infliximab ($P = 0.0002$). The results relative to the moderate EULAR response outcome were similar in the comparisons of etanercept vs infliximab, adalimumab vs etanercept, and adalimumab vs infliximab ($P > 0.05$). With regard to the EULAR no response, the results were favorable

to infliximab compared to etanercept ($P = 0.004$) or adalimumab ($P < 0.00001$) and to etanercept compared to adalimumab ($P = 0.004$).

The participants who used etanercept exhibited greater remission according to DAS28 compared to the participants who used infliximab ($P = 0.01$). No differences were detected between adalimumab and infliximab ($P = 0.12$) or etanercept ($P = 0.79$).

With regard to the ACR20 outcome, the results of etanercept vs adalimumab or infliximab were not different ($P > 0.05$). No differences were detected for the outcomes of ACR50 and 70 and the remission according to CDAI between etanercept and infliximab, etanercept and adalimumab, and infliximab and adalimumab ($P > 0.05$). Only the study by Greenberg *et al*^[37] (2012) compared the ACR20 outcome between adalimumab and infliximab ($P > 0.05$). The study by Geborek *et al*^[12] (2002), which was not included in the meta-analysis because it reported graphical data without numerical values; showed that the ACR

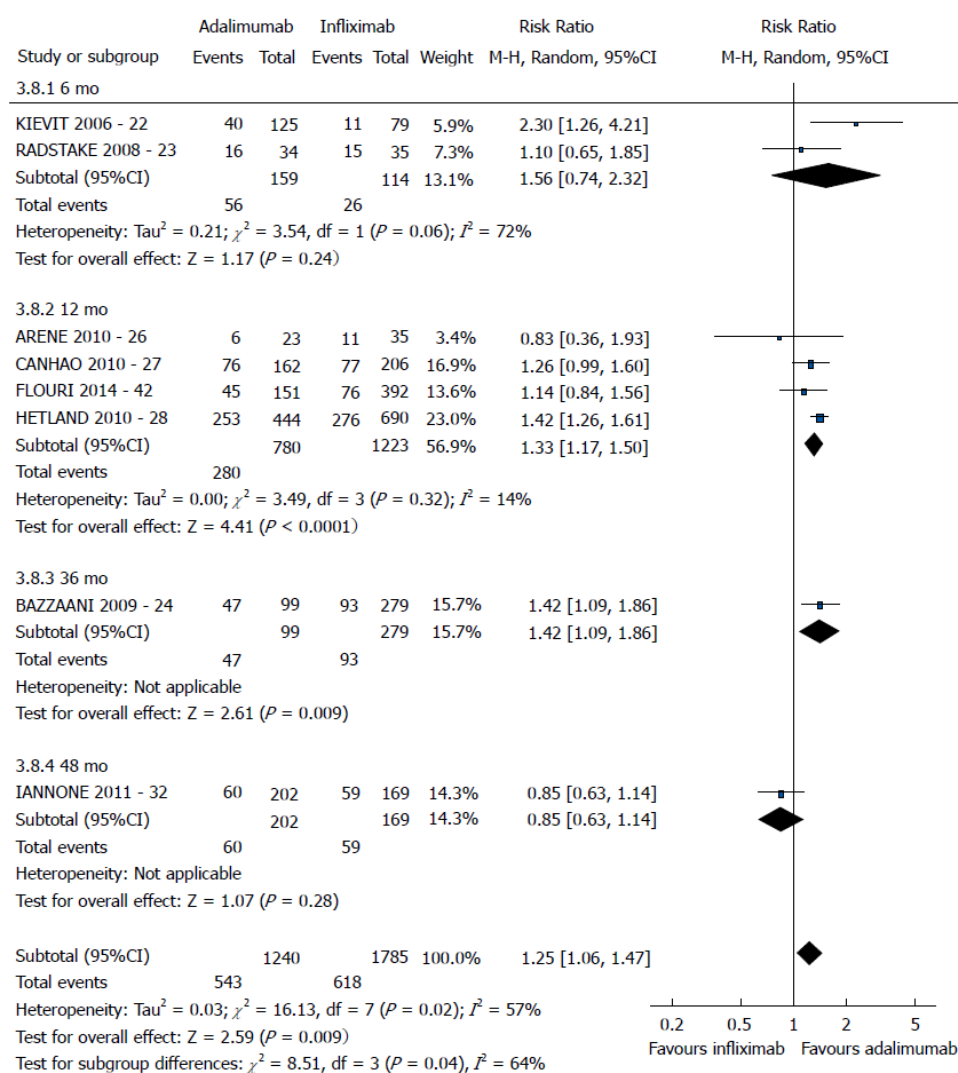


Figure 4 EULAR good response - Infliximab vs Adalimumab.

20 response was better with etanercept compared to infliximab ($P < 0.05$), while no differences were detected relative to ACR50 and 70.

The study by Kievit *et al*^[22] (2008) assessed the HAQ reduction outcome and found that the results were better with adalimumab compared to infliximab ($P < 0.05$). Kievit *et al*^[22] (2008) and Laas *et al*^[25] (2009) did not detect a difference between adalimumab and etanercept ($P = 0.16$).

Patients with anti-TNF therapeutic failure: Eleven studies assessed anti-TNF therapeutic failure only, from which nine were included in the meta-analyses that assessed the outcomes of EULAR response and DAS28 reduction (Table 7).

The participants who used rituximab exhibited greater DAS28 reduction compared to those who used anti-TNF agents ($P = 0.0002$); however, the EULAR responses did not differ between these groups ($P > 0.05$). In addition, all of the corresponding meta-

analyses exhibited high statistical heterogeneity. The study by Blom *et al*^[29] (2011), which was not included in the meta-analysis because it did not report the DAS28 absolute scores, also detected lower scores for the participants who used rituximab compared to those who used anti-TNF ($P = 0.004$). Among four studies that assessed HAQ, only the Finckh *et al*^[36] study (2012) found that the participants who used rituximab exhibited greater score reductions compared to those who used anti-TNF, which did not represent a clinically significant improvement (*e.g.*, a reduction of 0.22 points in the HAQ score).

The participants who used etanercept achieved greater good EULAR response compared to those who did not use that drug ($P = 0.007$); that difference resulted from one study that compared etanercept vs rituximab^[37]. With regard to the DAS28 score reduction, no differences were reported between the groups ($P = 0.71$).

The abstracts of studies that assessed reduction of

Table 6 Meta-analysis of the outcomes for anti-TNF naïve patients

Intervention	Outcomes	Studies (references)	n	RR (95%CI) or other measure	I ² (%)	P value
IFX vs ETA	EULAR good response	5 (19, 21, 22, 27, 28)	2822	0.82 [0.62-1.09]	82	0.0001
	EULAR moderate response	4 (19, 21, 22, 28)	2366	0.90 [0.61-1.33]	90	< 0.00001
	EULAR no response	4 (19, 21, 22, 28)	2366	1.29 [1.09-1.53]	27	0.25
	DAS 28 remission	4 (21, 27, 28, 37)	1804	0.82 [0.70-0.95]	0	0.4
	ACR 20	2 (19, 37)	1309	0.95 [0.86-1.06]	0	0.47
	ACR50	3 (19, 28, 37)	2315	0.92 [0.81-1.03]	10	0.33
	ACR70	3 (19, 28, 37)	2315	0.88 [0.57-1.36]	79	0.009
	CDAI remission	3 (27, 28, 37)	1876	0.88 [0.72-1.08]	0	0.93
	ADA vs ETA	EULAR good response	4 (20, 22, 27, 28)	1590	1.11 [1.00-1.23]	0
EULAR moderate response		3 (20, 22, 28)	1178	1.01 [0.83-1.24]	19	0.29
EULAR no response		3 (20, 22, 28)	1178	0.69 [0.53-0.89]	11	0.32
DAS 28 remission		3 (27, 28, 37)	1380	1.03 [0.82-1.29]	37	0.21
ACR 20		2 (20, 37)	445	0.89 [0.71-1.12]	0	0.68
ACR 50		3 (20, 28, 37)	1217	1.09 [0.91-1.31]	18	0.3
ACR 70		3 (20, 28, 37)	1436	1.15 [0.92-1.43]	0	0.82
HAQ reduction		2 (22, 25)	653	-0.07 [-0.16-0.03]	0	0.92
CDAI remission		3 (27, 28, 37)	1601	1.02 [0.67-1.56]	72	0.03
IFX vs ADA	EULAR good response	3 (22, 27, 28)	1706	1.42 [1.18-1.72]	42	0.18
	EULAR moderate response	2 (22, 28)	1338	0.96 [0.58-1.59]	80	0.03
	EULAR no response	2 (22, 28)	1338	0.56 [0.45-0.69]	0	0.88
	DAS 28 remission	3 (27, 28)	1648	1.23 [0.95-1.59]	48	0.15
	ACR 50	2 (28, 37)	1458	1.14 [0.71-1.84]	79	0.03
	ACR 70	2 (28, 37)	1458	1.41 [0.81-2.44]	72	0.06
	CDAI remission	3 (27, 28, 37)	1875	1.17 [0.75-1.82]	75	0.02

A value of $I^2 > 40\%$ indicates statistical heterogeneity between the studies. A value of $P < 0.10$ from the chi-square test indicates statistical heterogeneity between the studies. CI: Confidence interval; ADA: Adalimumab; ETA: Etanercept; IFX: infliximab; EULAR: European League Against Rheumatism; DAS 28: Disease activity score; CDAI: Clinical disease activity; HAQ: Health Assessment Questionnaire; ACR: American College Rheumatology.

Table 7 Meta-analysis of the outcomes for patients with anti-TNF therapeutic failure

Intervention	Outcomes	Studies (references)	n	Relative risk (95%CI) or other measure	I ² (%)	P value
RTX vs anti-TNF	EULAR good response	4 (35, 38, 40, 46)	1608	0.96 [0.60-1.54]	74	0.009
	EULAR moderate response	5 (29, 35, 38, 40, 46)	1706	1.02 [0.79-1.32]	66	0.02
	EULAR no response	3 (35, 38, 40)	1406	1.00 [0.53-1.89]	85	0.001
	DAS 28 reduction	6 (35, 36, 38, 40, 41, 46)	1584	0.42 [-0.65-0.20]	62	0.02
ETA vs control	EULAR good response	2 (14, 40)	173	2.11 [1.23-3.62]	0	0.48
	IFX		38	1.60 [0.63-4.09]		
	RTX		135	2.42 [1.25-4.68]		
	DAS 28 reduction	2 (34, 40)	152	0.15 [-0.65-0.95]	77	0.04
	RTX		113	-0.22 [-0.64-0.20]		
	TOCI		39	0.60 [-0.05-1.25]		

A value of $I^2 > 40\%$ indicates statistical heterogeneity between the studies. A value of $P < 0.10$ from the chi-square test indicates statistical heterogeneity between the studies. CI: Confidence interval; RTX: Rituximab; ETA: Etanercept; IFX: Infliximab; TOCI: Tocilizumab; EULAR: European League Against Rheumatism; DAS 28: Disease activity score.

the CDAI score indicated the superiority of abatacept over rituximab (12.4 vs +1.7) and anti-TNF agents (7.6 vs 8.3); those results could not be assessed in the meta-analysis due to the lack of data^[28,41]. Harrold *et al*^[31](2014) also assessed ACR20 and 50 outcomes and did not detect any differences between the groups treated with abatacept or anti-TNF agents [0.87 (0.59; 1.29) and 0.86 (0.58; 1.27), respectively].

Patients who used bDMARD in monotherapy or in combination with methotrexate: Four studies assessed individuals treated with bDMARD monotherapy or in combination with methotrexate, and three were

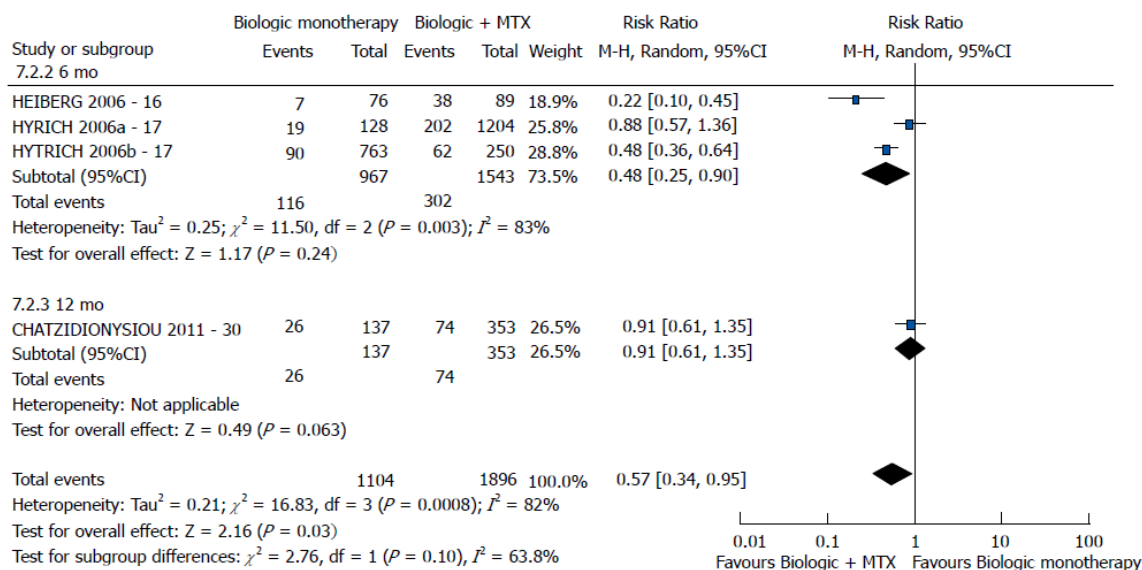
included in the meta-analysis that assessed EULAR response, DAS28 and HAQ outcomes (Table 8).

Regarding the good EULAR response, combination with methotrexate was better than bDMARD monotherapy ($P = 0.03$) (Figure 5). No difference was found relative to DAS28 between bDMARD monotherapy and combination with methotrexate ($P = 0.07$). However, this meta-analysis exhibited high heterogeneity. Following exclusion of the study by Chatzidionysiou *et al*^[30] (2012)^[30], no heterogeneity was detected, and the results became favorable to the combination with methotrexate ($P < 0.00001$). The study by van Vollenhoven *et al*^[13] (2003), which was

Table 8 Meta-analysis of the outcomes for patients in treatment with biological monotherapy vs biological in combination with methotrexate

Intervention	Outcomes	Studies (references)	Participants	Relative risk (95%CI) or other measure	I ² (%)	P value
bDMARD monotherapy vs bDMARD + MTX	EULAR good response	3 (16,17, 30)	3000	0.57 [0.34-0.95]	82	0.0008
	DAS 28	3 (17, 20, 30)	2913	0.25 [-0.02-0.52]	69	0.01
	HAQ	2 (165, 30)	655	0.13 [0.03-0.22]	0	0.43

A value of I² > 40% indicates statistical heterogeneity between the studies. A value of P < 0.10 from the chi-square test indicates statistical heterogeneity between the studies. CI: Confidence interval; bDMARD: Biological disease-modifying antirheumatic drugs; MTX: Methotrexate; EULAR: European League Against Rheumatism; DAS 28: Disease activity score; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

**Figure 5** EULAR good response - Biologic monotherapy vs Biologic + MTX.

not included in the meta-analysis because it reported graphical data without numerical values, reported a difference in DAS28 favorable to combination with methotrexate compared to bDMARD monotherapy ($P < 0.05$). The study by Heiberg *et al*^[16] (2006), which was not included in the meta-analysis due to the lack of studies that assessed the DAS28 reduction outcome, reported a difference favorable to bDMARD in combination with methotrexate ($P < 0.05$). With regard to the HAQ score outcome, the best results were exhibited by bDMARD in combination with methotrexate ($P = 0.009$).

DISCUSSION

Patients who used adalimumab and etanercept presented similar results among them and better outcomes compared to patients under infliximab therapy. The analysis of subgroup of anti-TNF naïve participants showed better results for adalimumab and etanercept compared to infliximab. The results were similar to the group with all patients (anti-TNF naïve and/or therapeutic failure), probably because most of the participants under treatment were anti-TNF naïve. The use of bDMARD in combination with methotrexate

exhibited greater results than bDMARD monotherapy. Rituximab, etanercept and abatacept proved to be effective therapeutic options following therapeutic failure with anti-TNF agents. However, most of the studies on therapeutic failure assessed rituximab; thus, more studies comparing other drugs are needed to contribute to the choice of third-line agents in actual clinical practice.

Systematic reviews that performed indirect comparison meta-analyses of randomized clinical trials that assessed the efficacy of the anti-TNFs adalimumab, etanercept and infliximab reported similar results^[48-50]. One meta-analysis found that the efficacy of etanercept was lower compared to that of infliximab and adalimumab; however, the patients selection for the study was different: the study divided patients by those on etanercept (methotrexate-naïve individuals) and other drugs (patients resistant to methotrexate), which makes the comparison of the results between the medicines difficult^[51]. The difference of these studies relative to ours might be most likely due to the characteristics of the participants and the low dose of infliximab (3 mg/kg). Some studies reported that patients using infliximab required dose escalation more often compared to those who used etanercept

and adalimumab^[52,53]. Dose escalation might increase the cost of treatment with infliximab^[52] and might thus result in moderate effectiveness^[54]. In addition, Pascual-Salcedo *et al*^[55] observed that the production of anti-infliximab antibodies is associated with loss of clinical response^[55].

The superiority of the combination of bDMARD and sDMARD compared to bDMARD monotherapy was also reported in other recent meta-analyses^[51,56]. In particular, the same pattern was reported for etanercept in combination with methotrexate in a randomized clinical trial^[57,58]. The fact that infliximab should be administered in combination with methotrexate is well established^[59].

Despite the publication of recent studies on the subject, the definition of the best strategy for patients who exhibit therapeutic failure to at least one anti-TNF agent still poses a challenge^[60]. Some studies assessed subgroups in an attempt to identify profiles of patients who will benefit from treatment with rituximab. Thus, whereas testing positive for rheumatoid factor did not induce significant changes in the results^[61], rituximab proved to be more effective in individuals who tested positive for rheumatoid factor and for anti-cyclic citrullinated peptide antibody^[39].

One of the limitations of systematic reviews with meta-analysis of cohort studies concerns selection bias, which is intrinsic to the design of such studies, as the participants are not randomized but might be allocated to a given treatment based on their patient and physician preferences. A consequence of that limitation was the difference noted among the groups at the onset of treatment that, as a whole, manifested as poorer prognosis in the participants from the rituximab group relative to the numbers of anti-TNF and sDMARD previously used, older age, and greater DAS28 and HAQ scores at baseline^[22,36,41].

One further limitation is related to the fact that observational studies are conducted under real-life non-controlled conditions. For that reason, differences were detected in the number of participants among the groups, in the disease activity, and in the lack of dose standardization, especially in the case of infliximab. Moreover, observational studies have the advantage of recruiting large numbers of participants. These types of studies more accurately represent real-life conditions and are able to provide complementary data to the results of randomized clinical studies. Some studies reported that the participants in randomized controlled clinical trials exhibited greater disease activity and fewer associated comorbidities compared to those patients treated in the actual practice setting. The practice of prescribing has been modified over time in real-life. bDMARDs (specially in clinical trials) were prescribed only when patients presented high activity of disease and, now, the medicines are prescribed when the activity is moderate or high^[62-64]. Kievit *et al*^[65] (2007) called attention to the reduction of the external validity of randomized clinical trials^[65],

while another study found similar rates of response in both randomized clinical trials and clinical practice^[62].

Nevertheless, all of the assessed therapies were effective to reduce the disease activity and might be considered as therapeutic alternatives as they are proven to exhibit benefits such as greater comfort, less adverse effects and lower cost.

The results of the observational studies included in this review, which reflect the "real-life" use of bDMARD. The best choice for bDMARD treatment-naïve individuals are adalimumab or etanercept in combination with methotrexate. In cases of therapeutic failure with anti-TNF agents rituximab or abatacept (non anti-TNF) or etanercept (as second anti-TNF) might be used; however, more studies of effectiveness were found for rituximab.

COMMENTS

Background

Observational studies could provide relevant information for deciding the choice of treatments, the elaboration of clinical protocols, and the formulation of health policies. The present systematic review of biological disease-modifying antirheumatic drugs included cohort observational studies that reported treatment results applied in real-life conditions; thus, these studies are able to fill in gaps in knowledge left by clinical trials.

Research frontiers

This study evaluate, by systematic review and metanalysis, the effectiveness of s biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) for treatment of rheumatoid arthritis for naïve and therapeutic failure patients.

Innovations and breakthroughs

The innovations of this study is that do not exist others studies evaluating the direct comparison between bDMARD adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab and abatacept in the real-world. Furthermore, the study assess naïve and therapeutic failure patients groups.

Applications

That study is able to fill in gaps in knowledge left by clinical trials with bDMARD adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, rituximab, tocilizumab and abatacept. Furthermore, do not exist others studies evaluating the direct comparison. Then provide relevant information for deciding the choice of treatments.

Terminology

The Disease Activity Score (DAS) is a clinical index of rheumatoid arthritis (RA) disease activity that combines information from swollen joints, tender joints, the acute phase response and general health. The EULAR response criteria is a classified response criteria which classifies the patients individual as non, moderate or good responders dependent on the change and the level of the DAS and DAS28. The ACR score represents a percentage. An ACR20 score means that a person's RA has improved by 20%, an ACR50 score means it has improved by 50%, and an ACR70 score means it has improved by 70%. The CDAI is a clinical index of RA disease activity that combines information from swollen joints, tender joints and general health. The HAQ is one of the first self-report functional status (disability) measures.

Peer review

The authors present an extensive revision about the effectiveness of the biological treatment for rheumatoid arthritis. The paper is well written. It explores the best treatment options for patients with DMARDs failure and provides useful and practical information for clinicians involved in the care of patients with this disease.

REFERENCES

- 1 Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911 [PMID: 11567728]
- 2 World Health Organization (WHO). Chronic rheumatic conditions. Available from: URL: <http://www.who.int/chp/topics/>

- rheumatic/en/
- 3 **da Mota LM**, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, de Freitas MV, da Silva NA, Louzada-Júnior P, Giorgi RD, Lima RA, da Rocha Castelar Pinheiro G. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; **52**: 152-174 [PMID: 22460407]
 - 4 **Smolen JS**, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 964-975 [PMID: 20444750 DOI: 10.1136/ard.2009.126532]
 - 5 **Singh JA**, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; **64**: 625-639 [PMID: 22473917 DOI: 10.1002/acr.21641]
 - 6 **Salliot C**, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, Keystone E. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 266-271 [PMID: 21097801 DOI: 10.1136/ard.2010.132134]
 - 7 **Malottki K**, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; **15**: 1-278 [PMID: 21439251 DOI: 10.3310/hta15140]
 - 8 **Black N**. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996; **312**: 1215-1218 [PMID: 8634569]
 - 9 **Higgins JPT**, Altman DG, Sterne JAC. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated 2011 March]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: URL: <http://www.cochrane-handbook.org>
 - 10 **Liberati A**, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow G, Gøtzsche PC, Ioannidis PA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; **339**: b2700 [DOI: 10.1136/bmj.b2700]
 - 11 **Hartling L**, Hamm M, Milne A, Vandermeer B, Santaguida PL, Ansari M, Tsertsvadze A, Hempel S, Shekelle P, Dryden DM. Validity and interrater reliability testing of quality assessment instruments [Internet]. Appendix E, decision rules for application of the Newcastle-Ottawa Scale., Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92291/>
 - 12 **Geborek P**, Cmrkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 793-798 [PMID: 12176803]
 - 13 **van Vollenhoven RF**, Ernestam S, Harju A, Bratt J, Klareskog L. Etanercept versus etanercept plus methotrexate: a registry-based study suggesting that the combination is clinically more efficacious. *Arthritis Res Ther* 2003; **5**: R347-R351 [PMID: 14680509]
 - 14 **Cohen G**, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltini S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; **23**: 795-800 [PMID: 16396697]
 - 15 **Finckh A**, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 746-752 [PMID: 16339288]
 - 16 **Heiberg MS**, Rodevand E, Mikkelsen K, Kaufmann C, Didriksen A, Mowinckel P, Kvien TK. Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 1379-1383 [PMID: 16679432]
 - 17 **Hyrich KL**, Symmons DP, Watson KD, Silman AJ. 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 Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 1786-1794 [PMID: 16736520]
 - 18 **Hyrich KL**, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNF-alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2006; **45**: 1558-1565 [PMID: 16705046]
 - 19 **Kristensen LE**, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 600-606 [PMID: 16447237]
 - 20 **Bernal Rivera L**, Guerrero Aznar MD, Monzón Moreno A, Beltrán García M, Hernández Cruz B, Colmenero MA. Effectiveness and safety of adalimumab and etanercept for rheumatoid arthritis in a third-level hospital. *Farm Hosp* 2006; **30**: 223-229 [PMID: 17022715]
 - 21 **Fernández-Nebro A**, Irigoyen MV, Ureña I, Belmonte-López MA, Coret V, Jiménez-Núñez FG, Díaz-Cordovés G, López-Lasanta MA, Ponce A, Rodríguez-Pérez M, Calero E, González-Santos P. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; **34**: 2334-2342 [PMID: 17985409]
 - 22 **Kievit W**, Adang EM, Franssen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1229-1234 [PMID: 18174220 DOI: 10.1136/ard.2007.083675]
 - 23 **Radstake TR**, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Enevold C, van Riel PL, Bendtzen K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; **68**: 1739-1745 [PMID: 19019895 DOI: 10.1136/ard.2008.092833]
 - 24 **Bazzani C**, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Gorla R. Anti-TNFalpha therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. *Autoimmun Rev* 2009; **8**: 260-265 [PMID: 19027090 DOI: 10.1016/j.autrev.2008.11.001]
 - 25 **Laas K**, Peltomaa R, Puolakka K, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Early improvement of health-related quality of life during treatment with etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice. *Clin Exp Rheumatol* 2009; **27**: 315-320 [PMID: 19473574]
 - 26 **Arenera Mendoza M**, Manero Ruiz FJ, Carrera Lasfuentes P, Navarro Aznárez H, Pecondón Español A, Rabanaque Hernández MJ. [Tumour necrosis factor alpha antagonists in established rheumatoid arthritis: effectiveness comparative study]. *Med Clin (Barc)* 2010; **134**: 665-670 [PMID: 20363004 DOI: 10.1016/j.medcli.2009.09.050]

- 27 **Canhão H**, Rodrigues AM, Mourão AF, Martins F, Santos MJ, Canas-Silva J, Polido-Pereira J, Pereira Silva JA, Costa JA, Araújo D, Silva C, Santos H, Duarte C, da Silva JA, Pimentel-Santos FM, Branco JC, Karlson EW, Fonseca JE, Solomon DH. Comparative effectiveness and predictors of response to tumour necrosis factor inhibitor therapies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 2012; **51**: 2020-2026 [PMID: 22843791 DOI: 10.1093/rheumatology/kes184]
- 28 **Hetland ML**, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, Kollerup G, Linde L, Lindegaard HM, Poulsen UE, Schlemmer A, Jensen DV, Jensen S, Hostenkamp G, Østergaard M. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2010; **62**: 22-32 [PMID: 20039405 DOI: 10.1002/art.27227]
- 29 **Blom M**, Kievit W, Donders AR, den Broeder AA, Straten VH, Kuper I, Visser H, Jansen TL, Brus HL, Branten AJ, van de Laar MA, van Riel PL. Effectiveness of a third tumor necrosis factor- α -blocking agent compared with rituximab after failure of 2 TNF-blocking agents in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2011; **38**: 2355-2361 [PMID: 21885487 DOI: 10.3899/jrheum.101324]
- 30 **Chatzidionysiou K**, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, van Riel PL, Nordström DC, Gomez-Reino J, Pavelka K, Tomšic M, Kvien TK, van Vollenhoven RF, Gabay C. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 374-377 [PMID: 21972242 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200003]
- 31 **Harrold LR**, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Solomon DH, Hochberg MC, Greenberg JD. The comparative effectiveness of abatacept versus anti-tumour necrosis factor switching for rheumatoid arthritis patients previously treated with an anti-tumour necrosis factor. *Ann Rheum Dis* 2015; **74**: 430-436 [PMID: 24297378 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203936]
- 32 **Iannone F**, Gremese E, Atzeni F, Biasi D, Botsios C, Cipriani P, Ferri C, Foschi V, Galeazzi M, Gerli R, Giardina A, Marchesoni A, Salaffi F, Ziglioli T, Lapadula G. Longterm retention of tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in a large italian cohort of patients with rheumatoid arthritis from the GISEA registry: an appraisal of predictors. *J Rheumatol* 2012; **39**: 1179-1184 [PMID: 22467933 DOI: 10.3899/jrheum.111125]
- 33 **Leffers HC**, Østergaard M, Glinthorp B, Krogh NS, Foged H, Tarp U, Lorenzen T, Hansen A, Hansen MS, Jacobsen MS, Dreyer L, Hetland ML. Efficacy of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis treated in clinical practice: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 1216-1222 [PMID: 21551512 DOI: 10.1136/ard.2010.140129]
- 34 **Wakabayashi H**, Hasegawa M, Nishioka Y, Sudo A, Nishioka K. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to tocilizumab versus etanercept after previous infliximab failure? A retrospective study. *Mod Rheumatol* 2012; **22**: 116-121 [PMID: 21710357 DOI: 10.1007/s10165-011-0485-9]
- 35 **Gomez-Reino JJ**, Maneiro JR, Ruiz J, Roselló R, Sanmarti R, Romero AB. Comparative effectiveness of switching to alternative tumour necrosis factor (TNF) antagonists versus switching to rituximab in patients with rheumatoid arthritis who failed previous TNF antagonists: the MIRAR Study. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1861-1864 [PMID: 22736086 DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201324]
- 36 **Finckh A**, Möller B, Dudler J, Walker UA, Kyburz D, Gabay C. Evolution of radiographic joint damage in rituximab-treated versus TNF-treated rheumatoid arthritis cases with inadequate response to TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1680-1685 [PMID: 22419773]
- 37 **Greenberg JD**, Reed G, Decktor D, Harrold L, Furst D, Gibofsky A, Dehoratius R, Kishimoto M, Kremer JM. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 1134-1142 [PMID: 22294625 DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-150573]
- 38 **Kekow J**, Mueller-Ladner U, Schulze-Koops H. Rituximab is more effective than second anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis patients and previous TNF α blocker failure. *Biologics* 2012; **6**: 191-199 [PMID: 22848150 DOI: 10.2147/BTT.S32244]
- 39 **Schabert VF**, Bruce B, Ferrufino CF, Globe DR, Harrison DJ, Lingala B, Fries JF. Disability outcomes and dose escalation with etanercept, adalimumab, and infliximab in rheumatoid arthritis patients: a US-based retrospective comparative effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2012; **28**: 569-580 [PMID: 22236091 DOI: 10.1185/03007995.2012.656844]
- 40 **Chatzidionysiou K**, van Vollenhoven RF. Rituximab versus anti-TNF in patients who previously failed one TNF inhibitor in an observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013; **42**: 190-195 [PMID: 23286833 DOI: 10.3109/03009742.2012.729607]
- 41 **Emery P**, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, Sarzi-Puttini P, Choquette D, Martínez Taboada VM, Barile-Fabris L, Moots RJ, Ostor A, Andrianakos A, Gemmen E, Mpfou C, Chung C, Gylvin LH, Finckh A. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2014 Jan 29; Epub ahead of print [PMID: 24442884 DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203993]
- 42 **Flouri I**, Markatseli TE, Voulgari PV, Boki KA, Papadopoulos I, Settas L, Zisopoulos D, Skopouli FN, Iliopoulos A, Bertias GK, Geborek P, Drosos AA, Boumpas DT, Sidiropoulos P. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum* 2014; **43**: 447-457 [PMID: 24012040 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011]
- 43 **Keystone E**, Weber D, Xiong J, et al. Rituximab versus abatacept in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to prior biologic therapy: a retrospective, single-center study (EULAR Abstracts 2013; FRI0226). Available from: URL: http://www.newevidence.com/rheumatology/entries/Rituximab_versus_abatacept_in_RA_patients_with/
- 44 **Martinez-Pérez R**, Rodríguez-Montero S, Muñoz A, León M, Gallo F, Velloso ML, Marenco JL. Impact of two biological treatments in the functional capacity of a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: A1-A94 [DOI: 10.1136/ard.2010.149021.18]
- 45 **Gottenberg J**, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel AG, Combe BG, Dougados M. Comparative Effectiveness Of Rituximab And Abatacept In 1192 Patients With Rheumatoid Arthritis Included In The French Society Of Rheumatology AIR And ORA Registries. *Arthritis Rheum* 2011; **63** Suppl 10: 438. Available from: URL: <http://www.blackwellpublishing.com/acrometing/abstract.asp?MeetingID=781&id=95188>
- 46 **Buch M**, Vital EM, Dass S, Das S, Brayer D, Emery P. Switching to rituximab and an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis that have failed previous TNF inhibitor(s) are both effective treatment options with good maintenance rates. *Ann Rheum Dis* 2010; **69** Suppl 3: 379
- 47 **Greenwood MC**, Donnelly SP, Rooney MM, Hakim AJ, Tahir H. A comparative effectiveness study of adalimumab, etanercept and infliximab in biologically naive and switched rheumatoid arthritis patients: results from the US CORRONA registry. *Rheumatology* (Oxford) 2009; **48** Suppl 1: i58 - i71
- 48 **Gartlehner G**, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006; **33**: 2398-2408 [PMID: 17225293]
- 49 **Hochberg MC**, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when

- added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; **62** Suppl 2: ii13-ii16 [PMID: 14532140]
- 50 **Donahue KE**, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL, Hansen RA, Morgan LC, Lohr KN. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 124-134 [PMID: 18025440]
- 51 **Lee YH**, Woo JH, Rho YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Meta-analysis of the combination of TNF inhibitors plus MTX compared to MTX monotherapy, and the adjusted indirect comparison of TNF inhibitors in patients suffering from active rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008; **28**: 553-559 [PMID: 17943257]
- 52 **Ariza-Ariza R**, Navarro-Sarabia F, Hernández-Cruz B, Rodríguez-Arbolea L, Navarro-Compán V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**: 529-532 [PMID: 17012439]
- 53 **Ollendorf DA**, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther* 2009; **31**: 825-835 [PMID: 19446156 DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.04.002]
- 54 **Harley CR**, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. *Am J Manag Care* 2003; **9**: S136-S143 [PMID: 14577718]
- 55 **Pascual-Salcedo D**, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, Ruiz Del Agua A, Martínez A, Aarden L, Martín-Mola E, Balsa A. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; **50**: 1445-1452 [PMID: 21427177 DOI: 10.1093/rheumatology/ker124]
- 56 **Machado MA**, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio Fde A, Sampaio-Barros PD. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* 2013; **53**: 419-430 [PMID: 24316899]
- 57 **Maini SR**. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; **30**: 329-347, vii [PMID: 15172044]
- 58 **van der Heijde D**, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C, Pedersen R, Freundlich B, Fatenejad S. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2006; **65**: 328-334 [PMID: 16079172]
- 59 **Klareskog L**, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Martín Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 675-681 [PMID: 15001324]
- 60 **Moots RJ**, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **51**: 2252-2261 [PMID: 22942404 DOI: 10.1093/rheumatology/kes217]
- 61 **Finckh A**, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Möller B, Dehler S, Revaz S, Dudler J, Gabay C. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; **56**: 1417-1423 [PMID: 17469098]
- 62 **Hetland ML**, Lindegaard HM, Hansen A, Pødenphant J, Unkerskov J, Ringsdal VS, Østergaard M, Tarp U. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. *Ann Rheum Dis* 2008; **67**: 1023-1026 [PMID: 18272669 DOI: 10.1136/ard.2007.087262]
- 63 **Zink A**, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, Wassenberg S, Kapelle A, Listing J. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006; **54**: 3399-3407 [PMID: 17075823]
- 64 **Hjardem E**, Hetland ML, Østergaard M, Krogh NS, Kvien TK. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of post-marketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2005; **64**: 1220-1223 [PMID: 15640272]
- 65 **Kievit W**, Fransen J, Oerlemans AJ, Kuper HH, van der Laar MA, de Rooij DJ, De Gendt CM, Runday KH, Jansen TL, van Oijen PC, Brus HL, Adang EM, van Riel PL. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**: 1473-1478 [PMID: 17426065]

P- Reviewer: Cavallasca JA, La Montagna G, Sakkas L, Turiel M
S- Editor: Ji FF L- Editor: A E- Editor: Wu HL

APÊNDICE 2

Formulário de pesquisa



Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

--	--	--	--	--	--

Nome do Paciente*									
Endereço									
Número/Complemento									
Bairro									
Cidade									
CEP									
Estado									
Telefone 1									
Telefone 2									
CPF									
Nome Mãe									
1-Sexo*	<input type="radio"/> 1-feminino <input type="radio"/> 2-masculino <input type="radio"/> 9-IGN								
2-Data Nascimento	<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
3-Raça	<input type="radio"/> 1-Branca <input type="radio"/> 2-Preta <input type="radio"/> 3-Parda <input type="radio"/> 4-Amarela <input type="radio"/> 5-Indígena <input type="radio"/> 6-Outros <input type="radio"/> 9-IGN								
4-GRS	<input type="radio"/> 1-Belo Horizonte <input type="radio"/> 2-Juiz de Fora <input type="radio"/> 3-Uberaba <input type="radio"/> 4-Uberlândia <input type="radio"/> 5-Varginha								
5-Doença Reumática	<input type="radio"/> 1-Artrite reumatóide <input type="radio"/> 2-Artrite psoriática <input type="radio"/> 3-Espondilite Anquilosante								
6-Estado civil	<input type="radio"/> 1-solteiro <input type="radio"/> 2-casado <input type="radio"/> 3-amigado, amasiado <input type="radio"/> 4-separado <input type="radio"/> 5-divorciado <input type="radio"/> 6-viúvo <input type="radio"/> 7-outros <input type="radio"/> 9-IGN								
7-Escolaridade	<input type="radio"/> 101- analfabeto <input type="radio"/> 102-primário incompleto <input type="radio"/> 103-primário completo <input type="radio"/> 104-ginásial incompleto <input type="radio"/> 105-ginásial completo <input type="radio"/> 106-colegial incompleto <input type="radio"/> 107-colegial completo <input type="radio"/> 108-superior incompleto <input type="radio"/> 109-superior completo <input type="radio"/> 9-IGN								
8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?	<input type="radio"/> 1-Sim <input type="radio"/> 2-Não Se a resposta for "sim" registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10. Se a resposta for "não" especifique o motivo da não participação.								
9-Por que o entrevistado não quis participar?	<input type="radio"/> 8-NA Especificar:								

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

VISITA

1

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

14-DMARD prévio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
15-Se sim, quais? Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
16-Biológico prévio?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
17-Se sim, especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
17A 1	
17B 2	<input type="radio"/> 8-NA
17C 3	<input type="radio"/> 8-NA
18-Falha ao biológico 1?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
19-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
20-Falha ao biológico 2?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
21-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
22-Falha ao biológico 3?	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN
23-Se sim, motivo da troca:	<input type="radio"/> 1-falha primária <input type="radio"/> 2-falha secundária <input type="radio"/> 3-eventos adversos <input type="radio"/> 8-NA <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

24 Comorbidades

24A-AIDS	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24B-Demência	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24C-Depressão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24D-Diabetes com complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24E-Diabetes sem complicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24H-Doença crônica do fígado e cirrose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24I-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24J-Doença pulmonar crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24K-Doença vascular periférica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24L-Hemiplegia ou paraplegia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24M-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24N-Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24O-Infecção crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24P-Insuficiência cardíaca congestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24Q-Insuficiência coronariana	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24R-Insuficiência renal crônica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24S-Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24T-Obesidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24U-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24V-Úlcera	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24W-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
24X-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

25-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

25A-Direita					25B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
25A1-Ombro	0	1	0	1	25B1-Ombro	0	1	0	1
25A2-Cotovelo	0	1	0	1	25B2-Cotovelo	0	1	0	1
25A3-Punho	0	1	0	1	25B3-Punho	0	1	0	1
25A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A14-Joelho	0	1	0	1	25B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

25E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

26A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

26B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

26C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

26D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

26E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

26F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Sem Atividade máxima
 atividade

27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →

Você é capaz de

	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
27A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
27B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
27C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
27D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
27E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
27F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
27G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
27H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
27I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
27J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
27K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
27L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
27M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
27N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
27O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
27P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
27Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
27R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
27S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
27T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

27U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 27U1-Assento do vaso mais alto
 27U2-Banco no chuveiro
 27U3-Abridor de potes
 27U4-Barras de apoio no chuveiro
 27U5-Objetos com cabo longo para alcance
 27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 27U7 Outros (especificar)

27V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 27V1-Higiene
 27V2-Pegar e abrir objetos
 27V3-Alcançar objetos
 27V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

28-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

28A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

28B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

28C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

28D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

28E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

28F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

VISITA

2

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34-Eventos adversos

34A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
34H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34N-Dispnéia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

34AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
34BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

35-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

35A-Direita					35B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
35A1-Ombro	0	1	0	1	35B1-Ombro	0	1	0	1
35A2-Cotovelo	0	1	0	1	35B2-Cotovelo	0	1	0	1
35A3-Punho	0	1	0	1	35B3-Punho	0	1	0	1
35A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A14-Joelho	0	1	0	1	35B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem atividade		Atividade máxima	<input type="text"/>

35E-Escala de dor

0	_____	10	Aval (0-10)
Sem dor		Pior dor possível	<input type="text"/>

36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

36A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

36B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

36C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

36D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

36E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Nenhum Intenso

36F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

36G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
 Sem Atividade máxima
 atividade

37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de	Nível de dificuldade →			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
37A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
37B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
37C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
37D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
37E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
37F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
37G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
37H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
37I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
37J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
37K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
37L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
37M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
37N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
37O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
37P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
37Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
37R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
37S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
37T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

37U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 37U1-Assento do vaso mais alto
 37U2-Banco no chuveiro
 37U3-Abridor de potes
 37U4-Barras de apoio no chuveiro
 37U5-Objetos com cabo longo para alcance
 37U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 37U7 Outros (especificar)

37V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 37V1-Higiene
 37V2-Pegar e abrir objetos
 37V3-Alcançar objetos
 37V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

38-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

38A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

38B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

38C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

38D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

38E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

38F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

VISITA

3

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44- Eventos adversos

44A-Acidente vascular cerebral	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44B-Alopecia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44C-Artralgia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44D-Artrite séptica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44E-Astenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44F-Bronquite/Asma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44G-Câncer/Tumor/Neoplasia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44GA- Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA
44H-Cefaléia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44I-Celulite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44J-Colecistite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44K-Colelitíase	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44L-Diarréia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44M-Dispepsia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44N-Dispnéia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44O-Doença desmielinizante	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44P-Doença diverticular intestinal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Q-Dor abdominal superior	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44R-Dor lombar	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44S-Enxaqueca	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44T-Epistaxe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44U-Febre	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44V-Fratura óssea por fragilidade	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44W-Gripe	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44X-Hemorragia digestiva	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Y-Hemorragia no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44Z-Hepatite B	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AA-Hepatite C	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AB- <i>Herpes zoster</i>	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AC-Hipercolesterolemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AD-Hipertensão arterial sistêmica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AE-Hipotensão	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

44AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AH-Infecção fúngica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AI-Infecção urinária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AK-Leucopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AL-Linfopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AM-Linfoma	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AN-Lúpus eritematoso sistêmico	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AO-Morte	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AP-Náusea	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AQ-Osteoporose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AR-Pancreatite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AS-Peritonite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AT-Pielonefrite	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AU-Plaquetopenia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AW-Prurido	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AX-Rash cutâneo	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AY-Reação no local de aplicação	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44AZ-Rinite alérgica	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BA-Septicemia	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BB-Tuberculose	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BD-Urticária	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BE-Outros	<input type="radio"/> 1-sim <input type="radio"/> 2-não <input type="radio"/> 9-IGN
44BF-Especificar:	<input type="radio"/> 8-NA

Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

45-CDAI - Artrite reumatóide e artrite psoriática

Avaliação Médica

45A-Direita				45B-Esquerda					
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
45A1-Ombro	0	1	0	1	45B1-Ombro	0	1	0	1
45A2-Cotovelo	0	1	0	1	45B2-Cotovelo	0	1	0	1
45A3- Punho	0	1	0	1	45B3- Punho	0	1	0	1
45A4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B8- 5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B9- 1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B10- 2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B11- 3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B12- 4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B13- 5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A14-Joelho	0	1	0	1	45B14- Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

45C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem atividade Atividade máxima

45E-Escala de dor

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem dor Pior dor possível

46-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

46A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Nenhum Intenso

46F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 _____ 30 min _____ 1h _____ 1h30 _____ 2h **Aval (0-10)**

46G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ 10 **Aval (0-10)**
Sem Atividade máxima
atividade

47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Você é capaz de	Nível de dificuldade →			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
47A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
47B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
47C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braço?	0	1	2	3
47D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
47E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
47F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?	0	1	2	3
47G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
47H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
47I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
47J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
47K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
47L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
47M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
47N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
47O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
47P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
47Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
47R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
47S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
47T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

47U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 47U1-Assento do vaso mais alto 47U2-Banco no chuveiro 47U3-Abridor de potes
 47U4-Barras de apoio no chuveiro 47U5-Objetos com cabo longo para alcance 47U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
 47U7 Outros (especificar)

47V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 47V1-Higiene 47V2-Pegar e abrir objetos
 47V3-Alcançar objetos 47V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

48-EQ-5D

Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

48A-Mobilidade

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

48B-Cuidados Pessoais

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

48C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

48D- Dor/Mal Estar

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

48E-Ansiedade/Depressão

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

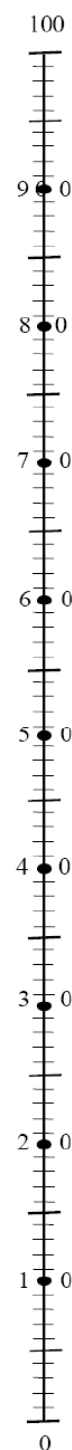
48F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado de saúde hoje

O melhor estado de saúde imaginável



O pior estado de saúde imaginável

ANEXO





Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Projeto aprovado pelo Comitê de Ética - ETIC 0069.0.203.000-11)

AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFILIXIMABE E RITUXIMABE UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE, ARTRITE PSORIÁTICA E ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM MINAS GERAIS

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso dos agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe em pacientes com artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante.

Sua participação é muito importante e totalmente voluntária. Caso você concorde em participar, o convidaremos a participar de consultas de acompanhamento, nas quais serão coletados dados referentes à evolução de seu quadro de saúde: medidas de atividade das condições reumatológicas e para avaliação da qualidade de vida, comorbidades (outras doenças existentes), reações adversas e utilização de medicamentos. Em nenhum momento haverá associação dos dados que estão no seu prontuário com o seu nome ou qualquer informação que identifique você.

A qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas a respeito da pesquisa. Se decidir por não participar, isso não vai interferir no seu atendimento pela Gerência Regional de Saúde. Se o senhor(a) aceitar participar, a qualquer momento você poderá desistir de continuar a fazer parte desta pesquisa, sem que isso traga qualquer problema ao seu acompanhamento.

CONSENTIMENTO

Eu li e entendi esse termo, tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o(a) pesquisador(a) e concordo em participar da pesquisa.

Assinatura do paciente

Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

Dúvidas: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio: (31) 3409-6855/email: gpfe.farmacia@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31) 3409-4592

ANEXO 1

Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa: Estudos de Coorte

Seleção	
1	<u>Representatividade da amostra na coorte exposta</u> a) A amostra é verdadeiramente representativa da média na comunidade (o grupo deve escolher o grau de representatividade desejado). ★ b) A amostra é relativamente representativa da média na comunidade. ★ c) A amostra foi selecionada de um grupo de usuários (ex. enfermeiras, voluntários). d) Não houve descrição da origem da amostra da coorte exposta.
2	<u>Seleção da coorte não exposta</u> a) A coorte não exposta foi selecionada da mesma comunidade da coorte exposta. ★ b) A seleção da coorte não exposta foi feita de diferentes origens. c) Não houve descrição da origem da amostra da coorte não exposta.
3	<u>Determinação da exposição por:</u> a) Registros confiáveis (ex. prontuários). ★ b) Entrevista estruturada. ★ c) Relatório de auto-avaliação. d) Não houve descrição sobre a determinação da exposição.
4	<u>Demonstração de que os resultados de interesse não estavam previamente determinados no início do estudo</u> a) Sim. ★ b) Não.
Comparabilidade	
1	<u>Comparabilidade das coortes com base no desenho ou análise</u> a) O estudo foi controlado por: (o grupo deve selecionar o fator mais importante). ★ b) O estudo foi controlado por um fator adicional: (o grupo deve selecionar fator de importância secundária). ★
Resultados	
1	<u>Avaliação dos resultados</u> a) Avaliação independente (duplo-cego, triplo-cego). ★ b) Pareamento de registros (dados clínicos secundários). ★ c) Relatório de auto avaliação. d) Não há descrição sobre a avaliação dos resultados.
2	<u>Tempo de acompanhamento suficiente para ocorrer o resultado</u> a) Sim (selecionar um período adequado para ocorrência do resultado de interesse). ★ b) Não.
3	<u>Adequação do tempo de acompanhamento da coorte</u> a) Acompanhamento completo – todos os indivíduos foram considerados na análise. ★ b) A perda de indivíduos durante o acompanhamento não parece introduzir vieses (bias) – pequena perda - (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada >__%). ★ c) Percentual de acompanhamento < __% (selecionar uma taxa de acompanhamento adequada) e sem descrição dos perdidos. d) Percentual de perda não declarado pelo estudo.

Fonte: Well et al., 2005

Instruções:

As estrelas representadas no modelo indicam as respostas consideradas como corretas. Um estudo pode alcançar no máximo uma estrela para cada questão das sessões Seleção e Resultados e duas estrelas para a sessão Comparabilidade. Portanto, o máximo de estrelas que poderá ser alcançado por cada estudo será 9.

ANEXO 2

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP****Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11****Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG****DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, as alterações, abaixo relacionadas, no projeto de pesquisa intitulado "Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais":

- O acréscimo dos anos 2011, 2012 e 2013 referentes às bases APAC/SAI, SIH/SUS e SIM/SUS de Minas Gerais para possibilitar análises com dados mais atuais sobre os pacientes;
- A inclusão do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) no mesmo período, 2008 a 2013 de Minas Gerais;
- A inclusão dos dados da base APAC/SIA de Minas Gerais referentes aos pacientes com psoríase.

A extensão é válida por um ano (de 03 de agosto de 2013 a 02 de agosto de 2014).

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

Prof.ª Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG