



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Infliximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise[☆]



Juliana de Oliveira Costa^{a,*}, Lívia Lovato Pires de Lemos^b,
Marina Amaral de Ávila Machado^a, Alessandra Maciel Almeida^c,
Adriana Maria Kakehasi^d, Vânia de Eloísa Araújo^e, Mariângela Leal Cherchiglia^f,
Eli Iola Gurgel Andrade^f e Francisco de Assis Acurcio^c

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Programa de Pós Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Departamento do Sistema Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Medicina Baseada em Evidências/PGMIT, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^f Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 23 de outubro de 2013

Aceito em 6 de outubro de 2014

On-line em 29 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Infliximabe

Revisão sistemática

Metanálise

Artrite reumatoide

Eficácia

R E S U M O

Foi feita uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança do esquema infliximabe + metotrexato (IFX + MTX) versus MTX isoladamente ou em combinação com outros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD). Pesquisou-se nas principais bases de dados eletrônicas e na literatura cinzenta e fez-se uma busca manual. Dois revisores independentes fizeram a seleção, extração de dados e análise da qualidade dos estudos. A metanálise foi feita com o software Review Manager® 5.1. Incluíram-se nove estudos. O escore médio na escala de Jadad modificada foi de 4,4, mas somente um estudo mostrou baixo risco de viés. O esquema IFX + MTX apresentou melhores respostas nos desfechos clínicos de ACR e do DAS28 por até 54 semanas e na progressão radiográfica por até 104 semanas. As perdas de seguimento decorrentes da falta de eficácia foram menores no grupo IFX + MTX. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos eventos adversos. A combinação IFX + MTX é mais eficaz do que o tratamento com MTX isolado ou em combinação com MMCD. Esse esquema apresentou boa tolerabilidade em pacientes previamente tratados com MMCD, não tratados com MTX ou com respostas insuficientes ao MTX. A eficácia do regime IFX + MTX é observada principalmente durante os períodos iniciais do tratamento. Altas doses de IFX foram tão eficazes quanto a dose padrão, mas com a

[☆] Instituição: Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: juliana.olic@gmail.com, ju.ocosta@hotmail.com (J.O. Costa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.009>

0482-5004/© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

possibilidade maior risco de infecções graves. Recomenda-se, portanto, que os médicos utilizem a dose padrão de IFX de 3 mg/kg a cada oito semanas.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Infliximab

Systematic review

Meta-analysis

Rheumatoid arthritis

Efficacy

We performed a systematic review to evaluate the efficacy and safety of infliximab + methotrexate (IFX + MTX) regimens versus MTX alone or in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). We searched through major databases, the grey literature and did a manual search. Two independent reviewers conducted the selection, data extraction and analysis of the quality of the studies. Meta-analysis was conducted using Review Manager® 5.1 software. Nine trials were included. The mean modified Jadad score was 4.4, but only one study showed low risk of bias. IFX + MTX regimen presented better responses in clinical outcomes of ACR and DAS28 by up to 54 weeks, and of radiographic progression by up to 104 weeks. Withdrawals due to lack of efficacy was lower in the IFX + MTX group. No significant difference in adverse events was observed. The IFX + MTX combination is more effective than treatment with MTX alone or DMARDs combination. This regimen presented good tolerability in patients previously treated with DMARDs, not treated with MTX or with insufficient responses to MTX. The efficacy of IFX + MTX is noted primarily during initial periods of treatment. High doses of IFX were as effective as the standard dose, but with possible higher risk of serious infections. Therefore, we advise clinicians to use the standard dose of IFX 3 mg/kg every 8 weeks.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por poliartrite simétrica periférica com potencial para deformidade articular que pode causar deficiência funcional, mortalidade prematura e redução da qualidade de vida. Estima-se que 0,3 a 1% da população mundial seja acometida pela AR, que é mais frequentemente observada em países em desenvolvimento e em mulheres.¹

O tratamento de pacientes com AR combina intervenções educativas, preventivas e não farmacológicas com o tratamento farmacológico e os procedimentos cirúrgicos. A terapia de primeira linha inclui o uso precoce de um medicamento modificador do curso da doença (MMCD) sintético, como o metotrexato (MTX), que é o fármaco de escolha.² No entanto, apenas 20 a 40% dos pacientes tratados com MTX em monoterapia apresentam uma resposta clínica satisfatória.³ Combinações de medicamento são uma estratégia válida em pacientes que não apresentam resposta, o que pode incluir a adição de outro MMCD sintético ou MMCD biológicos, como bloqueadores do fator de necrose tumoral α (anti-TNF α).⁴ O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico (murino) da classe anti-TNF α , que representa cerca de 40% das prescrições de MMCD biológicos.^{5,6}

Estratégias de tratamento de segunda linha apresentam taxas de sucesso semelhantes e a escolha entre elas baseia-se principalmente na presença ou ausência de um mau prognóstico e na atividade da doença.^{4,7} Estudos demonstraram

os benefícios de se adicionar sulfasalazina (SSZ), hidroxiquina (HCQ),⁸⁻¹¹ leflunomida¹² ou ciclosporina¹³ ao tratamento com MTX. A combinação de IFX + MTX foi avaliada em diversas revisões sistemáticas,¹⁴⁻¹⁹ mas seus grupos de controle incluíam apenas placebo ou tratamento com MTX. Questões como o efeito da duração da doença, da dose e do perfil do paciente, não foram suficientemente abordados na maior parte dessas revisões.

Com esta revisão sistemática e metanálise, objetiva-se avaliar a eficácia e a segurança do IFX + MTX em comparação com o MTX em monoterapia ou combinado com outros MMCD sintéticos, considerando os desfechos clínicos relevantes ao tratamento.

Métodos

Foi feita uma revisão sistemática com metanálise de acordo com o Manual Cochrane de Revisões Sistemáticas de Intervenções. Os resultados foram relatados conforme o PRISMA Statement as reporting guidance.²⁰ Esta revisão faz parte de outro projeto, intitulado "Avaliação da eficácia e segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe usados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais", que foi feito pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e pelo Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da UFMG.

Estratégia de pesquisa

Foi feita pesquisa eletrônica nas bases de dados Embase (até abril de 2012), Central (até junho de 2012), PubMed (até julho de 2012) e Lilacs (até outubro de 2012). Aplicaram-se diferentes combinações de palavras-chave, termos MeSH e filtros. A estratégia de busca completa em cada base de dados é fornecida eletronicamente no Apêndice 1. Foi feita uma busca manual nas referências de todos os estudos incluídos e todas as revisões sistemáticas publicadas anteriormente. Pesquisou-se também a literatura cinzenta, como os Anais do American College of Rheumatology (ACR, 2011 e 2012) e encontros da European League Against Rheumatism (Eular, 2010 a 2012) e as bases de dados de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP e a base de dados de Dissertação e Teses ProQuest. Ensaio clínico randomizados (ECR) em andamento foram pesquisados no International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos e em clinicaltrials.gov.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliaram pacientes com AR diagnosticados de acordo com os critérios do American College of Rheumatology (ACR) de 1987,²¹ independentemente da duração da doença. Consideraram-se elegíveis estudos comparativos que compararam o IFX + MTX versus MTX como monoterapia ou em combinação com outros MMCD sintéticos. O período mínimo de seguimento foi de dois meses.

Foram aplicados os seguintes critérios de exclusão: estudos que não foram feitos exclusivamente em pacientes com AR; alterações no tratamento ao longo do tempo; estudos de conversão de medicamento; estudos-piloto; editoriais/avaliações/cartas/comentários; e estudos publicados em idiomas que não o português, o espanhol ou o inglês.

Seleção dos estudos

Dois revisores avaliaram independentemente os títulos, resumos e textos completos de todos os estudos identificados para avaliar a sua elegibilidade. Um terceiro revisor resolveu as discordâncias.

Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A qualidade metodológica foi avaliada por meio da escala de Jadad modificada,²² que avalia a randomização, o mascaramento e a perda no seguimento com sete questões dicotômicas que valem um ponto cada. Estudos com randomização inadequada perdem um ponto. O escore final varia de 0 a 6: 0 a 2 indicam um estudo de baixa qualidade, 3 ou 4 indica qualidade adequada e 5 ou 6 indica alta qualidade. O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta da Cochrane Collaboration,²³ que considera seis dimensões: geração da sequência aleatória, sigilo da alocação, cegamento de participantes e profissionais, cegamento de avaliadores de

desfecho, dados de desfechos incompletos e relato de desfecho seletivo. Um estudo foi classificado como tendo baixo risco de viés quando todos os critérios foram relatados e eram adequados; considerou-se o risco de viés alto quando pelo menos um dos critérios era inadequado e risco de viés incerto quando um ou mais itens não eram relatados. A confiabilidade entre os avaliadores foi medida pela estatística Kappa, de acordo com Landis & Kock,²⁴ e calculada utilizando o software SPSS® 17.0. A confiabilidade entre os avaliadores foi substancial para a escala de Jadad modificada ($0,70 \pm DP 0,73$) e moderada para a avaliação do risco de viés ($0,55 \pm 0,78$).

Coleta de dados

Dois revisores independentes coletaram dados sobre o desenho do estudo, a qualidade metodológica, o risco de viés, o perfil do paciente e os desfechos de eficácia e segurança com um formulário eletrônico elaborado utilizando o Excel® 2007. As discordâncias foram resolvidas por consenso.

O desfecho primário o ACR20, que é definido como uma melhoria de 20% na dor e inchaço articular em combinação com uma melhoria de 20% em três de cinco critérios: avaliação global da dor pelo paciente; avaliação global da atividade da doença pelo médico; avaliação do aspecto físico pelo paciente; e níveis de proteína C reativa.²⁵ Os desfechos secundários incluíram ACR50 e ACR70, a remissão clínica (definida como um DAS28 [Disease Activity Score 28] < 2,6), os dados radiográficos, a perda no seguimento e os eventos adversos.

Análise estatística

O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado nas metanálises em decorrência da heterogeneidade clínica dos estudos incluídos. O risco relativo (RR) e seu respectivo intervalo de confiança (IC) de 95% foi a medida de associação usada para dados dicotômicos e a diferença das médias (\pm desvio padrão) foi utilizada para os desfechos contínuos. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste do χ^2 para a heterogeneidade e o índice I^2 foi considerado estatisticamente significativo quando o valor de p foi menor do que 0,10 e o valor de I^2 superior a 40%.²⁶ Identificou-se a fonte da heterogeneidade por meio de uma análise da sensibilidade, em que os estudos foram retirados um a um da metanálise para investigar as possíveis causas relacionadas com os pacientes e as características do estudo. Também foi feita análise de subgrupo para avaliar os efeitos do pré-tratamento, da duração do estudo, da dosagem e do esquema de administração de IFX. Na metanálise, incluíram-se resultados do acompanhamento mais longo disponível, exceto quando indicado de outra maneira. Usou-se o software Review Manager® versão 5.1 para os testes estatísticos (Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2011).

Resultados

Foram identificados 5.782 artigos, dos quais 249 foram considerados para leitura completa e 74 foram selecionados. Onze artigos, que representaram múltiplas publicações de nove estudos, avaliaram o IFX e preencheram os critérios

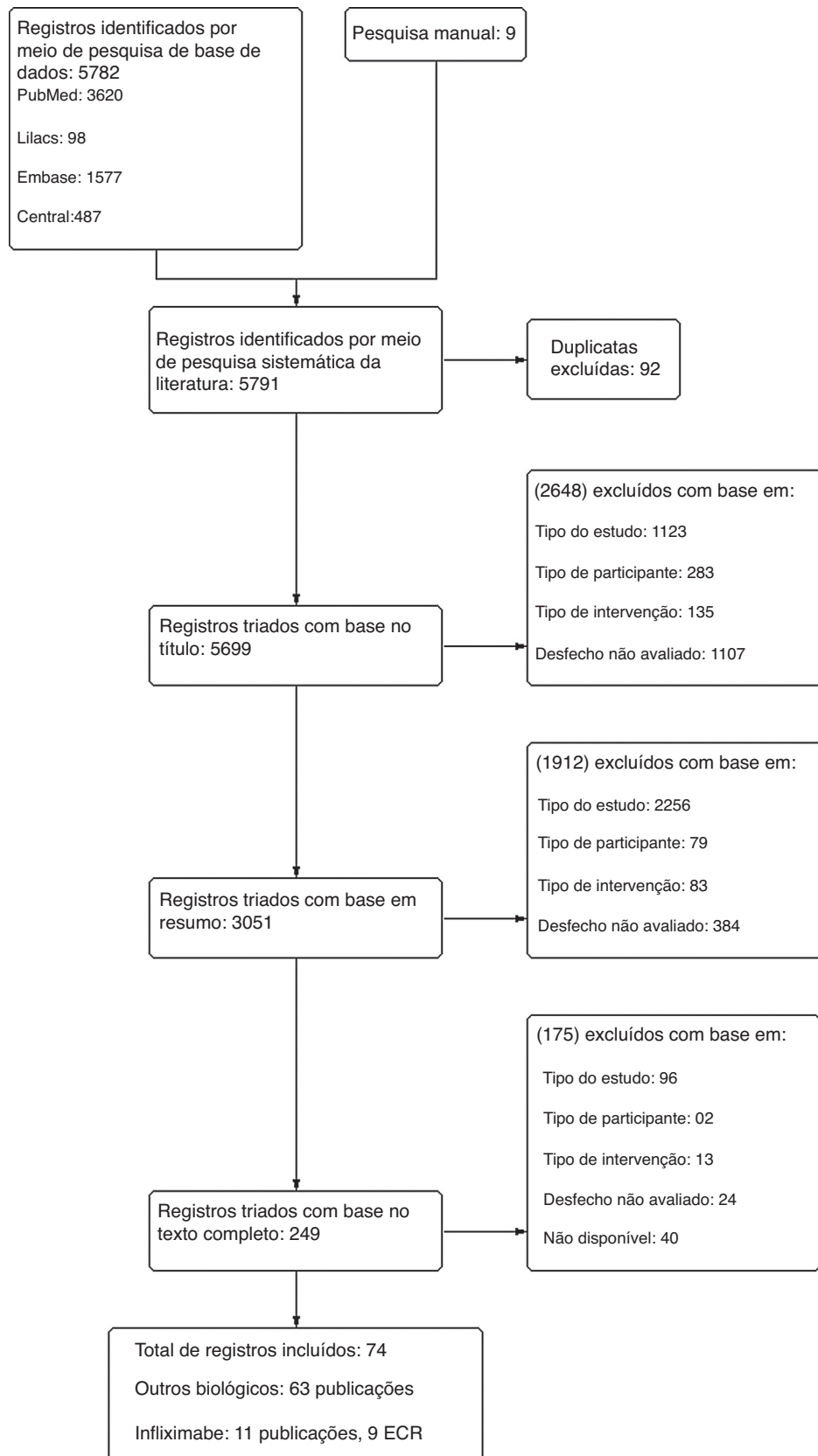


Figura 1 – Diagrama de estudos incluídos.

Tabela 1 – Características iniciais da população dos estudos incluídos

Estudo – seguimento	Amostra (n)	Idade (anos), média (DP)	Duração da doença (anos), média (DP)	Número de MMCD anteriores, média (DP)	Número de articulações inchadas, média (DP)	Número de articulações dolorosas, média (DP)	Corticosteroides orais (% pacientes)	Aine (% paciente)
Maini et. al³³ – 26 semanas								
Placebo + MTX	14	48,8 (12,3)	7,6 (4)	2 (1-3) ^b	17 (12-25) ^b	28 (22-47) ^b	50	NI
IFX IV 3 mg/kg a cada 4 semanas + MTX	15	58,9 (10)	12,1 (9)	2 (2-4) ^b	16 (13-22) ^b	21 (12-31) ^b	60	NI
IFX IV 3 mg/kg a cada 4 semanas	14	47 (15)	7,8 (4,3)	2,5 (2-3) ^b	17 (11-32) ^b	31 (23-39) ^b	50	NI
IFX IV 10 mg/kg a cada 4 semanas + MTX	14	50,4 (13,4)	11,1 (7,4)	2 (2-4)	20 (14-31) ^b	26 (23-37) ^b	28	NI
IFX IV 10 mg/kg a cada 4 semanas	15	56,3 (9,1)	9,7 (7,4)	2 (1-4)	19 (11-22) ^b	23 (16-35) ^b	60	NI
Attract^{35,36} – 30 semanas								
Placebo + MTX	88	51 (19,0-75,0) ^b	8,9 (0,8-35,0) ^b	2,5 (1,4)	19	24	64	72
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	86	56 (25,0-74,0) ^b	8,4 (0,7-45,0) ^b	2,8 (1,5)	19	32	63	79
IFX IV 3 mg/kg a cada 4 semanas + MTX	86	51 (19,0-78,0) ^b	7,2 (0,5-33,8) ^b	2,6 (1,5)	20	31	53	76
IFX IV 10 mg/kg a cada 4 semanas + MTX	87	55 (19,0-80,0) ^b	9,0 (0,5-49,9) ^b	2,5 (1,4)	20	30	57	77
IFX IV 10 mg/kg a cada 4 semanas + MTX	81	52 (23,0-74,0) ^b	8,7 (0,6-47,0) ^b	2,5 (1,3)	23	35	65	68
Aspire²⁷ – 52 semanas								
Placebo + MTX	282	50 (13)	0,9 (0,7)	NI	22 (11)	34 (15)	38	82
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	359	51 (12)	0,8 (0,7)	NI	21 (10)	32 (15)	37	85
IFX IV 6 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	363	50 (13)	0,9 (0,8)	NI	22 (11)	33 (15)	39	82
Start³⁴ – 22 semanas								
Placebo + MTX	363	52,0 (44-61) ^b	8,4 (4-15) ^b	NI	15 (10-21) ^b	22 (15-32) ^b	59,2 ^b	39,4 ^b
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	360	53,0 (45-61) ^b	7,8 (3-15) ^b	NI	15 (11-21) ^b	22 (15-31) ^b	59,2 ^b	43,3 ^b
IFX IV 10 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	361	52,0 (43-60) ^b	6,3 (3-14) ^b	NI	15 (10-21) ^b	22 (15-30) ^b	59,0 ^b	41,3 ^b
Abe et. al.³² – 14 semanas								
Placebo + MTX	47	55,1 (7,6)	7,5 (5,0)	NI	13,5 (7,6)	17,8 (8,7)	89,4	95,7
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	49	55,2 (10,9)	9,1 (7,4)	NI	15,1 (9,0)	19,0 (11,8)	85,7	89,8
IFX IV 10 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	51	56,8 (10,5)	7,1 (5,1)	NI	13,2 (6,2)	18,7 (12,3)	92,2	94,1
Zhang et. al.²⁹ – 18 semanas								
Placebo + MTX	86	48,9 (8,0)	96,0 (74,6) ^c	NI	NI	NI	NI	NI
IFX IV 3mg/kg + MTX	87	47,9 (10,1)	85,6 (74,0) ^c	NI	NI	NI	NI	NI
Durez et. al.³⁰ – 52 semanas								
Placebo + MTX	14	53,8 (15,2)	0,45 (0,29)	NI	10,3 (5,5)	11,6 (7,5)	NI	0
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	15	50,0 (9,9)	0,36 (0,31)	NI	12,5 (5,4)	15,9 (8,0)	NI	0
Attest²⁸ 52 semanas								
Placebo + MTX	110	49,4 (11,5)	8,4 (8,6)	NI	20,1 (7,0)	30,3 (11,7)	70,0	84,5
IFX IV 3 mg/kg + MTX ^a	165	49,1 (12,0)	7,3 (6,2)	NI	20,3 (8,0)	31,7 (14,5)	71,5	86,1
Swefot^{3,31} – 104 semanas								
SSZ 1000 mg 2x/dia + HCQ 400 mg/dia + MTX	130	52,9 (13,9)	6,3 (3,6) ^c	NI	NI	NI	8	NI
IFX IV 3 mg/kg a cada 8 semanas + MTX	128	51,1 (13,3)	6,2 (3,5) ^c	NI	NI	NI	6	NI

Aine, fármacos anti-inflamatórios não esteroides; IFX, infliximabe; HCQ, hidroxicloroquina; MTX, metotrexato; SSZ, sulfasalazina; DMARD, fármaco antirreumático modificador da doença; IV, intravenoso; DP, desvio padrão; NI, não informado.

^a Infliximabe nos dias um, 15, 43, 85 e a cada 56 dias.

^b Mediana.

^c Em meses.

de inclusão desta revisão (fig. 1). Encontrou-se um ensaio clínico de fase III concluído com resultados ainda não publicados (tabela 1, recurso eletrônico). Não foram encontradas teses nem dissertações. Os resumos encontrados nos anais de encontros tiveram seus respectivos artigos completos coletados por pesquisa manual. As características dos nove estudos incluídos são apresentadas na tabela 1. Os estudos foram publicados entre 1998 e 2012 e os períodos de seguimento variaram de 14 a 104 semanas. O perfil dos pacientes incluiu indivíduos previamente tratados com MMCD, não tratados com MTX ou aqueles tiveram respostas insuficientes ao MTX.

A maior parte dos estudos definiu a AR ativa pela presença de seis ou mais articulações inchadas e seis ou mais articulações dolorosas, em combinação com critérios adicionais de rigidez matinal, níveis de proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação. Os estudos *Aspire*²⁷ e *Attest*²⁸ definiram a AR ativa como 10 ou mais articulações inchadas e 12 ou mais articulações dolorosas. Zhang et al.²⁹ definiram a AR ativa como três ou mais articulações inchadas e oito ou mais articulações dolorosas, além de outros critérios. Doses estáveis de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e baixas doses de glucocorticoides orais (≤ 10 mg/dia de prednisona) foram autorizados em todos os estudos, exceto no trabalho de Durez et al.³⁰ Esse estudo³⁰ e o *Swefot*³¹ avaliaram apenas pacientes com AR em fase inicial, definida como uma duração da doença de menos de 12 meses. O estudo *Aspire*²⁷ e de Durez et al.³⁰ avaliaram pacientes virgens de MTX, mas os outros estudos avaliaram pacientes com respostas insuficientes ao MTX. A dose média semanal de MTX foi de $7,2 \pm 2$ mg em Abe et al.³² e 7,5 mg em Maini et al.³³ e variou de 7,5 a 20 mg nos estudos feitos por Durez et al.³⁰ e Zhang et al.²⁹ A dose de MTX variou de 15 a 20 mg nos demais estudos.^{3,27,28,31,34-36}

Qualidade metodológica e risco de viés

Nove ensaios foram classificados como randomizados, mas apenas dois desses estudos descreveram os métodos de randomização.^{27,35} O escore da escala de Jadad em geral foi bom (variação de moderado a alto). A indústria farmacêutica financiou seis estudos.^{27,28,30,31,34,35} Identificou-se uma potencial fonte de viés em três ensaios^{30,31,33} e apenas um estudo³⁵ foi classificado como tendo baixo risco de viés (tabela 2).

Resposta de ACR

Dose padrão de infliximabe (3 mg/kg a cada 8 semanas) pelo período de seguimento

Onze estudos foram incluídos nesta análise. Seis deles incluíram 1.470 pacientes e apresentaram resultados de seguimento de até 30 semanas,^{28-30,32,34,35} quatro estudos com 1.086 pacientes apresentaram resultados de seguimento de 52 semanas^{27,30,31,36} e um estudo com 258 pacientes apresentou resultados de seguimento de 104 semanas.³ Os pacientes que receberam terapia combinada com IFX apresentaram melhor resposta de ACR do que aqueles tratados com MTX isoladamente ou associado a MMCD por até 30 e 52 semanas de tratamento. No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos depois de 104 semanas de seguimento. A heterogeneidade dos escores ACR20 e ACR50

foi significativa e moderada nos estudos de 30 semanas de seguimento (tabela 3). A heterogeneidade em 52 semanas de seguimento foi avaliada com a estratificação entre pacientes virgens de MTX e pacientes com respostas insuficientes ao MTX (ver *Avaliação da heterogeneidade e análise de subgrupo*).

Dose padrão de infliximabe de acordo com o perfil do paciente

Os tratamentos prévios dos pacientes, independentemente do período de seguimento, revelaram que a combinação IFX + MTX obteve melhores resultados do que os MMCD sintéticos em pacientes com falha prévia no tratamento com MTX, em comparação com os pacientes não previamente tratados com MTX (tabela 3).

Dose padrão de infliximabe de acordo com a duração da doença

A terapia combinada com IFX apresentou melhores respostas de ACR do que o MTX isolado ou em combinação aos MMCD sintéticos em pacientes com AR estabelecida. Esse resultado não foi observado em pacientes com AR em fase inicial (tabela 3).

Infliximabe em altas doses

Os pacientes que usaram esquemas de IFX com doses superiores a 3 mg/kg ou em intervalos mais curtos apresentaram melhores respostas de ACR do que os tratados com MTX em monoterapia ou terapia combinada. Uma metanálise que comparou altas doses de IFX *versus* a dose padrão de 3 mg/kg a cada oito semanas não mostrou diferença nos desfechos de ACR20 e ACR50 nas 54 semanas de seguimento. Apesar de estatisticamente significativa, a diferença na resposta de ACR70 foi limítrofe e favoreceu o IFX em altas doses (tabela 3).

Remissão clínica

Dois estudos avaliaram a remissão clínica no período de seguimento de 28^{28,34} e 54 semanas^{27,30} em pacientes que receberam a dose padrão de IFX. A metanálise favoreceu a combinação IFX + MTX em todos os períodos de seguimento e na análise global, sem heterogeneidade estatisticamente significativa. O RR até 28 semanas de tratamento foi de 2,57 ([1,44; 4,60]; $I^2 = 30\%$, $p = 0,23$). O RR com 52 semanas de seguimento foi de 1,48 ([1,07; 2,05]; $I^2 = 0\%$, $p = 0,62$) e a análise global, que avaliou 1.569 pacientes, produziu um RR = 1,92 ([1,35; 2,74]; $I^2 = 49\%$, $p = 0,12$).

Progressão radiográfica

Uma metanálise de três estudos^{3,27,36} revelou menor progressão radiográfica nos pacientes tratados com IFX + MTX na dose padrão do que aqueles tratados com outros MMCD sintéticos em 52 e 104 semanas de seguimento. Observaram-se diferenças estatisticamente significantes entre pacientes com

Tabela 2 – Qualidade do estudo e avaliação do risco de viés

Estudo	Escala de Jadad modificada						Risco de viés								
	Randomização	Randomização adequada	Método de randomização inadequado	Mascaramento	Mascaramento adequado	Perdas de seguimento	Análise ITT	Escore	Geração de sequência	Sigilo de alocação	Mascaramento para participantes e equipe	Mascaramento de avaliação desfecho	Dados de desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Risco geral de viés
Attract ^{35,36}	1	1	0	1	1	1	1	6	B	B	B	B	B	B	B
Maini et. al ³³	1	0	0	1	1	1	1	5	I	B	B	B	B	A	A
Aspire ²⁷	1	1	0	1	1	1	0	5	B	B	B	B	I	B	I
Start ³⁴	1	0	0	1	1	1	1	5	I	I	B	B	B	B	I
Attest ²⁸	1	0	0	1	1	1	1	5	I	I	B	B	B	B	I
Zhang et. al ²⁹	1	0	0	1	0	1	1	4	I	I	I	I	B	I	I
Swefot ^{3,31}	1	1	0	0	0	1	1	4	I	A	A	A	B	B	A
Abe et. al ³²	1	0	0	0	0	1	1	3	I	I	I	I	B	B	I
Durez et. al ³⁰	1	0	0	0	0	1	1	3	I	I	A	B	B	B	A

I, risco de viés incerto; B, baixo risco de viés; A, alto risco de viés.

Tabela 3 – Metanálise da eficácia do infliximabe em comparação com o controle

Comparação [Estudo]	ACR20 (RR, IC 95%)	I ² (%) ^a	p ^b	ACR50(RR, IC 95%)	I ² (%) ^a	p ^b	ACR70 (RR, IC 95%)	I ² (%) ^b	p ^b
<i>Dose padrão de infliximabe de acordo com o tempo de seguimento</i>									
30 semanas ^{28-30,32,34,35}	1,99 (1,56; 2,55)	68	0,009	2,45 (1,73; 3,48)	54	0,05	2,64 (1,78; 3,91)	12	0,34
52 semanas ^{27,30,31,36}	1,48 (1,11; 1,96)	70	0,02	1,47 (1,25; 1,74)	0	0,49	1,66 (1,31; 2,09)	0	0,48
104 semanas ³	1,20 (0,87; 1,67)	-	-	1,38 (0,90; 2,10)	-	-	1,18 (0,66; 2,12)	-	-
<i>Dose padrão de infliximabe de acordo com o perfil do paciente</i>									
Respostas insuficientes ao MTX ^{3,28,29,32,34,36}	1,77 (1,38; 2,26)	74	0,002	2,13 (1,53; 2,97)	61	0,003	2,18 (1,43; 3,34)	43	0,12
Virgem de MTX ^{27,30}	1,40 (0,84; 2,34)	64	0,10	1,44 (1,18; 1,76)	0	0,51	1,56 (1,19; 2,04)	0	0,58
<i>Dose padrão de infliximabe de acordo com a duração da doença</i>									
RA inicial, duração da doença < 1 ano ^{3,30}	1,45 (0,89; 2,36)	51	0,15	1,47 (1,02; 2,14)	0	0,15	1,30 (0,76; 2,23)	0	0,40
AR estabelecida ou tardia, duração da doença > 1 ano ^{27-29,32,34,36}	1,75 (1,30; 2,34)	87	< 0,00001	2,11 (1,48; 3,01)	74	0,002	2,18 (1,50; 3,15)	45	0,10
<i>Altas doses de infliximabe</i>									
Doses maiores do que 3 mg/Kg a cada 8 semanas vs. MMCD ^{27,32,34,36}	2,41 (1,56; 3,73)	92	< 0,00001	3,46 (2,01; 5,96)	85	< 0,00001	4,56 (2,20; 9,46)	75	=0,001
Altas doses vs. dose padrão de IFX ^{27,32,34,36}	1,07 (0,97; 1,17)	22	0,28	1,17 (1,00; 1,36)	27	0,25	1,19 (1,01; 1,41)	0	0,46

IC, intervalo de confiança; MMCD, medicamento modificador do curso da doença; IFX, infliximabe; AR, artrite reumatoide; RR, risco relativo; -, não estimável.

^a I² > 40% indica heterogeneidade entre os estudos.

^b χ^2 com p < 0,10 indica heterogeneidade entre os estudos.¹

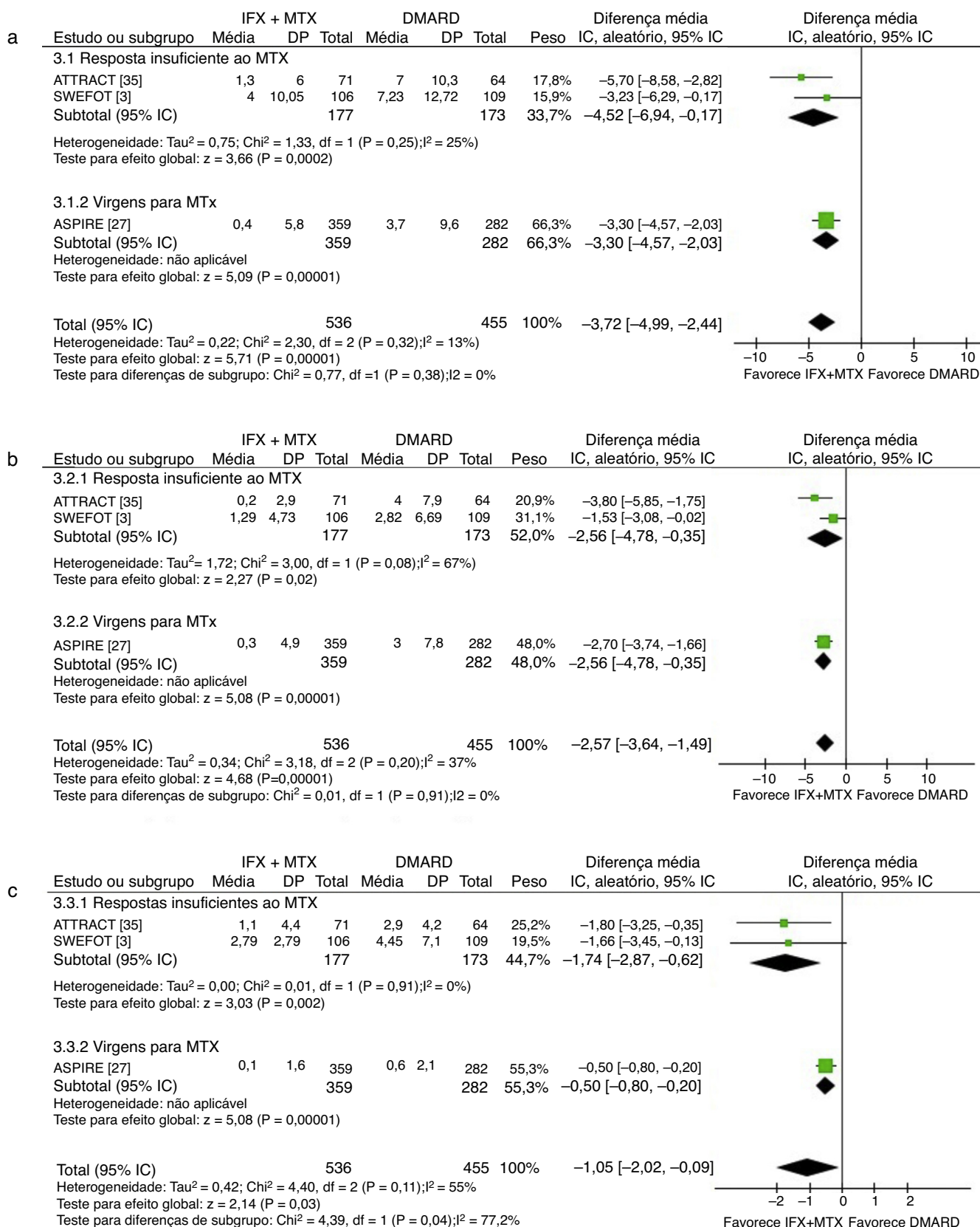


Figura 2 – Metanálise de evolução radiográfica de acordo com escore de Sharp modificado por Van der Heijde: 2 a – Escore Total; 2 b – Escore de erosão; 2 c – Estreitamento de espaço articular.

resposta insuficiente ao MTX e pacientes virgens de tratamento (fig. 2).

Perda de seguimento

Uma metanálise de cinco estudos^{3,27,28,32,36} que abrangeu 1.474 pacientes revelou um risco mais baixo de perda de seguimento decorrente da ausência de eficácia no grupo tratado com IFX + MTX (RR = 0,33 [0,17; 0,63]; $I^2 = 45\%$; $p = 0,12$). Uma metanálise de oito estudos^{3,27-30,32,34,36} que avaliaram 2.399 pacientes não revelou diferença entre os grupos na perda de seguimento decorrente de eventos adversos (RR = 1,59 [0,96; 2,65] $I^2 = 40\%$; $p = 0,11$). Após a remoção do estudo Swefot,³ em que o grupo controle incluiu pacientes que receberam HCQ e SSZ em combinação com o MTX, o risco global de perda de seguimento decorrente de eventos adversos foi maior no grupo IFX + MTX (RR = 2,05 [1,33; 3,16]; $I^2 = 0\%$ $p = 0,43$). A análise da perda de seguimento decorrente de eventos adversos de acordo com o perfil do paciente revelou um aumento do risco naqueles que nunca foram tratados com MTX (RR = 3,01 [1,49; 6,06]; $I^2 = 0\%$, $p = 0,97$), mas não em pacientes com uma resposta insuficiente ao MTX. Os esquemas com altas doses de IFX eram tão seguros quanto o esquema padrão em relação à descontinuação decorrente de eventos adversos (RR = 1,12 [0,80; 1,57]).

Segurança

Metanálises da segurança dos medicamentos não revelaram diferenças estatisticamente significantes entre a dose padrão de IFX + MTX e os grupos tratados com DMARD nos desfechos de infecção, infecções graves, eventos adversos graves, tumores e morte. As reações à infusão ocorreram com maior frequência no grupo IFX + MTX (RR = 2,21 [1,63; 2,99]). No entanto, as infecções graves e as reações à infusão apresentaram heterogeneidade moderada. A análise de subgrupo revelou que os pacientes virgens de MTX que receberam IFX + MTX tinham infecções mais graves do que o grupo MTX (2,80 [1,14; 6,84]). Ainda assim, esse resultado foi obtido a partir de um único estudo²⁷ (tabela 4).

Os esquemas com altas doses de IFX eram tão seguros quanto o esquema padrão em relação a eventos adversos graves (1,15 [0,77; 1,71]) e infecções graves (1,84 [0,71; 4,79]). No entanto, a heterogeneidade das infecções graves foi moderada e significativa (68%; 0,04). O estudo Aspire²⁷ foi a fonte dessa heterogeneidade. O risco de infecções graves tornou-se maior nos pacientes que receberam altas doses de IFX do que naqueles que receberam a dose padrão de IFX quando o estudo Aspire foi excluído e não foi observada heterogeneidade significativa (RR = 3,07 [1,42; 6,64]).

Avaliação da heterogeneidade e análise de subgrupo

A heterogeneidade de ACR20 e ACR50 foi significativa e moderada para os estudos com até 30 semanas de seguimento (tabela 3). A heterogeneidade tornou-se não significativa e os resultados mantiveram-se favoráveis para o IFX + MTX (1,74 [1,32; 2,29]) quando os estudos Attract³⁵ e Start³⁴ foram excluídos da metanálise de ACR20 de 30 semanas. A heterogeneidade tornou-se não significativa e os resultados ainda

favoreceram o grupo que recebeu IFX + MTX (1,74 [1,32; 2,29]) quando o estudo Start³⁴ foi excluído da metanálise de ACR50 de 30 semanas. Não foi possível determinar uma explicação razoável para a origem da heterogeneidade. A causa da heterogeneidade da análise de ACR em 52 semanas foi a diferença no perfil do paciente com relação à experiência prévia com MMCD. Por isso, fez-se uma análise de subgrupo, em que o ACR20 não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam IFX + MTX ou MMCD em pacientes com uma resposta insuficiente ao MTX (1,72 [0,92; 3,22]) e em pacientes virgens de MTX (RR = 1,40 [0,84; 2,34]). Para o ACR50, o esquema IFX + MTX foi superior em pacientes virgens de MTX (1,44 [1,18; 1,76]), mas não em pacientes que tiveram uma resposta insuficiente ao MTX (1,72 [0,98; 3,00]). Em contraste, o IFX + MTX foi estatisticamente superior à terapia com MMCD em pacientes virgens de tratamento com MTX (1,56 [1,19; 2,04]) e naqueles com uma resposta insuficiente ao MTX (2,20 [1,06; 4,56]) na metanálise de ACR70.

Discussão

Esta revisão sistemática e metanálise incluiu nove ensaios clínicos randomizados controlados e um estudo em andamento. O tratamento com IFX + MTX mostrou eficácia superior em relação ao MTX em monoterapia ou em combinação com outros MMCD sintéticos de acordo com a avaliação de ACR, DAS28 e progressão radiográfica independentemente da duração da doença, da dose e do perfil do paciente.

A eficácia do esquema IFX + MTX foi avaliada de 14³² até 104 semanas de tratamento³ em pacientes com resposta insuficiente ao MTX e em pacientes virgens de MTX. O uso de IFX + MTX começou logo após o diagnóstico de AR^{30,31} ou após 10 anos de duração da doença,^{32,35,36} em média. O esquema terapêutico foi variável e incluiu a administração de 3 ou 10 mg/kg de IFX a cada quatro ou oito semanas^{33,35,36} ou 6 mg/kg de IFX a cada oito semanas.²⁷ O grupo controle incluiu placebo + MTX ou uma combinação de MMCD sintéticos.

Essas diferenças afetaram o tamanho e a direção do efeito, o que favoreceu o IFX + MTX, especialmente durante períodos mais curtos de seguimento em pacientes com AR estabelecida e resposta insuficiente ao MTX. Esses resultados apoiam o tratamento com MMCD sintéticos, reservando-se o esquema IFX + MTX para os casos de falha do esquema de primeira linha. Essa abordagem é corroborada por Du Pan et al.,³⁷ que fizeram uma revisão sistemática que avaliou especificamente pacientes com AR em fase inicial e recomendaram o uso de IFX + MTX para os casos com rápida progressão radiográfica, resposta insuficiente ao MTX ou outros sinais clínicos e biológicos de doença agressiva, uma vez que não há evidências sólidas que apoiem a eficácia, a segurança e o custo do uso precoce de IFX.

Os resultados de eficácia e segurança também incentivam o uso do esquema padrão recomendado de 3 mg/kg de IFX nas semanas zero, dois e seis e depois a cada oito semanas em combinação com o MTX, em vez de dose mais elevadas ou intervalos de administração de IFX mais curtos, como descrito em estudos isolados.^{4,7}

A remissão clínica favoreceu o uso de IFX + MTX após 24 e 54 semanas de tratamento e a resposta de ACR após

Tabela 4 – Metanálise da segurança da dose padrão de IFX (3 mg/kg a cada oito semanas)

Desfecho	Número de estudos avaliados [Estudo]	Amostra (n)	RR (IC 95%)	I ^{2a}	p ^b
Infecções	4	658	1,04 (0,73; 1,47)	66%	0,03
Resposta insuficiente ao MTX	3 ^{3,28,32}	629	1,21 (0,75; 1,98)	57%	0,10
Pacientes virgens de MTX	1 ³⁰	29	0,81 (0,61; 1,06)	-	-
Infecções graves	6	2128	1,19 (0,48; 2,93)	56%	0,08
Resposta insuficiente ao MTX	4 ^{3,28,34,36}	1428	0,83 (0,33; 2,06)	31%	0,24
Pacientes virgens de MTX	2 ^{27,30}	700	2,80 (1,14; 6,84)	-	-
Eventos adversos graves	8	2397	1,02 (0,79; 1,33)	0%	0,57
Resposta insuficiente ao MTX	6 ^{3,28,29,32,34,36}	1697	0,86 (0,61; 1,21)	0%	0,57
Pacientes virgens de MTX	2 ^{27,30}	700	1,32 (0,87; 1,98)	0%	0,63
Tumores	7	2369	1,87 (0,42; 8,35)	0%	0,92
Resposta insuficiente ao MTX	6 ^{3,28,29,32,34,35}	1698	1,87 (0,42; 8,35)	0%	0,92
Pacientes virgens de MTX	1 ²⁷	671	-	-	-
Tuberculose	5	1928	4,12 (0,47; 36,07)	0%	0,78
Resposta insuficiente ao MTX	4 ^{28,29,32,34}	1265	2,97 (0,12; 71,81)	-	-
Pacientes virgens de MTX	1 ²⁷	663	5,48 (0,28; 105,67)	-	-
Morte	6	2052	1,05 (0,20; 5,42)	0%	0,55
Resposta insuficiente ao MTX	4 ^{3,28,32,34}	1352	2,47 (0,26; 23,61)	0%	0,86
Pacientes virgens de MTX	2 ^{27,30}	700	0,40 (0,04; 4,38)	-	-
Reações à infusão	3	1042	2,21 (1,63; 2,99)	72%	0,03
Resposta insuficiente ao MTX	2 ^{28,32}	371	1,52 (1,02; 2,26)	0%	0,40
Pacientes virgens de MTX	1 ²⁷	671	3,16 (1,98; 5,03)	-	-

IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo; MTX, metotrexato; -, não estimável.

^a I² > 40% indica heterogeneidade entre os estudos.

^b χ^2 com p < 0,10 indica heterogeneidade entre os estudos.

52 semanas. No entanto, foi notável a alta heterogeneidade da análise de ACR20 e ACR50 até 30 semanas de tratamento e a ausência de efeito de ACR20 com 52 semanas, na análise por subgrupo nos indivíduos com exposição prévia a MMCD. Wiens et al.¹⁸ também relataram resultados inconsistentes nas respostas de ACR20 e ACR50 após 30 semanas e consideraram como uma possível explicação a elevada quantidade de pacientes que alcançou resposta terapêutica nos grupos teste e controle no estudo Start.³⁴ A resposta no ACR20 pode ser mais sensível ao uso de alguns tratamentos, porque esse parâmetro é menos rigoroso. No entanto, as diferenças entre os tratamentos tornaram-se mais evidentes com respostas mais robustas no ACR, porque nesse caso essas respostas estiveram diretamente relacionadas com a eficácia do uso do agente biológico.

Além disso, apenas o estudo Swefot^{3,31} avaliou desfechos de eficácia por até 104 semanas de seguimento. Esse estudo não relatou diferença alguma nas respostas de ACR entre os grupos IFX + MTX versus combinação de MMCD. Isso afetou também a metanálise de nosso trabalho, porque quando esse estudo foi excluído o resultado dos desfechos de eficácia foi favorável ao IFX + MTX. Em contrapartida, a prevenção da progressão radiográfica com IFX + MTX foi confirmada, independentemente do grupo controle (ou seja, combinação de MMCD ou monoterapia com MTX).

As perdas de seguimento decorrentes de eventos adversos foram especialmente afetados pela exclusão do estudo Swefot.^{3,31} Com a exclusão desse estudo, a análise tornou-se estatisticamente significativa e favoreceu o IFX + MTX. Esse resultado era esperado, pois a adição de uma maior quantidade de medicamentos a um esquema terapêutico

aumenta-se a probabilidade de eventos adversos e diminui-se as diferenças entre as estratégias. Outras revisões sistemáticas que não incluíram esse estudo também relataram uma perda maior no seguimento decorrente de eventos adversos no grupo IFX + MTX.^{16,18} Considerando-se a perda de seguimento resultante de eventos adversos de acordo com uso prévio de MMCD pelos pacientes, os resultados desta metanálise mostraram maior risco de perda no grupo IFX + MTX para pacientes virgens de tratamento com MTX, mas não para pacientes com uma resposta insuficiente ao MTX, conforme relatado por Chen et al.¹⁵ Esses resultados sugerem que os pacientes previamente tratados apresentam uma maior tolerância a efeitos adversos.

Não foram observadas diferenças na segurança nesta revisão ou em revisões sistemáticas anteriores,^{15,18,19} mas outras fontes de evidências relataram que o uso de anti-TNF α aumenta o risco do paciente de desenvolver tuberculose (TB) e outras infecções.³⁸⁻⁴⁰ Uma avaliação da base de dados de produtos biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia revelou taxas de incidência de 1.113 por 100.000 habitantes em 2001, o que foi significativamente maior do que as taxas nacionais.³⁸ A metanálise de segurança de estudos observacionais⁴⁰ relatou um risco de infecções aproximadamente 40% maior nos pacientes com AR que foram tratados com anti-TNF α (RR = 1,37 [1,18; 1,60]). Esses riscos apoiam o rastreamento para TB em todos os pacientes que podem receber tratamento com anti-TNF α . Esses pacientes devem ser acompanhados com novos exames para detecção de sinais e sintomas de infecções, especialmente durante o primeiro ano de tratamento.^{7,41}

Em relação à comparação de doses elevadas de IFX com a dose padrão de 3 mg/kg a cada oito semanas, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa nos desfechos de ACR após 54 semanas de seguimento. Portanto, a dose mais baixa de 3 mg/kg de IFX a cada oito semanas foi tão eficaz quanto as outras doses em estudos isolados^{32,34,35} e na metanálise desta revisão. No entanto, os resultados da metanálise de infecções graves mostrou uma heterogeneidade significativa. Quando o estudo *Aspire*,²⁷ que incluiu pacientes virgens para tratamento com MTX, foi excluído, o risco de infecções com altas doses de IFX + MTX tornou-se maior e mostrou que os pacientes virgens de MTX podem ser mais suscetíveis a infecções. Portanto, o grupo que recebeu altas doses de IFX teve altas taxas de infecção em comparação com o grupo que recebeu a dose padrão de IFX. Esses resultados foram compatíveis com os achados de Aaltonen et al.¹⁹ e Alonso-Ruiz et al.,¹⁶ que relataram não haver diferenças na eficácia entre as doses elevada e o padrão de IFX. No entanto, não foi descrita diferença na segurança entre os esquemas de dosagem,¹⁹ embora esse estudo não tenha analisado a heterogeneidade nem feito uma análise de subgrupo de acordo com a exposição do paciente a MMCD. O esquema de indução de IFX com 10 mg/kg não é indicado pelo fabricante e é desencorajado pelos resultados de ensaios clínicos e desta revisão sistemática, uma vez que não oferece benefícios adicionais. Além disso, essa estratégia pode aumentar o risco de infecções em relação ao grupo placebo + MTX.^{34,35}

Um ECR, que não foi incluído nesta revisão sistemática devido ao aumento progressivo da dose, analisou a progressão da dose de IFX de 3 mg/kg para 5 mg/kg a cada oito semanas e não revelou benefícios adicionais ao desfecho primário (DAS28 após 28 semanas) nem desfechos secundários (p.ex., número de articulações edemaciadas e dolorosas, proteína C reativa e velocidade de hemossedimentação) em 52 semanas. Além disso, foi observado um aumento na incidência de eventos adversos, mas esses não incluíram eventos adversos graves nem infecções graves.⁴²

Ollendorf et al.⁴³ também demonstraram que os pacientes que usam IFX aumentaram a dose com mais frequência ao longo de períodos de tempo mais curtos do que aqueles que usam etanercepte e adalimumabe (32,1%, 8,5% e 4,7%, respectivamente). Como consequência, o custo do tratamento com IFX foi aproximadamente 30% mais elevado do que com outros agentes anti-TNF α . Esses resultados sugerem que o aumento da dose de IFX em pacientes que não respondem adequadamente à dose padrão de 3 mg/kg de IFX a cada oito semanas em combinação com o MTX não é seja a melhor estratégia.^{42,44}

Limitações

Foi usado um modelo de efeitos aleatórios e os resultados das análises de subgrupo perderam parte de seu valor de inferência em decorrência da heterogeneidade clínica dos estudos nos desfechos avaliados, no perfil do paciente, no período de seguimento, na dosagem e no período de administração. No entanto, os resultados foram compatíveis com a literatura e, embora não reflitam completamente a realidade, mostram a direção do efeito. Outra limitação é que apenas três dos ECR publicados não foram financiados pela indústria farmacêutica. Esses estudos são mais propensos a relatar desfechos

que favorecem seus produtos;⁴⁵ portanto, os resultados desses estudos devem ser interpretados com cautela. Por causa disso, a avaliação do risco de viés tornou-se mais pertinente e apenas um estudo desta revisão foi classificado como de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Além disso, não foi possível avaliar o viés de publicação dos desfechos, pois o número recomendado de ensaios clínicos para fazer essa análise com robustez é de 10 estudos. No entanto, foi feita uma busca manual e na literatura cinzenta para minimizar esse efeito. As evidências sobre o esquema IFX + MTX versus MTX estão bem estabelecidas, mas outros tipos de comparação devem ser explorados. Apenas um estudo publicado^{3,31} avaliou o esquema INF + MTX versus uma combinação de MMCD, o que prejudicou a definição de qual a melhor estratégia para os pacientes que apresentam falha no tratamento de primeira linha. São necessários ensaios clínicos que comparem a eficácia do IFX + MTX qua avaliem combinações de MMCD para cobrir essa lacuna de conhecimento.

Implicações para a prática clínica

O uso de IFX + MTX promoveu benefícios clínicos e radiográficos que foram menos relevantes em pacientes com AR em fase inicial, o que sugere que o tratamento precoce com qualquer MMCD sintético é mais importante do que o tratamento precoce com um agente biológico. A combinação de IFX + MTX pode ser uma melhor estratégia para a prevenção da progressão radiográfica do que o uso isolado de MTX. A escolha entre INF + MTX versus combinação de MMCD deve considerar a sua capacidade de reduzir a perda funcional ao longo do tempo (ou seja, a progressão radiográfica), equilibrada com as limitadas diferenças clínicas que são observadas durante longos períodos de seguimento e o maior custo do tratamento com anti-TNF α .

Conclusões

Esquemas terapêuticos com IFX + MTX apresentaram melhores resultados de eficácia clínica avaliados pelo score ACR e DAS28 do que o MTX em monoterapia ou combinado com MMCD, independentemente da duração da doença, da dose e do uso prévio de MMCD pelo paciente. A eficácia do IFX + MTX foi mais evidente em períodos mais curtos de seguimento, em pacientes com AR estabelecida e em indivíduos com resposta insuficiente ao MTX. Em períodos de seguimento mais longos, observou-se que a progressão radiográfica foi evitada. A dose mais baixa, de 3 mg/kg de IFX a cada oito semanas, foi tão eficaz quanto as outras doses de IFX. Os dados de segurança sugerem que o aumento nas doses de IFX estavam relacionados com uma elevação na incidência de infecções e, portanto, não deve ser usado.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [Edital MS-SCTIE-DECIT/CNPq n° 69/201; Caso n° 564778/2010-9].

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Grupo de Pesquisa de Farmacoepidemiologia da UFMG, especialmente a Mariana Michel Barbosa e Felipe Ferré, por suas contribuições para a feitura deste estudo.

Apêndice A. Material suplementar

Pode consultar o material adicional para este artigo na sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.rbr.2014.10.009](https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.009).

REFERÊNCIAS

- Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130-6.
- Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 5 Suppl 31:S179-85.
- Van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012;379(9827):1712-20.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, 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.
- Machado J, Moncada JC, Pineda R. Profile of use of anti tumor necrosis factor in Colombian patients. *Biomedica*. 2011;31(2):250-7.
- Titton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):152-60.
- Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-39.
- O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, 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.
- Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(6):699-704.
- O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1164-70.
- Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. FIN-RACo Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9164):1568-73.
- Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, 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.
- Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(3):137-41.
- Blumenauer BTB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. Disponível em: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003785/frame.html>
- Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess*. 2006;10(42):1-229.
- Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
- Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther*. 2008;30(11):1939-55.
- Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(12):1365-73.
- Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30275.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow G, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The Prisma statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-24.
- Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technol Assess*. 2005;9(21):1-179.
- Higgins JPTAD, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.10. 2012. Acessado em março de 2011.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
- Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727-35.
- Deeks JHJ, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Greens S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

- Version 5.1.0. 2012. Disponível em www.cochrane-handbook.org; acessado em março de 2011.
27. Clair EWS, Van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis – A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3432–43.
 28. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1096–103.
 29. Zhang F-C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *Aplar J Rheumatol.* 2006;9(2):127–30.
 30. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):3919–27.
 31. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459–66.
 32. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(1):37–44.
 33. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1552–63.
 34. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1075–86.
 35. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet.* 1999;354(9194):1932–9.
 36. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(22):1594–602.
 37. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(5):905–11.
 38. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122–7.
 39. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis – Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):2896–904.
 40. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010;37(5):928–31.
 41. Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide – 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(2):152–74.
 42. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1285–9.
 43. Ollendorff 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(4):825–35.
 44. Van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(8):1237–9.
 45. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7400):1167–70.