



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática

Livia Lovato Pires de Lemos^{a,*}, Juliana de Oliveira Costa^b, Marina Amaral de Ávila Machado^b,
Alessandra Maciel Almeida^b, Mariana Michel Barbosa^c, Adriana Maria Kakehasi^d,
Vânia Eloísa de Araújo^a, Augusto Afonso Guerra Júnior^a, Francisco de Assis Acurcio^a

^aDepartamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

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

^cCentro de Pesquisa René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brasil

^dDepartamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 22 de março de 2013

Aceito em 23 de agosto de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Rituximabe

Revisão sistemática

Segurança

Eficácia

RESUMO

Introdução: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação articular sistêmica que, com frequência, leva a significativa incapacitação. Vários agentes anti-TNF têm sido usados efetivamente, mas alguns pacientes demonstraram resposta inadequada. Rituximabe é um anticorpo monoclonal terapêutico indicado em tais casos.

Métodos: Realizou-se uma revisão sistemática para avaliar a eficácia e a segurança de rituximabe em pacientes com AR ativa previamente tratados ou não com agentes anti-TNF e para relacionar o desfecho com a sorologia para FR e anti-CCP. Pesquisaram-se importantes bancos de dados eletrônicos e a literatura não convencional, além de se fazer uma busca manual de referências. Para a meta-análise, utilizou-se o programa Review Manager® 5.1.

Resultados: Consideramos seis ERCS comparando rituximabe 1000 mg com placebo. Em ambos os grupos usou-se Metotrexato. O tratamento com rituximabe foi mais efetivo em pacientes jamais tratados e nos que não obtiveram sucesso com a terapia anti-TNF – critérios ACR 20/50/70 e EULAR. No grupo de rituximabe, observaram-se mudanças menos expressivas nos escores de Sharp/Genant, de erosão e de estreitamento do espaço articular; nesse grupo, os escores SF-36, FACIT-T e HAQ-DI também foram melhores. Não foram notadas diferenças entre grupos com relação aos desfechos de segurança, com exceção das reações agudas à infusão, que foram mais comuns no grupo de rituximabe. Ainda no grupo de rituximabe, um número maior de pacientes soropositivos para FR/anti-CCP alcançou ACR20, em comparação com pacientes negativos para RF/anti-CCP.

Conclusão: Os dados disponíveis falam em favor do uso de rituximabe para o tratamento da AR, como opção efetiva e segura para pacientes jamais tratados ou que não obtiveram sucesso com o tratamento anti-TNF. FR e anti-CCP parecem influenciar os resultados do tratamento, mas essa inferência ainda está à espera de futuras pesquisas.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: lilolemos@gmail.com(L.L.P. Lemos).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2013.08.001>

Rituximab for rheumatoid arthritis treatment: a systematic review**A B S T R A C T****Keywords:**

Rheumatoid arthritis

Rituximab

Systematic review

Safety

Efficacy

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by systemic joint inflammation that often leads to significant disability. Several effective anti-TNF agents have been used, but some patients have shown an inadequate response. Rituximab is a therapeutic monoclonal antibody indicated in such cases.

Methods: We conducted a systematic review to access efficacy and safety of rituximab in patients with active RA which have or have not been treated with anti-TNF agents before, and to relate outcome with RF and anti-CCP serology. We searched major electronics databases, grey literature and searched for references manually. We used Review Manager@5.1 for meta-analysis.

Results: We included six RCTs comparing rituximab 1000 mg with placebo. Methotrexate was used by both groups. Treatment with rituximab was more effective in naïve and in anti-TNF treatment failure patients - ACR20/50/70 and EULAR response. We observed lower changes in Total Genant-modified Sharp score, erosion score and joint narrowing scores in the rituximab group, and SF-36, FACIT-T and HAQ-DI scores were also better in this group. There were no differences between groups regarding safety outcomes, with exception of acute injection reactions, which were more common on rituximab group. More RF/anti-CCP seropositive patients achieved ACR20 than RF/anti-CP negative patients in rituximab group.

Conclusion: Available data support the use of rituximab for the treatment of RA, as it is an effective and safe option for naïve and anti-TNF treatment failure patients. RF and anti-CCP seem to influence treatment results, but this inference needs further research.

© 2014 Sociedade Brasileira de Reumatologia. Published by Elsevier Editora Ltda.

All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistêmica caracterizada por inflamação articular simétrica que frequentemente evolui para lesões articulares erosivas.¹⁻³ A prevalência e a incidência variam dentre os países do mundo, afetando 2% da população da Argentina e mais de 10% da população norte-americana.⁴ A doença está relacionada, além das manifestações articulares, que podem levar a prejuízo funcional e incapacidade, a manifestações sistêmicas e mortalidade cardiovascular aumentada.⁵

O desenvolvimento dos anticorpos monoclonais anti-TNF lançaram luz sobre o tratamento daqueles pacientes que apresentaram falha à terapêutica de primeira linha, no qual são usados os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos, como o metotrexato (MTX), a sulfasalazina e a leflunomida.⁶⁻⁸ No entanto, após um ano de tratamento, aproximadamente 20% dos pacientes abandonam o tratamento com anti-TNF devido à ineficácia.⁹ Para contornar essa situação, a utilização de um alvo terapêutico diferente é uma alternativa interessante.

O rituximabe é um anticorpo monoclonal que depleta seletivamente as células B CD20+ periféricas. Evidências suportam seu uso em combinação com o MTX em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e em pacientes virgens de tratamento com esses agentes.¹⁰⁻¹³ Porém, a resposta dos pacientes pode ser incompleta, indicando a necessidade de se investigar marcadores biológicos que tenham valor preditivo ou prognóstico, para auxiliar na escolha da melhor estratégia de tratamento. O fator reumatoide (FR) é um anticorpo IgM direcionado à região constante de IgG. O anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico

(anti-CCP) é um anticorpo mais específico para AR, relacionando-se à doença mais agressiva. Ambos os marcadores são utilizados para o diagnóstico de AR e sua titulação corresponde à atividade da doença.¹⁴

Os objetivos desta revisão foram avaliar os dados de eficácia e segurança de rituximabe, bem como ilustrar a influência do FR e do anti-CCP no resultado do tratamento de AR ativa.

Métodos

Esta revisão sistemática (RS) é parte de um estudo maior, que compreende também o infliximabe, adalimumabe e etanercepte, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança desses agentes no tratamento da AR. Este trabalho foi desenvolvido segundo o *handbook* da Cochrane¹⁵ e o manuscrito foi preparado utilizando o PRISMA *Statement as reporting guidance*.¹⁶

Critério de elegibilidade

Ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparassem esquema com rituximabe *versus* esquema sem rituximabe no tratamento de AR em pacientes com mais de 18 anos de idade foram considerados elegíveis. Estudos com menos de 30 participantes no total, estudos piloto e estudos de comparação de dose foram excluídos.

Busca dos estudos

As bases de dados EMBASE (até abril de 2012), *Cochrane Register of Controlled Trials* (CENTRAL; até junho de 2012), MEDLINE (via Pubmed; até julho de 2012) e LILACS (até outubro de 2012)

foram investigadas para identificar artigos potencialmente elegíveis nos idiomas inglês, espanhol ou português. Para busca manual, foram investigados anais de congressos (*American College of Rheumatology* – 2010 e 2011; *European League Against Rheumatism* – 2010, 2011 e 2012), bancos de dissertações e teses (*OpenThesis*, *National Library of Australia* – Trove, *Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações*, *Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP*, *Banco de Teses da Capes*, *ProQuest Dissertation & Theses Database*) e as listas de referência dos artigos incluídos em outras RS. Estudos em andamento e outros não publicados foram pesquisados nas bases de registros *ClinicalTrials.gov* e *EUClinicalTrialsRegister*.

Medidas de desfecho

Foram consideradas medidas de desfecho primárias o ACR20, ACR50 e ACR70.¹⁷ As medidas de desfecho secundárias foram respostas EULAR,¹⁸ componentes individuais de ACR, atividade da doença medida por meio da mudança DAS28-VHS basal, escore de SF-36,^{19,20} fadiga avaliada por FACIT-F²¹ e eventos adversos (EA).

Seleção dos estudos e extração de dados

A avaliação da elegibilidade do estudo e a coleta de dados, em formulário padrão, foram realizadas em duplicata e, quando necessário, um terceiro revisor solucionou as discordâncias. Os autores dos artigos foram contatados quando houve dificuldade na extração de dados. Os estudos foram organizados segundo o uso prévio de seus participantes.

Avaliação da qualidade e risco de viés dos estudos incluídos

A qualidade metodológica foi avaliada utilizando-se a escala de Jadad modificada²² e o risco de viés pela ferramenta da Colaboração Cochrane.²³ O estudo foi considerado de alto risco se apresentasse possibilidade de alto risco de viés em pelo menos um dos critérios avaliados. A concordância interavaliador foi calculada por meio da estatística Kappa,²⁴ utilizando o software SPSS® 17, a qual foi considerada excelente para a escala de Jadad; $Kappa = 0,83 \pm 0,60$ (DP), e substancial para a avaliação de risco de viés; $Kappa = 0,71 \pm 0,69$. Os conflitos de interesse declarados pelos autores dos artigos incluídos também foram verificados.

Análise estatística

O software Review Manager® 5.1 foi utilizado para conduzir as meta-análises utilizando-se o modelo de efeitos randômicos, sendo consideradas com heterogeneidade substancial as análises com $I^2 > 40\%$ e valor p do teste de Qui-quadrado $< 0,10$.²⁵ As causas de heterogeneidade foram investigadas pela exclusão de um estudo por vez e posterior verificação da mudança nos valores de I^2 e de p. Para desfechos dicotômicos, foi utilizado como medida de associação o risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% e apresentado o desvio-padrão. Os desfechos contínuos foram avaliados qualitativamente e apresentados como média \pm DP. Foram planejadas análises de subgrupo considerando a soropositividade para FR e anti-CCP. Análise de sensibilidade utilizando tipo

de participante foi elaborada para os desfechos primários. O viés de publicação das meta-análises foi avaliado através do gráfico de funil.

Resultados

Resultados da busca

Após revisão por título e resumo, 249 referências sobre o rituximabe, infliximabe, adalimumabe e etanercepte foram consideradas elegíveis. Foram incluídos seis ECR sobre o rituximabe, que compreendem 15 artigos publicados (fig. 1).

Foram incluídos 15 estudos em andamento, sendo que um deles foi encerrado prematuramente em alguns centros de pesquisa sem justificativa declarada (2008-002381-55). Um estudo

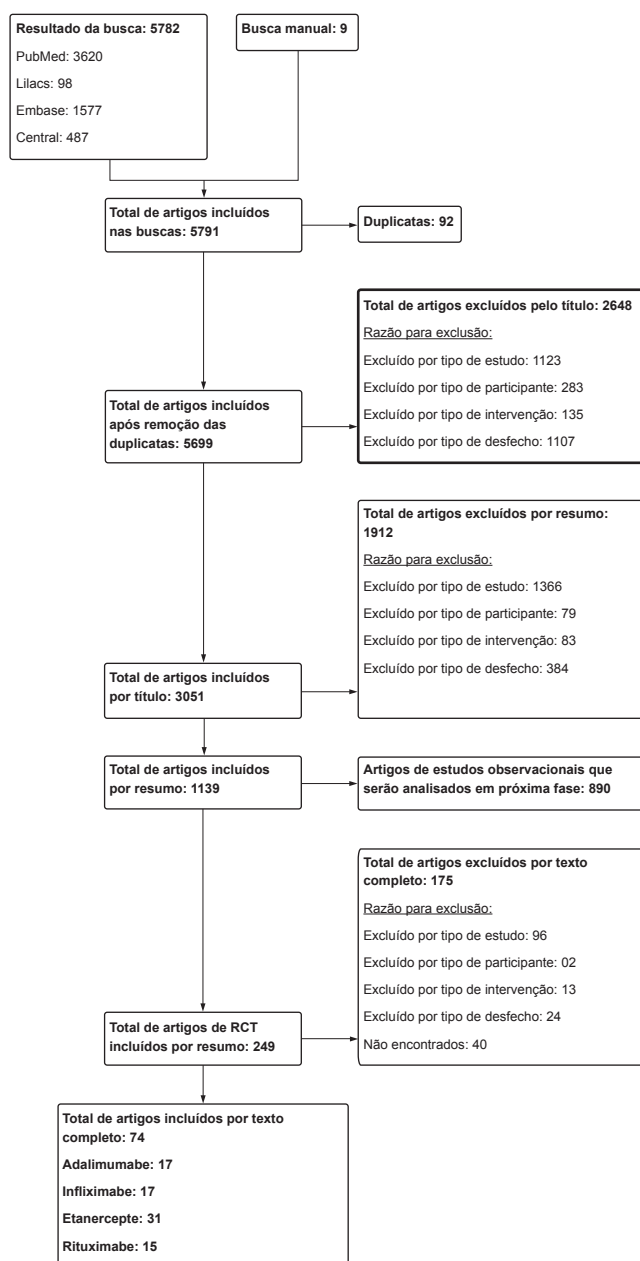


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos.

foi finalizado, porém a publicação dos resultados não foi encontrada (NCT01117129). Nenhuma dissertação ou tese foi incluída.

Características dos estudos

As características dos ECR incluídos são apresentadas na tabela 1. No total, foram avaliados 2.139 pacientes com doença ativa, dos quais 1.198 utilizaram rituximabe 1.000 mg duas vezes com intervalo de 15 dias. O MTX foi cotratamento para todos os pacientes. Os participantes tinham em média 50 anos de idade, sendo 80% do sexo feminino. Os critérios de inclusão dos estudos foram similares no que tange aos critérios de diagnóstico – todos utilizaram os critérios de classificação do *American College of Rheumatology (ACR)*.²⁶

Um estudo avaliou os desfechos em 52 e 104 semanas em participantes virgens de MTX que tinham, em média, menos de um ano de diagnóstico.²⁷⁻²⁹ Os dados basais dos participantes desse estudo foram semelhantes aos dos demais estudos, com exceção do escore radiográfico, muito menor nos recém-diagnosticados. Nos outros cinco estudos os participantes apresentavam doença ativa apesar do uso de MTX e, em média, mais de sete anos de evolução da doença. Em dois, os participantes eram virgens de anti-TNF, sendo os desfechos apresentados para 24,³⁰ 48 e 104 semanas.³¹⁻³⁴ Nos outros três estudos os participantes apresentaram falha terapêutica à agente anti-TNF, sendo os desfechos apresentados após 24 semanas de acompanhamento (tabela 1).³⁵⁻⁴¹

Um estudo avaliou eficácia da segunda administração de rituximabe em pacientes nos quais o primeiro ciclo de aplicação não foi suficiente para alcançar remissão, i.e., DAS28-VHS <2,6.⁴¹ Nele, todos os participantes receberam rituximabe numa fase aberta. Após 24 semanas de acompanhamento, os

pacientes que não alcançaram remissão foram randomizados para receber retratamento com rituximabe ou placebo, sendo acompanhados por mais 24 semanas. Foram considerados os resultados dessa parte do estudo nas meta-análises.

Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

Todos os estudos incluídos apresentaram alta qualidade metodológica (escore de Jadad modificado = 5). A avaliação do risco de viés revelou que os métodos de geração da sequência de alocação e de garantia do sigilo de alocação foram considerados adequados em apenas um ECR.²⁷⁻²⁹ Para os demais domínios, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés (fig. 2).

Conflitos de interesse e viés de publicação

Todos os estudos incluídos foram financiados pela indústria farmacêutica e apenas um relato³⁶ não declarou conflito de interesses. O gráfico de funil sugeriu viés de publicação, porém essa análise não pode ser considerada robusta, pois o número de estudos incluídos foi pequeno.

Desfechos primários

As meta-análises que avaliaram as medidas de ACR após 24 semanas de tratamento incluíram estudos cujos participantes eram virgens ou apresentaram falha a anti-TNF (n = 1.640). Em geral, mais pacientes do grupo rituximabe alcançaram ACR20, ACR50 e ACR70 em comparação ao grupo placebo. Entretanto, essas análises apresentaram heterogeneidade substancial, tendo o subgrupo de pacientes virgens de anti-TNF apresentado resultado robusto. Porém, vale ressaltar que esse subgrupo

Tabela 1 – Resumo das características dos estudos incluídos

| Estudo | N | Mulheres (%) | Idade (anos ± DP) | Duração da doença (anos ± DP) | Uso de MMCD prévio (outros além do MTX; no. ± DP) | Uso de anti-TNF prévio | |
|---------------------|-----|--------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|------------|
| | | | | | | N (%) | No. (DP) |
| Virgens de MTX | | | | | | | |
| IMAGE [29-31] | | | | | | | |
| placebo | 249 | 77 | 48,1 (12,7) | 0,91 (1,1) | 30 | - | - |
| rituximabe | 250 | 85 | 47,9 (13,3) | 0,92 (1,3) | 31 | - | - |
| Virgens de Anti-TNF | | | | | | | |
| Edwards [33-36] | | | | | | | |
| placebo | 40 | 80 | 54 (11) | 11 (7) | 2,6 (1,3) | - | - |
| rituximabe | 40 | 75 | 54 (12) | 12 (7) | 2,5 (1,4) | - | - |
| SERENE [32] | | | | | | | |
| placebo | 172 | 85,5 | 52,16 (12,390) | 7,48 (7,642) | 1,1 (1,10) | - | - |
| rituximabe | 170 | 81,2 | 51,30 (12,644) | 6,61 (7,294) | 1,1 (1,11) | - | - |
| Falha com Anti-TNF | | | | | | | |
| DANCER [37,38] | | | | | | | |
| placebo | 122 | 79,5 | 50,8 (11,7) | 9,6 (7,7) | 2,2 | 27 | |
| rituximabe | 122 | 76,2 | 52,1 (10,9) | 11,3 (8,5) | 2,5 | 31,1 | |
| REFLEX [39-42] | | | | | | | |
| placebo | 201 | 82 | 52,89 (12,31) | 11,74 (7,68) | 2,4 (1,8) | IFX: 81; ADA: 18; ETA: 50 | 1,5 (0,67) |
| rituximabe | 298 | 81 | 52,24 (12,20) | 12,15 (8,4) | 2,6 (1,8) | IFX: 71; ADA: 23; ETA: 55 | 1,5 (0,67) |
| SUNRISE [43] | | | | | | | |
| placebo | 157 | 79 | 54 (11) | 11 (8,5) | 4,1 (1,9)* | 1: 53; 2: 35; 3: 12† | |
| rituximabe | 318 | 81 | 54 (11) | 12 (9,2) | 4,1 (2,0)* | 1: 57; 2: 32; 3: 11 | |

ADA adalimumabe, ETA etanercepte, IFX infliximabe

* Incluindo anti-TNF, † 1, 2, 3 média um, dois e três agentes anti-TNF, respectivamente.

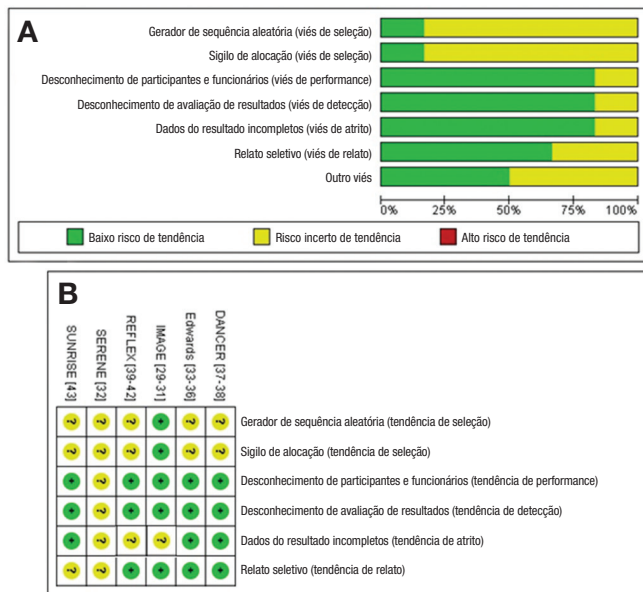


Figura 2 – Avaliação do risco de viés utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane. A. Gráfico do risco de viés de todos os estudos incluídos na revisão, apresentados pelos nomes dos autores de cada estudo e suas respectivas porcentagens em cada item da avaliação. B. Resumo do risco de viés dos estudos (representados pelos nomes dos estudos) com seu respectivo resultado em cada item da avaliação.

de pacientes é pequeno, $n = 22$, sendo necessários mais estudos para confirmar o resultado (fig. 3).

Nas análises de heterogeneidade foi observado que um estudo relatou resultado favorável ao uso de rituximabe estatisticamente significativa, porém menos expressivo que os demais ECR.⁴¹ Após sua exclusão das meta-análises, os resultados continuaram favorecendo o uso de rituximabe e a heterogeneidade diminuiu para ACR20, ACR50 e ACR70, respectivamente, RR (IC95%) = 2,24 (1,86-2,69; I²15%; $p = 0,32$); RR = 2,86 (2,07-3,94; I²0%; $p = 0,90$) e RR = 3,91 (1,84-8,31; I²50%; $p = 0,11$).

Na análise conjunta de dois estudos ($n = 579$), não houve benefício do uso do biológico comparado ao placebo para o ACR20 até 48-52 e 104 semanas de acompanhamento.^{27-29,31-34} Os resultados de ACR50 e ACR70 não favoreceram o uso de rituximabe até 48-52 semanas, embora tenham favorecido seu uso até 104 semanas. Essa flutuação da ausência ou presença de benefício pode estar relacionada ao número reduzido de participantes. Além disso, o tipo de paciente virgens de MTX e com menos de um ano de evolução da doença,²⁹⁻³¹ e o outro, pacientes virgens de anti-TNF com mais de dez anos de diagnóstico.³¹⁻³⁴

Desfechos secundários

De maneira geral, o grupo de pacientes que utilizou rituximabe alcançou melhora estatisticamente significativa comparado ao grupo placebo em todos os componentes individuais de ACR, inclusive em relação à mudança média do escore HAQ-DI. A meta-análise do número de participantes que apresentou mudança no escore HAQ-DI $\geq 0,22$ após 24 semanas do início do estudo (n

=1.161) apontou para benefício do uso de rituximabe com heterogeneidade substancial, provavelmente devido ao estudo SERENE.³⁰ Análise conjunta de dois estudos ($n = 562$) mostrou não ter havido diferença estatisticamente significativa entre os grupos após 48-52 semanas. Após 72 semanas, não houve diferença entre os grupos intervenção e controle de pacientes com mais de dez anos de diagnóstico.³¹ Já após 104 semanas houve diferença que beneficiou o uso de rituximabe em pacientes com menos de um ano de evolução da doença (tabela 2).²⁷⁻²⁹

Após 24 semanas de acompanhamento, mais pacientes do grupo rituximabe em relação ao grupo placebo alcançaram respostas EULAR boa ($n = 1.637$) e moderada ($n = 1.393$), porém com heterogeneidade substancial (dados não apresentados). Em relação à resposta EULAR boa, na análise de heterogeneidade, após a retirada do estudo SERENE,³⁰ o resultado continuou favorecendo o rituximabe. Análise do estudo que avaliou pacientes com diagnóstico recente mostrou que o benefício do uso de rituximabe se manteve após 52 e 104 semanas de acompanhamento.²⁷⁻²⁹ A heterogeneidade das repostas EULAR boa e moderada foram diminuídas com a exclusão dos participantes que apresentaram falha terapêutica a anti-TNF^{35,39} e com a exclusão de participantes virgens de anti-TNF, respectivamente.³⁰⁻³⁴ Mudança do DAS28-VHS basal foi, em geral, maior no grupo rituximabe, em comparação ao grupo placebo, após 24, 52 e 104 semanas de acompanhamento. Análise conjunta de dois estudos revelou não haver diferença entre os grupos em relação aos desfechos de baixa atividade da doença e remissão até 24 semanas de acompanhamento;^{30,41} porém, mais pacientes do grupo rituximabe em comparação ao grupo placebo alcançaram esses alvos após 52 e 104 semanas no estudo que avaliou pacientes com menor tempo de diagnóstico (tabela 2).²⁷⁻²⁹

A mudança do componente físico sumarizado (CFS) de SF-36 foi superior e estatisticamente significativa no grupo rituximabe, comparado ao grupo placebo após 24 e 52 semanas de acompanhamento. Já os resultados da mudança do componente mental sumarizado (CMS) foram divergentes: dois estudos apontaram não haver diferença entre os grupos e dois mostraram diferença estatisticamente significativa. Nas análises conjuntas, as chances de alcançar mudança média de CFS $>$ aprox. 5 e de CMS $>$ aprox. 5 após 24 semanas de tratamento foram superiores e estatisticamente significantes nos participantes que utilizaram rituximabe. A heterogeneidade da primeira análise foi substancial, porém os relatos individuais favoreceram o rituximabe (tabela 2).

O grupo que utilizou rituximabe apresentou benefícios sobre a fadiga, medida pelo FACIT-F, em relação ao placebo após 24 e 52 semanas de tratamento. Da mesma forma, a chance de alcançar menor mudança clinicamente significativa após 24 semanas de tratamento, ou seja, mudança média no escore de FACIT-F \geq aprox. 3,5, foi maior nos participantes que utilizaram o biológico (tabela 2).

Dois estudos relataram que os participantes que utilizaram rituximabe alcançaram melhores resultados nos desfechos radiológicos do que os que utilizaram placebo.³⁵⁻⁴⁰ Análise conjunta ($n = 934$) mostrou que participantes tratados com o biológico tiveram menor chance de progressão pelo escore Sharp modificado em relação ao placebo + MTX após 104 semanas de tratamento (tabela 2).

Em relação à segurança, não houve diferença entre os grupos intervenção e controle quanto à incidência de EA grave, ne-

oplasias malignas e morte. Infecção foi o EA mais comum nos estudos. De qualquer forma, a taxa de ocorrência de infecções graves foi baixa, aproximadamente 2% após 24 meses de tratamento em ambos os grupos, aumentado até aproximadamente 6% após esse período. Reação aguda à primeira infusão foi mais comum no grupo rituximabe, em comparação ao grupo placebo. Na segunda infusão foi observada associação oposta: mais pacientes do grupo placebo apresentaram reação. Não houve morte relacionada a esse desfecho nos ECR incluídos (tabela 2).

A perda de acompanhamento total foi maior no grupo placebo comparado ao rituximabe. Individualmente, os estudos

foram diferentes quanto à magnitude das perdas, variando de 2,5% a 14% em rituximabe, e de 5% a 35% em placebo. Perdas por falta de eficácia foram mais frequentes no grupo placebo e as taxas de perda devido a EA não foram diferentes entre os grupos (tabela 2).

Análise de subgrupo – FR e anti-CCP

Com exceção de um estudo, que incluiu apenas participantes com fator reumatoide positivo (FR+), os grupos dos demais estudos foram balanceados em relação à inclusão de participan-

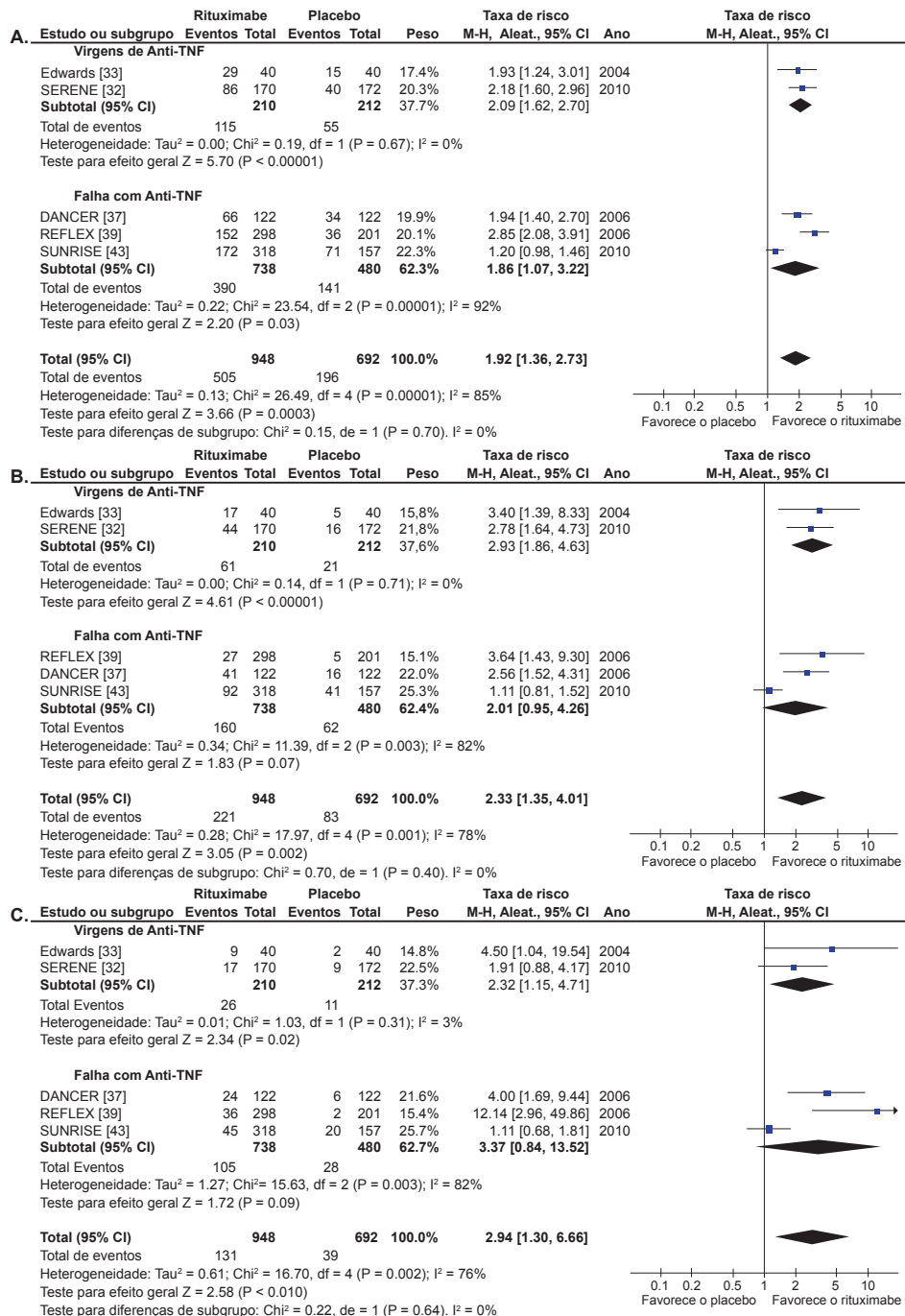


Figura 3 – Forest-plot retratando a diferença estatisticamente significativa entre rituximabe e placebo nos critérios de resposta do American College of Rheumatology (ACR) após 24 semanas de tratamento. A. ACR20 (20% de melhora). B. ACR50. C. ACR70.

Tabela 2 – Análise conjunta dos desfechos secundários de eficácia, eventos adversos e perdas de seguimento

| Desfecho | n Rituximabe | n Placebo | RR (95% IC) | Valor de P | I ² (%) |
|----------------------------------------|--------------|-----------|--------------------|------------|--------------------|
| HAQ-DI < 0,22 | | | | | |
| 24 semanas [32, 36, 37, 40] | 629 | 532 | 1,61 (1,22, 2,12) | 0,004 | 77 |
| 48-52 semanas [29, 36] | 288 | 274 | 1,57 (0,71, 3,44) | 0,02 | 82 |
| 72 semanas [36] | 40 | 40 | 4,33 (1,34, 14,05) | - | - |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 1,12 (1,03, 1,21) | - | - |
| Resposta EULAR boa | | | | | |
| 24 semanas [32, 35, 37, 39, 43] | 946 | 619 | 3,37 (1,35, 8,43) | <0,0001 | 84 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 2,32 (1,72, 3,14) | - | - |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 2,10 (1,61, 2,72) | - | - |
| Resposta EULAR moderada | | | | | |
| 24 semanas [32, 33, 39, 43] | 824 | 569 | 1,62 (1,10, 2,37) | 0,0001 | 86 |
| Baixa atividade DAS28 | | | | | |
| 24 semanas [32, 43] | 488 | 329 | 1,61 (0,70, 3,72) | 0,05 | 73 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 2,13 (1,60, 2,84) | - | - |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 1,93 (1,50, 2,48) | - | - |
| Remissão DAS28 | | | | | |
| 24 semanas [32, 43] | 488 | 329 | 2,05 (0,64, 6,53) | 0,06 | 73 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 2,40 (1,65, 3,48) | - | - |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 2,49 (1,72, 3,61) | - | - |
| PCS (SF-36) ≥ -5 | | | | | |
| 24 semanas [32, 40] | 468 | 373 | 2,48 (1,13, 5,46) | 0,0009 | 91 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 1,21 (1,08, 1,36) | - | - |
| MCS (SF-36) ≥ -5 | | | | | |
| 24 semanas [32, 40] | 468 | 373 | 1,71 (1,36, 2,16) | 0,53 | 0 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 1,16 (0,98, 1,37) | - | - |
| FACIT-F ≥ -3,5 | | | | | |
| 24 semanas [37, 40] | 420 | 322 | 1,90 (1,60, 2,25) | 0,41 | 0 |
| 52 semanas [29] | 250 | 249 | 1,11 (1,00, 1,25) | - | - |
| Nenhuma progressão no mTSS | | | | | |
| 24 semanas [29] | 244 | 232 | 1,19 (1,04, 1,36) | - | - |
| 52 semanas [29] | 244 | 232 | 1,21 (1,03, 1,41) | - | - |
| 96-104 semanas [31,42] | 252 | 420 | 1,53 (1,29, 1,81) | 0,84 | 0 |
| Nenhuma progressão no escore de erosão | | | | | |
| 24 semanas [40] | 268 | 177 | 1,10 (0,95, 1,28) | | |
| 96-104 semanas [31,42] | 514 | 420 | 1,50 (1,26, 1,78) | 0,20 | 39 |
| Eventos adversos graves | | | | | |
| 24 semanas [32, 33, 37, 39, 43] | 1028 | 727 | 0,98 (0,70, 1,38) | 0,44 | 0 |
| 48-52 semanas [29, 33] | 290 | 289 | 0,93 (0,57, 1,52) | 0,91 | 0 |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 0,78 (0,51, 1,19) | - | - |
| Infecções sérias | | | | | |
| 24 semanas [32, 33, 37, 43] | 720 | 518 | 0,86 (0,36, 2,04) | 0,74 | 0 |
| 48-52 semanas [29, 33] | 290 | 289 | 0,68 (0,30, 1,57) | 0,34 | 0 |
| 104 semanas [31] | 250 | 249 | 0,63 (0,31, 1,27) | - | - |
| Reação no local de infusão | | | | | |
| 1ª infusão [29, 32, 33, 37, 39, 43] | 1280 | 976 | 1,55 (1,30, 1,86) | 0,42 | 0 |
| 2ª infusão [29, 32, 37, 39, 43] | 1238 | 936 | 0,79 (0,63, 0,99) | 0,83 | 0 |
| Perda de seguimento | | | | | |
| 24 semanas [32, 33, 37, 39, 43] | 1030 | 727 | 0,47 (0,29, 0,76) | 0,18 | 36 |
| 48-52 semanas [29, 33] | 290 | 289 | 0,54 (0,04, 7,56) | 0,0004 | 92 |
| 72 semanas [36] | 40 | 40 | 0,48 (0,28, 0,82) | - | - |
| 104 semanas [31, 36] | 290 | 289 | 0,48 (0,28, 0,82) | - | - |
| Perdas por falta de eficácia | | | | | |
| 24 semanas [33, 37] | 232 | 189 | 0,27 (0,16, 0,45) | 0,85 | 0 |
| 48-52 semanas [29, 33] | 290 | 289 | 0,19 (0,08, 0,50) | 0,74 | 0 |
| 72 semanas [37] | 40 | 40 | 0,44 (0,15, 1,33) | - | - |
| 104 semanas [36] | 40 | 40 | 0,24 (0,09, 0,64) | - | - |
| Perdas por EA | | | | | |
| 24 semanas [32, 33, 37, 39, 43] | 1028 | 727 | 1,47 (0,53, 4,09) | 0,15 | 41 |
| 48-52 semanas [29, 33] | 290 | 289 | 0,95 (0,17, 5,34) | 0,21 | 37 |
| 72 semanas [36] | 40 | 40 | 0,33 (0,04, 3,07) | - | - |
| 104 semanas [31, 36] | 290 | 289 | 0,38 (0,17, 0,85) | 0,67 | 0 |

EA Eventos adversos, DAS 28 Disease Activity Score 28-joint assessment for swelling and tenderness, EULAR European league Against Rheumatism, FACIT-F Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire – Disability Index, MCS Mental Component Summary, mTSS Mean change in Genant-modified Sharp radiographic score, PCS Physical Component Summary, SF-36 Medical Study Short-Form Health Survey.

tes positivos e negativos.³¹⁻³⁴ Esses últimos foram sempre minoria e não foram incluídos na análise geral de um estudo.^{35,36} A distribuição dos pacientes em relação ao anti-CCP foi relatada por um estudo e foi homogênea entre os grupos.⁴¹

Com relação ao ACR20, foi observada uma proporção menor de respondentes no grupo FR- em comparação com o FR+. Observou-se que no grupo FR+ o número de participantes tratados com rituximabe que alcançou ACR20 foi estatisticamente significativa em relação ao placebo, porém com heterogeneidade substancial; RR = 1,71 (1,19-2,48; I²90%; p < 0,00001), não sendo explicada pela exclusão de nenhum estudo. No grupo FR-, não houve diferença entre os grupos experimental e controle, porém a análise também apresentou heterogeneidade substancial; RR = 1,16 (0,73-1,85; I²71%; p = 0,02), não explicável (fig. 4).

O estudo IMAGE também avaliou ACR50, ACR70, boa resposta EULAR, baixa atividade e remissão da doença segundo DAS28-VHS, a porcentagem de participantes sem progressão radiológica e a mudança média do escore de Sharp modificado em relação à soropositividade para FR e anti-CCP.²⁷ Após 52 semanas de acompanhamento, apenas a mudança média do escore de Sharp modificado foi estatisticamente diferente entre rituximabe e placebo na análise de participantes FR+. Nesse estudo, todos os participantes FR- eram anti-CCP-.

Segundo Tak et al.,²⁹ após 104 semanas de acompanhamento os participantes FR+ e/ou anti-CCP+ do grupo rituximabe tiveram maior probabilidade de não apresentarem progressão radiológica em relação ao placebo; *odds ratio* (OR; IC95%) = 2,228

(1,513-3,281).²⁹ Nas análises dos participantes FR- e anti-CCP- o grupo rituximabe apresentou tendência à maior probabilidade de não progressão em relação ao placebo, mas sem significância estatística; OD = 1,833 (0,558-6,027). Em relação à ACR50, as diferenças dos grupos foram estatisticamente significantes no subgrupo FR+ e/ou anti-CCP+. Os participantes FR- e anti-CCP- que utilizaram placebo alcançaram ACR50 em maior proporção que o grupo intervenção, porém essas análises não foram estatisticamente significantes.

No estudo SERENE,³⁰ após 24 semanas de tratamento, que foi parte do estudo controlado, não houve diferença em relação à mudança de DAS28-VHS dentre os pacientes FR+ e FR- que utilizaram rituximabe. Na fase aberta do estudo (24 a 48 semanas de tratamento), os pacientes que não haviam alcançado remissão foram retratados com biológico; mais pacientes FR+ alcançaram ACR50 e ACR70 em relação aos pacientes FR-.

Discussão

Os resultados de eficácia e segurança desta RS apontam para benefício do uso de rituximabe 1.000 mg aplicado duas vezes com 15 dias de intervalo, associado ao MTX semanal para o tratamento de AR. Em relação aos desfechos primários, maior número de pacientes alcançaram ACR20, ACR50 e ACR70 no grupo rituximabe em relação ao grupo placebo. Esse resultado foi obtido após 24 semanas de acompanhamento em pacientes

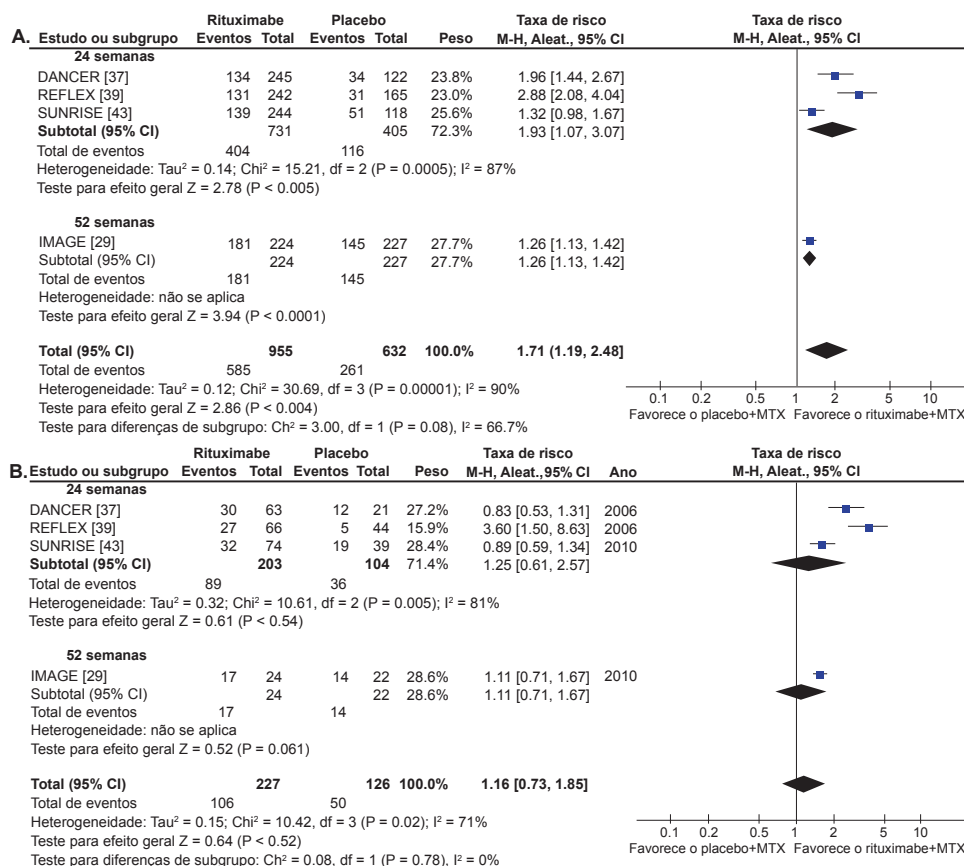


Figura 4 – Forest-plot retratando as respostas do American College of Rheumatology ACR20 (20% de melhora) do rituximabe versus placebo. A. Pacientes com FR positivo. B. Pacientes com FR negativo.

virgens e que falharam com anti-TNF, com mais de sete anos de evolução da doença, e até 52 semanas para pacientes virgens de MTX e anti-TNF, recém-diagnosticados. Esses resultados podem ser aplicados também para respostas EULAR boa e moderada.

Foram observados melhores resultados com rituximabe em relação aos componentes individuais dos critérios de resposta de ACR, componentes mental e físico sumarizados de SF-36, fadiga medida pelo FACIT-F e em relação à mudança de DAS28-VHS basal. Remissão e baixa atividade da doença foram reportadas por três estudos, apesar de todos os outros também medirem a atividade da doença pelo DAS28-VHS.^{27,30,41} Essas medidas foram alcançadas após 52 semanas de tratamento por pacientes com diagnóstico recente.²⁷

Impedir ou diminuir a progressão das lesões articulares é um dos pilares do tratamento de AR, contudo, somente IMAGE²⁷ e REFLEX³⁹ fizeram análise da progressão radiográfica, e, em ambos, os participantes que utilizaram rituximabe alcançaram melhores resultados que placebo em 104 semanas. Mais estudos são necessários para reforçar os resultados de progressão radiográfica.

Nessa revisão, foi observado que os resultados favoráveis ao rituximabe segundo o ACR foram mais expressivos no estudo que analisou pacientes com menos de um ano de diagnóstico,²⁷ o que corrobora as recomendações das diretrizes atuais de ACR⁷ e EULAR,⁸ que apontam para o fato de que o tratamento de AR é tão mais eficaz quanto mais precocemente iniciado.

SUNRISE⁴¹ foi motivo de heterogeneidade elevada em várias análises. Nesse estudo, os pacientes que não alcançaram remissão com uma aplicação de rituximabe foram randomizados para retratamento a partir da 24ª semana. Ele também revelou benefício do rituximabe em relação ao placebo em todas as medidas avaliadas, porém os resultados foram menos expressivos que os demonstrados pelos demais estudos incluídos. Os autores relataram que os pacientes que alcançaram ACR20, ACR50 e ACR70 após a primeira aplicação de rituximabe tiveram maior chance de manter ou melhorar ao retratamento com essa mesma substância. Já pacientes que não alcançaram tais medidas não foram beneficiados com a segunda aplicação da droga.

Emery et al.⁴² conduziram análise conjunta de três ECR e suas extensões – SERENE³⁰ e MIRROR,⁴³ com participantes tratados para atingir remissão clínica (*Treat to Target – TT*) (n = 236), e DANCER,³⁵ com pacientes tratados quando necessário (RQN) (n = 257). Os grupos eram homogêneos quanto aos dados iniciais, com exceção da duração da doença, que foi de 3,6 e 8,5 anos, respectivamente. Ambos os grupos evoluíram para melhora a cada aplicação de rituximabe, porém pacientes do grupo TT alcançaram melhores resultados que os participantes de RQN em relação ao HAQ-DI e DAS-28. Além disso, durante as quatro primeiras aplicações de rituximabe, mais pacientes abandonaram o estudo no grupo RQN em comparação ao TT, principalmente devido à resposta terapêutica insuficiente.

Em geral, rituximabe associado ao MTX se mostrou tão seguro quanto o MTX. Reação aguda à infusão foi o evento mais comum e foi mais frequente no grupo rituximabe em comparação ao placebo, porém apenas na primeira infusão. Van Vollenhoven et al.⁴⁴ conduziram análise conjunta de seis ECR (SERENE,³⁰ DANCER,³⁵ REFLEX,³⁷ SUNRISE,⁴¹ MIRROR⁴³ e SIERA⁴⁵), incluindo as extensões fase aberta de DANCER e REFLEX, e demonstraram que a incidência geral foi de 359,6 eventos adversos por 100 pacientes-ano (95%IC 354,4-364,9). A taxa de EA

foi maior após a primeira aplicação, caindo para 329,44 eventos por 100 pacientes-ano (320,59-338,53) após a segunda, mantendo-se estável até os próximos cinco anos de acompanhamento. O evento mais comum detectado foi reação aguda à infusão, ocorrendo em 25% dos participantes. Outros EA que ocorreram em ≥ 10% da população avaliada foram, sem incluir exacerbação da AR, infecções. Nessa avaliação, a taxa de mortalidade foi de 0,6 por 100 pacientes-anos, e não ocorreram mortes devido à reação à infusão.

Perda de participantes é fator crítico em estudos epidemiológicos, já que a análise, mesmo que feita com a intenção de tratar, pode ficar comprometida. Nos ECR incluídos, em geral, as perdas não superaram 20%, e a perda total e a perda por falta de eficácia foram maiores no grupo placebo, comparado ao rituximabe. As taxas de perda por EA não foram diferentes entre os grupos.

Finckh et al.⁴⁶ conduziram uma coorte prospectiva para avaliar qual subgrupo de pacientes com AR com falha com anti-TNF se beneficia da troca por rituximabe versus troca por um outro anti-TNF. Blom et al.⁴⁷ avaliaram uma coorte retrospectiva de pacientes que apresentaram falha a dois anti-TNF e tratados com um terceiro anti-TNF (n = 64), ou com rituximabe (n = 90). Esses autores concluíram que pacientes que utilizaram rituximabe obtiveram melhores resultados de atividade da doença que pacientes em uso de anti-TNF.^{46,47} Ambos os estudos concluíram que, no caso de falha com anti-TNF, iniciar tratamento com um biológico de mecanismo de ação diferente, como é o caso do rituximabe, seria a melhor conduta, reforçando a eficácia de rituximabe como tratamento de terceira linha.

As diretrizes atuais do ACR para AR estabelecida apresentam como alternativa o uso de rituximabe se o paciente apresentar baixa atividade associada a um mau prognóstico ou atividade moderada/alta.⁷ As diretrizes atuais da EULAR recomendam o uso de rituximabe somente após haver falha com anti-TNF, apesar de salientarem que a aprovação para uso como segunda linha de rituximabe tem sido discutida na Europa.⁸ Os resultados desse estudo apontam para possível benefício do uso de rituximabe por pacientes virgens de anti-TNF. Contudo, esses achados devem ser avaliados com cautela, pois ainda não foi encontrado ECR que avaliasse a troca após falha de rituximabe por um anti-TNF. Essa possibilidade de utilização do rituximabe como segunda linha, e de anti-TNF como terceira, precisa ser melhor explorada.

Os dados de IMAGE,²⁷ DANCER,³⁵ REFLEX³⁷ e SUNRISE⁴¹ foram utilizados na análise de subgrupo considerando soropositividade, e, em conformidade, foi observada tendência de maior eficácia de rituximabe comparado ao placebo no subgrupo FR + e/ou anti-CCP+. Entretanto, a heterogeneidade foi alta. De qualquer maneira, foi utilizado o método de efeitos aleatórios que pode ter subestimado diferenças entre os grupos. O valor preditivo da avaliação da soropositividade necessita ser mais bem-explorado em futuros ensaios clínicos, assim como o papel de outros marcadores biológicos que possam ser úteis para a decisão sobre qual o melhor tratamento a ser empregado para cada tipo específico de paciente.

Essa RS apresenta algumas limitações. A possibilidade de viés de seleção não pôde ser excluída da maioria dos ensaios. Ademais, houve financiamento da indústria farmacêutica em todos os ensaios incluídos, o que pode ter levado a uma superestimação dos resultados. Revisões sistemáticas apontaram

que estudos financiados pela indústria tendem a mostrar resultados favoráveis ao seu produto em comparação a estudos não financiados.^{48,49}

Uma limitação inerente aos ensaios clínicos, que se reflete nessa RS, é o fato de que eles foram conduzidos em populações criteriosamente selecionadas. Dessa forma, o perfil dos pacientes não corresponde à realidade, especialmente em relação à adesão ao tratamento, uma vez que os pacientes são acompanhados com maior rigor, e às comorbidades, já que excluem pacientes com diversas doenças concomitantes. Depressão, hipertensão e diabetes, por exemplo, influenciam negativamente na qualidade de vida, na funcionalidade, nos resultados e no prognóstico dos indivíduos com AR.⁵⁰

Além disso, a análise de qual tipo de participante se beneficiaria mais do uso de rituximabe não é conclusiva, já que poucos estudos dentro de cada grupo – virgens de MTX e falha a anti-TNF – foram incluídos. As análises de eficácia foram, em sua maioria, heterogêneas. Apesar disso, foi possível avaliar a direção do efeito que mostrou benefício do uso de rituximabe em todos os desfechos avaliados.

Conclusão

Os estudos incluídos na RS demonstraram que rituximabe é eficaz e seguro comparado ao placebo para o tratamento de AR, sobretudo em pacientes com diagnóstico recente. A eficácia também foi observada tanto em pacientes virgens de anti-TNF quanto naqueles em que o tratamento com esses agentes foi falho. O uso de rituximabe foi bem tolerado por todos os subtipos de pacientes estudados. Mais estudos são necessários para avaliar o papel do FR e do anticorpo anti-CCP na predição de sucesso no tratamento de AR com rituximabe, mas há indicação de que pacientes FR + e anti-CCP+ apresentem melhor resposta a esse biológico.

Conflitos de interesse

A coautora Adriana Maria Kakehasi declara conflitos de interesse: recebeu “grant educacional” da Abbott.

REFERÊNCIAS

- McInnes IB and Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205-2219.
- Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: A prospective study of function, disease activity, and mortality. *J Rheumatol*. 2004;31; Suppl 69:3-8.
- Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, Hiek K. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39:122-132.
- Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36:182-188.
- Gonzalez A, Kremers HM, Crowson CS, Nicola PJ, Davis JM, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum*. 2007;56:3583-3587.
- Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Konttinen YT, Nordstro 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; e30275. doi:10.1371/journal.pone.0030275.
- 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 Rheum*. 2012;64:625-639.
- 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;69:964-975.
- Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C, Montoro M, Descalzo MA, Carmona L, on behalf of the BIOBADASER 2.0 Study Group Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0 *Ann Rheum Dis*. 2012;71:382-385.
- Volkman ER, Agrawal H, Maranian P and Furst DE. Rituximab for rheumatoid arthritis: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2010;749-760.
- Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza RA, Molab EM. Rituximab in rheumatoid arthritis: A systematic review of efficacy and safety. *Reumatol Clin*. 2011;7:314-322.
- Lee YH, Bae S-C, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2011;31:1493-1499.
- Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh 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 Technology Assessment*. 2011;15:1-278.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [atualizado em mar. 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.cochrane-handbook.org.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, 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. *Brit Med J*. 2009;339:b2700.
- 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;38:727-735.
- Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S93-99.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey: I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-483.
- McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31:247-263.
- Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:811-819.

22. 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 Technology Assessment*. 2005; 9:1-+. PubMed PMID: WOS:000229604400001.
23. Higgins JPT, Altman AD, Sterne JAC. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0 [atualizado em mar. 2011]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org. 2012.
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1997;33:159-174.
25. Deeks JJ, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [atualizado em mar. 2011]. Disponível em: www.cochrane-handbook.org; 2012.
26. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Mcshane JF, Cooper NS *et al*. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-324
27. Tak PP, Rigby WF, Rubbert-Roth A, Peterfy CG, van Vollenhoven RF, Stohl W *et al* for the IMAGE Investigators. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;7:39-46.
28. Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S *et al*. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63:711-720.
29. Tak PP, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, van Vollenhoven RF, Stohl W *et al*. Sustained inhibition of progressive joint damage with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: 2-year results from the randomised controlled trial IMAGE. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:351-357.
30. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ *et al*. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequater Esponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1629-1635.
31. Edwards JCW, Szczepański L, Szechiński J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR *et al*. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2004;350:2578-2581.
32. Emery P, Sheeran T, Lehane PB, Saiedabadi N, Shaw TM. Efficacy and safety of rituximab at 2 years following a single treatment in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1344-50.
33. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. *Rheumatology*. 2005; 44(Suppl. 2):ii8-ii12.
34. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M *et al*. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology*. 2006;45:1505-1513.
35. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A *et al* for the DANCER Study Group. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1390-1400.
36. Mease PJ, Revicki DA, Szczepanski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L *et al*. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab – results of the dose-ranging assessment: international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) trial. *J Rheumatol*. 2008;35:20-30.
37. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC *et al* for the REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2793-2806.
38. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J *et al*. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. 2008;59:785-93.
39. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC *et al*. Rituximab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:216-221.
40. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP *et al*. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2010;59:1158-1161.
41. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M *et al*. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol*. 2010;37:917-927.
42. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Muller-Ladner U, Gaylis NB *et al*. Retreatment with rituximab based on a treatment-to-target approach provides better disease control than treatment as needed in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective pooled analysis. *Rheumatology*. 2011;50:2223-2232.
43. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay J-L, Carreno L, Armstrong G *et al*. Shaw TM on behalf of the MIRROR Trial Investigators. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a Phase III randomized study (MIRROR). *Rheumatology*. 2010;49:1683-1693.
44. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham III CO, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE *et al*. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2010;37:558-567.
45. Bingham C, Looney R, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C *et al*. Results from a controlled clinical trial (SIERRA) to evaluate primary and recall responses to immunizations in RA patients treated with rituximab [abstract]. *Arthritis Rheum Suppl*. 2008;58:S900.
46. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D, Kyburz D, Dudler J, Gabay C, on the behalf of the doctors of the Swiss Clinical Management Programme for Rheumatoid Arthritis. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumor necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:387-393.
47. Blom M, Kievit W, Donders AR, den Broeder AA, Straten VH, Kuper I *et al*. 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.
48. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K (2007) Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007; 4:e184. doi:10.1371/journal.pmed.0040184.
49. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167. doi:10.1136/bmj.326.7400.1167.
50. Michaud K and Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2007;21:885-906.