

DOCUMENTO PRINCIPAL
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato)

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação do medicamento citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) para o tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato), submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Abril de 2024

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	4
LISTA DE SIGRAS E ABREVIACÕES.....	9
LISTA DE QUADROS	10
LISTA DE FIGURAS.....	21
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	24
1.1 Introdução	24
1.2 Epidemiologia.....	27
1.3 Diagnóstico e classificação	29
1.4 Tratamento atual da espondilite anquilosante	31
1.5 Necessidades médicas não atendidas	43
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	46
2.1 Proposta de incorporação	46
2.2 Identificação do medicamento	46
2.3 Indicação terapêutica.....	46
2.4 Posologia.....	47
2.5 Propriedades farmacocinéticas	47
2.6 Mecanismo de ação	48
2.7 Armazenamento	48
3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	49
3.1 Diretrizes e checklist	49
3.2 Objetivo.....	49
3.3 Método.....	49
3.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	56
3.5 Análise da qualidade da evidência	56
3.6 Análise de dados.....	58
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS	64
4.1 Estudos selecionados	64
4.2 Características dos estudos incluídos	64
4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	74
4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho.....	75
4.5 Análise de sensibilidade.....	97
4.6 Qualidade da evidência	98
4.7 Síntese dos resultados	119
4.8 Discussão.....	123
5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	128
5.1 NICE.....	128
5.2 PBAC.....	129
5.3 SMC.....	130
6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA	131

6.1	Apresentação e objetivo.....	131
6.2	Método.....	132
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	137
7.1	Caso-base.....	137
7.2	Discussão.....	139
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	141
8.1	Apresentação e objetivos.....	141
8.2	Métodos.....	143
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	159
9.1	Caso-base.....	159
9.2	Análise de sensibilidade.....	161
9.3	Discussão.....	165
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	167
11	REFERÊNCIAS	168
	Anexo 1. Método para a estimativa do padrão de utilização dos medicamentos biológicos incorporados no SUS para tratamento da espondilite anquilosante.....	179
	Anexo 2. Estratégias de busca realizada nas bases de dados	184
	Anexo 3. Informações adicionais sobre a NMA para modelos não ajustados e ajustados por placebo.....	185
	Anexo 4. Fluxograma de seleção dos estudos	186
	Anexo 5. Estudos incluídos na revisão sistemática	187
	Anexo 6. Estudos excluídos.....	192
	Anexo 7. Resumo dos resultados de eficácia e segurança de cada ECR incluído na revisão sistemática.....	212
	Anexo 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática.....	234
	Anexo 9. Detalhamento da avaliação dos domínios do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática, por meio do instrumento RoB 2.0.....	244
	Anexo 10. Resultados do ranqueamento das intervenções avaliadas por meta-análise em rede por meio do modelo de efeitos aleatórios com maior DIC	325
	Anexo 11. Resultados da análise de sensibilidade das meta-análises em rede.....	331
	Anexo 12. League table das meta-análises em rede	355
	Anexo 13. Composição das coortes dos pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário no cenário base.....	364
	Anexo 14. Composição das coortes dos pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário nas análises de sensibilidade	368

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica pertencente a um grupo heterogêneo de doenças denominadas espondiloartrites, agrupadas em função dos aspectos genéticos, clínicos e de alterações estruturais ósseas aos exames de imagem. De acordo com a Sociedade Internacional de Avaliação da Espondiloartrite (ASAS), as espondiloartrites podem ser divididas nas formas axial e periférica, sendo que a forma axial tem, como sítio principal de acometimento, a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas (esqueleto axial), manifestando-se como uma artropatia crônica e progressiva dos tipos radiográfica ou não radiográfica. Na espondiloartrite axial radiográfica, também chamada de EA, as principais manifestações clínicas são lombalgia inflamatória, inflamação das articulações sacroilíacas, fadiga e rigidez da pélvis e coluna lombar. As manifestações extra-musculoesqueléticas na EA são comuns, com destaque para uveíte e doenças inflamatórias intestinais. Todas essas características têm alto impacto na qualidade de vida (QV) das pessoas, destacando-se a dor e o comprometimento da funcionalidade e produtividade como fatores importantes. A EA afeta, predominantemente, homens, com proporção entre os sexos de 2-3:1, sendo que a incidência máxima ocorre entre 20 e 30 anos de idade no sexo masculino. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para manejo da EA publicado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2018, pacientes com EA ativa, quando elegíveis clinicamente, devem ser tratados com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou com medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais (sulfassalazina ou metotrexato). Na falha, o PCDT recomenda o tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) como primeira linha de biológicos. Na eventual falha terapêutica, recomenda-se a substituição entre os diferentes MMCD biológicos da classe dos anti TNF-alfa ou o uso de secuquinumabe (MMCD biológico da classe dos anti-IL17). De acordo com uma coorte retrospectiva de 11 anos desenvolvida a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, considerando-se todos os pacientes únicos com EA ativa no SUS e em uso de MMCD biológicos anti TNF-alfa em 2023, independentemente da falha a um MMCD biológico prévio ou não, 40% deles foram tratados com o adalimumabe, seguido por golimumabe (20%), etanercepte (12%), infliximabe (10%) e certolizumabe (8%). Após o início do tratamento, todos os pacientes apresentarão falha terapêutica em determinado momento no curso da doença, migrando para um outro MMCD biológico anti TNF-alfa ou para o anti-IL17 (secuquinumabe). O maior tempo médio de tratamento até a primeira falha é de, aproximadamente, 46 meses (IC95% 43,99 – 48,00) para o

adalimumabe e o menor foi de 34 meses (IC95%: 31,04-39,95) para o infliximabe, sendo esse o MMCD biológico anti TNF-alfa com a menor persistência terapêutica. Nesse contexto, a incorporação do citrato de tofacitinibe como um MMCD sintético alvo-específico pode contribuir para mitigar as falhas terapêuticas encontradas nos MMCDs biológicos anti TNF-alfa, principalmente, em um cenário de tecnologias com administração via intravenosa ou subcutânea. Dito isto, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas do uso do citrato de tofacitinibe na mesma linha de tratamento da EA ativa com os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa, ou seja, dos pacientes diagnosticados com a doença e que falharam ao tratamento prévio com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

Intervenção: Citrato de tofacitinibe 5mg para administração diária de 10mg, por via oral. O medicamento é caracterizado como um potente inibidor seletivo da família das Janus-quinases (JAK) com alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano.

Indicação proposta para incorporação: Tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional prévia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

Preço para incorporação: O preço proposto (por comprimido) para a incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg é R\$ 14,34. Esse preço unitário corresponde ao praticado pelo Ministério da Saúde por meio do contrato nº 170/2023 referente à última aquisição centralizada do medicamento, via Departamento de Logística em Saúde (DLOG), para viabilizar o acesso ao tratamento dos pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e retocolite ulcerativa atendidos no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Conforme a chamada nº 12, de 13 de junho de 2022, o citrato de tofacitinibe é parte integrante de um projeto de transferência tecnológica da Pfizer Brasil Ltda para o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), com o objetivo de proporcionar autonomia ao país na produção desse medicamento.

Comparadores: MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa nas respectivas posologias definidas no PCDT para EA (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol).

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente ao tratamento com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato) em comparação ao tratamento com MMCD

biológicos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe certolizumabe pegol) ou placebo?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática (RS) da literatura para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) com o intuito de desenvolver uma meta-análise por comparação indireta (*network meta-analysis* [NMA]), visto que não há ECR que compararam, diretamente, o citrato de tofacitinibe com os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa incorporados no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) no tratamento da população elegível definida previamente. Foram priorizados os desfechos primários: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) e *Spondylo Arthritis International Society* (ASAS20 e ASAS40) e secundários *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), Qualidade de Vida (QV) pelo instrumento *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form* (SF-36), eventos adversos (EA) totais (EAT), EA sérios (EAS) e EA que levaram à descontinuação (EAD), sendo esses os desfechos mais relevantes no contexto clínico da EA ativa. A seleção dos estudos, a estratégia de buscas, a extração de dados e o risco de viés (*Risk of Bias* [RoB 2]) dos ECR foram realizados por dois avaliadores independentes, com posterior consenso. A NMA foi realizada pela abordagem bayesiana por meio de modelos de efeitos fixos e aleatórios, além da análise de sensibilidade ajustada por placebo e por posologias fora do PCDT de EA do SUS. A análise da certeza da evidência foi realizada pelo *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA). Em termos de eficácia, as seis intervenções examinadas apresentaram resultados semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários, sendo eles: atividade da doença (BASDAI50), mensuração da melhora do tratamento (ASAS40), melhora da função física (BASFI) e QV (SF-36). Ou seja, as diferenças entre as seis tecnologias para esses desfechos não são estatisticamente significantes, sendo que esses resultados foram, também, demonstrados na análise de sensibilidade ajustada por placebo pelos modelos fixos e aleatórios. Para o desfecho ASDAS, entre todos os comparadores, apenas o adalimumabe apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação com o citrato de tofacitinibe apenas na análise por modelos de efeitos fixos sem ajuste pela taxa de resposta do placebo (DM: 0,29; IC95%: 0,07; 0,52); porém, essa diferença não foi clinicamente significativa e apresentou baixa certeza da evidência. Além disso, nas análises ajustadas por placebo, os resultados não foram estatisticamente significantes. O infliximabe apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação com o citrato de tofacitinibe para os desfechos ASAS20 no modelo de efeito fixo (RR: 0,67; IC95%: 0,44; 0,96) e BASDAI50 no modelo de efeito fixo ajustado pela posologia (RR: 0,32; IC95%: 0,07; 0,90) (diferença não observada no modelo

de efeitos aleatórios e nem na análise ajustada por placebo). Contudo, de acordo com a Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite de 2024, o desfecho ASAS20 não representa relevância clínica, sendo dada preferência para avaliação da atividade da doença por meio do desfecho ASDAS. Os resultados para os desfechos EAT, EAS e EAD apontaram que o citrato de tofacitinibe é um dos tratamentos com maior probabilidade de ser seguro para essa população, não apresentando diferença estatística em relação aos demais tratamentos analisados.

Avaliação econômica: Foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo análise de custo-minimização (ACM) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em um horizonte temporal de um ano, para comparar os custos diretos do tratamento da EA ativa com a intervenção (citrato de tofacitinibe) e comparadores (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe). Para isso, foi considerado o último preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde para cada medicamento incluído no modelo e registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024. Para o citrato de tofacitinibe, considerou-se o preço proposto para incorporação, que corresponde ao último preço praticado pelo Ministério da Saúde no âmbito do Contrato nº 170/2023. Os respectivos custos de tratamento foram calculados pela multiplicação dos preços unitários pela posologia dos medicamentos definida no PCDT para EA de 2018, considerando-se um ano com 365 dias e um peso médio de 70kg por pessoa, nos casos em que a posologia é dependente do peso (certolizumabe pegol e infliximabe). Os resultados mostraram que o citrato de tofacitinibe apresenta o menor custo anual de tratamento da EA ativa na comparação com os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa, ou seja, uma redução no custo anual, por paciente, de -R\$ 418,19 na comparação com o adalimumabe, de -R\$ 1.504,44 com golimumabe, de -R\$ 4.144,84 com etanercepte, de -R\$ 5.116,28 com certolizumabe 200mg e de -R\$ 9.321,34 na comparação com infliximabe.

Impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que falharam ao tratamento prévio com AINES ou MMCD sintéticos (sulfassalazina ou metotrexato) na comparação com os MMCDs biológicos anti TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe), na perspectiva do SUS, em um horizonte temporal de cinco anos. A população elegível foi estimada pela projeção do número de pacientes únicos com EA ativa tratados no SUS a partir de uma coorte retrospectiva de 11 anos construída a partir dos dados disseminados pelo DATASUS. O *market share* do cenário com citrato de tofacitinibe foi estimado a partir da

participação real dos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ofertados pelo SUS, considerando-se a coorte retrospectiva de 11 anos. O custo de tratamento em cada coorte anual do horizonte temporal considerou o percentual de falha ao tratamento prévio com os MMCDs biológicos anti-TNF-alfa, a composição do uso dos MMCDs biológicos (anti-TNF-alfa e anti-IL17 – secuquinumabe) após a falha terapêutica prévia e os respectivos custos de tratamento no primeiro ano e a partir do segundo ano, nos casos do infliximabe e certolizumabe pegol (que possuem dose de ataque somente no primeiro ano de tratamento). Como as variáveis do modelo foram obtidas diretamente do DATASUS e, portanto, com poucas incertezas, foram realizadas análises de sensibilidade por cenários, variando-se o limite inferior e superior do intervalo de confiança 95% da população projetada para os 5 anos do horizonte temporal. No caso-base, os resultados mostraram uma economia de - R\$ 25,4 milhões para o SUS no acumulado de cinco anos, variando de uma economia de - R\$ 24,1 milhões no cenário de menor número de pacientes até - R\$ 26,8 milhões no cenário de maior número de pacientes, em cinco anos.

Considerações finais: O citrato de tofacitinibe demonstrou ser um medicamento tão eficaz e seguro quanto os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa disponíveis atualmente no SUS para o tratamento da EA ativa em pacientes adultos que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Os resultados da ACM e AIO mostraram que o citrato de tofacitinibe é economicamente vantajoso para o sistema público de saúde em um cenário em que os atuais MMCDs biológicos inseridos no PCDT da EA são injetáveis (via subcutânea ou intravenosa), ou seja, demandam serviços de saúde para a sua administração, além de apresentarem falha terapêutica ao longo do tratamento da doença. Portanto, a incorporação do citrato de tofacitinibe para tratamento da EA ativa preenche uma lacuna assistencial e de gestão importante por se tratar de um medicamento com via de administração oral, com possibilidade de mitigar os casos de falha terapêutica dos MMCDs biológicos e com menor custo de tratamento por paciente.

LISTA DE SIGRAS E ABREVIÇÕES

ADA	Adalimumabe
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
Anti-TNF	Anti-fator de necrose tumoral
ASAS	Assesment in SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CER	Certolizumabe pegol
CINeMA	Confidence in Network Meta-Analysis
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS)
DATASUS	Departamento de Informática e Tecnologia do SUS
DM	Diferença média
EA	Espondilite anquilosante
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
ETA	Etanercepte
EVA	Escala Visual Analógica
HLA-B27	Antígeno Leucocitário Humano B27
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICr95%	Intervalo de credibilidade de 95%
GOL	Golimumabe
IL	Interleucina
INF	Infliximabe
IXE	Ixequimumabe
JAK	Enzima Janus quinase
MHC-I	Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe I
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
NK	Natural Killer
NMA	Network meta-analysis
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	P: população; I: intervenção; C: comparador; O: <i>outcomes</i> (desfechos); S: <i>study</i> (desenho de estudo)
RoB 2.0	<i>Risk of Bias</i> da Cochrane, versão 2.0
RS	Revisão sistemática
RR	Risco relativo
SEC	Secuquimumabe
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Critérios de Nova Iorque Modificados para a classificação de Espondilite Anquilosante.	30
Quadro 2.	Critérios do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias para classificação de espondiloartrites.	30
Quadro 3.	Critério ASAS para classificação de espondiloartrite axial.	31
Quadro 4.	Classe, apresentação e posologia dos medicamentos incluídos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a espondilite anquilosante publicado pelo Ministério da Saúde.	32
Quadro 5.	Tratamento preconizado no PCDT de acordo com a apresentação clínica da EA.	33
Quadro 6.	Métricas da distribuição de tempo até a falha com o uso de cada um dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante, segundo análise de sobrevivência (modelo de Kaplan-Meier).....	35
Quadro 7.	Resultados do teste de Log-Rank para as curvas de sobrevida entre todos os pares de tratamentos disponíveis, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.	37
Quadro 8.	Caracterização do fluxo de uso dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante no SUS, a partir de cada um dos medicamentos iniciados na primeira linha.	39
Quadro 9.	Informações técnicas do citrato de tofacitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).....	46
Quadro 10.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e study [desenho de estudo]).....	50
Quadro 11.	Característica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante.....	66
Quadro 12.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASDAS.	85
Quadro 13.	Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.....	86
Quadro 14.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50.	86
Quadro 15.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	87
Quadro 16.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS20.....	88

Quadro 17.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	89
Quadro 18.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS40.....	90
Quadro 19.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.....	90
Quadro 20.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASFI.....	91
Quadro 21.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	92
Quadro 22.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho SF-36.	92
Quadro 23.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	93
Quadro 24.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAT.....	94
Quadro 25.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos	94
Quadro 26.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAS.....	95
Quadro 27.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos	96
Quadro 28.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.	96
Quadro 29.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios	97
Quadro 30.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe em pacientes com EA.....	120
Quadro 31.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 200mg em pacientes com EA.....	120
Quadro 32.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 400mg em pacientes com EA.....	121
Quadro 33.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. etanercepte em pacientes com EA.....	121
Quadro 34.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. golimumabe em pacientes com EA.....	122
Quadro 35.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. infliximabe em pacientes com EA.....	122

Quadro 36.	Características da avaliação econômica do tipo custo-minimização do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCDs sintéticos.	131
Quadro 37.	Proposta de preço para incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg.	135
Quadro 38.	Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, no primeiro ano de tratamento.	138
Quadro 39.	Resultado da avaliação econômica do tipo custo-minimização.	138
Quadro 40.	Características da análise de impacto orçamentário do tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos.	142
Quadro 41.	Previsão de número de pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.	144
Quadro 42.	Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário sem o citrato de tofacitinibe.	147
Quadro 43.	Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário sem o citrato de tofacitinibe.	147
Quadro 44.	Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário com o citrato de tofacitinibe.	148
Quadro 45.	Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário com citrato de tofacitinibe.	148
Quadro 46.	Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.	149
Quadro 47.	Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário com citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.	149
Quadro 48.	Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante, por paciente.	150
Quadro 49.	Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, a partir do segundo ano de tratamento.	151
Quadro 50.	Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa com secuquinumabe, por paciente.	153

Quadro 51.	Taxa de persistência terapêutica dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).....	154
Quadro 52.	Taxa de falha dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).....	154
Quadro 53.	Percentuais de uso em 2ª linha para cada tratamento de acordo com os resultados da análise do DATASUS (2013-2023).	155
Quadro 54.	Custos de tratamento da espondilite anquilosante após falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha com MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.	157
Quadro 55.	População elegível utilizada na análise de sensibilidade por cenários.....	158
Quadro 56.	Impacto orçamentário da incorporação de tofacitinibe no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).	159
Quadro 57.	Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário sem citrato de tofacitinibe, em cinco anos.	160
Quadro 58.	Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário com citrato de tofacitinibe, em cinco anos.	160
Quadro 59.	Resultado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com a incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.	161
Quadro 60.	Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	162
Quadro 61.	Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	162
Quadro 62.	Resultado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com a incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.	163
Quadro 63.	Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível,	

	sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	164
Quadro 64.	Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.....	164
Quadro 65.	Definições utilizadas nas análises	181
Quadro 66.	Estratégias de busca realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura.	184
Quadro 67.	Informações adicionais sobre a NMA para modelos não ajustados e ajustados por placebo.....	185
Quadro 68.	Lista dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática da literatura	187
Quadro 69.	Lista dos estudos excluídos da revisão sistemática da literatura após análise do texto completo e motivos de exclusão.....	192
Quadro 70.	Lista de estudos excluídos pelo texto completo não estar disponível	200
Quadro 71.	Resultados do desfecho atividade da doença avaliado pelo ASDAS (escala de 0 a 10) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática	213
Quadro 72.	Resultados do desfecho atividade da doença avaliado pelo BASDAI50 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura, incluindo o estudo Braun et al., 2002 (análise de sensibilidade)	215
Quadro 73.	Resultados do desfecho ASAS20 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.....	217
Quadro 74.	Resultados do desfecho ASAS40 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.....	220
Quadro 75.	Resultados do desfecho BASFI (escala de 0 a 10) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.....	223
Quadro 76.	Resultados do desfecho de qualidade de vida avaliado por meio do SF-36 (escala de 0 a 100) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.	226
Quadro 77.	Resultados do desfecho de eventos adversos totais (EAT) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.....	228
Quadro 78.	Resultados do desfecho eventos adversos sérios (EAS) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.....	230
Quadro 79.	Resultados do desfecho eventos adversos que levaram à descontinuação (EAD) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura. ..	231

Quadro 80.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Bao et al., (2014).....	244
Quadro 81.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Barkahm et al., (2010).....	248
Quadro 82.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Calin et al., (2004).	251
Quadro 83.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Davis et al., (2003).	254
Quadro 84.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASAS20, ASAS40, EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Deodhar et al., (2021).	256
Quadro 85.	Avaliação dos domínios do risco de viés pelo RoB 2, considerando os desfechos BASDAI, ASDAS, BASFI e SF-36 avaliados no estudo Deodhar et al., (2021).....	259
Quadro 86.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI, avaliados pelo estudo Dougados et al., (2011).	263
Quadro 87.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos EAT e EAS avaliados pelo estudo Dougados et al., (2011).....	266
Quadro 88.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASAS20, ASAS40 e EAD avaliados pelo estudo Giardina <i>et al.</i> , (2010). ..	268
Quadro 89.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI e BASFI avaliados pelo estudo Giardina et al., (2010).	271
Quadro 90.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Gorman <i>et al.</i> , (2002).....	273
Quadro 91.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Hu <i>et al.</i> , (2012).	276
Quadro 92.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Huang <i>et al.</i> , (2014).	278
Quadro 93.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos SF-36, EAT, EAS, e EAD avaliados pelo estudo Huang <i>et al.</i> , (2014).	282
Quadro 94.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Inman et al., (2008) – GO-RAISE.....	285
Quadro 95.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos SF-36, EAT e EAS avaliados no estudo Inman et al., (2008) – GO-RAISE.	287

Quadro 96.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Landewé et al., (2014).	289
Quadro 97.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Maksymowych et al., (2008).	293
Quadro 98.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2005) – ASSERT.	295
Quadro 99.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40, avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2006) – ATLAS.	298
Quadro 100.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36 e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2006) – ATLAS.	301
Quadro 101.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2006).	304
Quadro 102.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2006).	306
Quadro 103.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20 e ASAS40 avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2017).	309
Quadro 104.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36, EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2017).	312
Quadro 105.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20 e ASAS40 avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2018) – COAST-V.	316
Quadro 106.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde et al., (2018) – COAST-V.	319
Quadro 107.	Risco de viés do estudo Braun et al., (2002) incluído na análise de sensibilidade do desfecho BASDAI50.	322
Quadro 108.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.	325
Quadro 109.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.	326

Quadro 110.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios, incluindo o estudo Braun et al., (2002).	326
Quadro 111.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.	327
Quadro 112.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	328
Quadro 113.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.....	328
Quadro 114.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	329
Quadro 115.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.	329
Quadro 116.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.	330
Quadro 117.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.	330
Quadro 118.	Resultados da meta-análise em rede para análise ajustada por placebo para o desfecho ASDAS.	331
Quadro 119.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios na análise ajustada por placebo.....	332
Quadro 120.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos na análise ajustada por placebo.....	332
Quadro 121.	Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o BASDAI50.....	333
Quadro 122.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.....	333
Quadro 123.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.....	334
Quadro 124.	Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o ASAS20.	334

Quadro 125.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para análise ajustada por placebo.	335
Quadro 126.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo	335
Quadro 127.	Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o ASAS40	336
Quadro 128.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para análise ajustada por placebo.....	337
Quadro 129.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.....	337
Quadro 130.	Resultados da meta-análise em rede para análise ajustada por placebo para o desfecho BASFI.....	338
Quadro 131.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo	339
Quadro 132.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.....	340
Quadro 133.	Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho BASFI.....	340
Quadro 134.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.	341
Quadro 135.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para a análise ajustada por placebo.....	341
Quadro 136.	Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos totais.....	342
Quadro 137.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios ajustados para placebo.....	342
Quadro 138.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos ajustados para placebo.....	343

Quadro 139.	Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos sérios.	343
Quadro 140.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.	344
Quadro 141.	Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.....	344
Quadro 142.	Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.	345
Quadro 143.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.	346
Quadro 144.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para a análise ajustada por placebo	346
Quadro 145.	Características do estudo Braun et al., (2002), incluído para análise de sensibilidade do desfecho BASDAI50.....	348
Quadro 146.	Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50, incluindo o estudo Braun et al., (2002).....	349
Quadro 147.	Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos, incluindo o estudo Braun et al., (2002).....	350
Quadro 148.	Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o BASDAI50.....	351
Quadro 149.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo, incluindo o estudo Braun et al., 2002	351
Quadro 150.	Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo, incluindo o estudo Braun et al., 2002	352
Quadro 151.	League table das meta-análises em rede para o desfecho ASDAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	355
Quadro 152.	<i>League table</i> das meta-análises em rede para o desfecho BASDAI50 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	356
Quadro 153.	League table das meta-análises em rede para o desfecho ASAS20 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	357

Quadro 154.	League table das meta-análises em rede para o desfecho ASAS40 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	358
Quadro 155.	League table das meta-análises em rede para o desfecho BASFI para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	359
Quadro 156.	League table das meta-análises em rede para o desfecho SF-36 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	360
Quadro 157.	League table das meta-análises em rede para o desfecho EAT para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	361
Quadro 158.	League table das meta-análises em rede para o desfecho EAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	362
Quadro 159.	League table das meta-análises em rede para o desfecho EAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.	363

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Representação da pirâmide etária dos pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante estratificado por gênero e faixa etária, de acordo com os dados do SIA-AM no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.	29
Figura 2.	Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (anti TNF-alfa e anti-IL17) no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.	35
Figura 3.	Análise de Kaplan-Meier do tempo (em meses) até a falha do uso de cada um dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante, a partir da primeira linha e considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.	36
Figura 4.	Regressão de Cox para o risco de insucesso do tratamento do adalimumabe vs. os demais comparadores (2013-2023).	38
Figura 5.	Representação do fluxo (Sankey plot) de utilização dos medicamentos biológicos no tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, a partir da primeira linha e considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.	39
Figura 6.	Geometria de rede para o desfecho ASDAS.	76
Figura 7.	Diagrama em rede para o desfecho BASDAI50.	77
Figura 8.	Geometria de rede do desfecho ASAS20.	78
Figura 9.	Geometria de rede do desfecho ASAS40.	79
Figura 10.	Geometria de rede do desfecho BASFI.	80
Figura 11.	Geometria de rede do desfecho SF-36.	81
Figura 12.	Diagrama em rede do desfecho EAT.	82
Figura 13.	Diagrama em rede do desfecho EAS.	83
Figura 14.	Geometria de rede do desfecho EAD.	84
Figura 15.	Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASDAS.	100
Figura 16.	Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50.	102
Figura 17.	Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASAS20.	105

Figura 18. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASAS40.....	108
Figura 19. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho BASFI.....	111
Figura 20. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho SF-36	113
Figura 21. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos totais.....	115
Figura 22. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos sérios	117
Figura 23. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.....	119
Figura 24. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.	146
Figura 25. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs e dos anti-IL17 (secuquinumabe) no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.....	152
Figura 26. Fluxo de pacientes, contendo critérios de inclusão (azul claro), critérios de exclusão (cinza) e tamanho final da população de análise (azul escuro)	180
Figura 27. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante	186
Figura 28. Análise do risco de viés do desfecho ASDAS dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	234
Figura 29. Análise do risco de viés do desfecho BASDAI50 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.	235
Figura 30. Análise do risco de viés do desfecho BASDAI50 (incluindo o estudo Braun et al., (2002) o qual foi adicionado na análise de sensibilidade deste desfecho) dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	236
Figura 31. Análise do risco de viés do desfecho ASAS20 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	237
Figura 32. Análise do risco de viés do desfecho ASAS40 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	238

Figura 33. Análise do risco de viés do desfecho BASFI dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	239
Figura 34. Análise do risco de viés do desfecho SF-36 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	240
Figura 35. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos totais dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	241
Figura 36. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos sérios de graus 3 e 4 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	242
Figura 37. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos que levaram à descontinuação dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.....	243
Figura 38. Diagrama em rede da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho BASFI.	338
Figura 39. Diagrama em rede da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.	345

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

As espondiloartrites são um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias que compartilham manifestações clínicas comuns, como o acometimento da coluna espinhal, das articulações periféricas e das enteses (ponto de ancoragem dos tendões, ligamentos e cápsulas ao tecido ósseo) (1–3). Nesse grupo, estão incluídas a artrite psoriásica, as artropatias enteropáticas, a espondilite anquilosante ou ancilosante, as espondiloartrites juvenis, a artrite reativa e as espondiloartrites indiferenciadas (3).

Diante das características clínicas apresentadas, a espondiloartrite pode ser subclassificada em periférica ou axial. A espondiloartrite axial tem, como sítio principal de acometimento, a coluna vertebral e as articulações sacroilíacas (esqueleto axial), manifestando-se como uma artropatia crônica e progressiva, podendo ser do tipo radiográfica ou não radiográfica. A espondiloartrite axial radiográfica, também chamada de espondilite anquilosante (EA), é caracterizada por anormalidades radiográficas compatíveis com sacroileíte. Essas anormalidades estão ausentes ou são mínimas na espondiloartrite axial não-radiográfica, que, por sua vez, é caracterizada por evidências de inflamação ativa nas articulações da região sacroilíaca em exame de ressonância magnética(2,4). De acordo com a classificação da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite (*Assesment in SpondyloArthriits International Society – ASAS*), a forma não-radiográfica também pode ser considerada como o estágio inicial da forma radiográfica, ou seja, um espectro da doença em um *continuum* (5).

A EA afeta, primariamente, o esqueleto fibrocartilaginoso, envolvendo um mecanismo de inflamação, erosão de cartilagem e, subsequentemente, reparo por ossificação(6). É uma doença potencialmente incapacitante, já que a inflamação pode progredir para remodelamento ósseo, com diminuição de mobilidade e limitação funcional do esqueleto axial(2,4). Portanto, a doença tem diferentes desfechos, variando de um curso benigno, com sintomas pouco significativos ou passíveis de automanejo, ou progredindo com danos estruturais irreversíveis das articulações sacroilíacas e da coluna vertebral, com consequente perda de capacidade funcional e decréscimo da qualidade de vida (QV) (6).

O quadro clínico da EA varia desde lombalgia crônica até doença grave e sistêmica (7). Usualmente, o sintoma inicial é a dor lombar inflamatória persistente, de início lento e insidioso, que não melhora com repouso, mas melhora com exercícios físicos. A dor piora no período noturno, podendo causar despertar do sono, especialmente na segunda parte da noite, e está acompanhada de rigidez matinal (3,4,8).

A EA está associada a manifestações articulares periféricas que, comumente, afetam de forma assimétrica as grandes articulações dos membros inferiores, como joelhos, tornozelos e pés, e são caracterizadas por artrite (articulações edemaciadas e doloridas), entesite e dactilite (inchaço de dedo da mão ou do pé devido à tenossinovite) (1–4,8). A artrite e a entesite são as manifestações periféricas mais comuns, encontradas em cerca de 30 a 50% dos casos, podendo ocorrer em qualquer momento do curso da doença. Regiões comuns de acometimento da entesite são o tendão de Aquiles e a fásia plantar no calcâneo (8).

Também pode haver manifestações extra-musculoesqueléticas, como nos olhos (uveíte), no intestino (doença inflamatória intestinal) e na pele (psoríase) (1–4). A uveíte é a manifestação extra-musculoesquelética mais frequente e apresenta-se, tipicamente, como uveíte anterior unilateral de início agudo e duração limitada, alternada de um olho para o outro (8). Além disso, indivíduos com EA estão sob maior risco de desenvolver comorbidades interrelacionadas, como obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares (6).

A EA é considerada uma doença imunomediada e hereditária, com cerca de 90% do risco de ocorrência determinado por fatores genéticos, especialmente, alterações de função do sistema imune. Devido a sua complexidade, a etiologia da EA ainda não está completamente elucidada(2,9). Diferentes elementos são importantes, incluindo uma interação entre características genéticas específicas, microbioma intestinal, células linfoides do sistema imune inato e estresse mecânico das enteses axiais. Nos sítios da doença, os mediadores mais importantes são o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina-17 (IL-17) (10).

Em relação ao elemento genético, a doença está fortemente associada com o antígeno leucocitário humano B27 (HLA-B27), codificado pelo alelo do complexo principal de histocompatibilidade classe I (MHC-I), positivo em cerca de 95% dos pacientes com EA (9). O papel do HLA-B27 na patogênese da doença ainda não está claro, mas ele é responsável pela apresentação de patógenos intracelulares para reconhecimento de células T-CD8, além de se ligar a receptores

imunorreguladores, como àqueles de células *natural killer* (NK) e de leucócitos semelhante à imunoglobulina (LILR) (11).

Apesar de ser o principal fator genético de predisposição, outros genes não-HLA também estão envolvidos na patogênese da doença (9). Dois importantes são aqueles que codificam a aminopeptidase do retículo endoplasmático, envolvida na preparação de peptídeos para apresentação do MHC-I às células efectoras imunológicas, e o receptor de interleucina-23 (IL-23), que ativa células T auxiliares para a secreção de IL-17 (8). Portanto, anormalidades genéticas de sinalização do eixo IL-23–IL-17 exercem importante envolvimento na EA (2).

O intestino tem um grande papel na patogênese da doença, o que envolve uma interação entre a disfunção de barreira, o sistema imune e a microbiota desse órgão (6). Quando a barreira vascular e epitelial da mucosa intestinal é comprometida, o microbioma intestinal é exposto, permitindo a passagem da microbiota e de seus metabólitos para a submucosa e circulação sanguínea sistêmica, iniciando uma resposta imune que é facilitada pelos mecanismos de IL-17 e HLA-B27 (6,12,13). Os linfócitos ativados migram para as articulações periféricas e para a medula óssea, desencadeando uma resposta inflamatória sistêmica (3). A composição da microbiota também é diferente em indivíduos com EA quando comparada aos indivíduos saudáveis, sendo mais rica em microrganismos mucolíticos potencialmente capazes de romper a barreira intestinal, o que influencia na cascata de eventos inflamatórios (10). A inflamação intestinal é encontrada em cerca de 60% dos indivíduos com espondiloartrite axial em nível subclínico (6).

Da mesma forma, danos na barreira dérmica da pele, com subsequente exposição do sistema imunológico a microrganismos, estão relacionados com a patogênese da doença (8). O estresse biomecânico sobre as enteses também exerce influência, com surgimento de microtraumas, início e manutenção de resposta inflamatória por fatores teciduais locais do sistema imune inato, e neoformação óssea (3,6,8).

Feita essa introdução, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências científicas sobre a eficácia, a segurança e as consequências econômicas do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação

apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde (MS) sobre este tema.

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura

A EA afeta de 0,1 a 1,4% da população geral, tendo grande variabilidade de prevalência de acordo com a região geográfica (3,14), com cerca de 1 a cada 200 pessoas são afetadas por EA no mundo. A prevalência da doença é maior na América do Norte (0,32%), Europa (0,24%) e Ásia (0,17%) quando comparada com a América Latina (0,10%). Nos Estados Unidos, a prevalência entre adultos é de 0,9 a 1,4% (15).

A prevalência da EA é concordante com a positividade de HLA-B27, o que quer dizer que a prevalência de HLA-B27 reflete a prevalência EA em uma determinada população (3,8). No Brasil, a frequência de positividade para HLA-B27 em pacientes com EA varia de 64% a 86,7% (16). A doença é detectada cinco anos antes em pacientes positivos para HLA-B27 em relação aos pacientes negativos (3,8). Aproximadamente 20 a 25% dos indivíduos acometidos têm histórico familiar de alguma das doenças do espectro das espondiloartrites (3).

Tipicamente, a EA se manifesta antes dos 45 anos de idade, em média aos 26 anos, com pico de incidência entre 20 e 45 anos (1,3,7). Cerca de 80% dos pacientes apresentam os primeiros sintomas antes dos 30 anos e menos de 5% após os 45 anos. Ter idade mais jovem no momento do início dos sintomas está associado com piores desfechos funcionais (7). O início da doença é mais precoce entre os homens, sendo o pico de incidência para o sexo masculino entre 20 e 30 anos de idade (6,17).

A EA afeta, predominantemente, os homens, com proporção entre os sexos de 2-3:1 (1,3,6,8). Entretanto, a distribuição é similar entre homens e mulheres para a forma não-radiográfica, o que indica que o sexo pode ser um fator de risco para a EA (1,3,6,8,15). Apesar de pior mobilidade espinhal e maior gravidade de alterações radiográficas, os homens têm menor atividade da doença (6,15). Geralmente, as mulheres têm maior prevalência de artrite periférica, dactilite, entesite e psoríase, enquanto os homens têm uveíte com maior frequência (15). Devido à

característica mais benigna das manifestações clínicas no sexo feminino, as mulheres são diagnosticadas mais tardiamente(6,17).

1.2.2 Dados epidemiológicos disseminados pelo DATASUS

Para complementar os dados da literatura apresentados anteriormente, foi realizada uma análise de dados de mundo real sobre a prevalência e a incidência da EA em pacientes tratados no SUS, buscando-se compreender o padrão de utilização dos MMCD biológicos incorporados no SUS e ofertados no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para tratamento em primeira linha com anti-TNF-alfa (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe) e segunda linha de biológicos da EA (anti-IL17, secuquinumabe), considerando-se os algoritmos definidos no PCDT da doença publicado em 2018 (18). Para isso, considerou-se uma coorte retrospectiva de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023 (ou seja, 11 anos), a partir dos dados disseminados da base do Sistema de Informação Ambulatorial - Medicamentos (SIA-AM) sob a gestão do Departamento de Informação e Tecnologia do SUS (DATASUS) (19). A descrição dos métodos encontra-se no Anexo 1.

Considerando-se os 11 anos de seguimento dos pacientes no SIA-AM, na coorte retrospectiva final, foram verificados uma prevalência de 71.925 pacientes únicos e ativos diagnosticados com EA e tratados com AINEs, MMCD sintéticos convencionais ou MMCD biológicos no SUS, distribuídos em todas as 26 unidades da federação e o Distrito Federal. A incidência anual média da doença no período analisado foi de 2,56 por 100.000 habitantes (IC95%: 2,08 – 2,93), variando entre 1,96 por 100.000 habitantes em 2013 e 3,42 por 100.000 habitantes em 2023, último ano da coorte retrospectiva.

Do total de pacientes ativos (N = 71.925), a frequência da doença é maior em homens (35.274 pessoas, 54%) do que em mulheres (30.358 pessoas, 46%), ou seja, a doença atinge mais homens do que mulheres. A idade média da coorte retrospectiva de 11 anos foi 43,44 anos (13,20), sendo que a coorte dos homens apresentou uma idade média de 42,05 anos (13,21) e das mulheres foi observada uma idade média de 45,05 anos (12,22). Para ambos os sexos, a doença é mais prevalente na faixa etária entre 25 e 59 anos de idade, sendo 79,8% dos pacientes homens e 82,2% mulheres (Figura 1).

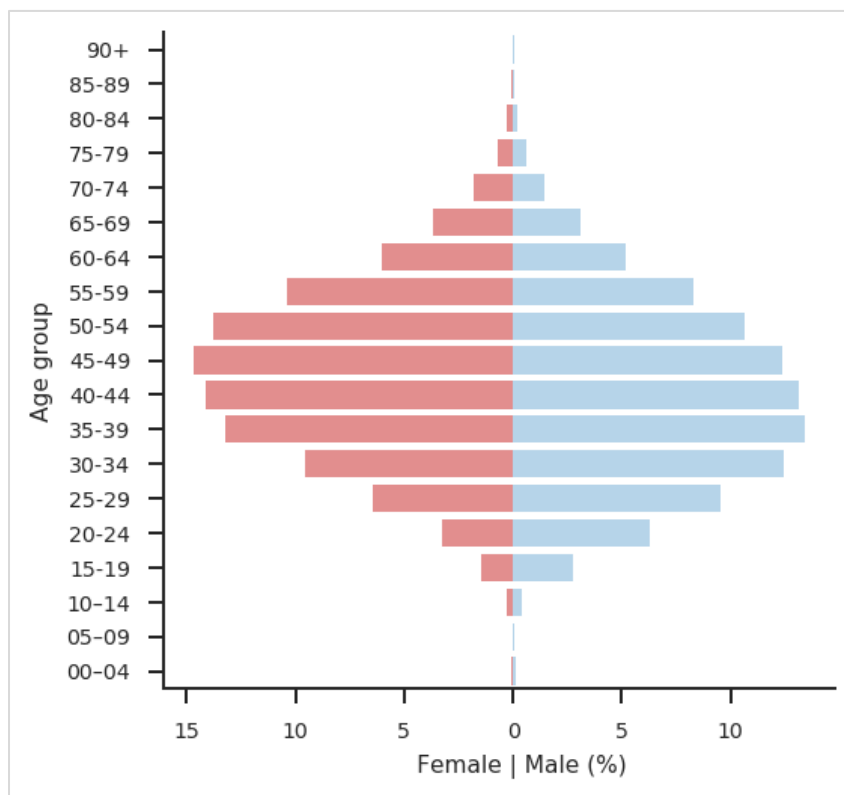


Figura 1. Representação da pirâmide etária dos pacientes diagnosticados com espondilite anquilosante estratificado por gênero e faixa etária, de acordo com os dados do SIA-AM no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.

1.3 Diagnóstico e classificação

A EA carece tanto de sinais e sintomas patognomônicos quanto de biomarcadores sorológicos e imunológicos específicos. O diagnóstico se baseia em reconhecimento de padrões clínicos e em achados de exames de imagem e laboratoriais pouco sensíveis e específicos, que aparecem em cerca de 50% dos indivíduos com a doença. Como resultado, o diagnóstico é dificultado, sendo frequentemente realizado na atenção secundária por um médico reumatologista (6). O atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico da EA é de, aproximadamente, oito a 10 anos (23).

Na ausência de um padrão ouro para o diagnóstico, critérios de classificação são fundamentais, pois facilitam a identificação da doença e, assim, permitem o início precoce do tratamento. Dentre os critérios de classificação, os mais conhecidos são o de Nova Iorque modificado, o do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias (*European Spondyloarthritis Study Group – ESSG*), e o ASAS 2019 (5,24,25).

1.3.1 Critérios de Nova Iorque Modificados

Para a utilização dos critérios de Nova Iorque modificados, que foram criados em 1984, é necessário que os indivíduos tenham evidência de sacroileíte radiográfica; por isso, são mais úteis na classificação da doença estabelecida. Segundo esses critérios, a doença pode ser classificada em EA definitiva (presença de um critério radiográfico e pelo menos um critério clínico) ou EA provável (presença de três critérios clínicos ou de um critério radiográfico sem sinais ou sintomas de critério clínico) (Quadro 1) (25).

Quadro 1. Critérios de Nova Iorque Modificados para a classificação de Espondilite Anquilosante.

Critérios clínicos	Critérios radiográficos
1 Lombalgia inflamatória e rigidez, com duração ≥ 3 meses, que melhora com exercício, mas não com repouso	1 Sacroileíte bilateral, grau 2 a 4ª
2 Limitação da mobilidade da coluna lombar nos planos sagital e frontal	2 Sacroileíte unilateral, grau 3 ou 4ª
3 Expansão torácica diminuída, segundo sexo e idade	

a: Graus de sacroileíte radiográfica: 0, normal; 1, alterações suspeitas; 2, alterações mínimas (áreas pequenas e localizadas com erosão ou esclerose, sem alteração na largura articular); 3, alterações inequívocas (sacroileíte moderada ou avançada, com erosões, evidências de esclerose, alargamento, estreitamento ou anquilose parcial); 4, anquilose total.

1.3.2 Critérios do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias

Os critérios do ESSG foram publicados em 1991 e desenvolvidos para a classificação de espondiloartrites, especialmente, as indiferenciadas. Podem ser utilizados para identificação de EA em indivíduos com manifestações axiais e periféricas (Quadro 2) (24).

Quadro 2. Critérios do Grupo Europeu de Estudo para as Espondiloartropatias para classificação de espondiloartrites.

Dor inflamatória na coluna	OU	Sinovite (assimétrica ou predominantemente em membros inferiores)
+		
Pelo menos uma das seguintes manifestações:		
1 História familiar positiva para espondiloartrite		
2 Psoríase		
3 Doença Inflamatória intestinal		
4 Uretrite, cervicite ou diarreia aguda no mês anterior à artrite		
5 Dor nas nádegas alternada entre os glúteos esquerdo e direito		
6 Entesite		
7 Sacroileíte		

1.3.3 Critérios ASAS

Os critérios ASAS têm sido amplamente utilizados na prática clínica e foram publicados em 2009 para a classificação da espondiloartrite axial na sua forma radiográfica e não-radiográfica, permitem a inclusão de pacientes com doença inicial, ou seja, sem danos estruturais/alterações radiográficas. Os critérios ASAS devem ser aplicados a indivíduos com lombalgia crônica, com duração igual ou superior a três meses, e iniciada até 45 anos de idade (Quadro 3) (5).

Quadro 3. Critério ASAS para classificação de espondiloartrite axial.

Lombalgia crônica (≥ 3 meses), com sintomas iniciados até 45 anos de idade	
+	
Sacroilíte em exames de imagem ^a + ≥ 1 característica de espondiloartrite ^b	OU HLA-B27 + ≥ 2 características de espondiloartrite ^b

a: Visualizada em radiografia (sacroilíte radiográfica definitiva bilateral grau 2 a 4 ou unilateral grau 3 a 4, segundo os critérios de Nova Iorque Modificados) ou em ressonância magnética (inflamação ativa/aguda das articulações sacroilíacas altamente sugestivo de sacroilíte, associada com espondiloartrite).

b: Lombalgia inflamatória, manifestações extra-articulares (artrite, entesite, uveíte, dactilite, psoríase, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa), boa resposta a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), história familiar de espondiloartrite, HLA-B27 positivo, proteína C reativa elevada.

1.4 Tratamento atual da espondilite anquilosante

A EA é uma doença crônica, sendo que os objetivos do tratamento são o controle dos sintomas, a diminuição da rigidez e a manutenção da flexibilidade axial, a redução das limitações funcionais e da progressão dos danos estruturais, a manutenção da habilidade laboral, a redução das complicações associadas, e a melhoria da QV dos pacientes (18,26).

Segundo as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para a Espondiloartrite Axial, o PCDT da EA do Ministério da Saúde, e as Diretrizes do Colégio Americano e Europeu de Reumatologia para a Espondiloartrite Axial, o tratamento se baseia em uma combinação da abordagem medicamentosa e não medicamentosa (18,26,27). As recomendações de cada um desses guias estão sintetizadas nas seções seguintes.

1.4.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

A última atualização do PCDT da EA foi publicada pelo Ministério da Saúde em outubro de 2018, sendo que estão incluídos os pacientes que atendem à classificação dos critérios ASAS ou de Nova Iorque Modificados, e que apresentem espondiloartrite axial ou periférica ativa, estabelecida por pelo menos um dos índices de atividade da doença (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* – BASDAI ou *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* – ASDAS, detalhados na seção 1.4.5) (18).

No tratamento não medicamentoso, as recomendações incluem a educação do paciente sobre a doença, e a prática de exercícios físicos de forma regular e contínua, como alongamento, educação postural, atividades recreacionais, hidroterapia e fisioterapia (18). Já para o tratamento medicamentoso, estão incluídos os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), glicocorticoides e MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato) e MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou secuquinumabe) (Quadro 4) (18).

Quadro 4. Classe, apresentação e posologia dos medicamentos incluídos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a espondilite anquilosante publicado pelo Ministério da Saúde.

Medicamento	Apresentação	Posologia
AINE		
Ibuprofeno	CP revestido (200, 300 e 600 mg); SO (50 mg/mL)	600 a 2.700 mg/dia, VO, até 3 ADM (8/8 h)
Naproxeno	CP (250 e 500 mg)	500 a 1.500 mg/dia, VO, até 3 ADM (8/8 h)
Glicocorticoides		
Metilprednisolona	Frasco (40 mg/2 mL)	40 a 80 mg, IA ou PA, a cada 3 meses
MMCD - sintéticos		
Sulfassalazina	CP (500 mg)	500 a 3.000 mg/dia, VO, 12/12 h
Metotrexato	CP (2,5 mg); FA (50 mg/2 mL)	7,5 a 25 mg, VO, SC ou IM, a cada semana
MMCD – biológicos		
Anti-TNF		
Adalimumabe	SI (40 mg)	40 mg, SC, a cada 2 semanas
Etanercepte	FA (25 e 50 mg); SP (25 e 50 mg)	50 mg, SC, a cada semana
Infliximabe	FA (100 mg/10 mL)	5 mg/kg, VI, nas semanas 0, 2, 6 e, depois, a cada 8 semanas
Golimumabe	SP (50 mg)	50mg, SC, a cada 4 semanas

Certolizumabe pegol	SI (200mg/mL) com caneta aplicadora	Dose de indução de 400 mg (2 ADM de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas
Anti-IL17		
Secuquinumabe	SI (150mg/ml) com caneta aplicadora	Dose de indução de 150 mg, SC, nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4. Após, ADM de manutenção uma vez a cada 4 semanas

Legenda – ADM: Administrações; AINEs: Anti-inflamatórios não-esteroidais; CP: Comprimido; FA: Frasco-ampola; IA: Intra-articular; IL-17: Interleucina-17; MMCD: Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; PA: Periarticular; SC: Subcutânea; SI: Solução injetável; SO: Solução oral; SP: Seringa preenchida; TNF: Fator de Necrose Tumoral; VI: Intravenosa; VO: Via oral.

Em suas recomendações, o PCDT preconiza que o tratamento sistêmico inicial deva ser realizado com os representantes da classe dos AINEs. Em pacientes com manifestação axial predominante, devem ser utilizados os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF após falha aos AINEs. Em pacientes com manifestação periférica predominante, após falha aos AINEs, são recomendados os MMCD sintéticos, como a sulfassalazina ou metotrexato. Após falha aos MMCD sintéticos, são recomendados os medicamentos da classe dos anti-TNF, reservando-se os inibidores de IL-17 para aqueles pacientes que falharam ao tratamento prévio com os medicamentos biológicos da classe dos anti-TNF (18) (Quadro 5).

Quadro 5. Tratamento preconizado no PCDT de acordo com a apresentação clínica da EA.

Apresentação clínica	Tratamento
Manifestação axial predominante (lombalgia inflamatória e entesite)	• No diagnóstico, se escore ASDAS < 2,1 ou BASDAI < 4, deve-se considerar tratamento medicamentoso sintomático (AINE) e implementar medidas não medicamentosas; • No diagnóstico, se o escore ASDAS > 2,1 ou BASDAI > 4, deve-se prescrever AINE conforme esquemas de administração; • Se houver falha^a com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por outro AINE; • Considerar a infiltração da entesite, se possível, ao longo do acompanhamento do paciente; • Se houver falha^a com dois AINE diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE), deve-se considerar o uso de anti-TNF na lombalgia inflamatória ou na entesite confirmada por exame de imagem (ressonância magnética ou ultrassonografia); • Se houver falha^a ou hipersensibilidade com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF ou secuquinumabe.
Manifestação periférica predominante (artrite periférica)	• Implementar medidas não medicamentosas; • Considerar sempre a infiltração intra-articular de glicocorticoide ao longo do acompanhamento do paciente;

	• Se houver falha^b com a infiltração, deve-se usar AINE em dose preconizada; • Se houver falha^b persistente com a infiltração e com AINE em dose adequada por 1 mês, deve-se substituí-lo por um outro AINE; • Se houver falha^b persistente com a infiltração e com 2 AINE diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE), deve-se considerar, preferencialmente, sulfassalazina (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso da sulfassalazina); • Se o uso de AINE estiver contraindicado, deve-se considerar sulfassalazina preferencialmente (o metotrexato pode ser considerado na contraindicação de uso da sulfassalazina); • Se houver falha^b persistente com a infiltração, com 2 AINEs diferentes em doses adequadas por 3 meses no total (1 a 2 meses com o primeiro AINE e 1 a 2 meses com o segundo AINE) e com sulfassalazina (ou metotrexato) em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar anti-TNF; • Se houver falha^b com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF; • Se houver falha^b ou hipersensibilidade com anti-TNF em dose adequada por 6 meses, deve-se considerar sua substituição por outro anti-TNF ou secuquinumabe.
--	--

a: Ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS ou ausência de redução de, pelo menos, 50% ou de 2 pontos absolutos na escala BASDAI).

b: Ausência de redução de pelo menos 1,1 ponto na escala ASDAS.

Legenda – ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; AINE: Anti-inflamatórios não esteroidais; BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; TNF: Fator de necrose tumoral.

1.4.1.1 Perfil de uso dos medicamentos para tratamento da espondilite anquilosante a partir dos dados disseminados pelo DATASUS

De forma complementar aos dados epidemiológicas, foram realizadas análises sobre o *market share* e persistência terapêutica dos MMCD biológicos incorporados no SUS e ofertados no âmbito do CEAF. A partir do total de pacientes diagnosticados com EA e tratados com MMCD biológicos no SUS no período de 11 anos analisados, independentemente da linha de biológico e classe terapêutica deles (anti-TNF-alfa ou anti-IL-17), a Figura 2 mostra o percentual de uso de cada um desses medicamentos, ou seja, a participação de mercado no SUS de tais medicamentos. Por exemplo, em 2023, 40% desses pacientes foram tratados com o adalimumabe, seguido do golimumabe (20%), etanercepte (12%), secuquinumabe (11%), infliximabe (10%) e certolizumabe (8%). No período analisado, o adalimumabe e o etanercepte foram os medicamentos que mais apresentaram redução na frequência de uso no SUS (11% em média). Por outro lado, apesar de ter sido incorporado no PCDT somente em 2017, o golimumabe apresentou um crescimento expressivo, chegando a 20% em 2023. O secuquinumabe teve uma participação de 11% de uso nesta população,

sendo que o medicamento está indicado no PCDT para EA somente na falha ao tratamento prévio com um dos representantes do MMCD biológicos da classe dos anti-TNF-alfa.

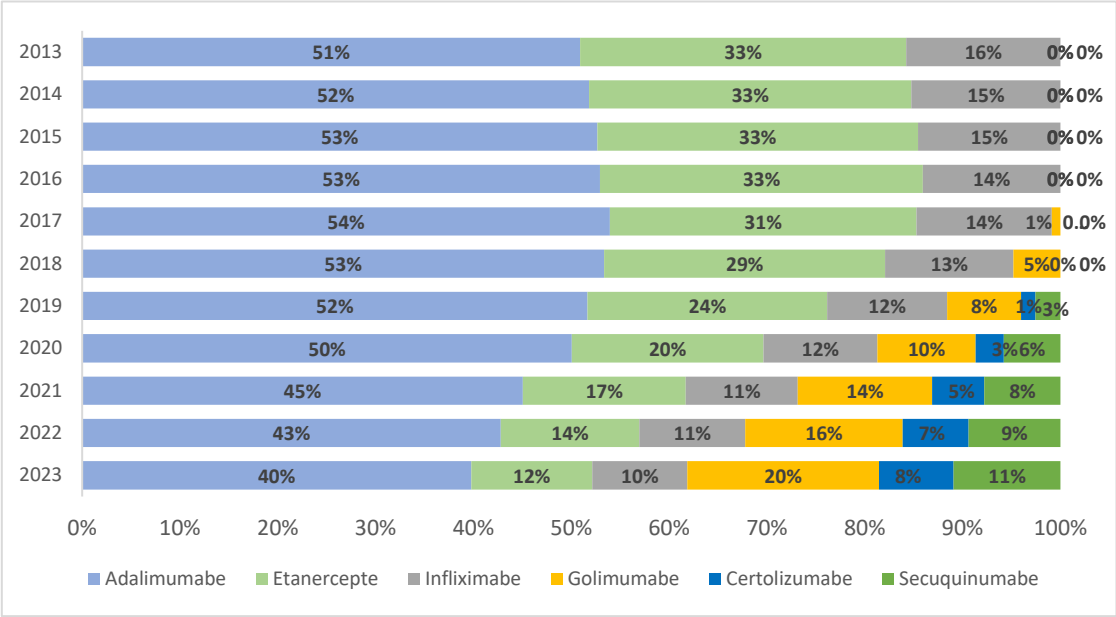


Figura 2. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (anti-TNF-alfa e anti-IL17) no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.

Após o início do tratamento em primeira linha com um anti-TNF-alfa, o tempo médio de tratamento até a primeira falha é de 45,99 meses (IC95% 43,99 – 48,00) para adalimumabe e de 34,00 meses (IC95%: 31,04-39,95) para o infliximabe, conforme mostrado no Quadro 6 e Figura 3.

Quadro 6. Métricas da distribuição de tempo até a falha com o uso de cada um dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante, segundo análise de sobrevivência (modelo de Kaplan-Meier).

Medicamento	Média (em meses) até a falha (IC95%)	60º percentil (meses) até a falha (IC95%)	75º percentil (meses) até a falha (IC95%)
Adalimumabe	45.99 (43.99-48.00)	32.06 (30.95-34.00)	16.03 (15.01-16.98)
Certolizumabe	45.99 (39.03-53.02)	28.06 (25.99-33.97)	13.99 (11.99-15.01)
Etanercepte	42.97 (38.01-48.00)	27.92 (25.00-30.95)	12.02 (10.97-14.03)
Golimumabe	*	39.03 (36.99-41.95)	18.96 (17.05-20.01)
Infliximabe	34.00 (31.04-39.95)	22.96 (21.02-25.00)	11.99 (10.97-13.01)

* Até o evento final, a função de sobrevivência não atingiu uma probabilidade de 50% (máximo 53%).

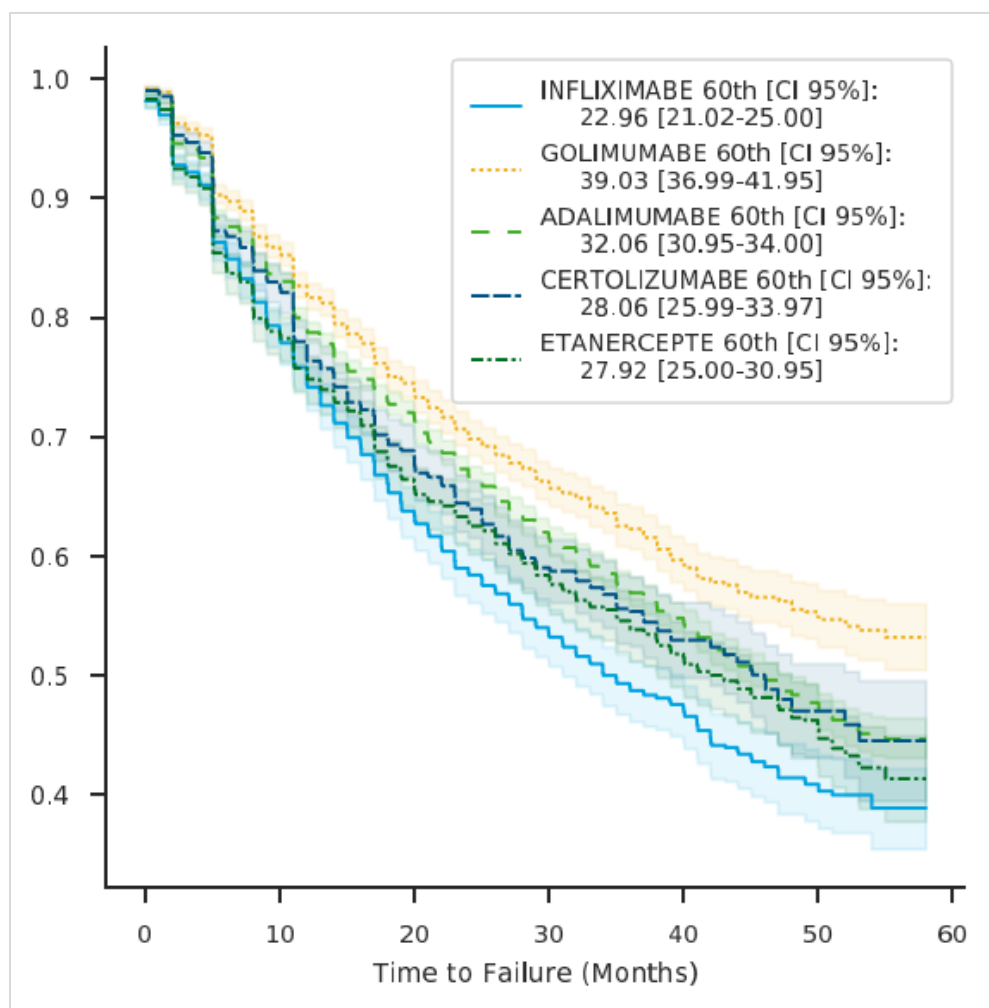


Figura 3. Análise de Kaplan-Meier do tempo (em meses) até a falha do uso de cada um dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante, a partir da primeira linha e considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.

Na análise de Kaplan-Meier por Log-Rank pareada e ajustada Bonferroni ($p = 0,005$) de todo o período da coorte retrospectiva (2013-2023), o adalimumabe mostrou uma maior persistência terapêutica do que o etanercepte, golimumabe e infliximabe. Já para a análise pareada com certolizumabe, o medicamento foi melhor que golimumabe e infliximabe. Por sua vez, o etanercepte apresentou uma maior persistência terapêutica em relação ao golimumabe e infliximabe. Na última análise pareada, o golimumabe se mostrou mais persistente do que infliximabe (Quadro 7). Tais resultados também se mostraram consistentes na análise para o período em que todos os medicamentos haviam entrado na coorte retrospectiva (2019-2023).

Quadro 7. Resultados do teste de Log-Rank para as curvas de sobrevida entre todos os pares de tratamentos disponíveis, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.

Medicamentos analisados		Valor do teste estatístico	p-valor*	Log-Rank
Adalimumabe	Certolizumabe	1,4539	0,2279	2,1335
	Etanercepte	62,6737	0,0000	48,5424
	Golimumabe	58,8793	0,0000	45,7616
	Infliximabe	140,9448	0,0000	105,5755
Certolizumabe	Etanercepte	3,6119	0,0574	4,1236
	Golimumabe	30,2166	0,0000	24,6254
	Infliximabe	31,4020	0,0000	25,5067
Etanercepte	Golimumabe	133,6846	0,0000	100,3008
	Infliximabe	22,0881	0,0000	18,5507
Golimumabe	Infliximabe	257,4118	0,0000	190,0187

*Significância ajustada por Bonferroni; $p = 0.05 = 0,005$.

No modelo de regressão de Cox, a análise de todo o período da coorte retrospectiva (2013-2023) indicou maior risco de insucesso do tratamento em pacientes tratados com infliximabe (HR: 1,24; IC95%: 1,20-1,28; $p < 0,0005$) e etanercepte (HR: 1,12; IC95%: 1,09-1,15; $p < 0,005$) quando comparados ao adalimumabe. Não houve resultados estatisticamente significantes de insucesso do tratamento em pacientes tratados com certolizumabe (HR: 1,03; IC95%: 0,95-1,11; $p = 0,3691$). Já em relação ao golimumabe, os resultados apontaram para uma maior chance de sucesso com o tratamento na comparação ao adalimumabe (HR: 0,81; IC95%: 0,77-0,85; $p < 0,0005$) (Figura 4). Tais resultados também se mostraram consistentes na análise para o período em que todos os medicamentos haviam entrado na coorte retrospectiva (2019-2023).

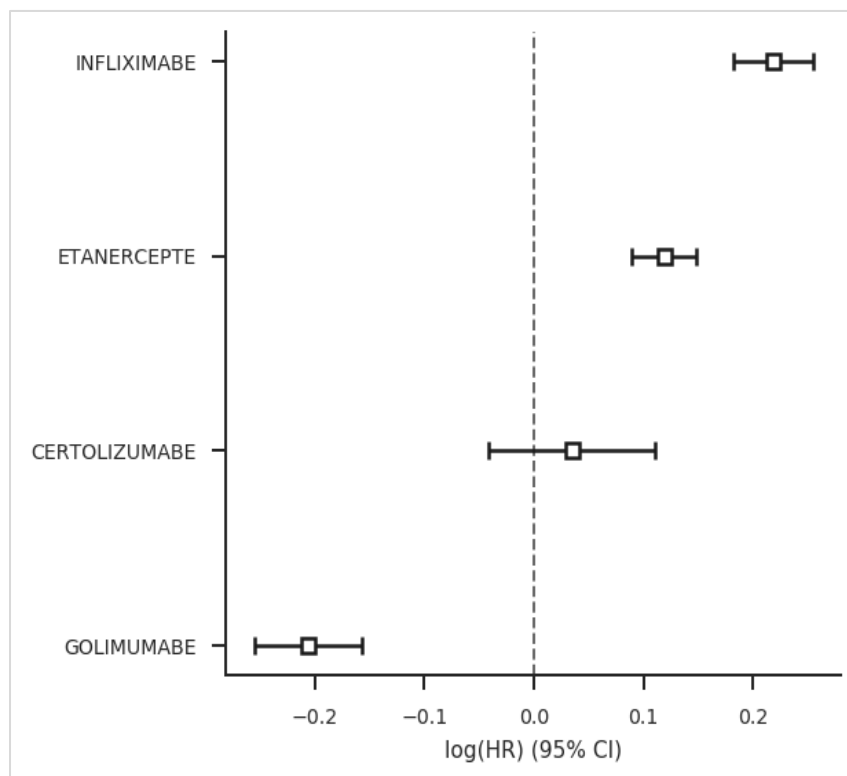


Figura 4. Regressão de Cox para o risco de insucesso do tratamento do adalimumabe vs. os demais comparadores, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.

Conforme previsto no PCDT da EA, após a falha no tratamento em primeira linha de MMCD biológicos, esses pacientes têm utilizado linhas posteriores com um outro medicamento biológico da classe dos anti-TNF ou um anti-IL7 (secuquinumabe) não utilizado em primeira linha, conforme mostrado na Figura 5. A caracterização do fluxo de mudanças ao longo do curso de tratamento da doença está na mostrada no Quadro 8.

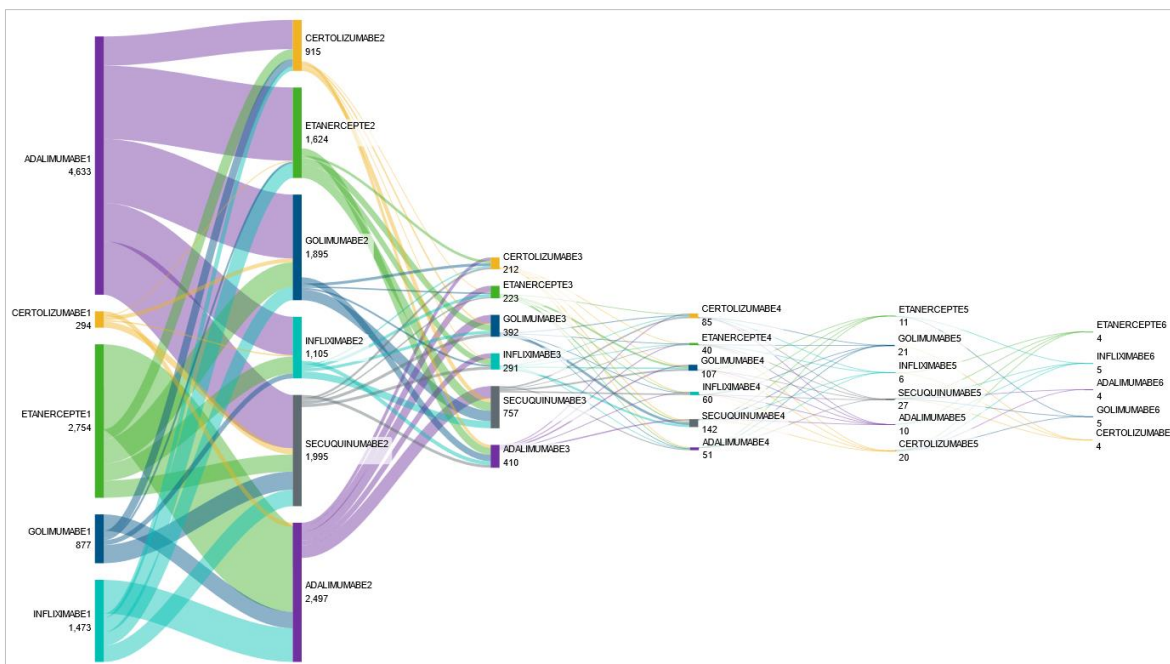


Figura 5. Representação do fluxo (*Sankey plot*) de utilização dos medicamentos biológicos no tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa, a partir da primeira linha e considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA/SIH) no período de 01 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2023.

Quadro 8. Caracterização do fluxo de uso dos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença no tratamento da espondilite anquilosante no SUS, a partir de cada um dos medicamentos iniciados na primeira linha.

MMCD biológico em primeira linha	Mudança	%	Linha de tratamento								
			1ª	%	2ª	%	3ª	%	4ª	%	5ª
Adalimumabe	Certolizumabe	11%	524	9%	56	17%	16	0%	0	0%	0
	Etanercepte	28%	1.315	17%	109	17%	16	29%	4	50%	1
	Golimumabe	25%	1.146	24%	153	25%	24	7%	1	0%	0
	Infliximabe	15%	690	15%	95	16%	15	7%	1	50%	1
	Secuquinumabe	21%	958	35%	220	25%	24	57%	8	0%	0
Certolizumabe	Adalimumabe	25%	74	30%	51	22%	8	6%	1	43%	3
	Etanercepte	6%	17	7%	12	8%	3	0%	0	14%	1
	Golimumabe	24%	70	15%	26	14%	5	59%	10	29%	2
	Infliximabe	8%	24	8%	14	8%	3	12%	2	14%	1
	Secuquinumabe	37%	109	40%	69	49%	18	24%	4	0%	0
Etanercepte	Adalimumabe	55%	1.525	24%	130	15%	12	29%	4	0%	0
	Certolizumabe	6%	178	9%	46	15%	12	14%	2	0%	0
	Golimumabe	16%	439	20%	106	38%	31	29%	4	50%	1
	Infliximabe	11%	305	18%	97	9%	7	7%	1	50%	1
	Secuquinumabe	11%	307	29%	153	24%	20	21%	3	0%	0
Golimumabe	Adalimumabe	34%	294	27%	113	10%	8	5%	1	0%	0
	Certolizumabe	16%	136	12%	50	20%	16	43%	9	100%	1
	Etanercepte	4%	34	6%	26	4%	3	14%	3	0%	0
	Infliximabe	10%	86	8%	33	11%	9	0%	0	0%	0

	Secuquinumabe	37%	327	46%	190	55%	44	38%	8	0%	0
Infliximabe	Adalimumabe	41%	604	21%	66	7%	5	27%	3	0%	0
	Certolizumabe	5%	77	7%	22	18%	14	18%	2	50%	1
	Etanercepte	18%	258	16%	51	7%	5	9%	1	50%	1
	Golimumabe	16%	240	17%	54	21%	16	9%	1	0%	0
	Secuquinumabe	20%	294	39%	125	47%	36	36%	4	0%	0
Secuquinumabe	Adalimumabe	-	0	23%	50	16%	18	6%	1	13%	1
	Certolizumabe	-	0	17%	38	23%	27	39%	7	25%	2
	Etanercepte	-	0	11%	25	11%	13	17%	3	13%	1
	Golimumabe	-	0	24%	53	27%	31	28%	5	25%	2
	Infliximabe	-	0	24%	52	23%	26	11%	2	25%	2

1.4.2 Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia

A última atualização das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da espondiloartrite axial foi publicada em 2019. Para a utilização do documento, os critérios ASAS 2019 devem ser adotados na classificação da doença, e o diagnóstico deve ser realizado por médico experiente ou reumatologista (26).

A abordagem não medicamentosa recomendada inclui a educação do paciente quanto à doença e sua evolução, e a prática de atividade física, preferencialmente supervisionada, ativa e no solo. Segundo as diretrizes, os exercícios físicos são importantes para manter ou melhorar a mobilidade e a função física e prevenir a ocorrência de deformidades (26).

No tratamento medicamentoso, é recomendado o uso de AINEs (tradicionais ou inibidores de ciclooxigenase-2), glicocorticoides (triancinolona intra-articular para artrite periférica concomitante e injeção local de betametasona para entesite periférica concomitante), MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina ou metotrexato) e MMCD biológicos da classe dos anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, certolizumabe pegol e etanercepte) e da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe)(26).

Para a doença ativa (BASDAI ≥ 4 ou ASDAS ≥ 2.1), o tratamento sistêmico recomendado inicialmente são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos convencionais em pacientes com artrite periférica concomitante. Após falha (persistência da doença, contraindicação ou toxicidade), é recomendada a utilização de medicamentos anti-TNF ou anti-IL17(26).

Para a doença ativa (BASDAI ≥ 4 ou ASDAS ≥ 2.1), o tratamento sistêmico recomendado inicialmente são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos em pacientes com artrite periférica concomitante. Após falha (persistência da doença, contraindicação ou toxicidade), é recomendada a utilização de medicamentos anti-TNF ou anti-IL17 (26).

1.4.3 Diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia

Em 2019, o Colégio Americano de Reumatologia publicou uma atualização das diretrizes de tratamento de pacientes adultos com EA e espondiloartrite axial não-radiográfica (27). A recomendação para o tratamento não-medicamentoso é a atividade física.

No tratamento medicamentoso, são recomendados AINEs, MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina, metotrexato e citrato de tofacitinibe), e MMCD biológicos, incluindo anti-TNF (qualquer medicamento da classe) e anti-IL17 (secuquinumabe e ixequizumabe) (27). Para o tratamento medicamentoso sistêmico de primeira linha da doença ativa, é recomendada a utilização de AINEs, e MMCD sintéticos convencionais (preferencialmente sulfassalazina) em pacientes com manifestação periférica predominante. Após falha, a segunda linha consiste no uso preferencial de anti-TNF-alfa. Na terceira linha, após falha aos anti-TNF-alfa, é recomendada a utilização de anti-IL17 ou citrato de tofacitinibe (MMCD sintético alvo-específico), devendo os anti-IL17 serem utilizados preferencialmente (27). Contudo, é importante salientar que a última atualização dessas diretrizes aconteceu em 2019; portanto, anterior à publicação do ensaio clínico fase III do citrato de tofacitinibe, especificamente, para o tratamento da EA.

1.4.4 Diretrizes do Colégio Europeu de Reumatologia

Em sua mais recente atualização, em 2022, a diretriz da EULAR (28) publicou sua recomendação para o tratamento de pacientes com EA, cujo objetivo principal é o de maximizar a QV dos pacientes por meio do controle dos sintomas e da inflamação, prevenção de danos estruturais progressivos com preservação da função, melhorando as atividades diárias dos pacientes. Assim, recomenda-se que o manejo da doença seja realizado com uma combinação de tratamento medicamentoso e não medicamentoso. O tratamento não medicamentoso deve ser composto por atividade física regular, cessação do fumo, além de sessões de fisioterapia.

O tratamento medicamentoso recomendado para a primeira linha são os AINEs. Caso ainda haja dor residual após falha ou contraindicação ao tratamento previamente recomendado, analgésicos e opioides podem ser considerados. Além disso, o uso de glicocorticoides injetáveis pode ser considerado; contudo, pacientes com doença axial não devem receber tratamento de longo prazo com glicocorticoides sistêmicos. Pacientes com doença puramente axial normalmente não devem receber tratamento com MMCD sintético convencional, sendo que a sulfasalazina deve ser considerada em pacientes com artrite periférica. Os anti-TNF, anti-IL-17 ou inibidores de JAK são recomendados para pacientes com atividade alta da doença persistente. Segundo a diretriz, a prática clínica atual é iniciar o tratamento com anti-TNF-alfa ou anti-IL17. Adicionalmente, a diretriz recomenda que após a primeira falha com MMCD biológico/sintético alvo-específico, a troca para outro MMCD biológico (anti-TNF-alfa ou anti-IL17) ou um inibidor de JAK pode ser considerada.

1.4.5 Medidas de resposta ao tratamento

A resposta ao tratamento medicamentoso deve ser mensurada a partir de avaliação clínica, utilizando-se uma combinação de medidas. Dentre elas, estão as medidas validadas de atividade da doença, sendo o BASDAI e o ASDAS as mais comumente utilizadas (18).

O BASDAI é um índice constituído de seis itens de autorrelato com escalas visuais analógicas de resposta, que avaliam fadiga, dor no pescoço, costas e quadril, dor e edema das articulações periféricas, sensibilidade localizada (desconforto ao toque ou compressão) e rigidez matinal (intensidade e duração). O escore total varia de zero a 10 pontos (18,29). Escores iguais ou superiores a quatro são indicativos de atividade da doença. A melhora clínica significativa é definida como redução igual ou superior a 50% (BASDAI 50) ou a dois pontos absolutos no escore em período mínimo de 12 semanas (18).

O ASDAS é um índice constituído por uma combinação de itens de autorrelato (dor lombar, duração da rigidez matinal, avaliação global do paciente, dor e inchaço periféricos) e de medidas laboratoriais de inflamação. A partir desse índice, a atividade da doença é categorizada em inativa (< 1,3), moderada (1,4 – 2,0), elevada (2,1 – 3,5) ou muito elevada (>3,5)(18,29). Em 12 semanas, redução igual ou superior a 1,1 ponto no escore representa uma melhora significativa, enquanto uma redução igual ou superior a 2 pontos representa uma grande melhora (18).

Outras medidas utilizadas para a avaliação da resposta ao tratamento incluem o *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), ASAS20, ASAS40 e o *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form* (SF-36). O BASFI é uma medida de capacidade funcional composta por 10 itens, sendo oito de avaliação de atividades da vida diária e dois de avaliação de habilidades de lidar com a vida cotidiana. A resposta é dada em uma escala visual analógica (EVA) que varia de zero (bom) a 10 (ruim) pontos, sendo o escore total, a média dos escores individuais de cada item(20,30).

O ASAS *working group* definiu os principais domínios para a avaliação da EA (função, dor, mobilidade da coluna, rigidez da coluna, avaliação global do paciente, articulações periféricas/enteses, provas de atividade inflamatória, radiografia da coluna, radiografia do quadril e fadiga). Para cada domínio, foram definidos os melhores instrumentos de avaliação dentre aqueles já disponíveis na literatura. Na avaliação da resposta ao tratamento com MMCD, quatro domínios devem ser utilizados, sendo eles função, dor na coluna e avaliação global do paciente (medidos pelo BASFI), e rigidez matinal (avaliada pelas questões 5 e 6 do BASDAI). Esses domínios estão em uma escala de 0 a 100. O ASAS20 é definido pela melhora igual ou superior a 20%, com melhora absoluta de ≥ 1 ponto (escala de 0 a 10) em pelo menos três domínios, sem piora superior a 20% ou 1 ponto no domínio restante. Similarmente, o ASAS40 é definido pela melhora igual ou superior a 40% em pelo menos três domínios, sem piora do domínio restante (18,31).

O SF-36 é um instrumento genérico de avaliação da QV, composto de 36 itens divididos em oito domínios (capacidade funcional, aspectos físicos, aspecto emocional, saúde mental, aspectos sociais, vitalidade, dor e percepção geral de saúde). O escore total do instrumento varia de zero a 100 pontos, sendo que quanto maior o escore, maior a QV do paciente (32).

1.5 Necessidades médicas não atendidas

A EA é uma doença crônica e progressiva, que pode levar a perda de mobilidade e da função física do paciente, impactando substancialmente sua QV. Ao mesmo tempo, a doença acomete adultos jovens com idade até 45 anos, ou seja, em seu pico de produtividade, impondo uma carga física e social ao paciente. Portanto, a EA se torna não somente um problema de saúde, mas também um importante problema socioeconômico.

Como a EA é uma doença crônica, o tempo de tratamento não é pré-determinado, devendo ser mantido enquanto houver benefício clínico. No PCDT publicado pelo Ministério da Saúde e atualmente vigente, a primeira linha de tratamento sistêmico recomendada são os AINEs, juntamente com MMCD sintéticos no caso de doença com manifestação periférica predominante. Após falha, devem ser utilizados os MMCD biológicos (18).

O tratamento com AINEs provoca um alívio significativo de sintomas em cerca 70 a 80% dos indivíduos com EA. Entretanto, somente um terço dos pacientes tratados com AINEs alcançam remissão parcial em monoterapia (33,34). Dentre as opções de tratamento após falha aos AINEs, destacam-se os MMCD biológicos, todos com administração por via parenteral, havendo uma necessidade médica não atendida por medicamentos orais, já que eles têm uma administração mais conveniente (33).

Além disso, todas as opções para o tratamento de pacientes que falharam à terapia de primeira linha possuem o mesmo mecanismo de ação, ou seja, inibição do fator de necrose tumoral (TNF). Considerando-se as informações da literatura, aproximadamente, 20 a 40% dos pacientes com EA não respondem adequadamente ou são intolerantes aos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa (35,36), sendo confirmado pelos dados de mundo real reportados na seção 1.4.1.1

Portanto, neste cenário, entende-se que há uma necessidade médica não atendida por uma alternativa de medicamentos com mecanismos de ação diferentes, que não apenas anti-TNF-alfa, ampliando o leque de opções terapêuticas disponíveis após a falha aos AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais.

O citrato de tofacitinibe é um inibidor da família de enzimas janus-quinase (JAK), mecanismo de ação distinto em relação àqueles medicamentos atualmente recomendados no PCDT. Desde 2019 e 2022, o citrato de tofacitinibe está incluído nas Diretrizes dos colégios Americano e Europeu de Reumatologia, respectivamente, para tratamento das espondiloartrites axiais como uma opção à falha dos anti-TNF ou anti-IL-17 (27,28).

Ao contrário dos MMCD biológicos atualmente disponíveis para o tratamento da EA, o citrato de tofacitinibe pode ser armazenado em temperatura ambiente, ou seja, não requer o uso de refrigeração tornando-se mais conveniente para o SUS, tanto quanto a armazenagem quanto ao transporte. Neste cenário, o citrato de tofacitinibe apresenta-se como uma alternativa aos MMCD biológicos da classe dos anti-TNF-alfa (MMCD biológico anti-IL17 está incorporado no SUS somente

para a falha aos anti-TNF-alfa) no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não respondem ao tratamento prévio com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais. Conforme será mostrado no Parecer Técnico Científico (PTC), por meio de *network meta-analysis* (NMAs), demonstrou-se que o citrato de tofacitinibe é tão eficaz quanto os MMCD biológicos da classe dos anti-TNF-alfa para os desfechos relevantes clinicamente, com a vantagem de apresentar menor custo de tratamento por paciente em relação a todos os comparadores biológicos ofertados pelo SUS, considerando-se o preço proposto neste dossiê de incorporação.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

Tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato).

2.2 Identificação do medicamento

As principais informações do citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) estão apresentadas no Quadro 9, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Quadro 9. Informações técnicas do citrato de tofacitinibe de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Nome comercial	Xeljanz®
Nome genérico	Citrato de tofacitinibe
Apresentação	Comprimido revestido de 5 mg
Via de administração	Uso oral
Uso	Adulto acima de 18 anos de idade.
Composição	Cada comprimido revestido de Xeljanz® contém 8,078 mg de citrato de tofacitinibe equivalente a 5 mg de tofacitinibe.
Excipientes	Celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio e Opadry® II branco (hipromelose, dióxido de titânio, lactose monoidratada, macrogol, triacetina).

2.3 Indicação terapêutica

Atualmente, o citrato de tofacitinibe possui indicação aprovada na Anvisa para o tratamento de quatro condições clínicas:

- Artrite reumatoide: tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais MMCD.
- Artrite psoriásica: tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF.

- Colite ulcerativa: indução e manutenção do tratamento em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou anti-TNF.
- Espondilite anquilosante: tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional.

Apesar das quatro diferentes indicações, o presente dossiê é direcionado para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos (sulfassalazina e metotrexato), visto que para as demais indicações terapêuticas, o medicamento está incorporado no SUS após as respectivas avaliações e recomendações feitas pela Conitec.

2.4 Posologia

No tratamento da EA, a dose recomendada do citrato de tofacitinibe é de 5 mg, administrada duas vezes ao dia, totalizando 10mg/dia. O medicamento deve ser administrado por via oral, com ou sem alimento, não podendo ser partido, aberto ou mastigado.

2.5 Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de Xeljanz® é caracterizado por rápida absorção (pico de concentrações plasmática após 0,5 a 1 hora da administração), rápida eliminação (tempo de meia-vida aproximado de 3 horas), e aumento proporcional à dose na exposição sistêmica. Em estado de equilíbrio, as concentrações são atingidas em 24 a 48 horas, com acúmulo insignificante após a administração na frequência de duas vezes ao dia.

2.6 Mecanismo de ação

O citrato de tofacitinibe é um inibidor seletivo e potente da família das JAK, com ação sobre JAK1, JAK2, JAK3 e, em menor extensão, sobre a tirosina quinase 2 (TyK2). As JAK são enzimas do tipo quinases de tirosina, expressas principalmente em células hematopoiéticas, que estão envolvidas no mecanismo de sinalização de receptores de citocinas e fatores de crescimento. Em células humanas, o citrato de tofacitinibe tem ação preferencial sobre a sinalização de JAK1 e JAK3 que, ao serem inibidas, bloqueiam a sinalização de diferentes citocinas, incluindo as interleucinas-2, -4, -7, -9, -15, e -21 e interferon tipo I e tipo II, resultando em modulação da resposta imune e inflamatória.

2.7 Armazenamento

O citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) deve ser armazenado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C) e utilizado por até 36 meses a partir da data de fabricação.

3 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1 Diretrizes e *checklist*

A presente revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede (NMA) seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados” (37), do Ministério da Saúde e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (38) e foi relatado de acordo com o PRISMA-NMA (39) (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Network Meta-analyses*).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentando na capítulo 1, o objetivo desta RS com NMA foi avaliar a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato), em comparação aos tratamentos disponíveis com anti-TNFs disponíveis no SUS (isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe). Devido ao contexto dos estudos, a RS foi projetada desde o início para comparar as tecnologias de forma indireta, ou seja, por meio de uma NMA, pois as tecnologias avaliadas na RS foram comparadas diretamente com placebo.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 10: Qual a eficácia e a segurança do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente ao tratamento com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o

metotrexato) em comparação ao tratamento com MMCD biológicos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe certolizumabe pegol) ou placebo?

Quadro 10. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo])

P - População	Pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato)
I - Intervenção	Citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol
C - Comparadores	Citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe, certolizumabe pegol ou placebo
O - Desfechos (outcomes)	<u>Desfechos Primários:</u> • <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)</i> • <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)</i> • <i>Spondylo Arthritis International Society (ASAS)</i> <u>Desfechos Secundários:</u> • <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)</i> • Qualidade de vida • Eventos adversos totais • Eventos adversos sérios (graus 3 e 4) • Eventos adversos que levaram a descontinuação
Desenho de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado

3.3.2 População

Foram incluídos estudos que avaliaram pacientes adultos (≥ 18 anos) com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos (sulfassalazina e o metotrexato). Não foram elegíveis estudos que incluíram pacientes que tinham realizado terapia prévia com alguma das intervenções de interesse da presente RS, ou seja, anti-TNFs disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol). Não houve restrição em relação ao gênero dos pacientes, e aos critérios diagnósticos da condição de saúde, sendo resposta ao tratamento, atividade da doença e dor. Foram excluídos estudos que incluíram espondiloartrite axial não radiográfica ou outra população que não fosse de interesse, como a pediátrica. Além disso, foram excluídos estudos que tinham população mista que não fosse de interesse, caso não fornecessem os resultados separados por subgrupos, como por exemplo, estudos com uma porcentagem da população com uso prévio de MMCD biológicos da

classe dos anti-TNFs (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) ou MMCDs sintéticos alvo-específicos (citrato de tofacitinibe).

3.3.3 Intervenções

Para o conjunto decisão, os estudos elegíveis precisavam ter realizado pelo menos uma das seguintes intervenções, no qual as posologias aqui apresentadas são as que constam nas bulas das tecnologias ou no PCDT de EA publicado pelo Ministério da Saúde:

- Citrato de tofacitinibe: 5 mg, por via oral, duas vezes ao dia (40);
- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada 2 semanas (18);
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após a fase de indução, a dose é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (ou 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana) (18);
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (18);
- Infliximabe: 5 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas (18).

Foram excluídos estudos que tivessem apenas grupos com comparações de doses da mesma intervenção.

3.3.4 Comparadores

Como comparadores, foram considerados o conjunto decisão descrito anteriormente, sendo adicionado o placebo e certolizumabe na apresentação de 400mg nos comparadores. Cumpre informar que, apesar da apresentação de 400 mg do certolizumabe não estar registrada na ANVISA, ela foi usada no conjunto suplementar para aumentar o número de pacientes na NMA, sendo um ponto importante para a redução da imprecisão (18).

3.3.5 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos desfechos de interesse da presente RS, sendo o desfecho primário: ASDAS para a atividade da doença; melhora de 50% no BASDAI também para a atividade da doença; e a melhora de 20% e 40% no (ASAS), respectivamente ASAS20 e ASAS40, para mensurar a melhora do tratamento. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: BASFI para mensurar a função física; o instrumento SF-36 para avaliar QV; eventos adversos totais (EAT); EAs sérios - graus 3 e 4 (EAS); e EAs que levaram a descontinuação (EAD). Foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento do uso dos medicamentos. Os desfechos primários e secundários, bem como os *cutoffs* clínicos, foram definidos conforme os estudos publicados na base de dados da iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) sobre os principais desfechos que devem ser avaliados em espondiloartrites axiais (41–43). A iniciativa COMET tem o objetivo de padronizar os desfechos clínicos e estabelecer a relevância clínica entre eles, isto é, separar os desfechos mais relevantes (primários) dos de menor relevância (secundários). Além disso, a iniciativa estabelece os *cutoffs* clínicos para cada um deles. Assim, é possível separar a significância estatística da significância clínica (44). Na sequência, a definição dos desfechos incluídos será explicada de forma detalhada:

- ASDAS: É um índice composto para avaliar a atividade da doença na EA. Quatro estados de atividade da doença foram escolhidos por consenso: doença inativa, atividade moderada, alta e muito alta da doença. Considerando-se a significância clínica e que atualmente o índice ASDAS é desfecho mais relevante para a EA, os três *cutoffs* clínicos selecionados para melhora foram: uma redução de 1,1 unidades para “melhoria clinicamente importante”, um ASDAS inferior a 1,3 é considerado “doença inativa” e uma redução de 2,0 unidades para “grande melhoria”. Tais *cutoffs* foram escolhidos por representarem uma redução mínima clinicamente relevante para o ASDAS (45).
- BASDAI50: O BASDAI é uma ferramenta de avaliação que utiliza escalas de 0 a 10 (0 indicando “nenhum problema” e 10 indicando “pior problema”), para caracterizar seis domínios clínicos (gravidade da fadiga, dor nas articulações axiais e periféricas, sensibilidade localizada e rigidez matinal (qualitativa e quantitativa). Pontuações compostas computadas de 4 ou mais indicam controle subótimo da doença (46). O BASDAI50 corresponde a uma melhora no escore BASDAI $\geq 50\%$.

- ASAS20: Melhoria de pelo menos 20% e uma melhoria absoluta de pelo menos 1 unidade em uma escala de 0 a 10 em pelo menos três dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor, função (BASFI) e inflamação (últimas 2 questões do BASDAI). Não pode haver piora superior a 20% ou de 1 ponto em nenhum domínio (47,48).
- ASAS40: Melhoria de pelo menos 40% e uma melhoria absoluta de pelo menos 2 unidades em uma escala de 0 a 10 em pelo menos três dos seguintes domínios: avaliação global do paciente, avaliação da dor, função (BASFI) e inflamação (últimas 2 questões do BASDAI). Não pode haver piora no domínio restante (46–48).
- BASFI: é composto por 10 questões que avaliam a capacidade dos participantes de realizar atividades como calçar meias, curvar-se, alcançar, levantar do chão ou de uma cadeira sem braços, ficar em pé, escalar e outras atividades físicas. Cada item é pontuado em uma escala de estimativa numérica que varia de 0 (fácil de realizar uma atividade) a 10 (impossível de realizar uma atividade). A pontuação geral é a média dos 10 itens e varia de 0 a 10, com pontuações mais altas indicando maiores limitações funcionais (20,30).
- SF-36: O instrumento é uma medida administrada pelos participantes com 36 itens, projetada para ser uma avaliação curta e multifuncional da saúde nas áreas de funcionamento físico, função física, função emocional, dor corporal, vitalidade, funcionamento social, saúde mental e geral. Os dois domínios abrangentes são os componentes de resumo físico e resumo mental. As pontuações resumidas variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando melhores níveis de função e/ou melhor saúde (49).
- EAT: número de eventos adversos totais.
- EAS: número de eventos adversos sérios, sendo do tipo graus 3 e 4.
- EAD: número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento (p.e, por um comitê independente).

3.3.6 Delineamentos de estudos

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem qualquer um dos seis medicamentos entre si ou contra o placebo. O delineamento selecionado foi escolhido por se

tratar do tipo de estudo mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias. Não houve restrição com relação ao idioma ou ao ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos). Vale salientar que foram priorizados ECRs que poderiam compor uma síntese quantitativa, ou seja, uma NMA. Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidades. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

3.3.7 Fontes de informação

Com base na pergunta PICOS descrita no Quadro 10, em 13 de julho de 2023, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE (via Elsevier) e Cochrane Library. Adicionalmente, foi realizada uma busca por estudos em andamento na base de registros de ECR (clinicaltrials.gov). Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos) da RS. Vale salientar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca foram usados para recuperar os estudos na íntegra.

3.3.8 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada de forma sensível, utilizando operadores booleanos para combinar os vocabulários controlados de cada base de dados e os vocabulários não controlados referentes a população, intervenção e comparadores. A busca não apresentou restrição para data, idioma ou *status* de publicação (resumo ou *full text*). Quando pertinente, foi utilizada a estratégia de truncagem. As estratégias de busca detalhadas das três bases de dados e da base de

registros de ECR (clinicaltrials.gov) com a data das buscas foram inseridas como um documento anexo a esta RS (Anexo 2).

3.3.9 Seleção dos estudos

As referências obtidas pelas bases de dados foram inseridas no software *Systematic Review Accelerator* para a remoção de duplicatas (50). O processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por dois revisores independentes e as discordâncias foram avaliadas em consenso ou se necessário um terceiro revisor foi consultado. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) (51) e em uma lista de estudos excluídos que será anexada a RS. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan® (52).

3.3.10 Extração de dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Excel®. Dois revisores realizaram a extração de dados de forma independente, sendo que as discordâncias foram resolvidas por consenso ou, se necessário, um terceiro revisor foi consultado.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do *baseline* do estudo (isto é, idade, gênero, método diagnóstico, tempo de diagnóstico, nível de gravidade da doença, dentre outras), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento, uso de terapias adjuvantes), método de mensuração dos desfechos (isto é, ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40, , BASFI, QV, EAT, EAS e EAD), dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos para desfechos dicotômicos e média e desvio padrão para desfechos contínuos). Foram coletados,

preferencialmente, os dados relacionados ao número de indivíduos avaliados por intenção de tratar (ITT), ou ITT modificado, quando julgado apropriado. Foram extraídos os dados no tempo de seguimento, sendo considerado o de maior tempo preferível. Os estudos que tinham mais de uma publicação foram identificados na tabela de resultados dos estudos incluídos apenas como o estudo principal (pivotal); porém, as demais publicações foram utilizadas como fonte de informação para a extração de dados dos desfechos e tempos de seguimento de interesse. Caso houvesse dados que não tinham sido relatados pelos autores nos estudos incluídos, esses foram identificados como NR (não relatado) nas tabelas do presente PTC.

3.4 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos ECRs foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (53), a qual possui cinco domínios de avaliação: ‘viés do processo de randomização’, ‘viés devido a desvios das intervenções pretendidas’, ‘viés devido a dados faltantes dos desfechos’, ‘viés na mensuração dos desfechos’ e ‘viés na seleção dos resultados relatados’. Ao final da análise é realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para os estudos incluídos, os quais podem ser julgados como risco de viés ‘baixo’, com ‘algumas preocupações’ ou risco de viés ‘alto’. A avaliação do risco de viés, pelo RoB 2, foi realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.5 Análise da qualidade da evidência

A certeza da evidência foi analisada para cada resultado primário em cada comparação por meio da abordagem CIneMA (21,54). Essa abordagem é baseada em 6 domínios: risco de viés; viés de publicação; evidência indireta (inclui transitividade); imprecisão; heterogeneidade e incoerência. Cada domínio é julgado como ‘nenhuma preocupação’, ‘algumas preocupações’ e ‘preocupações graves’, com exceção do domínio viés de publicação que é julgado como baixo risco, algumas preocupações e alto risco. O nível inicial da evidência inicia-se como alto, podendo ser rebaixada em um nível para cada domínio julgado como ‘algumas preocupações’ e dois níveis para cada domínio julgado como ‘preocupações graves’. Após o julgamento de cada domínio, a avaliação

geral da certeza da evidência de cada desfecho foi classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa. As análises da certeza da evidência dos desfechos da presente revisão foram sintetizadas através da tabela 'Resumo dos resultados'.

O julgamento da certeza da evidência pelo CINeMA seguiu a metodologia descrita a seguir(21,54). No domínio 'viés dentro do estudo', as comparações julgadas como 'sem preocupações' indicam que a maior parte da evidência foi classificada como baixo risco de viés pela ferramenta ROB-2 e, quando julgadas como algumas preocupações, indicam que a maior parte da evidência foi julgada como algumas preocupações no ROB-2.

O viés de relato foi julgado como baixo risco quando não havia limitações em relação ao domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB 2, visto que esta RS foi realizada de maneira criteriosa, buscando evidências nas principais bases de dados, em bases de registros de ensaios clínicos, além de revisão das referências dos estudos incluídos; portanto, há baixa preocupação em relação a perda de evidências relevantes para a pergunta de pesquisa. O viés de relato foi julgado como algumas preocupações para os estudos que apresentavam alguma intervenção que fazia parte de um estudo julgado como algumas preocupações no domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB 2 por não haver um registro do protocolo do estudo disponível e informado pelo estudo.

A 'evidência indireta' foi julgada como 'algumas preocupações' caso a intervenção que compunha a comparação fosse parte de um estudo que apresentasse população mista de EA.

O limiar de diferença mínima clinicamente importante para a estimativa de efeito das comparações definido para os desfechos dicotômicos foi de um RR entre 0,8 e 1,25, e para os desfechos contínuos foram: ASDAS, DM entre -1,1 e 1,1 em uma escala de 0-10 de acordo com o *European Alliance of Associations for Rheumatology* - EULAR-2022 (28); BASFI, DM entre -0,6 e 0,6 em uma escala de 0-10, de acordo com Kviatkovsky *et al.*, (2006)(55); SF-36, DM entre -2,5 e 2,5 em uma escala de 0-100, segundo o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e Strand e Singh (2008) (56,57). Estes limiares foram utilizados para embasar o julgamento da imprecisão, heterogeneidade e incoerência da análise da certeza da evidência realizada pelo CINeMA.

A 'imprecisão' foi julgada 'sem preocupações' quando o IC95% do RR não ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante, o julgamento de 'algumas preocupações' foi

utilizado quando o IC95% do RR ultrapassou o limite inferior ou superior ao limiar de diferença mínima clinicamente importante e o julgamento de ‘grandes preocupações’ foi realizado quando o IC95% do RR ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante nas duas direções.

O domínio ‘heterogeneidade’ foi julgado ‘sem preocupações’ quando o IC95% do RR e o intervalo de predição concordaram em relação ao efeito clinicamente importante. O julgamento ‘algumas preocupações’ foi realizado quando o intervalo de predição se estendeu a efeitos clinicamente importantes ou sem importância e o julgamento ‘grandes preocupações’ foi realizado quando o intervalo de predição ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante nas duas direções.

O domínio ‘incoerência’ foi julgado como ‘baixas preocupações’ por não haver incoerência global avaliada pelo Teste de interação de desenho por tratamento (*design-by-treatment test*) e incoerência local avaliada pelo método SIDE (*Separating Indirect from Direct Evidence*) no qual as evidências indiretas são separadas da direta (quando disponível). O resultado apresentado pelo software inclui o RR da NMA, o RR direto, o RR indireto, a medida de sua concordância e o respectivo valor de p, o qual é considerado ‘sem preocupações’ com um valor de $SIDE > 0,10$. Quando o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência), o julgamento de ‘grandes preocupações’ foi atribuído a todas as comparações.

3.6 Análise de dados

A NMA é uma das técnicas estatísticas existentes para comparação de três ou mais tecnologias incluindo, no mesmo modelo, evidências diretas e indiretas e pode ser realizada por meio de abordagem estatística bayesiana ou frequentista, sendo usada, principalmente, quando a base de dados é oriunda de RS de ensaios clínicos. Termos sinônimos, menos frequentes, são modelos mistos para comparações de tratamentos e meta-análises de tratamentos múltiplos (38). Uma das vantagens deste tipo de análise está na exploração de todas as evidências diretas e indiretas disponíveis. Com este método, é possível incorporar toda a evidência indireta obtida por meio de um comparador em comum. Por exemplo, podemos considerar um cenário em que seja necessário realizar uma comparação indireta entre os tratamentos A e B, mas existem apenas estudos disponíveis que comparam separadamente A e B vs. C (38). Este modelo é adequado para

o cenário de evidências disponíveis na presente RS: evidências diretas disponíveis para os tratamentos ativos (citrato de tofacitinibe e os anti-TNFs disponíveis no SUS, isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) vs. placebo (comparador comum) e evidências indiretas entre os tratamentos ativos. Nesse sentido, como não há um estudo comparando as seis tecnologias simultaneamente, a RS com NMA é o método quantitativo adequado. Portanto, conforme salientado nos critérios de inclusão, foi realizada uma síntese estritamente quantitativa por NMA. Para a presente RS, foi empregada uma modelagem totalmente bayesiana. A abordagem estatística bayesiana foi escolhida devido as suas vantagens em considerar as incertezas nas estimativas de modo mais apropriado e fornecer declarações probabilísticas mais simples para a modelagem econômica e a interpretação clínica e ranquear os tratamentos quanto a sua eficácia (58).

Do ponto de vista de aproximações estatísticas, para desfechos binários, foram extraídos o tamanho amostral na randomização e o número de desfechos no seguimento de cada braço do estudo. Para desfechos contínuos foram extraídos: média e desvio padrão (DP) basais, média e DP no seguimento, tamanho amostral no seguimento e média e DP ou erro padrão ou intervalo de 95% de confiança (IC95%) da mudança (valor no seguimento menos valor basal). Quando a média das mudanças não estava disponível, esta foi calculada utilizando as médias basais e no seguimento. O DP das mudanças foi calculado multiplicando DP por raiz quadrada do tamanho amostral ou utilizando os valores do IC. Quando não disponível, foi imputado utilizando uma das opções descritas abaixo.

1. Quando o DP basal e o do seguimento estavam disponíveis, a fórmula abaixo foi utilizada para o cálculo. Considerou-se r (correlação entre valores do baseline com valores do seguimento) igual a zero de modo a obter valores conservadores.

$$DP(mudança) = \sqrt{DP_{basal}^2 + DP_{seguimento}^2 - (2 \times Corr \times DP_{basal} \times DP_{seguimento})}$$

Equação 1. Equação para obtenção do desvio padrão faltante.

2. Quando apenas o DP basal estava disponível, o DP do seguimento foi imputado utilizando o máximo dos desvios padrões disponíveis para o seguimento antes de utilizar a fórmula acima para calcular o desvio padrão da mudança.

3. Quando o DP basal e o do seguimento não estavam disponíveis, o DP da mudança foi imputado utilizando a média dos desvios padrões da mudança disponíveis.

Na presença de mais de um braço do mesmo tratamento elegível (p.e., com doses diferentes) os valores de médias e DPs foram unidos utilizando média ponderada de modo a considerar um braço único. Braços de tratamentos não elegíveis foram excluídos, ou seja, as tecnologias não contempladas na pergunta de pesquisa.

Para a comparação de todos os tratamentos foi realizado, primeiramente, análise de pares e, na sequência, análise utilizando NMA sem e com ajuste pelos valores basais do grupo placebo. Como medidas de efeito, foram utilizados o RR para desfechos binários e diferença bruta das médias das mudanças (média do seguimento menos média dos valores basais) para desfechos contínuos.

Os resultados sumários da NMA dos desfechos contínuos foram apresentados como DM (IC95%), sendo o ASDAS e BASFI considerando uma escala de 0-10 cm e SF-36 uma escala de 0-100. Já os desfechos dicotômicos foram apresentados como RR com IC 95%. Para os desfechos de eficácia, uma DM negativa para ASDAS e BASFI favorecem a intervenção e uma DM positiva para SF-36 favorece a intervenção. Para os desfechos de eficácia dicotômicos (BASDAI50, ASAS20 e ASAS40), um $RR > 1$ favorece a intervenção e para os desfechos de segurança (EAT, EAS e EAD), valores de $RR < 1$ indicam um risco menor do evento no grupo de intervenção em relação com o grupo comparador. Os resultados individuais dos desfechos para cada ECR incluído foi apresentado no anexo por meio da média e DP para variáveis contínuas e como número de eventos e porcentagem para variáveis dicotômicas. Além disso, foi apresentada a diferença entre os grupos por meio da medida de efeito DM (IC95%) para desfechos contínuos e RR (IC95%) para desfechos dicotômicos.

Primeiramente, todos os pares com evidência direta disponíveis foram analisados utilizando modelos de efeitos aleatórios sob enfoque frequentista. O método de Der Simonian e Laird foi utilizado para estimar o parâmetro de variabilidade entre os estudos de cada par (59). A medida de efeito sumária foi estimada utilizando o método de Mantel Haenzel para desfechos binários e o método do inverso da variância para desfechos quantitativos (60). Quando possível, a estatística I^2 e a estimativa pontual e por intervalo de 95% de confiança para τ^2 (parâmetro de variabilidade entre estudos de um mesmo par) foram utilizadas para avaliar heterogeneidade

dentro de cada par. Intervalos de credibilidade (ICr95%) não foram calculados devido ao número pequeno de estudos de um mesmo par. Análises de pares são essenciais para obter estimativas da evidência direta e compará-las com as estimativas dos modelos em rede.

Para a comparação de todos os tratamentos conjuntamente, foram utilizados os modelos propostos por Lu e Ades (2004) sob enfoque bayesiano e utilizando a abordagem “*arm based*” (61). Estes modelos consideram a autocorrelação inerente dos estudos de mais de dois braços, a evidência direta e a indireta existente para cada par e, ainda, permite estimar as probabilidades de cada tratamento ser o melhor, o segundo melhor etc. Para cada desfecho foram realizadas análises não ajustadas e ajustadas. Para desfechos binários, a verossimilhança binomial com ligação “*cloglog*” foi escolhida, e para desfechos quantitativos foi utilizada a verossimilhança normal com ligação identidade. Foram ajustados os modelos de efeitos fixos e o de efeitos aleatórios com suposição de homogeneidade de variâncias. Inspeção visual dos gráficos de autocorrelação foram utilizadas para definição do “*thin*” entre as simulações das cadeias de Markov simuladas. Inspeção visual dos gráficos das simulações foram utilizadas para avaliação do período de *burn-in* e convergência das cadeias. O tamanho amostral (número de simulações efetivas das posteriores de interesse) foi escolhido de modo a garantir erro padrão da série temporal de simulações menor que DP dividido por 20 (62). Valores de “*thin*”, *burn-in* e simulações escolhidos para os modelos de efeitos aleatórios foram utilizados nos modelos de efeitos fixos como primeira opção, visto que, em geral, eles também são adequados.

Para a presente RS, a inconsistência foi definida como a discrepância estatística entre a evidência direta e a evidência indireta. Essa definição tem sido preconizada por metodologistas trabalhando no âmbito estatístico. No entanto, tal definição é diferente da empregada pelo sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), na qual a discrepância entre a evidência direta e a indireta é denominada de incoerência (63). Nesse sentido, a presença de inconsistência na NMA com *loops* fechados de tratamentos (pares que tem evidência direta e evidência indireta) deste estudo foram avaliadas utilizando o modelo *node-splitting*. Para cada modelo, o cálculo do *deviance information criterion* (DIC) foi utilizado para escolha entre o ajuste dos modelos aleatórios e o de efeitos fixos. Conforme descrito por Spiegelhalter *et al.*, (2004), um valor de DIC mais baixo indica um melhor ajuste do modelo. Diferenças absolutas superiores a 3-5 unidades são consideradas indicativas de incoerência. A abordagem bayesiana requer a utilização de *prioris* para os parâmetros dos modelos. Neste estudo, utilizou-se a distribuição inversa

gamma para parâmetros de variância e normal para os outros parâmetros. Valores de hiperparâmetros (parâmetros das *prioris*) foram escolhidos de modo a tornar as *prioris* minimamente informativas. Ainda, as intervenções foram ranqueadas diretamente pelo efeito de tratamento absoluto de cada tratamento (mudança média em relação à linha de base ou risco do evento). Essa abordagem incorpora de maneira apropriada, tanto a magnitude do efeito de tratamento quanto as incertezas e a heterogeneidade das estimativas. Os *rank*s medianos (com ICr95%) foram calculados como um suporte adicional para determinar a ordem das intervenções mais efetivas (ou seguras) para cada desfecho avaliado.

Quando possível, análises de sensibilidades foram realizadas utilizando a mudança bruta de médias em relação à linha de base ou o risco absoluto do grupo placebo como covariável em um modelo de metarregressão (64). Para estas análises, estudos que não tinham o grupo placebo foram excluídos. Os modelos ajustados por placebo foram escolhidos sempre que o ICr de 95% para o parâmetro da regressão não contivesse o valor 0 (representando que a medida de efeito meta-analisadas varia com a mudança do grupo placebo). Os ajustes por placebo são importantes nas espondiloartrites e em outras doenças, pois, ao longo do tempo, o efeito do placebo foi aumentando. Este fenômeno, conhecido por “*placebo-creep*”, representa um aumento das taxas de resposta do placebo ao longo do tempo em diferentes ensaios clínicos, e foi identificado e analisado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Portanto, uma análise de sensibilidade era necessária para explorar tais incertezas (65,66).

De forma adicional, estudos com tecnologias com posologias diferentes do PCDT da EA (18) foram adicionados para fins de análise de sensibilidade. Como o desfecho BASDAI50 é um dos indicadores clínicos mais relevantes para EA, observou-se que não havia evidência sobre o infliximabe nos estudos incluídos, sendo, portanto, relevante flexibilizar os critérios de elegibilidade da presente RS com NMA para a realização de uma análise de sensibilidade que pudesse incluir o infliximabe como grupo comparador. Diante disso, foi incluindo nesta análise de sensibilidade, o estudo publicado por Braun *et al.*, (2002) (67), que inicialmente, havia sido excluído da análise principal da NMA, pois não se enquadrava na posologia do infliximabe indicada pelo PCDT de EA publicado pelo Ministério da Saúde, ou seja, 5 mg, por via intravenosa nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas. Na citada publicação de Braun *et al.*, (2002) (67), como o estudo foi interrompido em 12 semanas, as doses da 12ª semana e posteriores não foram apresentados. Por outro lado, a avaliação na semana 12 reflete, especialmente, as doses administradas nas semanas

0, 2 e 6, de forma que nos parece uma estimativa razoável da efetividade desse medicamento, mesmo considerando-se a posologia do PCDT. Assim, os resultados individuais de eficácia e segurança do estudo Braun *et al.*, (2002) (67) podem ser observadas no Anexo 11. De forma adicional, foram realizadas análises de sensibilidade com ajuste por placebo também com a inclusão do estudo Braun *et al.*, (2002) (67) para o desfecho BASDAI50.

Todos os modelos foram ajustados no software R versão 4.3.2 utilizando os pacotes meta, gemtc e coda. As estimativas foram obtidas por meio de simulações de Monte Carlo via Cadeias de Markov (utilizando o amostrador de Gibbs) de 4 cadeias independentes.

Os resultados foram resumidos utilizando a mediana e os percentis 2,5 e 97,5 das distribuições *a posteriori* representando, respectivamente, estimativa pontual e intervalo de credibilidade de 95%. Os resultados no cenário base são baseados em 60.000 simulações depois de um período de aquecimento de 5.000 interações e um espaçamento de 20 interações. Para as análises de sensibilidade, os resultados são baseados em 100.000 simulações depois de um período de aquecimento de 5.000 interações e um espaçamento de 80.000 interações (Anexo 3).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS

4.1 Estudos selecionados

A busca da literatura científica nas três bases de dados identificou um total de 5.104 referências, sendo 4.938 publicações e 166 registros de ensaios clínicos. Após remoção das duplicatas, 3.737 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1), das quais 141 foram selecionadas para leitura completa dos textos (fase 2); porém, 7 publicações não tiveram seus textos completos obtidos. Portanto, 134 publicações foram avaliadas para elegibilidade por textos completos (fase 2). Além dessas referências, foi obtida uma referência, via busca complementar, publicada após a data da busca; portanto, foi incluída como busca manual. Nesse sentido, ao final foram incluídos 18 ensaios clínicos randomizados (27 publicações) fluxograma de seleção e Anexo 5 (estudos incluídos). Os estudos excluídos na fase de texto completo estão disponíveis no Anexo 6.

4.2 Características dos estudos incluídos

Foram incluídos 18 ECR (22,68–84) (4.041 indivíduos elegíveis), com uma média de tamanho amostral por estudo de 177 indivíduos elegíveis. A média de idade dos indivíduos incluídos nos estudos foi de 39,06 anos, sendo que em média, 78,54% dos participantes eram homens. A média de tempo de diagnóstico foi de 9,97 anos. A média do ASDAS na linha de base foi de 3,8 e a média do BASDAI em uma escala de 0 a 10 foi de 6,29, considerando-se os estudos que apresentaram estes dados. Apenas um estudo que incluiu pacientes que haviam utilizado previamente medicamentos biológicos para o tratamento da EA não apresentou resultados para o subgrupo de pacientes anti-TNF-náive; porém, esta população não passou de 25% da amostra total analisada pelo estudo incluído (84).

Em relação às comparações, apenas um ECR não teve o placebo como comparador, sendo comparado etanercepte vs. Infliximabe (74). De uma maneira geral, os estudos recuperados e incluídos na RS avaliaram os seguintes medicamentos: 2 estudos para citrato de tofacitinibe, 5 para adalimumabe, 7 para etanercepte, 2 para golimumabe, 1 para certolizumabe pegol e 2 para infliximabe. Dos estudos incluídos, 7 avaliaram o desfecho ASDAS, 11 avaliaram o BASDAI50, 16

avaliaram o ASAS20, 13 estudos avaliaram o desfecho ASAS40, 16 avaliaram função pelo BASFI, 7 avaliaram QV pelo SF-36, 7 avaliaram EAT, 9 avaliaram EAS e 9 avaliaram EAD.

Para uma melhor compreensão dos dados que deram origem a NMA, os resultados de eficácia e segurança dos estudos primários incluídos na RS, por desfecho (Anexo 7). Além disso, as características na linha de base dos estudos incluídos na NMA podem ser observadas no Quadro 11.

Quadro 11. Característica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática sobre a eficácia e segura do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante.

Estudo (Autor, ano)	Países onde os estudos foram conduzidos	Tamanho da amostra	População e critérios diagnósticos	Características dos participantes	Tecnologias avaliadas	
					Golimumabe SC 50 mg a cada 4 semanas	Placebo SC a cada quatro semanas
Bao <i>et al.</i> , (2014) (68)	China	213	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, escore ≥ 4 no BASDAI, escore de dor lombar ≥ 4 na EVA.	Número de participantes	108	105
				Média de Idade (DP)	30,5 (10,27)	30,6 (8,60)
				Homens (%)	83,3	82,9
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	4,2 (5,22)	3,7 (3,88)
				Anti-TNF-náive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,6 (1,31)	6,5 (1,54)
Barkham <i>et al.</i> , (2010) (69)	Reino Unido	40	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, escore ≥ 40 (0-100) no BASDAI, dor ≥ 40 (0-100) na EVA e rigidez matinal ≥ 45 min.		Etanercepte SC 25 mg duas vezes por semana	Placebo SC duas vezes por semana
				Número de participantes	20	20
				Média de Idade (DP)	40,8 (9,7)	39,4 (10,1)
				Homens (%)	75	85
				Tempo de diagnóstico (anos), mediana (min- máx)	11 (2,08-45)	20 (0,58-30)
				Anti-TNF-náive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR
Calin <i>et al.</i> , (2004) (70)	Bélgica, Finlândia, França, Alemanha, Itália, Holanda,	84	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, a atividade da doença foi		Etanercepte SC 25 mg duas vezes por semana	Placebo SC duas vezes por semana

Espanha, Reino Unido	diagnosticada se o paciente tivesse um escore ≥ 30 em pelo menos 2 dos seguintes domínios: inflamação espinal, dor lombar, atividade da doença e função física		Número de participantes	45	39
				Média de Idade (DP)	45,3 (9,5) 40,7 (11,4)
				Homens (%)	80 77
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	15,0 (8,8) 9,7 (8,2)
				Anti-TNF-náive (%)	100 100
				Média ASDAS (DP)	NR NR
				Média do BASDAI 0-100 (DP)	61,0 (NR) 58,6 (NR)
Davis <i>et al.</i> , (2003) (71)	Estados Unidos, Canadá, Holanda, Alemanha, França	227	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, escore ≥ 30 para rigidez matinal e escore ≥ 30 a pelo menos dois dos seguintes critérios: atividade da doença analisada pela EVA, dor lombar e BASFI	Etanercepte SC 25 mg duas vezes por semana	Placebo SC duas vezes por semana
				Número de participantes	138 139
				Média de Idade (min-máx)	42,1 (24-70) 41,9 (18-65)
				Homens (%)	76 76
				Tempo de diagnóstico (anos), média (min-máx)	10,5 (0-35,3) 10,1 (0-30,7)
				Anti-TNF-náive (%)	100 100
				Média ASDAS (DP)	NR NR
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (72)	Estados Unidos, Austrália, Bulgária, Canadá, China, República Tcheca, França, Hungria, Israel, República da Korea, Polônia,	259 (207 pacientes do subgrupo anti-TNF-náive)	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com evidência radiográfica, escore ≥ 4 no BASDAI, escore de dor lombar ≥ 4 na EVA. Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com pelo menos dois AINES	Citrato de tofacitinibe oral 5 mg duas vezes ao dia	Placebo oral duas vezes ao dia
				Número de participantes	102 105
				Média de Idade (DP)	41,9 (11,9) 39,8 (10,8)
				Homens (%)	88,2 81,0

Federação Russa, Turquia, Ucrania			Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	8,0 (8,8)	6,3 (6,9)	
			Anti-TNF-nãive (%)	100	100	
			Média ASDAS (DP)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)	
			Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,4 (1,5)	6,5 (1,4)	
Dougados <i>et al.</i> , (2011) – SPINE (73)	França, Alemanha, Holanda, Hungria	82	Pacientes com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, dor com envolvimento axial com escore 30 (0-100), BASDAi ≥40. Pacientes deveriam ter resposta inadequada a pelo menos dois tratamentos prévios com AINES	Etanercepte SC 50 mg uma vez por semana	Placebo SC uma vez por semana	
				Número de participantes	39	43
				Média de Idade (DP)	46 (11)	48 (10)
				Homens (%)	95	91
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	19 (10)	23 (11)
				Anti-TNF-nãive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	3,90 (0,71)	3,63 (0,76)
				Média do BASDAI 0-100 (DP)	64 (12)	58 (15)
Giardina <i>et al.</i> , (2010) (74)	NR	50	Pacientes com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, atividade da doença por pelo menos 3 meses, BASDAi >4 e dor espinal > 4 na EVA. Pacientes deveriam ter resposta inadequada a tratamentos prévios com AINES	Etanercepte SC 50 mg uma vez por semana	Infliximabe IV 5 mg nas semanas 0, 2, 6 e a cada 6 semanas	
				Número de participantes	25	25
				Média de Idade (DP)	32,6 (6,8)	31,9 (9,2)
				Homens (%)	76	80
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	15,7 (6,5)	15,4 (10,6)
				Anti-TNF-nãive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR

				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,6 (1,1)	6,5 (1,2)
Gorman <i>et al.</i> , (2002) (75)	Estados Unidos	40	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, dor lombar inflamatória, rigidez matinal por pelo menos 45 minutos e pelo menos atividade moderada da doença		Etanercepte SC 25 mg duas vezes por semana	Placebo SC duas vezes por semana
				Número de participantes	20	20
				Média de Idade (DP)	38,0 (10,0)	39,0 (10,0)
				Homens (%)	65	90
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	15,0 (10,0)	12,0 (9,0)
				Anti-TNF-náive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	NR	NR
Hu <i>et al.</i> , (2012) (76)	China	46	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, escore ≥ 4 no BASDAI, escore de dor lombar ≥ 40 na EVA, rigidez matinal ≥ 1 hora de duração. Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com pelo menos um AINES ou intolerância a AINES		Adalimumabe SC 40 mg a cada duas semanas	Placebo SC a cada duas semanas
				Número de participantes	26	20
				Média de Idade (DP)	28,2 (6,9)	27,4 (7,2)
				Homens (%)	92,3	100
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	7,4 (5,7)	7,6 (4,6)
				Anti-TNF-náive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	3,7 (0,8)	4,0 (0,9)
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	5,9 (1,4)	6,2 (1,1)
Huang <i>et al.</i> , (2014) (77)	China	344	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com pelo menos dois dos seguintes critérios: escore ≥ 4 no BASDAI, escore de dor lombar ≥ 4		Adalimumabe SC 40 mg a cada duas semanas	Placebo SC a cada duas semanas
				Número de participantes	229	115

na EVA e ≥1 hora de rigidez matinal. Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com pelo menos um AINES ou intolerância a AINES				Média de Idade (DP)	30,1 (8,7)	29,6 (7,5)	
				Homens (%)	82,6	80,8	
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	3,0 (3,8)	3,0 (3,2)	
				Anti-TNF-nãive (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	3,7 (0,9)	3,7 (1,0)	
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,0 (1,4)	6,2 (1,4)	
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (78)	Estados Unidos, Bélgica, Canadá, Finlândia, França, Alemanha, República da Korea, Holanda, Taiwan	356 (216 dos grupos de interesse) ^b	Adultos com EA moderada a severa e com evidência radiológica, seguindo os critérios modificados de Nova York, com escore ≥4 no BASDAI; escore de dor espinal ≥4 na EVA. Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com AINES	Golimumabe SC 50 mg a cada 4 semanas		Placebo SC a cada quatro semanas	
				Número de participantes	138	78	
				Mediana de Idade (IIQ)	38 (30-47)	41 (31-50)	
				Homens (%)	73,9	70,5	
				Tempo de diagnóstico (anos), mediana (IIQ)	5,15 (1,60-11,60)	7,25 (2,80-18,60)	
				Anti-TNF-nãive (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	NR	NR	
				Mediana do BASDAI 0-10 (IIQ)	6,6 (5,6-7,6)	6,6 (5,7-7,7)	
Landewé., (2014) - RAPID-axSpA (84)	Estados Unidos, Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, República Tcheca, França, Alemanha, Hungria, Itália, México, Holanda, Polônia, Espanha, Reino Unido,	325 (178 da população de interesse com EA)	Adultos com espondiloartrite axial seguindo o critério ASAS com dor lombar ≥3 meses, com escore ≥4 no BASDAI, dor espinal ≥4 pela escala numérica, com resposta inadequada ou intolerância a tratamentos prévios com AINES	Certolizumabe pegol SC dose de indução de 400 mg (nas semanas 0, 2 e 4). Após, 200 mg a cada 2 semanas ^c		Certolizumabe pegol SC dose de indução de 400 mg (nas semanas 0, 2 e 4). Após, 400 mg a cada 4 semanas ^c	Placebo SC a cada 2 semanas ^c
				Número de participantes	111	107	107
				Média de Idade (DP)	39,1 (11,9)	39,8 (11,3)	39,9 (12,4)
				Homens (%)	60,4	63,6	60,7
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	NR	NR	NR

				Anti-TNF-náïve (%)	86,5	89,7	75,7
				Média ASDAS (DP)	3,9 (0,9)	3,8 (0,8)	4,0 (0,9)
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,5 (1,6)	6,4 (1,5)	6,4 (1,7)
Maksymowych, 2008 (22)	NR	82	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com escore ≥ 40 no BASDAI; escore de dor espinal ≥ 40 pela escala EVA. Pacientes deveriam ter falha em pelo menos um AINES	Adalimumabe SC 40 mg a cada duas semanas		Placebo SC a cada duas semanas	
				Número de participantes	38	44	
				Média de Idade (DP)	41,9 (11,14)	40,0 (10,87)	
				Homens (%)	76,3	81,8	
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	14,5 (9,02)	12,1 (8,65)	
				Anti-TNF-náïve (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	NR	NR	
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	NR	NR	
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2005) – ASSERT (79)	Estados Unidos, Canadá e Europa	357	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com escore ≥ 4 no BASDAI; escore de dor espinal ≥ 4 pela escala EVA de 0-10 cm.	Infliximabe IV 5 mg nas semanas 0, 2, 6, 12 e 18		Placebo IV as semanas 0, 2, 6, 12 e 18	
				Número de participantes	201	78	
				Mediana de Idade (IIQ)	40,0 (31-47)	41,0 (34-47)	
				Homens (%)	78,1	87,2	
				Tempo de diagnóstico (anos), mediana (IIQ)	7,7 (3,3-14,9)	13,2 (3,7-17,9)	
				Anti-TNF-náïve (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	NR	NR	
				Mediana do BASDAI 0-10 (IIQ)	6,6 (5,3-7,6)	6,5 (5,2-7,1)	
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) – ATLAS (80)	Estados Unidos, Bélgica, França, Alemanha, Itália, Holanda, Espanha, Suécia e Reino Unido	315	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com escore ≥ 4 no BASDAI; escore de dor lombar ≥ 4 pela escala EVA de 0-10 cm. Pacientes deveriam ter inadequada	Adalimumabe SC 40 mg a cada duas semanas		Placebo SC a cada duas semanas	
				Número de participantes	208	107	
				Média de Idade (DP)	41,7 (11,69)	43,4 (11,32)	

			resposta a tratamentos prévios com pelo menos um AINES	Homens (%)	75,5	73,8	
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	11,3 (9,99)	10,0 (8,34)	
				Anti-TNF-náive (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	NR	NR	
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,3 (1,7)	6,3 (1,7)	
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (81)	Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Hungria, Itália, Holanda, Polônia, Portugal, Espanha, Reino Unido	356	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, escore ≥ 30 para duração da intensidade da rigidez matinal e pelo menos 2 dos seguintes critérios: atividade da doença ≥ 30 na EVA, média de dor noturna e total ≥ 30 na EVA, BASFI ≥ 30		Etanercepte SC 25 mg duas vezes por semana	Etanercepte SC 50 mg uma vez por semana	Placebo SC
				Número de participantes	150	155	51
				Média de Idade (DP)	39,8 (10,7)	41,5 (11,0)	40,1 (10,9)
				Homens (%)	76	69,7	78,4
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	10,0 (9,1)	9,0 (8,7)	8,5 (6,8)
				Anti-TNF-náive (%)	100	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR	NR
				Média do BASDAI 0-100 (DP)	59,4 (16,7)	62,4 (17,0)	61,1 (13,7)
					Citrato de tofacitinibe oral 5 mg duas vezes ao dia	Placebo oral duas vezes ao dia	
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (82)	Estados Unidos, Canadá República Tcheca, Alemanha, Hungria, República da Coreia, Polônia, Federação Russa, Espanha, Taiwan	208 (103 dos grupos de interesse) ^d	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York, com escore ≥ 4 no BASDAI e escore de dor lombar ≥ 4 . Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com pelo menos dois AINES ou intolerância a AINES	Número de participantes	52	51	
				Média de Idade (DP)	41,2 (10,3)	41,9 (12,9)	
				Homens (%)	75	62,7	
				Tempo de diagnóstico (anos), mediana	3	3,5	
				Anti-TNF-náive (%)	100	100	
				Média ASDAS (DP)	3,7 (0,9)	3,7 (0,8)	
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,5 (1,9)	6,3 (1,9)	

Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (83)	Estados Unidos, República Tcheca, Alemanha, Japão, Coreia do Sul, Holanda, Taiwan, Hungria, Polônia, Rússia, Canadá, México	341 (177 dos grupos de interesse) ^e	Adultos com EA com evidência radiológica, seguindo os critérios ASAS e os critérios modificados de Nova York, histórico de dor lombar por três meses, com escore ≥ 4 no BASDAI; escore de dor lombar ≥4 na escala numérica. Pacientes deveriam ter inadequada resposta a tratamentos prévios com pelo menos dois AINES ou histórico de intolerância a AINES		Adalimumabe SC 40 mg a cada duas semanas	Placebo SC a cada duas semanas
				Número de participantes	90	87
				Média de Idade (DP)	41,8 (11,4)	42,7 (12,0)
				Homens (%)	81	83
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	7,5 (7,5)	6,8 (7,6)
				Anti-TNF-náïve (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	3,7 (0,8)	3,9 (0,7)
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	6,7 (1,5)	6,8 (1,2)

Abreviações: AINES, anti-inflamatório não esteroide; DP, desvio padrão, EA, espondilite anquilosante; EVA, escala visual analógica; IV, intravenoso; SC, subcutâneo; TNF, fator de necrose tumoral. **Legenda:** ^aOs estudos não forneceram a características dos subgrupos, portanto estes dados corresponde a população total incluída no estudo, considerando pacientes com uso prévio de anti-TNF e pacientes com anti-TNF-náive; ^bFoi excluído o grupo que realizou intervenção com golimumabe 100 mg visto que esta dosagem não está indicada no PCDT de espondilite anquilosante; ^cO estudo não forneceu as características por grupo de tratamento da população com espondilite anquilosante, portanto foram extraídas as características da população geral de espondiloartrite axial; ^dForam excluídos os grupos de intervenção de citrato de tofacitinibe 2 mg e 10 mg, visto que não eram posologias de interesse desta revisão sistemática; ^eForam excluídos os grupos de intervenção de ixequizumabe visto que não eram uma intervenção de interesse desta revisão sistemática.

4.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta RoB 2.0 para todos os desfechos dos ECR incluídos nesta RS (53). Como pode ser observado no Anexo 9 nenhum estudo foi julgado como alto risco de viés para todos os desfechos avaliados, o que indica que os estudos apresentaram poucos vieses metodológicos. Todos os estudos que foram julgados como algumas preocupações apresentaram, como principal limitação, a não informação sobre o método de randomização e sigilo de alocação (avaliado pelo domínio 1 da ferramenta) e a não informação sobre a existência do registro de um protocolo do estudo (avaliado pelo domínio 5 da ferramenta). Abaixo está apresentada a síntese do julgamento do risco de viés por desfecho por estudo. O detalhamento da avaliação dos domínios do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na RS, por meio do instrumento RoB 2.0, que resultou nos julgamentos abaixo, está mostrado no Anexo 8 e Anexo 9.

- Para o desfecho ASDAS, três estudos (72,77,84) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (73,76,82,83) como algumas preocupações (quatro no domínio 1).
- Para o desfecho BASDAI50, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e sete (67,68,73,80–83) como algumas preocupações (seis no domínio 1 e dois no domínio 5).
- Para o desfecho ASAS20, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e 12 (22,68,70,71,73–75,79–83) apresentaram algumas preocupações (11 no domínio 1 e cinco no domínio 5).
- Para o desfecho ASAS 40, quatro (72,77,78,84) estudos foram julgados como baixo risco de viés e nove (68,69,73,74,79–83) como algumas preocupações (nove no domínio 1 e três no domínio 5).
- Para o desfecho BASFI, quatro estudos (72,77,78,84) foram julgados como baixo risco de viés e 12 (22,68–70,73–76,80–83) como algumas preocupações (11 no domínio 1 e cinco no domínio 5).
- Para o desfecho SF-36, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (68,81–83) como algumas preocupações (quatro no domínio 1).

- Para o desfecho EAT, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e quatro (69,73,81,82) como algumas preocupações (quatro no domínio 1 e dois no domínio 5)
- Para o desfecho EAS, três estudos (72,77,78) foram julgados como baixo risco de viés e seis (70,73,75,81–83) como algumas preocupações (cinco no domínio 1 e 3 no domínio 5)
- Para o desfecho de EAD, dois estudos (72,77) foram julgados como baixo risco e 7 (70,74,75,80–83) como algumas preocupações (seis no domínio 1 e quatro no domínio 5)

4.4 Síntese quantitativa dos resultados por desfecho

A seguir, as geometrias de rede serão apresentadas por desfecho, sendo que os resultados da RS com NMA serão apresentados para os desfechos primários e secundários, com as DMs (para ASDAS, BASFI e SF-36) e RRs (para BASDAI50, ASAS20, ASAS40, EAT, EAS e EAD), comparando-se citrato de tofacitinibe vs. todos os anti-TNFs disponíveis no SUS (isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol), assim como os resultados do ranqueamento das tecnologias com IC_{95%} e a probabilidade de ser melhor entre si. Sempre que houver um resultado no qual o IC_{95%} não cruza a linha de não efeito, este é destacado em negrito.

4.4.1 Geometrias de rede por desfecho

4.4.1.1 ASDAS

Foram analisados sete ECRs (72,73,76,77,82–84) para o desfecho ASDAS (N=1.137) (Figura 6); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, citrato de tofacitinibe e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para as comparações ‘ADA vs. PBO’ e ‘TOF vs. PBO’, como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos para ADA e dois para TOF). O risco de viés da maior parte da

evidência dos estudos incluídos para as comparações ‘CER 200 vs. PBO’, ‘CER 400 vs. PBO’ e ‘CER 200 vs. CER 400’ foi considerado baixo e para as demais comparações foi considerado ‘algumas preocupações’.

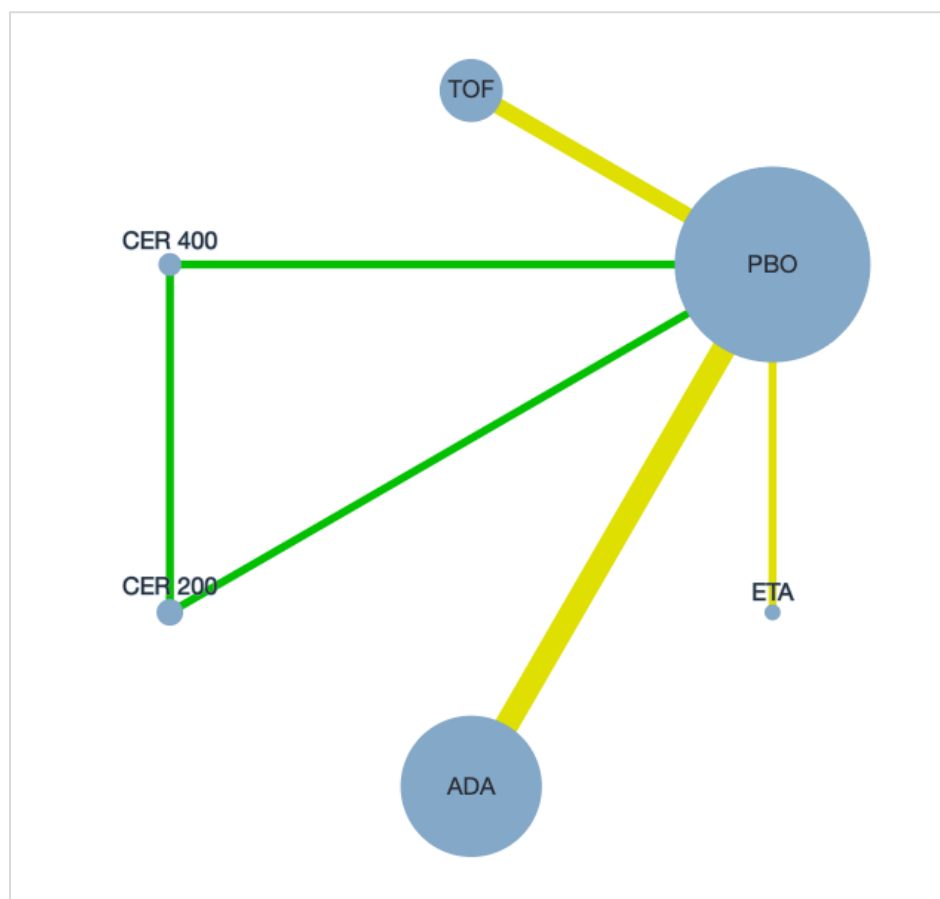


Figura 6. Geometria de rede para o desfecho ASDAS.

Legenda: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 345; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 39; PBO: 478; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (TOF vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo, CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 3 estudos; ETA vs. PBO: 1). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde ‘baixo risco’ e amarelo ‘algumas preocupações’.

4.4.1.2 BASDAI50

Foram analisados 10 ECRs (68,72,73,77,78,80–84) para o desfecho BASDAI50 (N=2.191) (Figura 7); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o

comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso, há um maior número de estudos incluídos para as comparações 'ADA vs. PBO', como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações 'CER 200 vs. PBO', 'CER 400 vs. PBO', 'CER 200 vs. CER 400' foi considerado baixo e para as demais comparações foi considerado 'algumas preocupações'.

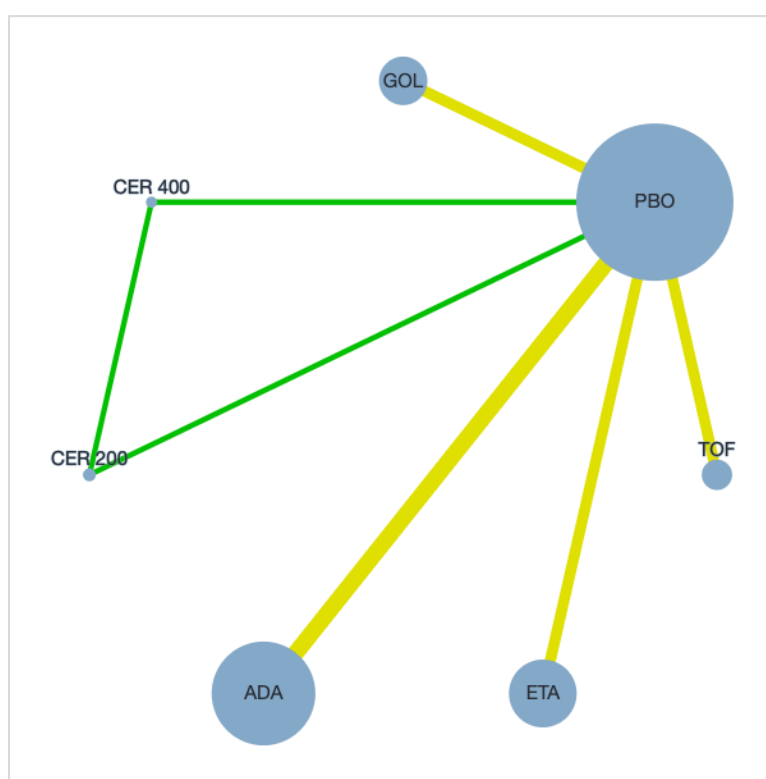


Figura 7. Diagrama em rede para o desfecho BASDAI50.

Legenda: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 237; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 190; PBO: 748; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (TOF vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo, CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 3 estudos; ETA vs. PBO: 2). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde 'baixo risco' e amarelo 'algumas preocupações'.

4.4.1.3 ASAS20

Foram analisados 16 ECRs (22,68,70–75,77–84) para o desfecho ASAS20 (N=3.003) (Figura 8), sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para as comparações ‘adalimumabe vs. placebo’ e ‘etanercepte vs. placebo’, como pode ser observado pela espessura das linhas (quatro e cinco estudos, respectivamente). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações ‘certolizumabe 200mg vs. placebo’, ‘certolizumabe 400mg vs. placebo’ e ‘certolizumabe 200 mg vs. certolizumabe 400 mg’ foi considerado baixo, já para as demais comparações foi considerado algumas preocupações.

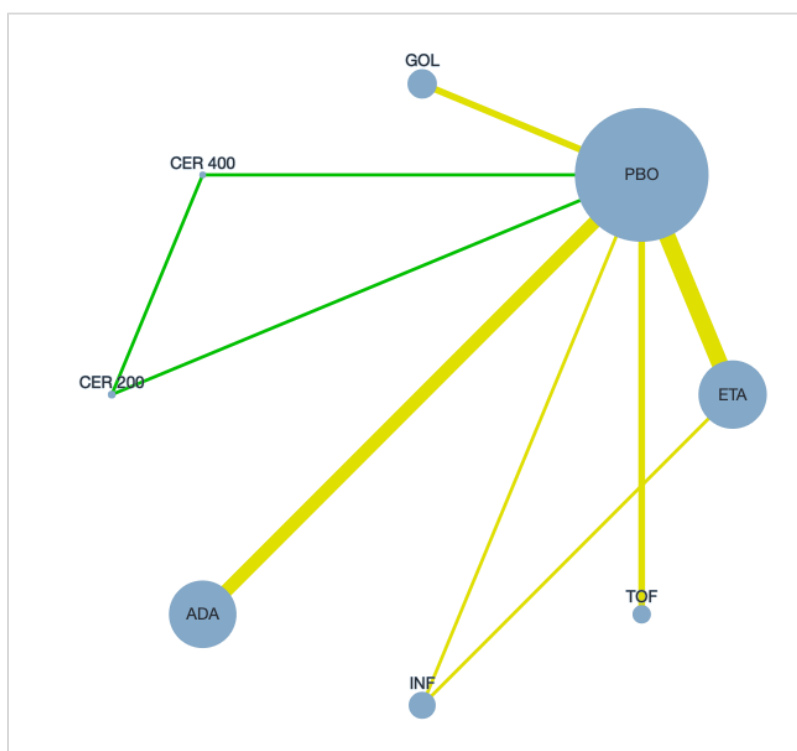


Figura 8. Geometria de rede do desfecho ASAS20.

Legenda: ADA: adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200mg; CER 400, certolizumabe 400mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 565; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 572; INF: 226; GOL: 246; PBO: 1.119; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (GOL vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 4 estudos; INF vs. PBO: 1 estudo; INF vs. ETA: 1 estudo; TOF vs. PBO: 2 estudos; ETA vs. PBO: 5). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde ‘baixo risco’ e amarelo ‘algumas preocupações’.

4.4.1.4 ASAS40

Foram analisados 13 ECRs (68,69,72–74,77–84) para o desfecho ASAS40 (N=2.560) (Figura 9); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para as comparações ‘ADA vs. PBO’ e ‘ETA vs. PBO’, como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos para cada comparação). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações ‘CER 200 vs. PBO’, ‘CER 400 vs. PBO’ e ‘CER 200 vs. CER 400’, foi considerado baixo, já para as demais comparações foi considerado algumas preocupações.

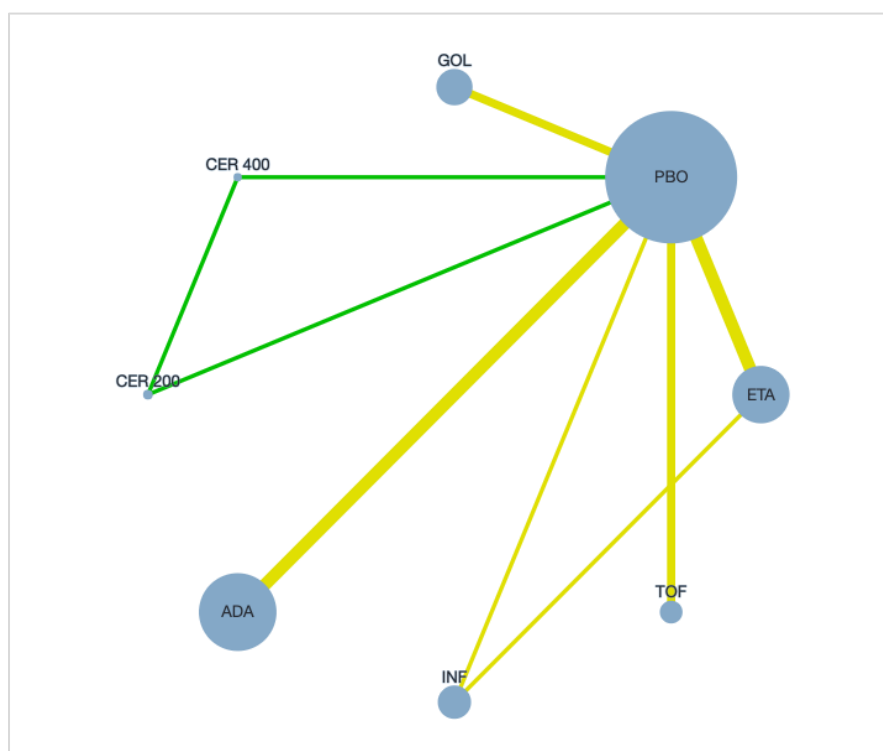


Figura 9. Geometria de rede do desfecho ASAS40.

Legenda: ADA, adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 527; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 572; INF: 226; GOL: 246; PBO: 897; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (GOL vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo, CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 3 estudos; INF vs. PBO: 1 estudo; INF vs. ETA: 1 estudo; TOF vs. PBO: 2 estudos; ETA vs. PBO: 3). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde ‘baixo risco’ e amarelo ‘algumas preocupações’.

4.4.1.5 BASFI

Foram analisados 16 ECRs (22,68–70,72–78,80–84) para o desfecho BASFI (N=2.533) (Figura 10); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso, há um maior número de estudos incluídos para as comparações ‘ADA vs. PBO’ e ‘ETA vs. PBO’, como pode ser observado pela espessura das linhas (cinco estudos para cada comparação). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações ‘CER 200 vs. PBO’, ‘CER 400 vs. PBO’ e ‘CER 200 vs. CER 400’ foi considerado baixo e para as demais comparações foi considerado ‘algumas preocupações’.

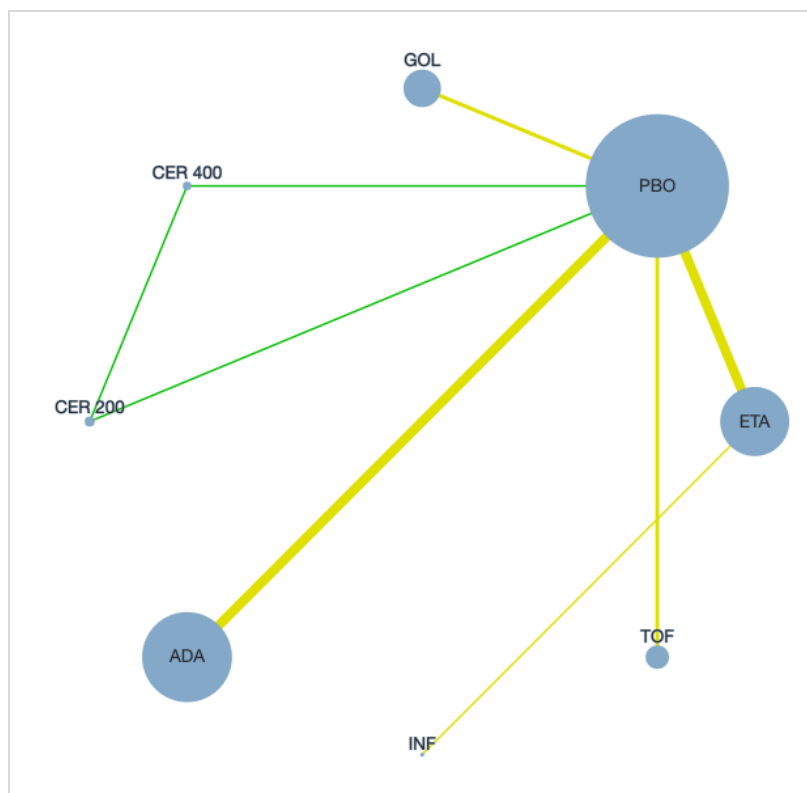


Figura 10. Geometria de rede do desfecho BASFI.

Legenda: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 591; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 454; INF: 25; GOL: 246; PBO: 942; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (GOL vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo, CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 5 estudos; INF vs. ETA: 1 estudo; TOF vs. PBO: 2 estudos; ETA vs. PBO: 5). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde ‘baixo risco’ e amarelo ‘algumas preocupações’.

4.4.1.6 SF-36

Foram analisados sete ECRs (68,72,77,78,80,82,83) para o desfecho de QV mensurado pelo instrumento SF-36 (N=1.575) (Figura 11); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, golimumabe e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para a comparação 'ADA vs. PBO', como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para todas as comparações foi considerado 'algumas preocupações'.



Figura 11. Geometria de rede do desfecho SF-36.

Legenda: ADA, adalimumabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 527; GOL: 246; PBO: 648; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (GOL vs. PBO: 2 estudos; ADA vs. PBO: 3 estudos; TOF vs. PBO: 2 estudos;). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo amarelo 'algumas preocupações'.

4.4.1.7 EAT

Foram analisados sete estudos (69,72,73,77,78,81,82) para o desfecho EAT (N=1.348) (Figura 12); por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para as comparações 'ETA vs. PBO' e 'TOF vs. PBO', como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos para ETA e dois para TOF). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações 'ADA vs. PBO' e 'GOL vs. PBO' foi considerado baixo e para a comparação 'ETA vs. PBO' foi considerado 'algumas preocupações'.

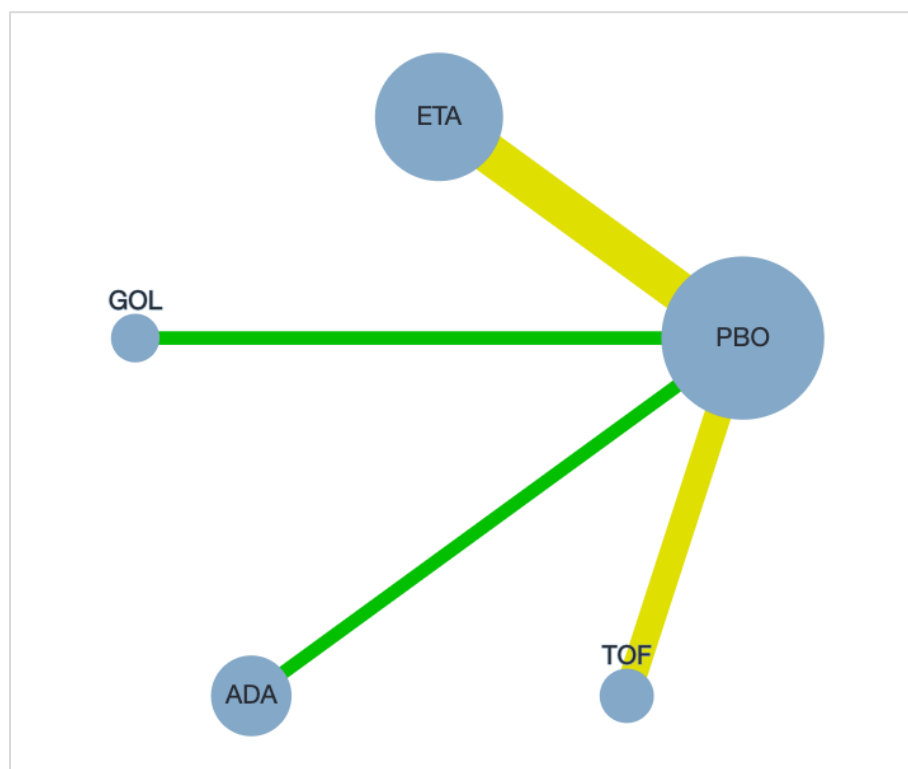


Figura 12. Diagrama em rede do desfecho EAT.

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 229; ETA: 364; GOL: 138; PBO: 463; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (ETA vs. PBO: 3 estudos; GOL vs. PBO: 1 estudo; ADA vs. PBO: 1 estudo; TOF vs. PBO: 2 estudos). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde 'baixo risco' e amarelo 'algumas preocupações'.

4.4.1.8 EAS

Foram analisados nove ECRs (70,72,73,75,77,78,81–83) para o desfecho EAS (N=1.608) (Figura 13); sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso, há um maior número de estudos incluídos para as comparações 'ETA vs. PBO' e 'TOF vs. PBO', como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos para ETA e dois para TOF). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para as comparações 'ADA vs. PBO', 'GOL vs. PBO' foi considerado baixo e para as comparações 'ETA vs. PBO' e 'TOF vs. PBO' foi considerado 'algumas preocupações'.



Figura 13. Diagrama em rede do desfecho EAS.

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 319; ETA: 409; GOL: 138; PBO: 588; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (ETA vs. PBO: 4 estudos; GOL vs. PBO: 1 estudo; ADA vs. PBO: 2 estudos; TOF vs. PBO: 2 estudos). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde 'baixo risco' e amarelo 'algumas preocupações'.

4.4.1.9 EAD

Foram analisados nove ECRs (70,72,74,75,77,80–83) para o desfecho EAD (N=1.675) (Figura 14), sendo que por meio do diagrama em rede, é possível observar que o placebo é o comparador comum da maioria dos estudos. As intervenções adalimumabe, etanercepte e o comparador placebo correspondem ao maior número de participantes incluídos na análise, como pode ser observado pelo tamanho dos nós. Além disso há um maior número de estudos incluídos para as comparações 'ADA vs. PBO' e 'ETA vs. PBO', como pode ser observado pela espessura das linhas (três estudos para cada comparação). O risco de viés da maior parte da evidência dos estudos incluídos para todas as comparações foi julgado como 'algumas preocupações'.

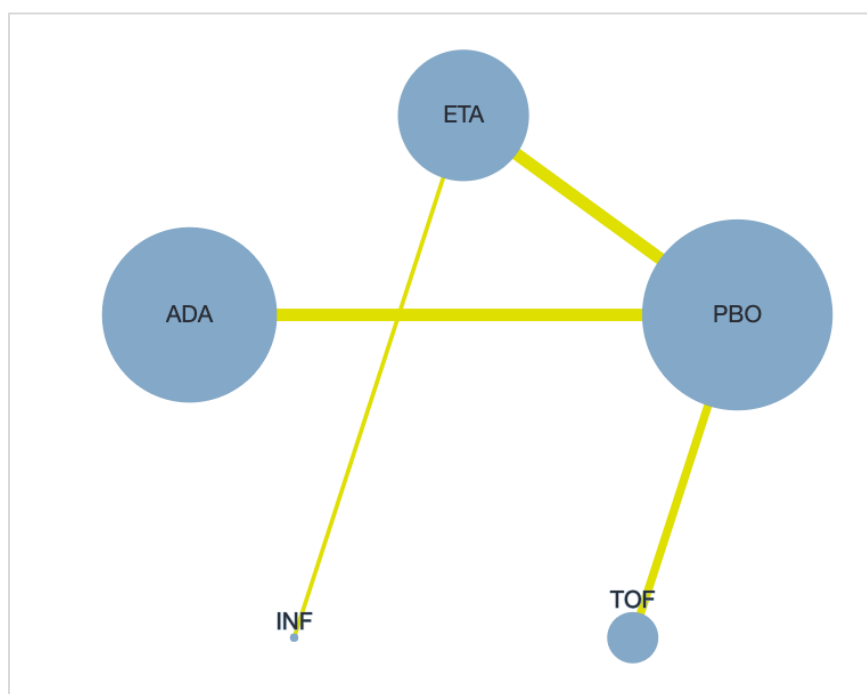


Figura 14. Geometria de rede do desfecho EAD.

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 527; ETA: 395; INF: 25; PBO: 588; TOF: 574) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (ETA vs. PBO: 3 estudos; ETA vs. INF: 1 estudo; ADA vs. PBO: 3 estudos; TOF vs. PBO: 2 estudos). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo amarelo 'algumas preocupações'.

4.4.2 Resultados principais por desfecho

4.4.2.1 ASDAS

Para o desfecho ASDAS, a NMA foi composta por sete ECRs (72,73,76,77,82–84) com 1.137 participantes analisados. É possível observar no Quadro 12 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores incorporados no SUS, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios, com exceção do adalimumabe que foi superior ao citrato de tofacitinibe na análise por modelo de efeitos fixos **DM: 0,29 (ICr95%: 0,07; 0,52)**; porém, essa diferença entre adalimumabe e citrato de tofacitinibe não ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como: 1,1 unidades equivale a uma "melhora clinicamente importante", redução de pelo menos 2,0 unidades define uma "grande melhora" e um valor de ASDAS inferior a 1,3 é considerado "doença inativa"). Além disso não houve diferença entre as intervenções para as análises realizadas por modelos de efeitos aleatórios.

Quadro 12. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASDAS.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
-	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
Adalimumabe	0,29 (0,07; 0,52)	0,31 (-0,73; 1,38)
Certolizumabe 200mg	0,28 (-0,04; 0,61)	0,32 (-1,13; 1,76)
Certolizumabe 400mg	0,08 (-0,26; 0,42)	0,13 (-1,3; 1,56)
Etanercepte	0,23 (-0,33; 0,76)	0,28 (-1,2; 1,76)

Abreviações: DM, diferença média; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 38,07 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 29,49, indicando que o modelo de efeitos aleatórios é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho ASDAS.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASDAS segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 13. É possível observar que o etanercepte demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (30,60%) para o desfecho ASDAS; porém, há uma incerteza neste ranqueamento de melhor intervenção, visto que o certolizumabe 200mg está com probabilidades bem próxima do etanercepte (29,23%). Os resultados das

probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho ASDAS no modelo de efeitos fixos (Anexo 10).

Quadro 13. Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o						Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	
ADA	23,30	28,53	24,75	16,45	6,78	0,18	2 (1-5)
CER 200	29,23	25,16	20,50	14,89	8,45	1,77	2 (1-5)
CER 400	11,58	18,32	20,03	24,13	22,73	3,21	4 (1-6)
ETA	30,60	17,53	16,62	16,19	16,33	2,73	3 (1-6)
PBO	0,00	0,03	0,33	1,58	7,64	90,43	6 (5-6)
TOF	5,28	10,43	17,78	26,75	38,06	1,69	4 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho ASDAS.

4.4.2.2 BASDAI50

Para o desfecho BASDAI50, a NMA foi composta por 10 ECRs (68,72,73,77,78,80–84) com 2.191 participantes analisados. É possível observar no Quadro 14 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 14. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
-	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,80 (0,52; 1,30)	0,81 (0,42; 1,58)
Certolizumabe 200mg	0,52 (0,18; 1,22)	0,51 (0,15; 1,48)
Certolizumabe 400mg	0,53 (0,19; 1,23)	0,52 (0,16; 1,52)
Etanercepte	0,82 (0,49; 1,41)	0,83 (0,39; 1,76)
Golimumabe	0,70 (0,40; 1,19)	0,70 (0,31; 1,44)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 35,70 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 37,35 indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASDAI50.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASDAI50 segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 15. É possível observar que o CER 200 e o CER 400 demonstraram a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (CER 200: 38,06%; CER 400: 37,19%) para o desfecho BASDAI50. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho BASDAI50 no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 15. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,25	7,13	17,88	32,69	29,56	9,50	0,00	4 (1-6)
CER 200	38,06	36,00	10,69	6,06	5,81	3,38	0,00	2 (1-6)
CER 400	37,19	37,94	9,00	6,81	5,31	3,75	0,00	2 (1-6)
ETA	5,44	6,19	17,88	24,88	26,31	19,31	0,00	4 (1-6)
GOL	15,44	11,25	39,44	19,19	11,06	3,63	0,00	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	7 (7-7)
TOF	0,63	1,50	5,13	10,38	21,94	60,44	0,00	6 (3-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho BASDAI50.

4.4.2.3 ASAS20

Para o desfecho ASAS20, a NMA foi composta por 16 ECRs (22,68,70–75,77–84) com 3.003 participantes analisados. É possível observar no Quadro 16 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios. A exceção foi na comparação entre citrato de tofacitinibe vs. infliximabe que, no modelo

de efeitos fixos, demonstrou superioridade do infliximabe nesta comparação (RR: **0,67**; IC95%: **0,44; 0,96**).

Quadro 16. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS20.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,93 (0,69; 1,23)	0,93 (0,62; 1,40)
Certolizumabe 200 mg	1,22 (0,76; 1,95)	1,23 (0,66; 2,19)
Certolizumabe 400 mg	1,08 (0,66; 1,65)	1,09 (0,59; 1,93)
Etanercepte	0,88 (0,66; 1,19)	0,87 (0,58; 1,27)
Golimumabe	0,83 (0,57; 1,17)	0,83 (0,51; 1,32)
Infliximabe	0,67 (0,44; 0,96)	0,66 (0,39; 1,07)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 56,16 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 57,11 indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para este desfecho. Vale salientar que, conforme mostrado no Anexo 11, os resultados com ajuste para placebo, tanto no modelo de efeito fixo como aleatório, não mostraram diferença entre citrato de tofacitinibe e infliximabe.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASAS20 segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 17. Pode-se observar que o infliximabe possui a maior probabilidade (80,63%) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS20, apesar das incertezas. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho ASAS20 no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 17. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,94	11,06	23,31	30,81	20,69	9,25	3,94	0,00	4 (2-7)
CER 200	0,38	1,50	2,63	4,06	6,81	19,63	63,56	1,44	7 (3-7)
CER 400	1,88	5,69	7,69	9,44	17,31	42,69	15,19	0,13	6 (2-7)
ETA	0,88	24,25	31,88	24,13	12,56	5,00	1,31	0,00	3 (2-6)
GOL	14,88	38,06	20,00	13,94	8,06	3,56	1,50	0,00	2 (1-6)
INF	80,63	14,63	3,31	0,81	0,44	0,13	0,06	0,00	1 (1-3)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	1,5	98,44	8 (8-8)
TOF	0,44	4,81	11,19	16,81	34,13	19,69	12,94	0,00	5 (2-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

A avaliação de inconsistência realizada pelo método *node-splitting* demonstrou que não houve inconsistência para o desfecho ASAS20 entre os resultados das estimativas diretas e indiretas da NMA, tanto para modelos de efeitos fixos (etanercepte vs. infliximabe $p=0,68$; etanercepte vs. placebo $p=0,67$; INF vs. placebo $p=0,67$) como para modelo de efeitos aleatórios (etanercepte vs. infliximabe $p=0,75$; ETA vs. placebo $p=0,75$; infliximabe vs. placebo $p=0,78$).

4.4.2.4 ASAS40

Para o desfecho ASAS40, a NMA foi composta por 13 ECRs (68,69,72–74,77–84) com 2.560 participantes analisados. É possível observar no **Quadro 18** que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 18. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho ASAS40.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,92 (0,56; 1,49)	0,93 (0,37; 2,32)
Certolizumabe 200 mg	1,34 (0,63; 2,74)	1,31 (0,38; 4,48)
Certolizumabe 400 mg	1,07 (0,50; 2,24)	1,06 (0,31; 3,69)
Etanercepte	1,51 (0,90; 2,45)	1,57 (0,62; 3,87)
Golimumabe	0,98 (0,52; 1,68)	0,96 (0,33; 2,75)
Infliximabe	1,01 (0,55; 1,70)	1,02 (0,35; 2,94)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 53,93 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 51,96 indicando que o modelo de efeitos aleatórios é o mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho ASAS40.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASAS40 segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 19. Apesar do adalimumabe apresentar uma maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (20,54%) para o desfecho ASAS40, pode-se observar que há uma incerteza de qual intervenção seria a melhor, visto que as probabilidades do adalimumabe, certolizumabe 400mg, golimumabe, infliximabe e citrato de tofacitinibe apresentarem o melhor ranqueamento estão muito próximas. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho ASAS40 no modelo de efeitos fixos (Anexo 10).

Quadro 19. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	20,54	23,31	20,48	16,31	10,63	6,4	2,19	0,15	3 (1-6)
CER 200	6,08	10,08	9,65	11,48	14,29	20,44	22,52	5,46	5 (1-8)
CER 400	18,71	13,9	12,83	14,15	16,25	13,94	8,04	2,19	4 (1-7)
ETA	0,33	1,38	3,35	7,54	16,48	26,04	43,31	1,56	6 (3-7)
GOL	20,04	18,29	18,21	16,21	12,58	8,94	5,29	0,44	3 (1-7)
INF	16,88	16	18,06	17,04	15,08	11,88	4,44	0,63	3 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,04	0,06	0,42	1,50	8,81	89,17	8 (7-8)
TOF	17,42	17,04	17,38	17,21	14,27	10,88	5,40	0,42	3 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

A avaliação de inconsistência realizada pelo método *node-splitting* demonstrou que não houve inconsistência para o desfecho ASAS40 entre os resultados das estimativas diretas e indiretas da NMA, tanto para modelos de efeitos fixos (etanercepte vs. infliximabe $p=0,94$; etanercepte vs. placebo $p=0,89$; infliximabe vs. placebo $p=0,89$) como para modelo de efeitos aleatórios (etanercepte vs. infliximabe $p=0,56$; etanercepte vs. placebo $p=0,56$; infliximabe vs. placebo $p=0,58$).

4.4.2.5 BASFI

Para o desfecho BASFI, a NMA foi composta por 16 ECR (22,68–70,72–78,80–84) com 2.533 participantes analisados. É possível observar no Quadro 20 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 20. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASFI.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
Adalimumabe	0,07 (-0,47; 0,59)	0,13 (-0,67; 1,05)
Certolizumabe 200 mg	-0,16 (-1,08; 0,77)	-0,14 (-1,46; 1,14)
Certolizumabe 400 mg	-0,15 (-1,1; 0,76)	-0,14 (-1,51; 1,2)
Etanercepte	0,39 (-0,26; 1,03)	0,42 (-0,52; 1,39)
Golimumabe	0,23 (-0,36; 0,8)	0,24 (-0,74; 1,23)
Infliximabe	1,47 (-0,42; 3,37)	1,57 (-0,65; 3,67)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; DM, diferença média; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 58,32 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 59,02 indicando que o modelo de efeitos fixos é o mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASFI.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASFI segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 21. É possível observar que o infliximabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (85,79%) para o desfecho BASFI. Os resultados

das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho BASFI no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 21. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,69	4,43	14,84	28,59	28,03	15,76	7,66	0,01	5 (2-7)
CER 200	1,41	5,98	8,50	9,94	12,49	27,31	33,86	0,51	6 (2-7)
CER 400	1,39	7,21	8,56	9,91	11,79	26,64	33,99	0,51	6 (2-7)
ETA	6,40	51,53	22,40	10,61	5,74	2,49	0,84	0,00	2 (1-6)
GOL	3,49	21,48	32,30	20,10	13,49	6,29	2,86	0,00	3 (1-7)
INF	85,79	4,18	2,43	1,59	1,65	1,61	2,61	0,15	1 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,06	1,10	98,81	8 (8-8)
TOF	0,84	5,21	10,98	19,26	26,80	19,84	17,08	0,00	5 (2-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho BASFI.

4.4.2.6 SF-36

Para o desfecho de QV mensurado pelo instrumento SF-36, a NMA foi composta por sete ECR (68,72,77,78,80,82,83) com 1.575 participantes analisados. É possível observar no Quadro 22 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 22. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho SF-36.

Efeitos fixos		Efeitos aleatórios	
Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS		Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	
DM (ICr95%)		DM (ICr95%)	
Adalimumabe	0,46 (-1,26; 2,17)	0,35 (-3,00; 3,43)	
Golimumabe	-0,91 (-2,94; 1,09)	-0,94 (-4,51; 2,58)	

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; DM, diferença média;

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 25,11 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 25,74 indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho SF-36.

Os resultados de ranqueamento para o desfecho SF-36 segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 23. É possível observar que o golimumabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (78,80%) para o desfecho SF-36. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho SF-36 no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 23. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	3,86	28,99	67,13	0,01	3 (1-3)
GOL	78,80	16,86	4,31	0,03	1 (1-3)
PBO	0,00	0,01	0,03	99,96	4 (4-4)
TOF	17,34	54,14	28,53	0,00	2 (1-3)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho SF-36.

4.4.2.7 EAT

Para o desfecho EAT, a NMA foi composta por sete ECRs (69,72,73,77,78,81,82) com 1.348 participantes analisados. É possível observar no Quadro 24 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 24. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAT.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,69 (0,43; 1,07)	0,69 (0,38; 1,33)
Etanercepte	0,99 (0,75; 1,32)	1,01 (0,67; 1,58)
Golimumabe	1,02 (0,78; 1,35)	1,04 (0,62; 1,81)

Abreviações: Icr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 23,38 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 24,47, indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAT.

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAT segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 25. Pode-se observar que o placebo (52,50%) seria a tecnologia mais segura com maior probabilidade de ser o melhor ranqueamento para o desfecho EAT, seguida do tofacitinibe (20,20%), apesar das incertezas observadas. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho EAT no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 25. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	0,46	0,76	1,60	4,78	92,40	5 (3-5)
ETA	10,94	17,96	32,86	35,50	2,74	3 (1-4)
GOL	15,90	26,32	32,16	24,14	1,48	3 (1-4)
PBO	52,50	38,58	8,28	0,62	0,02	1 (1-3)
TOF	20,20	16,38	25,10	34,96	3,36	3 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho EAT.

4.4.2.8 EAS

Para o desfecho EAS, a NMA foi composta por nove ECRs (70,72,73,75,77,78,81–83) com 1.608 participantes analisados. É possível observar no Quadro 26 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 26. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho EAS.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,41 (0,03; 4,23)	0,45 (0,03; 5,96)
Etanercepte;	0,59 (0,07; 4,70)	0,59 (0,05; 6,04)
Golimumabe	1,36 (0,13; 10,68)	1,33 (0,09; 18,12)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 27,68 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 28,18, indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAS.

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAS segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 27. É possível observar que o golimumabe possui a maior probabilidade (47,13%) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAS, seguido pelo citrato de tofacitinibe (30,81%), mostrando que são intervenções seguras – com *ranking* mediano igual ou melhor do que placebo –, apesar das incertezas. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho EAS para o modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 27. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	5,88	7,69	11,44	21,81	53,19	5 (1-5)
ETA	6,63	11,44	19,69	35,00	27,25	4 (1-5)
GOL	47,13	22,88	14,38	11,25	4,38	2 (1-5)
PBO	9,56	39,00	38,56	11,44	1,44	3 (1-4)
TOF	30,81	19,00	15,94	20,50	13,75	3 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho EAS.

4.4.2.9 EAD

Para o desfecho EAD, a NMA foi composta por nove ECRs (70,72,74,75,77,78,81–83) com 1.675 participantes analisados. É possível observar no Quadro 28 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios.

Quadro 28. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,17 (0,01; 2,28)	0,17 (0,00; 2,75)
Etanercepte	0,06 (0,00; 1,07)	0,06 (0,00; 1,61)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 18,78 e do modelo de efeito aleatórios foi de 18,44, indicando que o modelo de efeitos aleatórios é o mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAD. Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAD segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 29. Pode-se observar que o citrato de tofacitinibe foi a intervenção com maior

probabilidade (82,70%) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação. Os resultados do ranqueamento de probabilidades do desfecho EAD para modelos de efeitos fixos podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 29. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	
ADA	6,32	24,48	48,00	21,20	3 (1-4)
ETA	2,66	8,72	15,58	73,04	4 (1-4)
PBO	8,32	59,10	29,50	3,08	2 (1-4)
TOF	82,70	7,70	6,92	2,68	1 (1-4)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho EAD.

4.5 Análise de sensibilidade

4.5.1 Ajustes por placebo

Tomando-se como base os estudos e as geometrias de rede descritas anteriormente, foram realizadas mudança bruta de médias em relação à linha de base ou o risco absoluto do grupo placebo como covariável em um; modelo de metarregressão. Os resultados da análise de sensibilidade da NMA ajustada por placebo para todos os desfechos analisados mostraram que não há diferença entre o citrato de tofacitinibe e os demais comparadores, ou seja, o placebo é um fator de confusão. Em outras palavras, não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos primários (ASDAS, BASDAI50, ASAS20 e ASAS40) e para os desfechos secundários (BASFI, SF-36, EAT, EAS e EAD). Os achados são divergentes dos resultados da análise principal, disponíveis na subseção 4.4.2, para os desfechos primários ASDAS (melhor com adalimumabe) e ASAS20 (melhor com infliximabe). No entanto, para os demais desfechos, os resultados foram convergentes.

No Anexo 11 encontram-se detalhes sobre a análise, bem como os DICs das análises com e sem ajuste por placebo.

4.5.2 Ajustes por posologia e placebo

Para as duas presentes análises de sensibilidade com o estudo Braun *et al.*, (2002) (67), os achados foram divergentes, pois na análise sem ajuste por placebo os resultados foram favoráveis ao infliximabe para o desfecho BASDAI50 em comparação ao citrato de tofacitinibe; porém, na análise com ajuste por placebo os resultados demonstraram que citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores para o desfecho BASDAI50. Nesse sentido, assim como na NMA da análise principal, o placebo é um fator de confusão. No Anexo 11 encontram-se detalhes sobre a análise, bem como os DICs das análises com e sem ajuste por placebo.

4.6 Qualidade da evidência

4.6.1 ASDAS

Para o desfecho ASDAS, todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como certeza da evidência muito baixa (Figura 15).

A comparação direta 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, já que o domínio 'heterogeneidade' foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (-0,712 até 2,439) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante (definido previamente como um DM de 1,1). O domínio 'incoerência', também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Apesar de 'ADA' ter sido superior ao 'TOF' neste desfecho segundo os resultados da presente RS com NMA, é possível observar que há muito baixa certeza nesta evidência, já que houve algumas preocupações no domínio 'viés dentro do estudo', indicando que a maior parte da evidência foi julgada como algumas preocupações para o risco de viés analisado pela ferramenta ROB-2, visto que os estudos de Hu *et al.*, (2012) (76) e Van der Heijde *et al.*, (2018) (83) - COAST-V que avaliaram o 'ADA' e o estudo de Van der Heijde *et al.*, (2017) (82) que avaliou o 'TOF' foram

julgados como algumas preocupações por limitações relacionadas ao processo de randomização. Além disso, houve grandes preocupações relacionadas aos domínios de ‘heterogeneidade’ (intervalo de predição (-2,175; 1,420) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante (DM entre -1,1 e 1,1) nas duas direções e ‘incoerência’, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

As comparações indiretas ‘CER 200 vs. TOF’ e ‘CER 400 vs. TOF’ foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio ‘evidência indireta’ foi julgado como algumas preocupações pelo estudo de Landewé *et al.*, (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDbio e o domínio ‘heterogeneidade’ foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de predição (‘CER 200 vs. TOF’: -2,425 até 1,752; ‘CER 400 vs. TOF’: -2,230 até 1,958) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre -1,1 e 1,1). O domínio ‘incoerência’ também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta ‘ETA vs. TOF’ foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio ‘heterogeneidade’ foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de predição (-2,227 até 2,194) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um DM entre -1,1 e 1,1). O domínio ‘incoerência’ também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 200:CER 400	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 200:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 400:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:PBO	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Heterogeneidade", "Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:CER 200	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:CER 400	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecision", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 200:ETA	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Imprecision", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 200:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 400:ETA	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 400:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Indirectness", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade", "Incoerência"]

Figura 15. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASDAS
Legenda: ADA: adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.2 BASDAI50

Para o desfecho BASDAI50, a evidência mista de 'PBO versus TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, sendo que todas as evidências indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência (Figura 16).

A comparação mista 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, visto que o domínio 'incoerência' também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Na comparação indireta de 'ADA vs. TOF', a certeza da evidência foi muito baixa, pois o domínio imprecisão apresentou grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR:1,226; IC95%:0,787-1,911) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8-1,25). Além disso, o domínio 'incoerência', também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo estudo de Landewé *et al.*, (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança ('CER 200 vs. TOF': RR: 1,844 [0,763 até 4,456]; CER 400 vs. TOF: RR: 1,824 (0,784 até 4,444) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. O domínio 'incoerência' também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés e o domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o ETA apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB-2 por não apresentar o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,173 [IC95%: 0,678 até 2,030]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência, também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,422 [IC95%: 0,829 até 2,441]) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante. O domínio heterogeneidade foi julgado

como algumas preocupações pois o intervalo de predição (0,662 até 3,057) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. Além disso, o domínio incoerência, também foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
CER 200:CER 400	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Incoerência"]
CER 400:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Incoerência"]
ETA:PBO	2	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Incoerência"]
GOL:PBO	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixa	["Incoerência"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixa	["Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:CER 200	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:CER 400	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:GOL	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:GOL	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixa	["Imprecisão", "Incoerência"]

Figura 16. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50. **Legenda:** ADA: adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe

4.6.3 ASAS20

Para o desfecho ASAS20, a evidência mista de 'PBO versus TOF' foi julgada como alta, como pode ser observado na Figura 17.

Na comparação indireta de 'ADA vs. TOF', a certeza da evidência foi muito baixa, pois a maior parte da evidência foi julgada como algumas preocupações para o risco de viés e a imprecisão apresentou grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR:1,046; IC95%:0,779-1,404) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8-1,25) (21,54).

As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo fato do estudo de Landewé *et al.*, (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': RR:0,813 [IC95%: 0,511-1,295]; 'CER 400 vs. TOF': RR: 0,919 [IC95%: 0,581-1,452]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés e o domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações pois os estudos que avaliaram o ETA apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB-2 por não apresentar o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CInEMA. O domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,131; IC95%:0,840-1,522) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante.

A comparação indireta 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés, o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,197; IC95%: 0,824-1,740) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante e o domínio 'heterogeneidade foi julgado

como algumas preocupações, já que o intervalo de predição (0,776-1,847) também ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante.

A comparação indireta 'INF vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao domínio 'viés dentro do estudo', visto que os estudos de Van der Heijde *et al.*, (2005) (79) – ASSERT que avaliou o INF e o estudo Van der Heijde *et al.*, (2017) (82) que avaliou o 'TOF' foram julgados como algumas preocupações para o risco de viés analisado pela ferramenta ROB-2, por limitações no processo de randomização. O domínio 'heterogeneidade' foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (0,954-2,360) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	4	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado	["Viés dentro do estudo"]
CER 200:CER 400	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 200:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Evidência indireta", "Heterogeneidade"]
CER 400:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado	["Evidência indireta"]
ETA:INF	1	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão"]
ETA:PBO	5	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Viés dentro do estudo", "viés de relato"]
GOL:PBO	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado	["Viés dentro do estudo"]
INF:PBO	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado	["Viés dentro do estudo"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto	[]
Evidência Indireta									
ADA:CER 200	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
ADA:CER 400	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão"]
ADA:GOL	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
ADA:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade"]
ADA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]
CER 200:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Viés de relato", "Imprecisão"]
CER 200:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 200:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta"]
CER 200:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Viés de relato", "Imprecisão"]
CER 400:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
ETA:GOL	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão"]
GOL:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
GOL:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
INF:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade"]

Figura 17. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASAS20
Legenda: ADA: adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.4 ASAS40

Para o desfecho ASAS40, a evidência mista da comparação 'PBO vs. TOF' foi julgada como alta certeza da evidência, já as comparações indiretas do 'TOF vs. CER 200', 'CER 400', 'ETA' e INF foram julgadas como muito baixa certeza da evidência, e 'GOL vs. TOF' como baixa certeza, como pode ser observado na Figura 18.

As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência visto que o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo estudo de Landewé *et al.* (2014) (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': RR:0,749 [IC95%: 0,275-2,039]; 'CER 400 vs. TOF': RR: 0,937 [IC95%: 0,348-2,523]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um RR entre 0,8-1,25).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos da ferramenta ROB-2 e, por não apresentar o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 0,628 [IC95%: 0,310-1,274]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

A comparação indireta 'GOL vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,040 [IC95%: 0,465-2,328]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções.

A comparação indireta 'INF vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao domínio 'viés dentro do estudo', visto que os estudos de Van der Heijde *et al.*, (2005) (79) – ASSERT que avaliou o 'INF' e o estudo Van der Heijde *et al.*, (2017) (82) que avaliou o 'TOF', foram julgados como algumas

preocupações para o risco de viés analisado pela ferramenta ROB-2, por limitações no processo de randomização. O domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 0,965 [IC95%: 0,426-2,189]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (21,54).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Moderado	["Viés dentro do estudo"]
CER 200:CER 400	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 200:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
CER 400:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Heterogeneidade"]
ETA:INF	1	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
ETA:PBO	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Heterogeneidade"]
GOL:PBO	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto	[]
INF:PBO	1	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Viés dentro do estudo", "Heterogeneidade"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alto	[]
Evidência Indireta									
ADA:CER 200	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
ADA:CER 400	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
ADA:GOL	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]
ADA:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]
ADA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]
CER 200:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Viés de relato", "Imprecisão"]
CER 200:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 200:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 200:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Viés de relato", "Imprecisão"]
CER 400:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta", "Imprecisão"]
CER 400:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão"]
ETA:GOL	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão"]
GOL:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixo	["Imprecisão"]
INF:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão"]

Figura 18. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho ASAS40
Legenda: ADA: adalimumabe; CER 200: certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.5 BASFI

Para o desfecho 'BASFI', a evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência e as evidências indiretas de 'ADA', 'CER 200', 'CER 400', 'ETA', 'GOL' e 'INF vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência (Figura 19).

A comparação direta 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

As comparações indiretas 'CER 200 vs. TOF' e 'CER 400 vs. TOF' foram julgadas como muito baixa certeza da evidência porque o domínio 'evidência indireta' foi julgado como algumas preocupações pelo fato do estudo de Landewé *et al.*, 2014 (84) incluir uma parcela de participantes com uso prévio de MMCDs biológicos e o domínio 'imprecisão' foi julgado como grandes preocupações, visto que os intervalos de confiança das estimativas de efeito ('CER 200 vs. TOF': DM: 0,137 [IC95%: -0,922 até 1,196]; 'CER 400 vs. TOF': DM: 0,137 [IC95%: -0,943 até 1,217]) ultrapassam o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções (definido previamente como um DM entre -0,6 e 0,6). Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o ETA apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 e que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 0,628 [IC95%: 0,310-1,274]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (DM: -0,238; IC95%: -1,006 até 0,530) ultrapassou o limite inferior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente. O domínio 'heterogeneidade' foi julgado como algumas preocupações, já que o intervalo de predição (-1,280 até 0,804) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'INF vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao domínio 'viés dentro do estudo', visto que os estudos de Giardina *et al.*, (2010) (74) que avaliou o 'INF' e o estudo Van der Heijde *et al.*, (2017) (82) que avaliou o 'TOF', foram julgados como algumas preocupações para o risco de viés analisado pela ferramenta ROB-2. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência) (21,54).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	5	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
CER 200:CER 400	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência Indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência Indireta", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 400:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência Indireta", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:INF	1	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Incoerência"]
ETA:PBO	5	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Incoerência"]
GOL:PBO	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixo	["Incoerência"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixo	["Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:CER 200	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:CER 400	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:GOL	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
CER 200:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 200:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta", "Incoerência"]
CER 200:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:ETA	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés de relato", "Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
CER 400:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Evidência indireta", "Incoerência"]
CER 400:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Evidência indireta", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:GOL	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
GOL:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
INF:PBO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
INF:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]

Figura 19. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho BASFI
Legenda: ADA: adalimumabe; CER 200; certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.6 SF-36

Como pode ser observado na Figura 20 da avaliação da certeza da evidência para o desfecho SF-36, a evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência, visto que o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável, porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência.

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, pois o intervalo de predição (-4,088 até 3,499) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções, e o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de confiança da DM: 0,921 (-1,370 até 3,212) ultrapassa o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (DM entre -2,5 e 2,5 em uma escala de 0-100). Além disso, a heterogeneidade foi julgada como algumas preocupações porque o intervalo de predição (-3,167 até 5,010) ultrapassa o limiar de diferença mínima clinicamente importante, e o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	3	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixo	["Incoerência"]
GOL:PBO	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito Baixo	["Viés dentro do estudo", "Incoerência"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Baixo	["Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito Baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito Baixo	["Heterogeneidade", "Incoerência"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito Baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]

Figura 20. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho SF-36
Legenda: ADA: adalimumabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.7 EAT

Para os desfechos 'EAT' todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência (Figura 21).

A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, já que o IC95% do RR: 0,916 (0,734 até 1,114) ultrapassou o limite superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250). Além disso, o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (0,563 até 1,492) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, pois o domínio imprecisão foi julgado como algumas preocupações, já que o IC95% do RR: 1,434 (0,923 até 2,228) ultrapassou o limite superior do superior do limiar de diferença mínima clinicamente importante. Além disso, o domínio heterogeneidade foi julgado como algumas preocupações, visto que o intervalo de predição (0,545 até 3,773) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,010 [IC95%: 0,761-1,340]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como baixa certeza da evidência porque o domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 0,973 (0,742 até 1,277) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:PBO	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
GOL:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Heterogeneidade", "Incoerência"]
PBO:TOF	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:GOL	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Heterogeneidade", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Imprecisão", "Incoerência"]

Figura 21. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos totais.

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.8 EAS

Para os desfechos EAS, todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência (Figura 22).

A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio risco de viés foi julgado como algumas preocupações, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações pela análise do risco de viés realizada pela ferramenta RoB 2. A imprecisão foi julgada como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 1,060 (0,158 até 7,099) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250) em ambas as direções. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio viés dentro do estudo foi julgado como algumas preocupações, já que a maior parte da evidência foi classificada com algumas preocupações pela ferramenta RoB 2. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 1,786 (0,112 até 28,546)

ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante em ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 1,550; IC95%: 0,172 até 13,977) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'GOL vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, pois o domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 0,749 (0,075 até 7,434) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Grandes preocupações", "Incoerência"]
ETA:PBO	4	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Grandes preocupações", "Incoerência"]
GOL:PBO	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Grandes preocupações", "Incoerência"]
PBO:TOF	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Grandes preocupações", "Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Grandes preocupações", "Incoerência"]
ADA:GOL	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Grandes preocupações", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Grandes preocupações", "Incoerência"]
ETA:GOL	0	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Grandes preocupações", "Viés de relato", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Grandes preocupações", "Incoerência"]
GOL:TOF	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Grandes preocupações", "Incoerência"]

Figura 22. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos sérios

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.6.9 EAD

Para os desfechos EAD todas as evidências mistas e indiretas foram julgadas como muito baixa certeza da evidência (Figura 23).

A evidência mista de 'PBO vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque o domínio risco de viés foi julgado como algumas preocupações, visto que a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações pela análise do risco de viés realizada pela ferramenta RoB 2. A Imprecisão foi julgada como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 2,309 (0,333 até 16,018) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante definido anteriormente (RR entre 0,80 até 1,250) em ambas as direções. O domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'ADA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência, visto que o domínio viés dentro do estudo foi julgado como algumas preocupações, já que visto que a maior parte da evidência foi classificada algumas preocupações pela ferramenta RoB 2. O domínio Imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 2,880 (0,257 até 32,237)

ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante em ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A comparação indireta 'ETA vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés. O domínio viés de relato foi julgado como algumas preocupações, pois os estudos que avaliaram o 'ETA' apresentaram algumas preocupações para o domínio viés na seleção dos resultados relatados dos desfechos pela ferramenta ROB-2 que, por não apresentarem o registro do protocolo do estudo, influenciam no domínio viés de relato avaliado pelo CINeMA. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, visto que o intervalo de confiança da estimativa de efeito (RR: 4,845 [IC95%: 0,307 até 76,325]) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio 'incoerência' foi julgado como grandes preocupações, já que o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

A evidência indireta de 'INF vs. TOF' foi julgada como muito baixa certeza da evidência porque a maior parte da evidência foi classificada como algumas preocupações em relação ao risco de viés avaliado pela ferramenta RoB 2. O domínio imprecisão foi julgado como grandes preocupações, já que o IC95% do RR: 4,845 (0,041 até 556,117) ultrapassou o limiar de diferença mínima clinicamente importante para ambas as direções. Além disso, o domínio incoerência foi julgado como grandes preocupações, pois o teste de interação desenho-por-tratamento não foi estimável (porque a rede não tinha nenhum *loop* fechado de evidência).

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de relato	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Nível de confiança	Razões para rebaixamento
Evidência Mista									
ADA:PBO	3	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:INF	1	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:PBO	3	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
PBO:TOF	2	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
Evidência Indireta									
ADA:ETA	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:INF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
ADA:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
ETA:TOF	0	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Viés de relato", "Imprecisão", "Incoerência"]
INF:PBO	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]
INF:TOF	0	Algumas preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Grandes preocupações	Muito baixo	["Viés dentro do estudo", "Imprecisão", "Incoerência"]

Figura 23. Análise da certeza da evidência das comparações incluídas na meta-análise em rede para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.

Legenda: ADA: adalimumabe; ETA, etanercepte; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

4.7 Síntese dos resultados

A partir dos resultados apresentados anteriormente na RS com NMA e de forma resumida, os quadros abaixo sintetizam os resultados de eficácia, segurança e qualidade da evidência (CINeMA) do citrato de tofacitinibe vs. os MMCDs biológicos anti-TNFs disponibilizados no SUS de acordo com o PCDT da EA (isto é, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol).

Quadro 30. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. adalimumabe	ASDAS	DM: 0,29 (0,07; 0,52)	Favorece ADA	DM: 0,31 (-0,73; 1,38)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,80 (0,52; 1,30)	NS	RR: 0,81 (0,42; 1,58)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,93 (0,69; 1,23)	NS	RR: 0,93 (0,62; 1,40)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 0,92 (0,56; 1,49)	NS	RR: 0,93 (0,37; 2,32)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 0,07 (-0,47; 0,59)	NS	DM: 0,13 (-0,67; 1,05)	NS	Muito baixa
	SF-36	DM: 0,46 (-1,26; 2,17)	NS	DM: 0,35 (-3,00; 3,43)	NS	Muito baixa
	EAT	RR: 0,69 (0,43; 1,07)	NS	RR: 0,69 (0,38; 1,33)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 0,41 (0,03; 4,23)	NS	RR: 0,45 (0,03; 5,96)	NS	Muito baixa
	EAD	RR: 0,17 (0,01; 2,28)	NS	RR: 0,17 (0,00; 2,75)	NS	Muito baixa

Abreviações: ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; ADA, adalimumabe; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo.

Quadro 31. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 200mg em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe 200mg	ASDAS	DM: 0,28 (-0,04; 0,61)	NS	DM: 0,32 (-1,13; 1,76)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,52 (0,18; 1,22)	NS	RR: 0,51 (0,15; 1,48)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 1,22 (0,76; 1,95)	NS	RR: 1,23 (0,66; 2,19)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,34 (0,63; 2,74)	NS	RR: 1,31 (0,38; 4,48)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: -0,16 (-1,08; 0,77)	NS	DM: -0,14 (-1,46; 1,14)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

Abreviações: ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

Quadro 32. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe pegol 400mg em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparador	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. certolizumabe 400mg	ASDAS	DM: 0,08 (-0,26; 0,42)	NS	DM: 0,13 (-1,3; 1,56)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,53 (0,19; 1,23)	NS	RR: 0,52 (0,16; 1,52)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 1,08 (0,66; 1,65)	NS	RR: 1,09 (0,59; 1,93)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,07 (0,50; 2,24)	NS	RR: 1,06 (0,31; 3,69)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: -0,15 (-1,1; 0,76)	NS	DM: -0,14 (-1,51; 1,2)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

Abreviações: ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

Quadro 33. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. etanercepte em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. etanercepte	ASDAS	DM: 0,23 (-0,33; 0,76)	NS	DM: 0,28 (-1,2; 1,76)	NS	Muito baixa
	BASDAI50	RR: 0,82 (0,49; 1,41)	NS	RR: 0,83 (0,39; 1,76)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,88 (0,66; 1,19)	NS	RR: 0,87 (0,58; 1,27)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 1,51 (0,90; 2,45)	NS	RR: 1,57 (0,62; 3,87)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 0,39 (-0,26; 1,03)	NS	DM: 0,42 (-0,52; 1,39)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	RR: 0,99 (0,75; 1,32)	SR	RR: 1,01 (0,67; 1,58)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 0,59 (0,07; 4,70)	SR	RR: 0,59 (0,05; 6,04)	NS	Muito baixa
	EAD	RR: 0,06 (0,00; 1,07)	SR	RR: 0,06 (0,00; 1,61)	NS	Muito baixa

Abreviações: ASAS, *Spondylo Arthritis International Society*; ASDAS, *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

Quadro 34. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. golimumabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. golimumabe	ASDAS	SR	SR	SR	SR	SR
	BASDAI50	RR: 0,70 (0,40; 1,19)	NS	RR: 0,70 (0,31; 1,44)	NS	Muito baixa
	ASAS20	RR: 0,83 (0,57; 1,17)	NS	RR: 0,83 (0,51; 1,32)	NS	Muito baixa
	ASAS40	RR: 0,98 (0,52; 1,68)	NS	RR: 0,96 (0,33; 2,75)	NS	Baixa
	BASFI	DM: 0,23 (-0,36; 0,8)	NS	DM: 0,24 (-0,74; 1,23)	NS	Muito baixa
	SF-36	DM: -0,91 (-2,94; 1,09)	NS	DM: -0,94 (-4,51; 2,58)	NS	Muito baixa
	EAT	RR: 1,02 (0,78; 1,35)	NS	RR: 1,04 (0,62; 1,81)	NS	Muito baixa
	EAS	RR: 1,36 (0,13; 10,68)	NS	RR: 1,33 (0,09; 18,12)	NS	Muito baixa
	EAD	SR	SR	SR	SR	SR

Abreviações: ASAS, Spondylo Arthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

Quadro 35. Síntese dos resultados de eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe vs. infliximabe em pacientes com EA.

Tecnologia avaliada vs. comparadores	Desfechos	Tamanho do efeito fixo (ICr95%)	Direção do efeito	Tamanho do efeito aleatório (ICr95%)	Direção do efeito	Qualidade da evidência (CINeMA)
Citrato de tofacitinibe vs. infliximabe	ASDAS	SR	SR	SR	SR	SR
	BASDAI50	SR	SR	SR	SR	SR
	ASAS20	RR: 0,67 (0,44; 0,96)	Favorece INF	0,66 (0,39; 1,07)	NS	Baixa
	ASAS40	RR: 1,01 (0,55; 1,70)	NS	RR: 1,02 (0,35; 2,94)	NS	Muito baixa
	BASFI	DM: 1,47 (-0,42; 3,37)	NS	DM: 1,57 (-0,65; 3,67)	NS	Muito baixa
	SF-36	SR	SR	SR	SR	SR
	EAT	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR
	EAS	SR	SR	SR	SR	SR

Abreviações: ASAS, Spondylo Arthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; DM, diferença média; EAT, eventos adversos totais; EAS, eventos adversos sérios; EAD, eventos adversos que levaram a descontinuação; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; NS, não significante; RR, risco relativo; SR, sem resultado.

4.8 Discussão

Considerando-se que não foram localizados ECRs com comparações diretas (*head-to-head*) entre o citrato de tofacitinibe e os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional prévia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato), se fez necessária a condução, do zero, de uma RS com NMA. Assim, o presente PTC realizou uma síntese quantitativa abrangente para comparar os benefícios (eficácia) e os riscos (segurança) de um inibidor da família de enzimas Janus-quinase (citrato de tofacitinibe) com todos os MMCDs biológicos preconizados no PCDT da EA para o tratamento de primeira linha com biológicos, após a falha ao tratamento prévio com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (18). Portanto, as evidências sistematizadas e discutidas neste PTC visam a subsidiar a tomada de decisão do Ministério da Saúde em relação à incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento da EA, na mesma linha de tratamento dos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa, ressaltando-se que o MMCD biológico da classe dos anti-IL17 (secuquinumabe) não foi considerado como comparador em nenhuma das análises, porque ele está incorporado no PCDT da EA como opção de tratamento após a falha aos MMCDs biológicos anti TNF-alfa.

Os critérios de elegibilidade adotados nesta RS com NMA foram bastante sensíveis, com priorização daqueles ECRs que poderiam compor uma síntese quantitativa por NMA. Assim, considerando-se a pergunta PICOS definida previamente, foram incluídos ECRs que avaliaram pelo menos um dos desfechos primários para a atividade da doença (ASDAS e BASDAI50) e para a mensuração da melhora do tratamento (ASAS20 e ASAS40), e pelo menos um dos desfechos secundários para mensurar a função física (BASFI). Além disso, foram avaliados os desfechos de QV (SF-36) e segurança (EAT, EAS graus 3 e 4 e EAD). De acordo com a versão mais recente (2024) da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite ou ASAS (85), os desfechos primários e secundários de eficácia incluídos neste PTC são aqueles mandatórios para avaliação da eficácia de tratamentos para a EA ativa. Esses desfechos principais contribuem para garantir que os aspectos mais relevantes da doença sejam avaliados de forma padronizada para permitir comparação entre os resultados dos estudos.

Ao todo, foram incluídos 18 ECRs (22,68–84) envolvendo 4.041 participantes elegíveis, com uma média de idade de 39,06 anos, sendo que do total, 78,54% eram do sexo masculino. Todos os ECRs tiveram o placebo como comparador, exceto o ECR conduzido para avaliar, diretamente, a eficácia e segurança do etanercepte vs. Infliximabe (74).

Em termos de eficácia, as seis intervenções examinadas (citrato de tofacitinibe, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol) apresentaram resultados semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários, tais como: atividade da doença (BASDAI50), mensuração da melhora do tratamento (ASAS40), melhora da função física (BASFI) e QV (SF-36). Ou seja, as diferenças entre as seis tecnologias para esses desfechos não são estatisticamente significantes (Anexo 12). Tais resultados foram também demonstrados na análise de sensibilidade ajustada por placebo por modelos fixos e aleatórios. Para o desfecho ASDAS, os resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o citrato de tofacitinibe e todos os comparadores nas análises por modelo de efeitos fixos sem ajuste por placebo, com exceção ao adalimumabe, que apresentou um resultado estatisticamente significativo nesta comparação (DM: 0,29; IC95%: 0,07; 0,52). Contudo, como a diferença não ultrapassou o *cutoff* clínico (definido previamente como uma DM de 1,1, 1,3 ou 2,0), esses resultados não se mostraram clinicamente relevantes, ou seja, apenas houve diferença estatística entre as duas tecnologias. Além disso, essa diferença estatística não foi verificada nas análises por modelos de efeitos aleatórios ou nas análises de sensibilidade ajustada por placebo por modelos fixos e aleatórios.

Tais achados são corroborados pelas evidências de mundo real dos dados disseminados pelo DATASUS, sendo que além de ter o maior *market share* no SUS, o adalimumabe possui a maior persistência terapêutica entre todos os MMCDs biológicos (45,99 meses; IC95%: 43,99 – 48,00). Todavia, os resultados da NMA precisam ser considerados com cautela, pois apesar do adalimumabe ter sido superior ao citrato de tofacitinibe neste desfecho, segundo os resultados da NMA, é possível observar que a certeza da evidência é muito baixa.

Já para o desfecho ASAS20, os achados da NMA não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre o citrato de tofacitinibe e os demais comparadores, com exceção ao infliximabe que apresentou um resultado estatisticamente significativo nesta comparação no modelo de efeito fixo (RR: 0,67; IC95%: 0,44; 0,96). Apesar do resultado ser favorável ao infliximabe em comparação ao citrato de tofacitinibe, esses achados têm baixa confiança de acordo

com a análise da certeza da evidência. De forma adicional, segundo a publicação mais recente da Sociedade Internacional de Avaliação de Espondiloartrite de 2024 (85), atualmente, o desfecho ASDAS tem mais comprovação de robustez para avaliação clínica na prática do que o ASAS20 e o ASAS40.

É importante destacar que o BASDAI50 é um dos indicadores clínicos mais relevantes nas avaliações da EA, sendo que, na falta do desfecho ASDAS, o BASDAI50 deve ser utilizado (85). Do ponto de vista dos achados, os resultados da comparação do citrato de tofacitinibe entre todos os comparadores em todos os modelos da NMA não foram estatisticamente significantes para esse desfecho. Porém, na análise de sensibilidade por ajuste posológico, o infliximabe mostrou um resultado estatisticamente significativo no modelo de efeito fixo (RR: 0,32; IC95%: 0,07; 0,90) na análise de sensibilidade desta comparação; todavia, tal resultado não foi observado no modelo de efeitos aleatórios e nem na análise ajustada por placebo.

Tomando como base as evidências de mundo real dos dados disseminados pelo DATASUS, pode-se observar que o infliximabe é o medicamento com a menor persistência terapêutica entre todos os MMCDs biológicos do PCDT da EA (18), sendo que, em partes, tais achados podem ser explicados pela via de administração do produto. Segundo a bula e o PCDT da EA publicado pelo Ministério da Saúde, o infliximabe deve ser administrado por via intravenosa em serviço especializado, em detrimento, por exemplo, da administração subcutânea do adalimumabe e golimumabe, que representam 60% dos pacientes em tratamento com MMCDs biológicos anti TNF-alfa atualmente no SUS. Assim, o paciente tratado com infliximabe precisa passar pela infusão endovenosa por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 6 a 8 semanas. Ao levar em consideração a forma de administração do infliximabe, entende-se que essa seria uma das principais motivações para seu tempo até a falha ser o menor entre os MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (34 meses; IC95%: 31,04-39,95) (86). Em outras palavras, mesmo com resultados estatisticamente significantes para os desfechos BASDAI50 e ASAS20 no modelo de efeitos fixos da NMA em relação ao citrato de tofacitinibe, os resultados em mundo real mostram que o infliximabe possui um *market share* de apenas 10% dos pacientes com EA ativa tratados com MMCDs biológicos, além de possuir o menor tempo de uso até a primeira falha terapêutica na coorte retrospectiva de 11 anos no SUS.

Apesar do Brasil não ter dados de mundo real comparando adalimumabe vs. citrato de tofacitinibe para EA, um recente estudo de coorte retrospectiva, que acompanhou 135 pacientes

tratados com tofacitinibe vs. 131 pacientes tratados com adalimumabe (acompanhamento: $6,5 \pm 1,6$ meses), demonstrou que a melhora média do BASDAI ($3,39 \pm 0,09$ vs. $3,14 \pm 1,16$, respectivamente) e a do ASDAS ($1,78 \pm 0,68$ vs. $2,07 \pm 2,08$, respectivamente) foram comparáveis entre os grupos de adalimumabe e citrato de tofacitinibe (87).

Do ponto de vista da segurança, os resultados para os desfechos EAT, EAS e EAD apontaram que o citrato de tofacitinibe é um dos tratamentos com maior probabilidade de ser seguro para a população de adultos com EA ativa, não apresentando diferença estatisticamente significativa em relação a todos os MMCDs biológicos incluídos na RS com NMA, independente do modelo adotado (fixo ou aleatório).

Outro aspecto relevante para a tomada de decisão é o fato de que o citrato de tofacitinibe é o único medicamento alvo-específico indicado no tratamento da EA ativa com administração por via oral. Do ponto de vista da implementação, esse aspecto ganha relevância em um contexto no qual não foram observadas grandes magnitudes de efeito para os desfechos primários e secundários, em nenhum dos comparadores vs. citrato de tofacitinibe ou entre os próprios medicamentos do SUS. Haver, portanto, uma alternativa terapêutica que apresente comodidade posológica ao paciente com a administração por via oral, como é o caso do citrato de tofacitinibe, se torna interessante, uma vez que a via de administração pode impactar diretamente na falha ao tratamento no mundo real, conforme observado nos dados disseminados pelo DATASUS. O maior exemplo disso é o infliximabe, conforme citado anteriormente, sendo ele o MMCD biológico anti TNF-alfa com a menor persistência terapêutica, possivelmente, pela dificuldade na sua administração por via intravenosa – o maior tempo médio de tratamento até a primeira falha é de, aproximadamente, 46 meses (IC95% 43,99 – 48,00) para o adalimumabe (via subcutânea) e de 34 meses (IC95%: 31,04-39,95) para o infliximabe (via intravenosa).

Conforme o próprio PCDT da EA prevê, após o início do tratamento, os pacientes apresentarão falha terapêutica em determinado momento no curso da doença. De acordo com os dados disseminados pelo DATASUS, considerando-se todos os pacientes únicos com EA ativa no SUS em uso de MMCDs biológicos anti TNF-alfa em 2023, independentemente da falha a um MMCD biológico prévio ou não, 45% deles foram tratados com o adalimumabe, seguido por golimumabe (22%), etanercepte (14%), infliximabe (11%) e certolizumabe (9%). Dessa forma, por se tratar de um medicamento oral com mecanismo de ação diferente, o citrato de tofacitinibe pode contribuir para a mitigação das falhas terapêuticas encontradas atualmente nos MMCDs biológicos anti TNF-alfa do

PCDT da EA, principalmente, em um cenário de tecnologias com administração via intravenosa ou administração subcutânea (40).

O presente PTC possui algumas limitações, tais como: 1) Vários estudos não disponibilizaram as médias e os DPs. Nesse sentido, para obtenção dos dados faltantes, foram realizadas imputações matemáticas pelas estratégias demonstrada na subseção 3.6 de métodos, podendo ser considerada uma limitação; 2) Por mais que a diretriz da Cochrane (88) e a do Ministério da Saúde de RS com NMA (37) tratem da ampliação de estudos e comparadores fora da pergunta de pesquisa para diminuir as imprecisões nas NMAs, parece ainda que o método não está totalmente sedimentado entre os Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Nesse sentido, não foram adicionados outros MMCDs biológicos registrados na Anvisa, mas que não incorporados no SUS; 3) Não foi possível avaliar a incoerência na NMA entre a evidência direta e indireta para o desfecho BASFI, SF-36, EAT, EAS e EAD; 4) Apesar de ter permitida a inclusão de estudos que incluíram somente pacientes naïve de MMCDs biológicos, decidiu-se incluir um único estudo envolvendo pacientes tratados previamente com MMCDs biológicos sem a apresentação dos resultados para o subgrupo de pacientes anti-TNF-naïve, porque a população não passou de 25% da amostra total analisada (84).

Em contrapartida, a presente RS com NMA apresenta os seguintes pontos fortes: 1) os achados ocorrem no contexto em que, além da busca sensível na literatura, a RS com NMA foi conduzida por meio de processo rigoroso durante toda a revisão, incluindo a seleção dos estudos e a extração de dados realizados por dois avaliadores independentes; 2) a RS seguiu as recomendações das diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de RS de ECR; 3) de forma adicional, por meio da presente RS, foi possível a avaliação dos principais desfechos clínicos relevantes para EA, sendo que todo o processo metodológico e resultados foram detalhados de forma transparente, inclusive os *cutoffs* clínicos; 4) foram realizadas análises de sensibilidades na NMA com ajuste por placebo e por ajustes posológicos do infliximabe para explorar os cenários de incerteza da evidência; 5) apesar das limitações apontadas anteriormente, os achados dessa RS com NMA são robustos e reduzem a incerteza da tomada de decisão do Comitê de Medicamentos da Conitec para a incorporação do citrato de tofacitinibe no contexto do PCDT de EA no SUS.

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Foram realizadas buscas por estudos de avaliação de tecnologias em saúde nas seguintes organizações internacionais: CADTH - Canadá (*Canada's Drug and Health Technology Agency*), NICE – Reino Unido, PBAC – Austrália (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) e SMC – Escócia (*Scottish Medicines Consortium*). Os resultados demonstraram que, até o momento, o citrato de tofacitinibe foi avaliado e recomendado para o tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada à terapia convencional pelo NICE, PBAC e SMC. Até o momento da busca, o CADTH ainda não tinha realizado qualquer avaliação da incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da EA.

5.1 NICE

O NICE avaliou a eficácia clínica e a custo-efetividade do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada ou que eram intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este projeto teve, como comparadores, o secuquinumabe, ixequizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sendo que os desfechos avaliados foram atividade da doença com ASAS, capacidade funcional, progressão da doença, dor, sintomas periféricos, sintomas de manifestações extra articulares, efeitos adversos ao tratamento e QV (89). O NICE avaliou a eficácia clínica e custo-efetividade do citrato de tofacitinibe para autorização de comercialização deste medicamento no tratamento de pacientes com EA ativa que tiveram resposta inadequada ou que eram intolerantes a medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais. Este projeto teve, como comparadores, o secuquinumabe, ixequizumabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe, sendo que os desfechos avaliados foram atividade da doença com ASAS, capacidade funcional, progressão da doença, dor, sintomas periféricos, sintomas de manifestações extra articulares, efeitos adversos ao tratamento e QV (89). A avaliação econômica estipulou que a relação de custo-efetividade dos tratamentos fosse expressa em termos de custo incremental por anos de vida ajustado pela qualidade.

Em 18 de outubro de 2023 (90), o NICE recomendou o uso do citrato de tofacitinibe como uma opção para o tratamento da espondilite anquilosante ativa que não é suficientemente controlada com terapia convencional em adultos, caso os anti-TNF-alfa não forem adequados ou não controlarem a condição suficientemente bem, além da empresa ter que disponibilizar o citrato de tofacitinibe conforme acordo comercial definido previamente. As recomendações do NICE foram baseadas em evidências de ensaios clínicos que mostram que o citrato de tofacitinibe é mais eficaz que o placebo no tratamento da espondilite anquilosante ativa, e por meio de uma comparação indireta do citrato de tofacitinibe com o secuquinumabe ou o ixequizumabe, sugere-se que as opções terapêuticas são igualmente eficazes em pessoas com uso de MMCD biológicos prévios (segunda linha de tratamento). Além disso, uma comparação de custos com o secuquinumabe sugere que o citrato de tofacitinibe tem custos semelhantes ou inferiores. Portanto, o citrato de tofacitinibe é recomendado se for usado na mesma população que o secuquinumabe e o ixequizumabe.

5.2 PBAC

O PBAC implementou em 2023 (91) o citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia como tratamento recomendado para pacientes com EA ativa que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.

A proposta submetida ao PBAC para avaliação deste medicamento teve, como população-alvo, pacientes com EA que falharam ao tratamento com pelo menos dois medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, enquanto completavam um programa de exercícios apropriado por um total de três meses. O citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia foi comparado com o uso de adalimumabe subcutâneo de 40 mg a cada duas semanas e, secundariamente, ao upadacitinibe via oral de 15 mg uma vez ao dia. O desfecho primário avaliado foi o ASAS20 e os secundários foram ASAS40, BASDAI50 e segurança. A reivindicação clínica dizia que o citrato de tofacitinibe não é inferior ao adalimumabe e upadacitinibe em termos de eficácia em pacientes com EA ativa para quem não alcançou uma resposta adequada com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. Além disso, foi abordado que o citrato de tofacitinibe não é inferior a upadacitinibe e é comparável a adalimumabe em termos de segurança.

Segundo a PBAC, com base na evidência disponível e avaliada, a alegação de eficácia comparativa não inferior ao adalimumabe e upadacitinibe foi adequadamente apoiada e não foi observada nenhuma evidência de superioridade contra qualquer um dos medicamentos.

5.3 SMC

Em 12 de setembro de 2022 (92) a SMC recomendou o uso de citrato de tofacitinibe via oral de 5 mg duas vezes ao dia para o tratamento de adultos com EA ativa que tiveram resposta inadequada à terapia convencional. Segundo a SMC, os dados sugerem que há uma melhora clínica da EA em torno de 16 semanas do início do tratamento, sendo que a continuidade da terapia deve ser reconsiderada de maneira cuidadosa em casos em que o paciente não apresentar melhora clínica neste período.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivo

Conforme apresentado e discutido nos capítulos 3 e 4, os achados da RS com NMA demonstram que, de uma maneira geral, o citrato de tofacitinibe e os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNFs disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) são semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários avaliados. Para esses achados, a qualidade da evidência foi julgada como muito baixa para a maioria das comparações da NMA.

Assim, a partir dessas evidências clínicas, foi conduzida uma análise de custo-minimização (ACM) para avaliar os custos diretos do uso do citrato de tofacitinibe em comparação aos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). O modelo foi desenvolvido seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93) e da *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* da ISPOR (94). Para isso, foi elaborada uma ACM no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) em uma planilha padronizada. O Quadro 36 apresenta os aspectos gerais considerados na elaboração do respectivo modelo, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 36. Características da avaliação econômica do tipo custo-minimização do citrato de tofacitinibe no tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCDs sintéticos.

População-alvo	Pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCDs sintéticos (sulfassalazina e metotrexato)
Perspectiva da avaliação	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Citrato de tofacitinibe
Comparadores	Adalimumabe Certolizumabe pegol 200mg Etanercepte Golimumabe Infliximabe
Horizonte temporal	1 ano
Taxa de desconto	Não se aplica

Desfechos	Econômicos (custo direto do tratamento da espondilite anquilosante com a intervenção e comparadores)
Estimativa dos custos	Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento da espondilite anquilosante (intervenção e comparadores)
Moeda	Reais (R\$)
Tipo de modelo	Análise de Custo-Minimização
Análise de sensibilidade	Não se aplica
Premissas do modelo	▪ A intervenção e os comparadores apresentam equivalência em termos de eficácia e segurança, considerando-se os resultados da RS com NMA discutida nos capítulos 3 e 4. ▪ Não foram considerados os custos da administração endovenosa do certolizumabe e infliximabe. ▪ Não foram considerados os custos de tratamento a partir do segundo ano dos medicamentos que possuem dose de ataque apenas no primeiro ano de tratamento (certolizumabe e infliximabe). Esses custos estão considerados na análise de impacto orçamentário (capítulos 8 e 9). ▪ O secuquinumabe (MMCD biológico da classe dos anti-IL17) não foi incluída na ACM porque ele está incorporado no PCDT da EA do Ministério da Saúde somente após a falha dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa. Esse custo está considerado na análise de impacto orçamentário (capítulos 8 e 9).

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

Para estimar a população-alvo, foram utilizados os dados disseminados pelo DATASUS, ou seja, pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato). Nesse sentido, como a maioria dos pacientes da coorte retrospectiva de 11 anos foi composta de homens, foi usado um paciente do sexo masculino com 70kg e uma idade média de 42,05 (13,21) para simular o custo anual de tratamento.

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (CEAF), sob coordenação nacional do Ministério da Saúde.

6.2.3 Intervenção

Conforme a pergunta de pesquisa apresentada no PTC, o citrato de tofacitinibe 5 mg, por via oral, duas vezes ao dia foi utilizado como intervenção no modelo econômico (40).

6.2.4 Comparadores

Os comparadores são os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa disponíveis no SUS para o tratamento da EA ativa, cujo algoritmo de tratamento está definido no PCDT da doença publicado pelo Ministério da Saúde (18), sendo eles:

- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada 2 semanas (18);
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (ou 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana) (18);
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (18);
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após a fase de indução, a dose é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas (18).

6.2.5 Horizonte temporal

Considerou-se um horizonte temporal de um ano no modelo, sendo este horizonte considerado suficiente para avaliar as variações de custo entre a intervenção e os comparadores, conforme preconizado pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93).

6.2.6 Taxa de desconto

Não foi aplicada taxa de desconto, pois de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014 (93), a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano.

6.2.7 Desfechos

Considerando-se que os resultados da RS com NMA apresentados e discutidas nos capítulos 3 e 4 não mostraram diferenças estatisticamente significantes para os desfechos clinicamente relevantes nas avaliações em EA ativa, o modelo considerou apenas desfechos econômicos, isto é, custos diretos relacionados ao tratamento da doença com a intervenção e os comparadores.

6.2.8 Modelo econômico

Conforme sintetizado na subseção 6.1 (apresentação e objetivos) e, considerando-se que os achados da RS com NMA demonstram que, de uma maneira geral, o citrato de tofacitinibe e os MMCDs biológicos a classe dos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe) são semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários avaliados, justifica-se o desenvolvimento de uma ACM, sendo esse o modelo apresentado e discutido aqui. Adicionalmente, cumpre informar que a ACM (95–98) tem sido utilizada pela Conitec para a avaliação de MMCDs biológicos anti TNF-alfa para o tratamento da EA ativa, como ocorreu nos últimos processos de avaliação do certolizumabe, golimumabe e secuquinumabe. Ou seja, os últimos medicamentos entrantes no PCDT de EA foram avaliados por meio de uma ACM. Consequentemente, parece que o entendimento do Comitê de Medicamentos sobre a ACM está pacificado.

6.2.9 Dados de custo

6.2.9.1 Preço para incorporação do citrato de tofacitinibe

O preço proposto para a incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg está apresentado no Quadro 37. Trata-se do mesmo preço unitário praticado pelo Ministério da Saúde por meio do contrato nº 170/2023 referente à última aquisição centralizada do medicamento, via Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS), para viabilizar o acesso ao tratamento dos pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriásica e retocolite ulcerativa atendidos no âmbito do CEAf. Para fins de comparação, o Quadro 37 também mostra os preços unitários aprovados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando-se a lista de preços divulgada em março de 2024.

Cumpre ressaltar que, conforme a chamada nº 12, de 13 de junho de 2022, o citrato de tofacitinibe é parte integrante de um projeto de transferência tecnológica da Pfizer Brasil Ltda para o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), com o objetivo de

proporcionar autonomia ao país na produção desse medicamento que já está incorporado no SUS para o tratamento da artrite reumatoide (99) , artrite psoriásica (100) e retocolite ulcerativa (101).

Quadro 37. Proposta de preço para incorporação do citrato de tofacitinibe 5mg.

Medicamento	Apresentação	Preços unitários*		
		PF18%	PMVG18%	Preço para incorporação
Citrato de tofacitinibe 5mg	Comprimido 5mg	R\$ 122,65	R\$ 96,24	R\$ 14,34

Legenda: PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo na alíquota de ICMS 18%, considerando-se a aplicação de 21,53% sobre o Preço Fábrica publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em março de 2024. *Preço contém todos os impostos (ICMS e Pis/Cofins).

6.2.9.2 Custo de tratamento do citrato de tofacitinibe e dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS

Para a presente avaliação econômica, foram considerados os custos diretos do tratamento da EA ativa a partir dos preços de aquisição dos medicamentos inseridos no modelo (intervenção e comparadores). Assim, para o custo de tratamento da EA ativa com o citrato de tofacitinibe, considerou-se o preço proposto para a incorporação, conforme mostrado no Quadro 37. Para os comparadores, foram considerados os preços de aquisição praticados pelo Ministério da Saúde por meio do DLOG/SE/MS (todos os medicamentos são adquiridos de forma centralizada no âmbito do CEARF) e registrado na base do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>). O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS para cada medicamento, no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024.

Os cálculos dos custos anuais de tratamento da EA ativa com a intervenção e comparadores foram realizados por meio da multiplicação do preço unitário pelas posologias de cada um dos medicamentos, considerando as recomendações de dose definidas no PCDT da EA publicado em 2018 pelo Ministério da Saúde (18) e um período de 365 dias. Como a posologia do infliximabe é dependente do peso, considerou-se um peso médio de 70kg por pessoa do sexo masculino. É importante salientar que o modelo considera apenas as doses padrões de cada medicamento, ou seja, as possíveis reduções de doses previstas nas respectivas bulas oficiais não foram consideradas.

6.2.10 Análise de sensibilidade

Para a presente ACM, não foram realizadas análises de sensibilidade, pois as aquisições dos medicamentos são feitas de forma centralizada (CEAF) pelo DLOG/SE/MS. Logo, os custos de aquisição do citrato de tofacitinibe e dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa disponíveis no SUS não vão sofrer variação. Nesse sentido, a seguir, apenas o caso-base será apresentado nos resultados da ACM.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Caso-base

Considerando-se as posologias e os preços unitários de cada um dos medicamentos, calculou-se o custo anual de tratamento por paciente diagnosticado com EA ativa e que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Assim, o Quadro 38 mostra os custos de tratamento para cada comparador, enquanto o Quadro 39 mostra o resultado da ACM entre os tratamentos avaliados.

Pode-se observar que o citrato de tofacitinibe apresenta os menores custos mensal e anual de tratamento da EA ativa quando comparado com os MMCDs biológicos da classe dos com anti TNF-alfa disponíveis no SUS. Assim, um paciente com EA ativa que não respondeu adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais e que receber o tratamento com citrato de tofacitinibe terá o menor custo anual entre todos os comparadores, sendo de - R\$ 418,19 com adalimumabe, -R\$ 1.504,44 com golimumabe, com - R\$ 4.144,84 etanercepte, - R\$ 5.116,28 com certolizumabe 200mg e - R\$ 9.321,34 com infliximabe.

Quadro 38. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, no primeiro ano de tratamento.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento (indução)	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento - Manutenção (mensal)	Unidades por mês (indução)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual (ano 1)
Citrato de tofacitinibe	Comprimido 5mg, embalagem com 60	10mg/dia	R\$ 14,34	-	R\$ 200,76	R\$ 860,40	-	60,00	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	Seringa preenchida 100mg com 0,4ml, embalagem com 2	40mg em semanas alternadas	R\$ 412,06	-	R\$ 206,03	R\$ 895,25	-	2,17	R\$ 10.742,99
Golimumabe	Seringa preenchida 50mg com 0,5ml, embalagem com 1	50mg/mês	R\$ 985,77	-	R\$ 226,86	R\$ 985,77	-	1,00	R\$ 11.829,24
Etanercepte	Seringa preenchida 50mg com 1ml, embalagem com 4	50mg/semana	R\$ 277,50	-	R\$ 277,50	1.206	-	4,35	R\$ 14.469,64
Certolizumabe	Seringa 200mg com 1ml, embalagem com 2	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 513,48	R\$ 3.080,88	R\$ 256,74	R\$ 1.115,60	6,00	2,17	R\$ 15.441,08
Infliximabe	Frasco-Ampola 10mg com 10ml, embalagem com 1	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 658,99	R\$ 6.919,40	R\$ 288,31	R\$ 1.252,77	10,50	1,90	R\$ 19.646,14

Fonte: Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de novembro de 2016 a 21 de novembro de 2023, com busca realizada no dia 22 de novembro de 2023.

Quadro 39. Resultado da avaliação econômica do tipo custo-minimização.

Tratamento	Custo de tratamento anual	Diferença do custo de tratamento anual por paciente – citrato de tofacitinibe vs comparadores
Citrato de tofacitinibe	R\$ 10.324,80	-
Adalimumabe	R\$ 10.742,99	-R\$ 418,19
Golimumabe	R\$ 11.829,24	-R\$ 4.144,84
Etanercepte	R\$ 14.469,64	-R\$ 1.504,44
Certolizumabe 200mg	R\$ 15.441,08	-R\$ 5.116,28
Infliximabe	R\$ 19.646,14	-R\$ 9.321,34

7.2 Discussão

Os achados da RS com NMA demonstram que, em termos de eficácia e segurança, as seis intervenções examinadas apresentaram resultados semelhantes (sem diferença estatisticamente significativa) para a maioria dos desfechos primários e secundários de atividade da doença (BASDAI50), mensuração da melhora do tratamento (ASAS40), melhora da função física (BASFI), QV (SF-36) e perfil de EA (EAT, EAS, EAD). As únicas diferenças estatisticamente significantes nas comparações indiretas com o citrato de tofacitinibe ocorreram com adalimumabe para o desfecho ASDAS (NMA de efeito fixo) e infliximabe para os desfechos ASAS20 (NMA de efeito fixo). De forma adicional aos resultados principais da NMA, foram conduzidas análises de sensibilidade com ajuste por placebo e posologias fora do PCDT de EA. Assim, os resultados da análise ajustada por posologias demonstraram resultados favoráveis ao infliximabe para o desfecho BASDAI50 em comparação ao citrato de tofacitinibe (efeito fixo); porém, os resultados não foram estatisticamente significantes na análise ajustada por placebo (efeito fixo e aleatório). Ocorre que, como amplamente discutido nos achados da RS com NMA, essas diferenças não foram clinicamente significantes e ocorreram num cenário de muito baixa certeza da evidência, principalmente no caso do ASDAS, que é o desfecho clínico mais importante da EA. Dessa forma, esses achados justificaram a realização de uma ACM para a comparação dos custos anuais diretos de tratamento entre o citrato de tofacitinibe e os cinco MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa ofertados no SUS para tratamento da EA ativa naqueles pacientes que falharam ao tratamento prévio com AINEs ou MMCDs sintéticos. Essa modelagem está em linha com aquelas desenvolvidas pela Conitec nos processos de avaliação da incorporação dos medicamentos certolizumabe, golimumabe e secuquinumabe para tratamento da EA (95–98).

Assim, os resultados da ACM mostraram que o citrato de tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento por pacientes por ano (R\$ 10.324,80) em comparação ao adalimumabe (R\$ 10.742,99), golimumabe (R\$ 11.829,24), etanercepte (R\$ 14.469,64), certolizumabe 200mg (R\$ 15.441,08) e infliximabe (R\$ 19.646,14). Esses resultados são relevantes porque, além de manter o padrão de eficácia e segurança dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa no tratamento da EA ativa, o citrato de tofacitinibe reduz o custo de tratamento por paciente em um cenário em que, do total de pacientes tratados com MMCDs biológicos anti TNF-alfa (excluindo-se o secuquinumabe que é indicado somente na falha aos anti-TNF-alfa) no SUS, 55% deles são tratados com golimumabe (22%), etanercepte (14%), infliximabe (11%) e certolizumabe (9%). Ou seja, para mais da metade dos pacientes tratados com MMCDs biológicos anti TNF-alfa, o citrato de tofacitinibe apresenta uma redução expressiva no custo direto de tratamento da doença. O adalimumabe mantém 45% do *market share* no SUS, mantendo-se estável ao longo da coorte de 11 anos, e possui, também, um maior custo anual direto de tratamento maior do que o citrato de tofacitinibe (diferença de + R\$ 418,19 por paciente).

Adicionalmente, como os pacientes irão apresentar falha ao tratamento com os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa em algum momento do curso da doença, por se tratar de um medicamento oral com mecanismo de ação diferente, o citrato de tofacitinibe pode contribuir com a mitigação das falhas terapêuticas encontradas com tais medicamentos biológicos. Esse fato é importante porque o infliximabe (34,00; IC95%: 31,04-39,95) e o etanercepte (42,97; IC95%: 38,01-48,00) apresentam o menor tempo, em meses, até a primeira falha terapêutica e, somados, representam 25% dos pacientes tratados com MMCDs biológicos anti-TNF-alfa no SUS. Vale salientar que o cenário contra o infliximabe, com 11% de mercado, é o cenário que apresenta a maior vantagem econômica para o Ministério da Saúde, sendo de uma redução de - R\$ 9.321,34 no custo anual de tratamento por paciente.

É importante ressaltar que, como o infliximabe e o certolizumabe devem ser administrados por via endovenosa, as suas aplicações geram a necessidade de utilização de serviço especializado em saúde, demandando recursos adicionais do SUS, em relação aos demais medicamentos que são administrados pela via subcutânea ou via oral, no caso do citrato de tofacitinibe. Essa é a principal limitação desta ACM, visto que tais custos de administração não foram considerados no modelo.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

Os achados da RS com NMA demonstram que, de uma maneira geral, o citrato de tofacitinibe e os anti-TNFs disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe 200mg) são semelhantes para a maioria dos desfechos primários e secundários avaliados nos capítulos 3 e 4 do PTC. Para esses achados, a qualidade da evidência foi julgada como muito baixa para a maioria das comparações da NMA.

Com base nas evidências apresentadas, foi desenvolvida uma ACM na perspectiva do SUS, descrita nos capítulos 6 e 7, cujos resultados mostraram que, em todos os cenários, o citrato de tofacitinibe apresentou resultados *cost saving* variando entre - R\$ 418,19 (vs. adalimumabe) e - R\$ 9.321,34 (vs. infliximabe) no primeiro ano. A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACM não se destina a responder às questões específicas de financiamento da tecnologia em avaliação (citrato de tofacitinibe), foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação do citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato), em comparação aos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa disponíveis no SUS (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, golimumabe e certolizumabe pegol).

Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), com uma planilha padronizada. O desenho do modelo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (102). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS *Task Force Report* da ISPOR para avaliações econômicas (94), conforme mostrado no Quadro 40.

Quadro 40. Características da análise de impacto orçamentário do tofacitinibe para tratamento de pacientes adultos com espondilite anquilosante ativa que não responderam adequadamente à terapia convencional com AINEs ou MMCD sintéticos.

População-alvo	Pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Citrato de tofacitinibe
Comparadores	Adalimumabe Certolizumabe 200mg Etanercepte Golimumabe Infliximabe
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa dos custos	Médicos diretos com a aquisição dos medicamentos para tratamento da espondilite anquilosante (intervenção e comparadores)
Moeda	Reais (R\$)
Tipo de modelo	Coorte estática em Excel
Análise de sensibilidade	Análises por cenários considerando as variações nos <i>market shares</i>
Premissas do modelo	▪ A população elegível com EA foi definida a partir dos dados disseminados pelo DATASUS, sendo que, como só há dados disponíveis até dezembro de 2023, os anos subsequentes (2024 até 2029) foram projetados com a função planilha de previsão do Excel, com suavização exponencial. ▪ Pacientes que falham a primeira linha de tratamento iniciam uma segunda linha; porém, não foram consideradas linhas subsequentes de tratamento (p.e., terceira linha). ▪ O tempo até falha e o <i>market shares</i> dos tratamentos já incorporados no SUS (1ª e 2ª linha) foram calculados com base nos dados disseminados pelo DATASUS. ▪ A difusão do citrato de tofacitinibe ao longo do horizonte temporal foi estimada a partir do <i>market share</i> dos MMCDs biológicos anti-TNF alfa disseminados pelo DATASUS. ▪ Como não há dados sobre a falha terapêutica do citrato do tofacitinibe no tratamento da EA no SUS e nem o perfil de utilização dos tratamentos após a falha, foram adotados os mesmos parâmetros da coorte retrospectiva de pacientes tratados com adalimumabe a partir dos dados disseminados pelo DATASUS.

8.2 Métodos

8.2.1 Premissas e estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em dados disseminados pelo DATASUS, sendo que no Anexo 1, está apresentada a metodologia para extração e organização dos dados brutos extraídos. Na sequência, os métodos e resultados empregados para o desenvolvimento da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

8.2.2 População-elegível

Para estimar a população-elegível, foram usados os dados disseminados pelo DATASUS, ou seja, a coorte hipotética da AIO é composta pela maioria de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCDs sintéticos convencionais (sulfassalazina e o metotrexato), sendo 54% de homens e com uma idade média de 42,05 (13,21).

A partir dos dados disseminados pelo DATASUS, foi verificada a quantidade de pacientes únicos que utilizou algum dos comparadores de interesse (adalimumabe, certolizumabe pegol 200mg, etanercepte, golimumabe e infliximabe), no período entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023, ou seja, uma coorte retrospectiva de 11 anos. Para a projeção da população elegível para o ano de 2024, e, posteriormente, 2025 a 2029, período de interesse desta AIO, foi utilizado o método de regressão linear com suavização exponencial. Esta técnica utiliza uma ponderação distinta para cada valor observado na série temporal, de modo que valores mais recentes, recebam pesos maiores. Neste método, a previsão será uma linha de alguma inclinação diferente de zero.

A previsão foi realizada no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), por meio da função “PREVISÃO.ETS”, que utiliza a versão AAA do algoritmo de suavização exponencial¹. Para a realização da previsão, é necessário informar ao *software* a série histórica (informados os valores obtidos do DATASUS, entre janeiro de 2013 e dezembro de 2023) e a sazonalidade. O valor de 1 permite ao Excel detectar, automaticamente, se há uma sazonalidade ou não, tendo sido esse o valor utilizado. Os valores previstos para o período de 2024 a 2029 a partir

¹ Os detalhes da função podem ser encontrados no site da Microsoft em: <https://support.microsoft.com/pt-br/office/previs%C3%A3o-ets-fun%C3%A7%C3%A3o-previs%C3%A3o-ets-15389b8b-677e-4fbd-bd95-21d464333f41>.

da série histórica entre 2013 e 2023 com os respectivos IC95% da predição, os quais foram usados como análise de sensibilidade, estão mostrados no Quadro 71.

Quadro 41. Previsão de número de pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.

Ano	Total de casos novos	IC95% limite inferior	IC95% limite superior	Origem dos dados
2013	3.924	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	3.980	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	4.161	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	4.313	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	5.038	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	5.009	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	5.223	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	5.101	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	6.649	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2022	6.925	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	7.393	-	-	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024	7.427	-	-	Projetado com regressão linear*
População elegível considerada no modelo				
2025	7.775	7.334	8.215	Projetado com regressão linear*
2026	8.122	7.669	8.575	Projetado com regressão linear*
2027	8.469	8.003	8.935	Projetado com regressão linear*
2028	8.817	8.338	9.295	Projetado com regressão linear*
2029	9.164	8.673	9.655	Projetado com regressão linear*

Abreviações: IC95%, intervalo de confiança de 95%; DATASUS, Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde.

*Valores projetados com suavização exponencial. Disponível em: <https://support.microsoft.com/pt-br/office/previs%C3%A3o-ets-fun%C3%A7%C3%A3o-previs%C3%A3o-ets-15389b8b-677e-4fbd-bd95-21d464333f41>. Acesso em: 29/03/2024.

8.2.3 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, o medicamento deverá ser ofertado por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (CEAF), sob coordenação nacional do Ministério da Saúde (103).

8.2.4 Intervenção

Conforme a pergunta de pesquisa apresentada na RS com NMA e na ACM, o citrato de tofacitinibe 5 mg, por via oral, duas vezes ao dia (40), foi utilizado como intervenção.

8.2.5 Comparadores

Os comparadores são os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS para o tratamento da EA ativa, cujo algoritmo de tratamento está definido no PCDT da doença publicado pelo Ministério da Saúde (18), sendo eles:

- Adalimumabe: 40 mg, por via subcutânea, a cada 2 semanas (18);
- Etanercepte: 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (ou 25 mg, via subcutânea, duas vezes por semana) (18);
- Golimumabe: 50 mg, por via subcutânea, a cada 4 semanas (18);
- Certolizumabe pegol: dose de indução de 400 mg (duas aplicações de 200 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após a fase de indução, a dose é de 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas.
- Infliximabe: 5 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e depois a cada 6 a 8 semanas (18).

8.2.6 Horizonte temporal

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO do Ministério da Saúde (102), o horizonte temporal da análise é de cinco anos.

8.2.7 Participação de mercado (*market share*)

Com base nas participações de mercado (*market shares*) dos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa reais extraídas dos dados disseminados pelo DATASUS no período de 2013 a 2023 (Figura 24), foram estimadas as projeções de *market share* para cada um desses medicamentos biológicos, para o ano de 2025 até 2029, para os cenários sem o citrato de tofacitinibe (Quadro 42) e com esse medicamento (Quadro 44).

Em ambos os cenários, os ajustes nas previsões de uso dos medicamentos para o período de 2025 até 2029 foram determinados com base nos dados disseminados pelo DATASUS, conforme demonstrado no Quadro 43 para o cenário sem o citrato de tofacitinibe e no Quadro 45 para o cenário com citrato de tofacitinibe. Ao analisar o período compreendido entre os anos de 2013 e 2023, evidencia-se uma tendência de queda no percentual de uso do adalimumabe e etanercepte na ordem de 1,75% e do infliximabe na ordem de 0,50%. Em contrapartida, observa-se um aumento de 2,00% na participação de uso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg no período de 2018 (ano da incorporação do golimumabe no SUS) a 2023 (Quadro 43). De posse desses dados, para o período compreendido entre 2025 e 2029, o modelo considerou esses percentuais de queda de uso (no caso do adalimumabe e etanercepte) e aumento (no caso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg) no cenário sem citrato de tofacitinibe (Quadro 43). No cenário com o citrato de tofacitinibe, o modelo considera um aumento de 0,5% ao ano na queda percentual de participação do adalimumabe e etanercepte e queda de 0,5% ao ano do aumento percentual da participação de uso do golimumabe e certolizumabe pegol 200mg conforme mostrado no Quadro 45. Foi estabelecida uma projeção de uso de 4,00% ao ano para o citrato de tofacitinibe, no cenário no qual a tecnologia é incorporada, ou seja, 4% no primeiro ano, chegando a 20% no quinto ano do modelo.

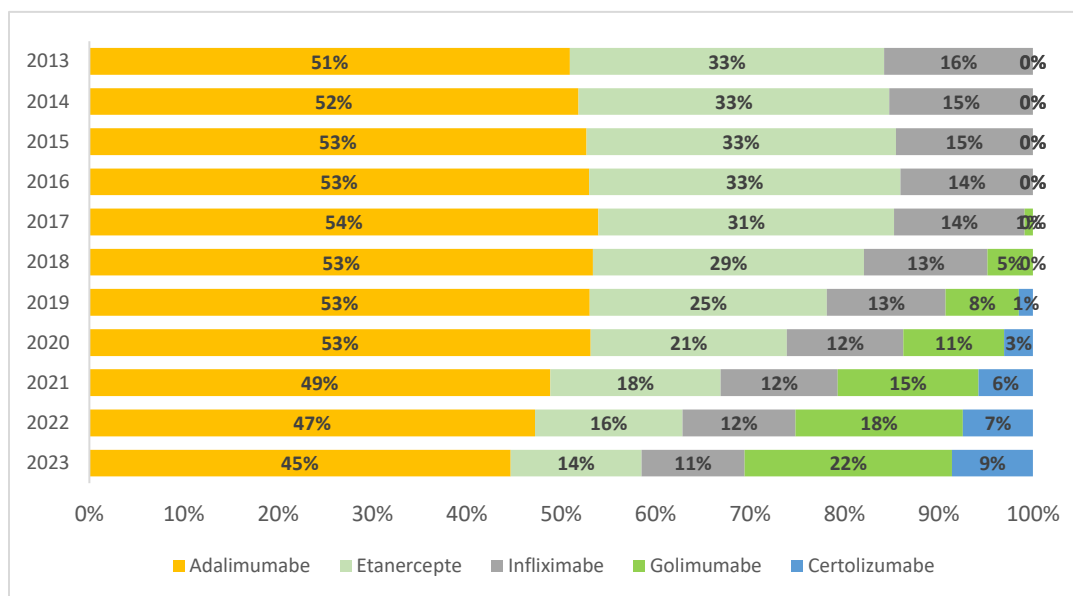


Figura 24. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.

Quadro 42. Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário sem o citrato de tofacitinibe.

Ano	Adalimumabe		Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe		Certolizumabe 200mg		Origem dos dados
	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	
2013	5204	50,92%	3404	33,31%	1612	15,77%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	6486	51,82%	4124	32,95%	1906	15,23%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	8004	52,67%	4983	32,79%	2209	14,54%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	9393	52,95%	5856	33,01%	2491	14,04%	0	0,00%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	11155	53,94%	6483	31,35%	2859	13,82%	183	0,88%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	12173	53,38%	6549	28,72%	2988	13,10%	1096	4,81%	0	0,00%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	13092	53,02%	6206	25,13%	3105	12,58%	1920	7,78%	368	1,49%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	13884	53,14%	5427	20,77%	3232	12,37%	2784	10,65%	802	3,07%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	14526	48,84%	5373	18,06%	3694	12,42%	4430	14,89%	1721	5,79%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2022	15412	47,23%	5094	15,61%	3908	11,98%	5787	17,74%	2429	7,44%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	15545	44,63%	4835	13,88%	3805	10,92%	7655	21,98%	2989	8,58%	DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024		42,88%		12,13%		10,42%		23,98%		10,58%	Projeções
2025		41,13%		10,38%		9,92%		25,98%		12,58%	Projeções
2026		39,38%		8,63%		9,42%		27,98%		14,58%	Projeções
2027		37,63%		6,88%		8,92%		29,98%		16,58%	Projeções
2028		35,88%		5,13%		8,42%		31,98%		18,58%	Projeções
2029		34,13%		3,38%		7,92%		33,98%		20,58%	Projeções

Quadro 43. Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário sem o citrato de tofacitinibe.

Tecnologia	Percentual de uso ano a ano sem citrato de tofacitinibe (%)
Adalimumabe	-1,75%
Etanercepte	-1,75%
Infliximabe	-0,50%
Golimumabe	2,00%
Certolizumabe 200mg	2,00%

Quadro 44. Percentual de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS no cenário com o citrato de tofacitinibe.

Ano	Adalimumabe		Etanercepte		Infliximabe		Golimumabe		Certolizumabe 200mg		Citrato de tofacitinibe		Origem dos dados
	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	Casos (n)	Percentual (%)	
2013	5204	50,92%	3404	33,31%	1612	15,77%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2014	6486	51,82%	4124	32,95%	1906	15,23%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2015	8004	52,67%	4983	32,79%	2209	14,54%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2016	9393	52,95%	5856	33,01%	2491	14,04%	0	0,00%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2017	11155	53,94%	6483	31,35%	2859	13,82%	183	0,88%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2018	12173	53,38%	6549	28,72%	2988	13,10%	1096	4,81%	0	0,00%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2019	13092	53,02%	6206	25,13%	3105	12,58%	1920	7,78%	368	1,49%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2020	13884	53,14%	5427	20,77%	3232	12,37%	2784	10,65%	802	3,07%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2021	14526	48,84%	5373	18,06%	3694	12,42%	4430	14,89%	1721	5,79%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2022	15412	47,23%	5094	15,61%	3908	11,98%	5787	17,74%	2429	7,44%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2023	15545	44,63%	4835	13,88%	3805	10,92%	7655	21,98%	2989	8,58%			DATASUS (2024) (ver anexo 1)
2024		42,88%		12,13%		10,42%		23,98%		10,58%		0,0%	Projeções
Participação de mercado ou market share considerada no modelo													
2025		40,63%		9,88%		9,42%		24,73%		11,33%		4,0%	Projeções
2026		38,38%		7,63%		8,42%		25,48%		12,08%		8,0%	Projeções
2027		36,13%		5,38%		7,42%		26,23%		12,83%		12,0%	Projeções
2028		33,88%		3,13%		6,42%		26,98%		13,58%		16,0%	Projeções
2029		31,63%		0,88%		5,42%		27,73%		14,33%		20,0%	Projeções

Quadro 45. Previsões de uso dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos da classe dos anti-TNF-alfa no tratamento da espondilite anquilosante ativa no SUS em 2025 e nos anos subsequentes para o cenário com citrato de tofacitinibe.

Tecnologia	Percentual de uso ano a ano com citrato de tofacitinibe (%)
Adalimumabe	-2,25%
Etanercepte	-2,25%
Infliximabe	-1,00%
Golimumabe	0,75%
Certolizumabe 200mg	0,75%
Citrato de tofacitinibe	4,00%

8.2.8 *Market share* da população elegível sem citrato de tofacitinibe

Considerando-se o *market share* dos MMCD biológicos da classe dos anti TNF-alfa definidos pelos dados disseminados pelo DATASUS e a população elegível para os cinco anos da AIO, o Quadro 46 mostra o número total de novos pacientes com EA ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

Quadro 46. Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	3.198	3.198	3.187	3.163	3.128
Certolizumabe	978	1.184	1.404	1.638	1.886
Etanercepte	807	701	583	452	310
Golimumabe	2.020	2.273	2.539	2.820	3.114
Infliximabe	771	765	755	742	726
Total	7.774	8.121	8.469	8.816	9.163

8.2.9 *Market share* População elegível com citrato de tofacitinibe

Considerando-se o *market share* dos MMCD biológicos da classe dos anti-TNF-alfa definidos pelos dados disseminados pelo DATASUS, a estimativa do market share para o citrato de tofacitinibe e a população elegível para os cinco anos da AIO, o Quadro 47 mostra o número total de novos pacientes com EA ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário sem citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

Quadro 47. Número total de novos pacientes com espondilite anquilosante ativa elegíveis ao tratamento com MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa no cenário com citrato de tofacitinibe no SUS, em cinco anos.

Tecnologia	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	3.159	3.117	3.060	2.987	2.899
Certolizumabe	881	981	1.087	1.197	1.313
Etanercepte	768	620	456	276	81
Golimumabe	1.923	2.069	2.222	2.379	2.541
Infliximabe	732	684	628	566	497
Citrato de tofacitinibe	311	650	1.016	1.411	1.833
Total	7.774	8.121	8.469	8.816	9.163

8.2.10 Coortes anuais dos pacientes elegíveis

A composição das coortes de pacientes ano a ano no horizonte de cinco anos da AIO nos cenários com e sem citrato de tofacitinibe a partir da composição de uso dos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa e anti-IL17 (secuquinumabe) após a falha com cada um dos anti TNF-alfa usados em primeira linha, no cenário base, está mostrada no Anexo 13.

8.2.11 Dados de custos

8.2.11.1 Custo de tratamento com o citrato de tofacitinibe e MMCDs anti TNF-alfa no SUS

No Quadro 48 estão sintetizados os custos anuais estimados para o primeiro e segundo anos de tratamento da EA ativa por paciente de acordo com os valores calculados na ACM apresentada nos capítulos 6 e 7. Já o Quadro 49 mostra, com os detalhes, os custos anuais de tratamento da EA ativa por paciente, a partir do segundo ano de tratamento, porque o certolizumabe pegol e infliximabe apresentam dose de ataque no início do tratamento, o que não ocorre com os demais MMCDs biológicos anti TNF-alfa e nem com o citrato de tofacitinibe. Tanto no primeiro ano de tratamento quanto nos anos subsequentes, o citrato de tofacitinibe apresenta o menor custo de tratamento anual por paciente, seguido do adalimumabe (Quadro 48 e Quadro 49). O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS para cada comparador (DLOG/SE/MS), no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024, via compra centralizada no CEAf.

Quadro 48. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante, por paciente.

Fármaco	Posologia	Custo de tratamento anual (ano 1)	Custo de tratamento (ano 2)*
Citrato de Tofacitinibe	10mg/dia	R\$ 10.324,80	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	40mg em semanas alternadas	R\$ 10.742,99	R\$ 10.742,99
Etanercepte	50mg/semana	R\$ 14.469,64	R\$ 14.469,64
Golimumabe	50mg/mês	R\$ 11.829,24	R\$ 11.829,24
Certolizumabe 200mg	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 15.441,08	R\$ 13.387,16
Infliximabe	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 19.646,14	R\$ 15.033,21

Fonte: Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024. * Conforme os detalhes mostrados no Quadro 49.

Quadro 49. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa, por paciente, a partir do segundo ano de tratamento.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento mensal – (manutenção)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual, a partir do segundo ano
Citrato de tofacitinibe	Comprimido 5mg, embalagem com 60	10mg/dia	R\$ 14,34	R\$ 200,76	R\$ 860,40	60,00	R\$ 10.324,80
Adalimumabe	Seringa preenchida 100mg com 0,4ml, embalagem com 2	40mg em semanas alternadas	R\$ 401,45	R\$ 200,73	R\$ 872,20	2,17	R\$ 10.742,99
Golimumabe	Seringa preenchida 50mg com 0,5ml, embalagem com 1	50mg/mês	R\$ 985,77	R\$ 226,86	R\$ 985,77	1,00	R\$ 14.469,64
Etanercepte	Seringa preenchida 50mg com 1ml, embalagem com 4	50mg/semana	R\$ 277,50	R\$ 277,50	1.206	4,35	R\$ 11.829,24
Certolizumabe	Seringa 200mg com 1ml, embalagem com 2	Dose inicial: 400mg nas semanas 0, 2 e 4 Dose manutenção: 400mg a cada 4 semanas	R\$ 513,48	R\$ 256,74	R\$ 1.115,60	2,17	R\$ 13.387,16
Infliximabe	Frasco-Ampola 10mg com 10ml, embalagem com 1	5mg/kg dose inicial, seguido de doses em 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e em seguida intervalos de 6 a 8 semanas.	R\$ 796,69	R\$ 348,55	R\$ 1.514,54	1,90	R\$ 15.033,21

Fonte: Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 22 de novembro de 2023.

8.2.11.2 Custos de tratamento da espondilite anquilosante ativa, em segunda linha

8.2.11.2.1 Com secuquinumabe

Considerando-se as recomendações do PCDT da EA publicado pelo Ministério da Saúde em 2018, o secuquinumabe é uma alternativa aos pacientes que falharam ao tratamento prévio com um ou mais MMCDs biológicos a classe dos anti TNF-alfa ofertados pelo SUS. Esse fato é corroborado pelos dados disseminados pelo DATASUS, onde a coorte retrospectiva de 11 anos mostra que o medicamento possui um *market share* de 11% entre todos os MMCDs biológicos ofertados pelo SUS, mesmo sendo ofertado somente em 2019, conforme mostrado na Figura 25.

Nesse sentido, a AIO considerou o custo de tratamento da EA ativa com o secuquinumabe considerando-se o seu preço unitário e o regime posológico definido no citado PCDT da EA (18). Assim, o Quadro 50 apresenta o custo anual de tratamento, por paciente, da EA ativa com este medicamento, tanto para o primeiro ano de tratamento quanto para os anos subsequentes. O modelo considerou o último preço praticado e registrado no BPS (DLOG/SE/MS) para cada medicamento, no período de 01 de janeiro de 2021 a 04 de abril de 2024, com busca realizada no dia 04 de abril de 2024.

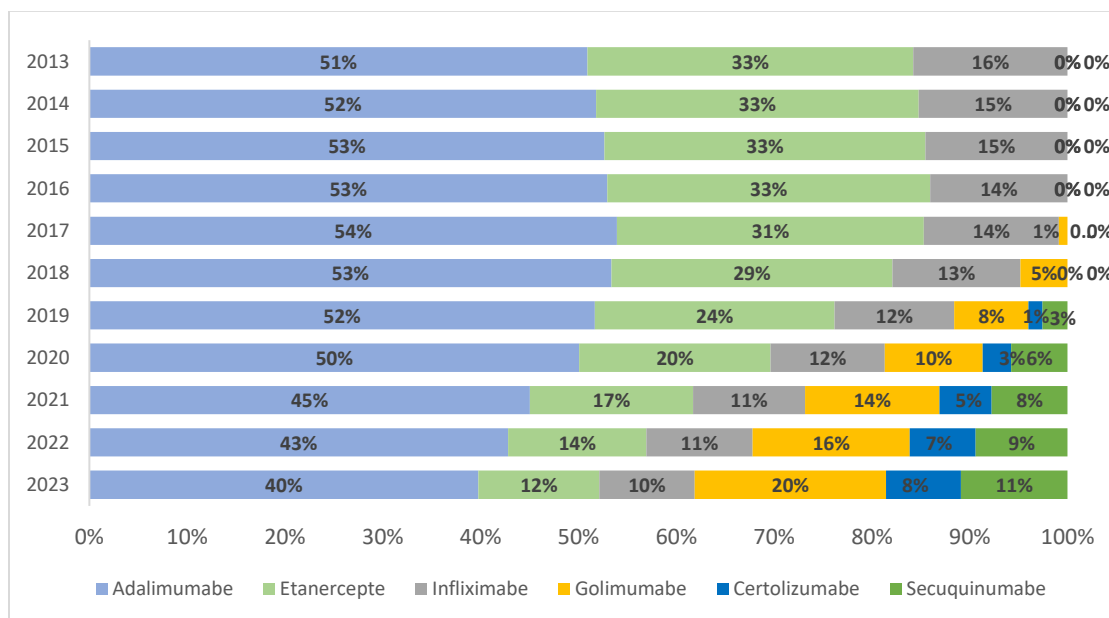


Figura 25. Representação dos percentuais de utilização dos medicamentos biológicos da classe dos anti-TNFs e dos anti-IL17 (secuquinumabe) no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante ativa, considerando-se os dados disseminados pelo DATASUS (SIA) no período de 01 de janeiro de 2013 até 31 de dezembro de 2023.

Quadro 50. Custo anual de tratamento da espondilite anquilosante ativa com secuquinumabe, por paciente.

Fármaco	Apresentação	Posologia	Preço unitário	Custo de tratamento - Indução	Custo de tratamento (semanal)	Custo de tratamento - Manutenção (mensal)	Unidades por mês (indução)	Unidades por mês (manutenção)	Custo de tratamento anual (ano 1)	Custo de tratamento (ano 2 +)
Secuquinumabe	Seringa preenchida 150 mg/ml com caneta aplicadora	Dose inicial: 150 mg nas semanas 0, 1, 2, 3 e 4 Dose manutenção: 1 vez por mês	R\$ 566,63	R\$ 2.833,15	R\$ 130,40	R\$ 566,63	5,00	1,00	R\$ 9.111,10	R\$ 6.799,56

Fonte: Os preços unitários de aquisição foram obtidos do Banco de Preços em Saúde (BPS), via Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (disponível em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e registrados no período de 01 de novembro de 2016 a 21 de novembro de 2023, com busca realizada no dia 22 de novembro de 2023.

8.2.11.2.2 Custos da falha após a primeira linha de tratamento

Conforme discutido na subseção 1.4.1.1, os pacientes tratados com os MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa incorporados na primeira linha de biológicos no SUS para tratamento da EA vão apresentar, em algum momento, falha terapêutica. Nesse sentido, com base nos dados disseminados pelo DATASUS, determinou-se o percentual de falha ou persistência terapêutica de cada um dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa utilizado em primeira linha (de biológicos), por período (12 meses a 48 meses), conforme mostrado no (Quadro 51). De posse desses dados, calculou-se pela diferença (1 - % correspondente de cada medicamento), o percentual de pacientes que usarão um MMCDs biológicos após a falha prévia para cada um dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa (Quadro 52).

Tendo em vista a inexistência de dados sobre o uso do citrato de tofacitinibe no SUS para EA, foram utilizados os mesmos tempos até a falha do adalimumabe (Quadro 51 e Quadro 52). Tal pressuposto foi conservador, pois o citrato de tofacitinibe é administrado por via oral (40). Ou seja, possui maior comodidade terapêutica do que os atuais MMCDs biológicos anti-TNFs disponíveis no SUS para tratamento da EA. Por outro lado, mesmo sendo administrado de forma subcutânea, o adalimumabe é o medicamento com maior persistência terapêutica no SUS para o tratamento de pessoas com EA (18). Assim, parece razoável e conservador que os medicamentos possam ter o mesmo tempo até a falha terapêutica.

Quadro 51. Taxa de persistência terapêutica dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).

Período (meses)	Citrato de tofacitinibe	Adalimumabe	Certolizumabe 200mg	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
12	77,41%	77,41%	76,44%	74,90%	81,58%	71,21%
24	66,47%	66,47%	63,97%	63,22%	70,16%	58,17%
36	58,60%	58,60%	55,62%	54,85%	63,41%	49,63%
48	50,97%	50,97%	47,05%	47,29%	56,64%	42,23%

Quadro 52. Taxa de falha dos pacientes com EA tratados com os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos a classe dos anti-TNF-alfa disponíveis no SUS (2013-2023).

Período (meses)	Citrato de tofacitinibe	Adalimumabe	Certolizumabe 200mg	Etanercepte	Golimumabe	Infliximabe
12	22,59%	22,59%	23,56%	25,10%	18,42%	28,79%
24	33,53%	33,53%	36,03%	36,78%	29,84%	41,83%
36	41,40%	41,40%	44,38%	45,15%	36,59%	50,37%
48	49,03%	49,03%	52,95%	52,71%	43,36%	57,77%

Baseado no *Sankey plot* mostrado na subseção 1.4.1.1 e construído com os dados disseminados pelo DATASUS, o Quadro 53 apresenta o percentual de utilização de cada um dos MMCDs biológicos das classes dos anti TNF-alfa e anti-IL17 (secuquinumabe) em segunda linha, para cada MMCDs biológicos anti TNF-alfa usados em primeira linha. Portanto, os percentuais de uso em linhas posteriores de cada um dos biológicos somam 100% do percentual de falha ao tratamento prévio com cada um dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe. Esse percentual de uso após a falha é mantido em todo o horizonte temporal da AIO.

Quadro 53. Percentuais de uso em 2ª linha para cada tratamento de acordo com os resultados da análise do DATASUS (2013-2023).

Tratamento 1ª Linha (anti-TNF- alfa ou citrato de tofacitinibe)	Tratamentos em 2ª linha	Frequência de uso de cada medicamento em 2ª linha de biológicos, no limite do percentual de falha em 1ª linha de cada um dos biológicos	Observação
Citrato de tofacitinibe	Etanercepte	28,38%	Esses percentuais resultam em 100% de uso até o limite do percentual de falha de cada um dos MMCDs, em cada ano conforme mostrado no Quadro 51 e Quadro 52
	Golimumabe	24,74%	
	Certolizumabe 200mg	11,31%	
	Infliximabe	14,89%	
	Secuquinumabe	20,68%	
Adalimumabe	Etanercepte	28,38%	
	Golimumabe	24,74%	
	Certolizumabe 200mg	11,31%	
	Infliximabe	14,89%	
	Secuquinumabe	20,68%	
Etanercepte	Adalimumabe	55,37%	
	Golimumabe	15,94%	
	Certolizumabe 200mg	6,46%	
	Infliximabe	11,07%	
	Secuquinumabe	11,15%	
Golimumabe	Adalimumabe	33,52%	
	Etanercepte	3,88%	
	Certolizumabe 200mg	15,51%	
	Infliximabe	9,81%	
	Secuquinumabe	37,29%	
Certolizumabe pegol 200mg	Adalimumabe	25,17%	
	Etanercepte	5,78%	
	Golimumabe	23,81%	
	Infliximabe	8,16%	
	Secuquinumabe	37,07%	
Infliximabe	Adalimumabe	41,00%	
	Etanercepte	17,52%	
	Golimumabe	16,29%	
	Certolizumabe 200mg	5,23%	
	Secuquinumabe	19,96%	

* Considerando-se o percentual de falha após 48 meses de utilização do MMCD biológico da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe conforme mostrado no Quadro 52.

Por exemplo, os pacientes que iniciaram a coorte no ano 1 tratados com adalimumabe, permanecerão neste tratamento até o final de 12 meses. No segundo ano da coorte, 22,59%

migrarão para o tratamento de segunda linha de biológicos (etanercepte 28,38%, golimumabe 24,74%, certolizumabe pegol 11,31%, infliximabe 14,89% e secuquinumabe 20,68% - esse percentual é sempre mantido para todas as coortes) e 77,41% manterão o tratamento somente com adalimumabe. No ano 3 da coorte, 33,53% irão para o tratamento de segunda linha de biológicos e 66,47% manterão o tratamento com adalimumabe. No ano 4 da coorte, 41,40% utilizarão tratamento de segunda linha de biológicos e 58,60% manterão o tratamento somente com adalimumabe. E, por fim, no ano 5 da coorte, 49,03% utilizarão tratamento de segunda linha de biológicos e 50,97% manterão o tratamento somente com adalimumabe. Essa lógica é mantida para todos os pacientes que entram nas coortes 2, 3, 4 e 5 e para todos os medicamentos (citrato de tofacitinibe e os cinco biológicos).

Com base nessas informações e considerando-se os custos de tratamento com cada um dos medicamentos inseridos no modelo no primeiro ano e a partir do segundo ano (Quadro 48 e Quadro 50), foram calculados os custos de tratamento da EA ativa em segunda linha de tratamento (Quadro 54). É importante ressaltar que nos cálculos de custo da segunda linha de tratamento, pressupõe-se que os pacientes permanecem em tratamento pelo período completo até o final do horizonte temporal de 5 anos da AIO. Em outras palavras, apesar de factível e metodologicamente possível, não foram imputados custos de linhas subsequentes ao tratamento de segunda linha.

Quadro 54. Custos de tratamento da espondilite anquilosante após falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha com MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe.

Tratamento 1ª Linha (anti-TNF-alfa ou citrato de tofacitinibe)	Tratamentos em 2ª linha	Frequência de uso de cada medicamento em 2ª linha de biológicos, no limite do percentual de falha em 1ª linha de cada um dos biológicos	Custo ponderado do primeiro ano de tratamento da falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha	Custo ponderado dos anos subsequentes de tratamento da falha terapêutica	Custo ponderado total da falha terapêutica ao tratamento em 1ª linha	Custo ponderado total de cada ano subsequente de tratamento da falha terapêutica
Citrato de tofacitinibe	Etanercepte	28,38%	R\$ 4.106,97	R\$ 4.106,97	R\$ 13.589,31	R\$ 12.192,03
	Golimumabe	24,74%	R\$ 2.926,03	R\$ 2.926,03		
	Certolizumabe	11,31%	R\$ 1.746,41	R\$ 1.514,11		
	Infliximabe	14,89%	R\$ 2.925,93	R\$ 2.238,92		
	secuquinumabe	20,68%	R\$ 1.883,97	R\$ 1.406,00		
Adalimumabe	Etanercepte	28,38%	R\$ 4.106,97	R\$ 4.106,97	R\$ 13.589,31	R\$ 12.192,03
	Golimumabe	24,74%	R\$ 2.926,03	R\$ 2.926,03		
	Certolizumabe	11,31%	R\$ 1.746,41	R\$ 1.514,11		
	Infliximabe	14,89%	R\$ 2.925,93	R\$ 2.238,92		
	secuquinumabe	20,68%	R\$ 1.883,97	R\$ 1.406,00		
Etanercepte	Adalimumabe	55,37%	R\$ 5.948,83	R\$ 5.948,83	R\$ 12.023,89	R\$ 11.122,59
	Golimumabe	15,94%	R\$ 1.885,63	R\$ 1.885,63		
	Certolizumabe	6,46%	R\$ 998,01	R\$ 865,26		
	Infliximabe	11,07%	R\$ 2.175,77	R\$ 1.664,90		
	secuquinumabe	11,15%	R\$ 1.015,65	R\$ 757,98		
Golimumabe	Adalimumabe	33,52%	R\$ 3.601,41	R\$ 3.601,41	R\$ 11.880,61	R\$ 10.247,86
	Etanercepte	3,88%	R\$ 560,97	R\$ 560,97		
	Certolizumabe	15,51%	R\$ 2.394,51	R\$ 2.076,00		
	Infliximabe	9,81%	R\$ 1.926,53	R\$ 1.474,18		
	secuquinumabe	37,29%	R\$ 3.397,18	R\$ 2.535,30		
Certolizumabe pegol 200mg	Adalimumabe	25,17%	R\$ 2.704,02	R\$ 2.704,02	R\$ 11.338,88	R\$ 10.105,31
	Etanercepte	5,78%	R\$ 836,68	R\$ 836,68		
	Golimumabe	23,81%	R\$ 2.816,49	R\$ 2.816,49		
	Infliximabe	8,16%	R\$ 1.603,77	R\$ 1.227,20		
	secuquinumabe	37,07%	R\$ 3.377,92	R\$ 2.520,93		
Infliximabe	Adalimumabe	41,00%	R\$ 4.405,14	R\$ 4.405,14	R\$ 11.492,59	R\$ 10.923,85
	Etanercepte	17,52%	R\$ 2.534,40	R\$ 2.534,40		
	Golimumabe	16,29%	R\$ 1.927,37	R\$ 1.927,37		
	Certolizumabe	5,23%	R\$ 807,17	R\$ 699,80		
	secuquinumabe	19,96%	R\$ 1.818,51	R\$ 1.357,14		

8.2.12 Análise de sensibilidade

Conforme apresentado anteriormente, os dados disseminados pelo DATASUS por meio de uma coorte retrospectiva de 11 anos permitiram a visualização real dos pacientes diagnosticados com EA ativa no período; a caracterização do perfil de utilização dos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa em primeira linha de biológicos após a falha aos tratamentos convencionais prévios e o perfil de utilização dos MMCDs biológicos em segunda linha após a falha ao tratamento com anti-TNF-alfa, além do *market share* real dos medicamentos usados pelos pacientes. Nesse sentido, não foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística, visto que apenas a projeção da população elegível para o horizonte temporal da AIO, o pressuposto de *market share* para o citrato de tofacitinibe e a utilização do mesmo percentual de falha do adalimumabe para o citrato de tofacitinibe contém alguma incerteza.

Dito isso, os achados do caso base da AIO foram comparados por meio de análise de dois cenários, variando-se apenas a população elegível, ou seja, cenários com os limites inferior (cenário alternativo 1) e superior do caso-base (cenário alternativo 2), conforme mostrado Quadro 55.

Quadro 55. População elegível utilizada na análise de sensibilidade por cenários.

População elegível	Valor base	Valor mínimo	Valor máximo
População elegível em 2025	7.775	7.334	8.215
População elegível em 2026	8.122	7.669	8.575
População elegível em 2027	8.469	8.003	8.935
População elegível em 2028	8.817	8.338	9.295
População elegível em 2029	9.164	8.673	9.655

A composição das coortes de pacientes ano a ano no horizonte de cinco anos da AIO na análise de sensibilidade nos cenários com e sem citrato de tofacitinibe a partir do perfil de uso dos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa e anti-IL17 (secuquinumabe) após a falha com cada um dos MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa usados em primeira linha está mostrada no Anexo 14.

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso-base

Utilizando os parâmetros esperados para todas as variáveis inseridas no modelo como explicado anteriormente, as projeções indicam que a incorporação do citrato de tofacitinibe no SUS resultará em uma economia estimada de cerca de R\$ 25,4 milhões ao longo de cinco anos, conforme resumido no Quadro 56, a partir dos resultados completos mostrados no Quadro 57 e Quadro 58.

Quadro 56. Impacto orçamentário da incorporação de tofacitinibe no tratamento de pacientes com espondilite anquilosante, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos (em R\$).

Ano	Cenário sem tofacitinibe	Cenário com tofacitinibe	Incremental
2025	R\$ 100.176.704,65	R\$ 101.891.941,00	R\$ 1.715.236,35
2026	R\$ 199.630.647,11	R\$ 196.669.224,31	-R\$ 2.961.422,80
2027	R\$ 299.988.530,37	R\$ 294.764.163,28	-R\$ 5.224.367,09
2028	R\$ 403.636.034,69	R\$ 395.705.159,15	-R\$ 7.930.875,55
2029	R\$ 510.560.071,35	R\$ 499.554.947,30	-R\$ 11.005.124,05
Total			-R\$ 25.406.553,13

Quadro 57. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário sem citrato de tofacitinibe, em cinco anos.

Impacto orçamentário sem tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 34.356.091,16	R\$ 70.767.224,92	R\$ 106.558.505,82	R\$ 142.451.418,39	R\$ 178.309.004,05	
Certolizumabe	R\$ 15.101.373,45	R\$ 30.903.770,28	R\$ 48.895.625,47	R\$ 69.527.435,53	R\$ 92.914.420,03	
Etanercepte	R\$ 11.677.001,79	R\$ 21.323.733,55	R\$ 28.831.495,47	R\$ 34.357.353,91	R\$ 37.805.736,83	
Golimumabe	R\$ 23.895.064,80	R\$ 50.802.035,66	R\$ 79.885.318,13	R\$ 111.959.048,60	R\$ 147.139.105,44	
Infliximabe	R\$ 15.147.173,46	R\$ 25.833.882,70	R\$ 35.817.585,49	R\$ 45.340.778,27	R\$ 54.391.805,00	
Total	R\$ 100.176.704,65	R\$ 199.630.647,11	R\$ 299.988.530,37	R\$ 403.636.034,69	R\$ 510.560.071,35	R\$ 1.513.991.988,17

Quadro 58. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso-base no cenário com citrato de tofacitinibe, em cinco anos.

Impacto orçamentário com tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 33.937.114,44	R\$ 69.455.295,23	R\$ 103.834.915,41	R\$ 137.762.280,76	R\$ 171.053.061,85	
Certolizumabe	R\$ 13.603.588,96	R\$ 26.515.739,57	R\$ 40.197.839,02	R\$ 54.995.641,73	R\$ 70.956.244,61	
Etanercepte	R\$ 11.112.685,71	R\$ 19.611.833,94	R\$ 25.356.614,56	R\$ 28.472.270,64	R\$ 28.823.889,44	
Golimumabe	R\$ 22.747.628,52	R\$ 47.240.509,82	R\$ 72.618.755,90	R\$ 99.580.665,29	R\$ 128.164.826,26	
Infliximabe	R\$ 14.380.974,02	R\$ 23.695.197,10	R\$ 31.669.834,06	R\$ 38.515.113,37	R\$ 44.186.939,33	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 6.109.949,35	R\$ 10.150.648,66	R\$ 21.086.204,32	R\$ 36.379.187,36	R\$ 56.369.985,80	
Total	R\$ 101.891.941,00	R\$ 196.669.224,31	R\$ 294.764.163,28	R\$ 395.705.159,15	R\$ 499.554.947,30	R\$ 1.488.585.435,04

9.2 Análise de sensibilidade

9.2.1 Cenário alternativo 1

Os resultados das análises de sensibilidade são descritos no Quadro 59. No cenário alternativo 1, abarcando o limite inferior de IC95% da estimativa da população elegível, observou-se também um cenário de economia, sendo que tal economia com a incorporação do citrato de tofacitinibe foi de aproximadamente R\$ 24,1 milhões. Os resultados detalhados da análise de sensibilidade do cenário alternativo 1 estão apresentados no Quadro 60 e Quadro 61.

Quadro 59. Resultado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com a incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Ano	Cenário sem tofacitinibe	Cenário com tofacitinibe	Incremental
2025	R\$ 94.512.213,53	R\$ 96.126.187,40	R\$ 1.613.973,86
2026	R\$ 188.416.184,64	R\$ 185.622.680,42	-R\$ 2.793.504,23
2027	R\$ 283.277.577,97	R\$ 278.331.071,51	-R\$ 4.946.506,46
2028	R\$ 381.320.859,71	R\$ 373.790.975,30	-R\$ 7.529.884,41
2029	R\$ 482.512.919,53	R\$ 472.075.062,54	-R\$ 10.437.856,99
Total			-R\$ 24.093.778,23

Quadro 60. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário sem Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 32.411.609,45	R\$ 66.796.637,71	R\$ 100.620.952,92	R\$ 134.569.585,32	R\$ 168.497.679,65	
Certolizumabe	R\$ 14.252.114,20	R\$ 29.172.944,92	R\$ 46.181.944,10	R\$ 65.696.920,26	R\$ 87.838.009,87	
Etanercepte	R\$ 11.011.398,21	R\$ 20.123.162,94	R\$ 27.219.904,71	R\$ 32.453.847,20	R\$ 35.711.601,67	
Golimumabe	R\$ 22.534.702,20	R\$ 47.938.280,88	R\$ 75.419.082,57	R\$ 105.755.580,07	R\$ 139.053.301,15	
Infliximabe	R\$ 14.302.389,47	R\$ 24.385.158,19	R\$ 33.835.693,67	R\$ 42.844.926,87	R\$ 51.412.327,19	
Total	R\$ 94.512.213,53	R\$ 188.416.184,64	R\$ 283.277.577,97	R\$ 381.320.859,71	R\$ 482.512.919,53	R\$ 1.430.039.755,39

Quadro 61. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário com Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 32.014.118,71	R\$ 65.546.319,65	R\$ 98.039.867,74	R\$ 130.125.384,23	R\$ 161.619.937,01	
Certolizumabe	R\$ 12.831.535,11	R\$ 25.021.701,84	R\$ 37.951.423,79	R\$ 51.946.322,44	R\$ 67.063.340,25	
Etanercepte	R\$ 10.490.491,07	R\$ 18.510.105,08	R\$ 23.938.458,95	R\$ 26.889.980,10	R\$ 27.212.119,25	
Golimumabe	R\$ 21.458.241,36	R\$ 44.589.732,73	R\$ 68.565.116,46	R\$ 94.065.839,11	R\$ 121.123.403,83	
Infliximabe	R\$ 13.575.482,31	R\$ 22.374.769,70	R\$ 29.923.047,70	R\$ 36.394.782,82	R\$ 41.766.029,07	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 5.756.318,84	R\$ 9.580.051,41	R\$ 19.913.156,87	R\$ 34.368.666,60	R\$ 53.290.233,13	
Total	R\$ 96.126.187,40	R\$ 185.622.680,42	R\$ 278.331.071,51	R\$ 373.790.975,30	R\$ 472.075.062,54	R\$ 1.405.945.977,16

9.2.2 Cenário alternativo 2

Os resultados das análises de sensibilidade são descritos no Quadro 62. No cenário alternativo 2, abarcando o limite superior de IC95% da estimativa da população elegível, observou-se também um cenário de economia, sendo que tal economia com a incorporação do citrato de tofacitinibe foi de aproximadamente de R\$ 26,8 milhões. Os resultados detalhados da análise de sensibilidade do cenário alternativo 2 estão apresentados no Quadro 63 e Quadro 64.

Quadro 62. Resultado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com a incorporação do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Ano	Cenário sem tofacitinibe	Cenário com tofacitinibe	Incremental
2025	R\$ 105.849.012,66	R\$ 107.691.810,39	R\$ 1.842.797,73
2026	R\$ 210.846.930,47	R\$ 207.741.832,62	-R\$ 3.105.097,85
2027	R\$ 316.718.668,15	R\$ 311.209.768,35	-R\$ 5.508.899,80
2028	R\$ 426.010.300,28	R\$ 417.614.889,49	-R\$ 8.395.410,79
2029	R\$ 538.620.361,25	R\$ 527.010.098,49	-R\$ 11.610.262,76
Total			-R\$ 26.776.873,47

Quadro 63. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, sem citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário sem Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 36.300.572,86	R\$ 74.751.401,45	R\$ 112.511.097,06	R\$ 150.356.186,48	R\$ 188.126.776,08	
Certolizumabe	R\$ 15.950.632,69	R\$ 32.632.547,35	R\$ 51.606.024,98	R\$ 73.361.232,64	R\$ 97.987.548,35	
Etanercepte	R\$ 12.342.605,36	R\$ 22.526.749,91	R\$ 30.443.086,22	R\$ 36.275.330,26	R\$ 39.894.079,18	
Golimumabe	R\$ 25.243.598,16	R\$ 53.642.131,96	R\$ 84.327.843,84	R\$ 118.138.858,65	R\$ 155.204.362,65	
Infliximabe	R\$ 16.011.603,59	R\$ 27.294.099,81	R\$ 37.830.616,04	R\$ 47.878.692,24	R\$ 57.407.594,98	
Total	R\$ 105.849.012,66	R\$ 210.846.930,47	R\$ 316.718.668,15	R\$ 426.010.300,28	R\$ 538.620.361,25	R\$ 1.598.045.272,81

Quadro 64. Resultado detalhado do impacto orçamentário na análise de sensibilidade utilizando o limite superior do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da população elegível, com citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante ativa, na perspectiva do SUS, em cinco anos.

Impacto orçamentário com Tofacitinibe	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
Tecnologia (utilizada em 1ª linha*)	2025	2026	2027	2028	2029	
Adalimumabe	R\$ 35.860.110,16	R\$ 73.361.424,48	R\$ 109.629.963,09	R\$ 145.399.177,28	R\$ 180.471.148,35	
Certolizumabe	R\$ 14.375.642,82	R\$ 28.011.825,57	R\$ 42.428.813,17	R\$ 58.028.292,01	R\$ 74.847.921,04	
Etanercepte	R\$ 11.749.350,00	R\$ 20.713.562,80	R\$ 26.770.521,83	R\$ 30.052.115,43	R\$ 30.422.091,29	
Golimumabe	R\$ 24.037.015,68	R\$ 49.903.116,15	R\$ 76.674.028,09	R\$ 105.095.542,85	R\$ 135.206.300,06	
Infliximabe	R\$ 15.206.111,88	R\$ 25.030.657,71	R\$ 33.447.190,41	R\$ 40.665.510,33	R\$ 46.626.488,57	
Citrato de tofacitinibe	R\$ 6.463.579,85	R\$ 10.721.245,91	R\$ 22.259.251,77	R\$ 38.374.251,59	R\$ 59.436.149,17	
Total	R\$ 107.691.810,39	R\$ 207.741.832,62	R\$ 311.209.768,35	R\$ 417.614.889,49	R\$ 527.010.098,49	R\$ 1.571.268.399,34

9.3 Discussão

A AIO apresentada avaliou a incorporação do citrato de tofacitinibe em pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato), conforme as evidências clínicas apresentadas na RS com NMA e discutidas no PTC. A partir dos dados disseminados pelo DATASUS, foi utilizada uma abordagem de dados aferidos para a estimativa da população-elegível adulta com EA ativa no SUS. A escolha pela abordagem do dado aferido tornou o modelo robusto e com poucas incertezas sobre o número de indivíduos que se beneficiarão da possível incorporação da tecnologia no SUS.

Considerando-se a população-elegível estimada pelo DATASUS, o impacto orçamentário estimado no caso base é de uma economia de R\$ 25,4 milhões em cinco anos, sendo que tal economia pode variar, mais ou menos, dependendo do número da população-elegível estimada. Ou seja, no limite inferior, a economia foi de R\$ 24,1 milhões e no limite superior da população foi de R\$ 26,8 milhões. Nestes cenários, empregou-se uma taxa de acesso à tecnologia baseada nas participações de mercado (*market share*) dos MMCDs biológicos da classe dos anti TNF-alfa reais extraídas dos dados disseminados pelo DATASUS no período de 2013 a 2023. Assim, tais resultados de economia de recursos foram estabelecidos em uma projeção de uso de 4% ao ano para o citrato de tofacitinibe, no cenário no qual a tecnologia é incorporada, ou seja, 4% no primeiro ano, chegando a 20% no quinto ano do modelo. Tais resultados de *cost-saving* na AIO estão em linha com os achados do PTC e da ACM, pois, em um cenário de equivalência de eficácia e segurança entre as tecnologias analisadas, os menores custos de aquisição tornam a incorporação do citrato de tofacitinibe economicamente atrativa para o SUS.

Isto é, além de manter o padrão de eficácia e segurança dos MMCDs biológicos anti TNF-alfa no tratamento da EA ativa no SUS, o citrato de tofacitinibe reduz o custo de tratamento por paciente em um cenário em que, do total de pacientes tratados com anti TNF-alfa (excluindo-se o secukinumabe que é indicado somente na falha aos anti-TNF-alfa), 55% deles são tratados com golimumabe (22%), etanercepte (14%), infliximabe (11%) e certolizumabe (9%). Ou seja, para mais da metade dos pacientes tratados com MMCDs biológicos anti-TNF-alfa, o citrato de tofacitinibe apresenta uma redução expressiva no custo direto de tratamento da doença. O adalimumabe mantém 45% do *market share* no SUS, mantendo-se estável ao longo da coorte de 11

anos, e possui, também, um maior custo anual direto de tratamento na comparação com o citrato de tofacitinibe (diferença de + R\$ -R\$ 418,19 por paciente). Vale salientar que os resultados do caso-base, conforme mencionado anteriormente, foram confirmados pelos cenários alternativos 1 e 2.

Como toda modelagem econômica, a presente AIO possui algumas limitações, sendo a principal delas a inexistência de dados sobre o uso do citrato de tofacitinibe no SUS para EA. Assim, foram utilizados os tempos até a falha da coorte retrospectiva do adalimumabe, bem como os custos da segunda linha de tratamento. Todavia, o uso de *market share* não foi empírico, pois foram usados os dados disseminados do DATASUS para as projeções. Nesse sentido, a presente AIO se destaca por utilizar um dado aferido, sendo diferente da maioria dos métodos usados em modelos de impacto orçamentário no Brasil. Além disso, os dados aferidos para estimar a população-elegível são robustos e possuem uma baixa imprecisão.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O citrato de tofacitinibe demonstrou ser um medicamento tão eficaz e seguro quanto os MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF alfa disponíveis atualmente no SUS para o tratamento de pacientes adultos com EA ativa que não responderam adequadamente à terapia com AINEs ou MMCD sintéticos convencionais (sulfassalazina e metotrexato). Do ponto de vista econômico, a ACM e a AIO demonstraram que o citrato de tofacitinibe é uma tecnologia que, se implementada, promove economia de recursos para o SUS. Nesse sentido, o citrato de tofacitinibe mostrou-se economicamente vantajoso para o sistema público de saúde, em um cenário em que os aspectos econômicos são umas das principais premissas do processo de incorporação de novas tecnologias adotadas pelo Comitê do Medicamento da Conitec. Por fim, como os atuais tratamentos com MMCDs biológicos inseridos no PCDT de EA são todos injetáveis, via subcutânea ou intravenosa, por ser um medicamento de administração via oral, a implementação e, possivelmente, a persistência terapêutica dos pacientes tratados no SUS seriam facilitados com a incorporação do citrato de tofacitinibe.

11 REFERÊNCIAS

1. Sepriano A, Ramiro S, Van Der Heijde D, Van Gaalen F, Hoonhout P, Molto A, et al. What is axial spondyloarthritis? A latent class and transition analysis in the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3).
2. Mauro D, Thomas R, Guggino G, Lories R, Brown MA, Ciccia F. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? Vol. 17, *Nature Reviews Rheumatology*. 2021.
3. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Espondiloartrites: Cartilha para pacientes. 2019.
4. BMJ Best Practice. Ankylosing spondylitis - Symptoms, diagnosis and treatment [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/366>
5. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): Validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6).
6. Marzo-Ortega H. Axial spondyloarthritis: Coming of age. Vol. 59, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020.
7. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. Vol. 369, *Lancet*. 2007.
8. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 1o de julho de 2017;390(10089):73–84.
9. Yang H, Chen Y, Xu W, Shao M, Deng J, Xu S, et al. Epigenetics of ankylosing spondylitis: Recent developments. *Int J Rheum Dis*. abril de 2021;24(4):487–93.
10. UpToDate. Pathogenesis of spondyloarthritis [Internet]. [citado 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spondyloarthritis>
11. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. *Adv Exp Med Biol*. 2009;649.
12. Jethwa H, Abraham S. The evidence for microbiome manipulation in inflammatory arthritis. Vol. 56, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2017.

13. Van Praet L, Van Den Bosch F, Mielants H, Elewaut D. Mucosal inflammation in spondylarthritides: Past, present, and future. Vol. 13, Current Rheumatology Reports. 2011.
14. Dean LE, Jones GT, Macdonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (United Kingdom). 2014;53(4).
15. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. Vol. 40, Clinical Rheumatology. 2021.
16. Sampaio-Barros PD. Epidemiology of spondyloarthritis in Brazil. Em: American Journal of the Medical Sciences. 2011.
17. Skare TL, Leite N, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JAB, Ximenes AC, et al. Effect of age at disease onset in the clinical profile of spondyloarthritis: A study of 1424 Brazilian patients. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3).
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Anquilosante [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: Banco de dados, D.D.I.D.S [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. Journal of Rheumatology. 1994;21(12).
21. Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. Campbell Systematic Reviews. 2020;16(1).
22. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. Journal of Rheumatology. 2008;35(10).
23. Smith JA. Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. Vol. 15, Current Allergy and Asthma Reports. 2015.

24. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34(10).
25. Linden S Van Der, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4).
26. Resende GG, Meirelles EDS, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al. The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Advances in Rheumatology.* 2020;60(1).
27. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis and Rheumatology.* 2019;71(10).
28. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* janeiro de 2023;82(1):19–34.
29. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1).
30. Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de avaliação em espondilite anquilosante. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46.
31. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(SUPPL. 2).
32. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia.* 1999.
33. Baraliakos X, Braun J. Biologic therapies for spondyloarthritis: What is new. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(5).

34. Noureldin B, Barkham N. The current standard of care and the unmet needs for axial spondyloarthritis. Vol. 57, Rheumatology (Oxford, England). 2018.
35. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. Vol. 9, Therapeutic Advances in Chronic Disease. 2018.
36. Tahir H. Therapies in ankylosing spondylitis-from clinical trials to clinical practice. Vol. 57, Rheumatology (Oxford, England). 2018.
37. Saúde M DA. Brasília-DF 2020 Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Meta-Análise de Ensaaios Clínicos Randomizados [Internet]. 2021 [citado 18 de novembro de 2023]. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistemática_2021.pdf
38. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, L T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.4 [Internet]. 2023 [citado 10 de abril de 2024]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
39. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. Medicina Clínica (English Edition). 2016;147(6).
40. Pfizer. XELJANZ ® citrato de tofacitinibe [Internet]. [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Xeljanz_Profissional_de_Saude_65.pdf
41. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease P, Landewé R, Kiltz U, et al. The ASAS-OMERACT core domain set for axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum. 2021;51(6).
42. Navarro-Compán V, Boel A, Boonen A, Mease PJ, Dougados M, Kiltz U, et al. Instrument selection for the ASAS core outcome set for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2023;82(6).
43. Boel A, Navarro-Compán V, Boonen A, Mease P, Kiltz U, Dougados M, et al. Domains to Be Considered for the Core Outcome Set of Axial Spondyloarthritis: Results from a 3-round Delphi Survey. Journal of Rheumatology. 2021;48(12).

44. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Gargon E. The COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials) Initiative. *Trials*. 2011;12(S1).
45. MacHado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): Defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1).
46. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: The bath ankylosing spondylitis disease activity index. *Journal of Rheumatology*. 1994;21(12).
47. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8).
48. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. Vol. 17, *Current Rheumatology Reports*. 2015.
49. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *Br Med J*. 1992;305(6846).
50. Rathbone J, Carter M, Hoffmann T, Glasziou P. Better duplicate detection for systematic reviewers: Evaluation of Systematic Review Assistant-Deduplication Module. *Syst Rev*. 2015;4(1).
51. Rethlefsen ML, Page MJ. PRISMA 2020 and PRISMA-S: common questions on tracking records and the flow diagram. Vol. 110, *Journal of the Medical Library Association*. 2022.
52. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1).
53. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366.
54. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane C Del, Egger M, et al. Cinema: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(4).

55. Kviatkovsky MJ, Ramiro S, Landewé R, Dougados M, Tubach F, Bellamy N, et al. The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol*. setembro de 2016;43(9):1680–6.
56. Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Review Upadacitinib (Rinvoq) [Internet]. [citado 22 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0759%20Rinvoq%20AS.pdf>
57. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: Evidence from randomized controlled trials. *American Journal of Managed Care*. 2007;13(SUPPL. 9).
58. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Vol. 10, *Statistical Methods in Medical Research*. 2001.
59. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemp Clin Trials*. 2015;45.
60. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4).
61. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004;23(20).
62. Cowles MK. *Applied Bayesian Statistics: With R and OpenBUGS Examples*. 2013th ed. Springer Texts in Statistics, organizador. 2023. 246.
63. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. Em: *Research Synthesis Methods*. 2012.
64. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 3: Heterogeneity - Subgroups, meta-regression, bias, and bias-adjustment. *Medical Decision Making*. 2013;33(5).
65. Corbett M, Chehadah F, Biswas M, Moe-Byrne T, Palmer S, Soares M, et al. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis following inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. outubro de 2017;21(56):1–326.

66. Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al. A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 27 de agosto de 2020;39(8):2307–15.
67. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313).
68. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(9).
69. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11).
70. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12).
71. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11).
72. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8).
73. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5).
74. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11).

75. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor α . *New England Journal of Medicine*. 2002;346(18).
76. Hu Z, Xu M, Liao Z, Lin Z, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation in active ankylosing spondylitis: An ultrasound study. *Arthritis Rheum*. 2013;65.
77. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3).
78. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, Diekman L, Sieper J, Kim S II, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. novembro de 2008;58(11):3402–12.
79. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*. 2005;52(2).
80. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7).
81. Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12).
82. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8).
83. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10163).
84. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing

- spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1).
85. Assessment of Spondyloarthritis International Society. Update of the ASAS-OMERACT core outcome set for axial spondyloarthritis - ASAS [Internet]. 2024 [citado 25 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.asas-group.org/update-of-the-asas-omeract-core-outcome-set-for-axial-spondyloarthritis/>
 86. Pfizer. XILFYA® infliximabe [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Xilfya_Paciente_15.pdf
 87. Goswami RP, Sinha D, Chatterjee M, Bhadu D, Das S. Comparative Effectiveness of Tofacitinib and Adalimumab in Axial Spondyloarthritis: A Real-World Clinical Context Multicenter Study. *J Clin Rheumatol*. 21 de março de 2024;
 88. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versão 6.4. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 89. National Institute for Health and Care Excellence. Health Technology Appraisal: Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis: Final scope (Appendix B). 2021.
 90. National Institute for Health and Care Excellence. Tofacitinib for treating active ankylosing spondylitis [Internet]. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ta920
 91. Xeljanz® PAPL. 6.04 TOFACITINIB, Tablet 5 mg [Internet]. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/files/tofacitinib-as-psd-03-2023.pdf>
 92. Scottish Medicines Consortium. tofacitinib 5mg film-coated tablets (Xeljanz®). 2022 [citado 19 de novembro de 2023];1–14. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7092/tofacitinib-xeljanz-final-aug-2022-amended-070922-for-website.pdf>
 93. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014 [citado 23 de

- fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf
94. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346.
 95. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Golimumabe para o tratamento da espondilite anquilosante [Internet]. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
 96. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Certolizumabe Pegol para o tratamento de Espondiloartrite Axial [Internet]. 2017. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
 97. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Secuquinumabe para o tratamento da Espondilite Anquilosante [Internet]. 2018. Disponível em: <http://conitec.gov.br>
 98. Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Secuquinumabe como primeira etapa de terapia biológica para o tratamento da espondilite anquilosante ativa em pacientes adultos [Internet]. 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
 99. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria n. - 8, DE 1o de fevereiro de 2017 - incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2017 [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2017/portariasctie_08_2017.pdf
 100. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE-MS No 28, de 19 de agosto de 2020 - incorporar o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa moderada a grave intolerantes ou com falha terapêutica aos medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos ou biológicos, conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. 2020 [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2020/prt0028_20_08_2020.html
 101. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE/MS No 31, de 28 de junho de 2021 - incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o citrato de tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou

- intolerância aos medicamentos sintéticos convencionais, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. 2021 [Internet]. [citado 2 de abril de 2024]; Disponível em: file:///C:/Users/Fernanda/Downloads/20210629_Portaria_31.pdf
102. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. BVS. 2012. p. 1–74 Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário.
103. Brasil. Ministério da Saúde. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica [Internet]. [citado 3 de abril de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/ceaf>

Anexo 1. Método para a estimativa do padrão de utilização dos medicamentos biológicos incorporados no SUS para tratamento da espondilite anquilosante

Obtenção e limpeza dos dados

O estudo foi realizado utilizando-se a base de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais – Medicamentos (SIA-AM) (1), que contém arquivos de dados de janeiro de 2012 a novembro de 2023. O período de estudo considerado foi de janeiro de 2013 a dezembro de 2023, sendo os dados de 2012 utilizados apenas para estimar a entrada de novos pacientes por ano. Os códigos do CID-10 utilizados foram M45 (Espondilite anquilosante) e M468 (outras espondilopatias inflamatórias especificadas). A identificação do paciente foi realizada através do número do Cartão Nacional de Saúde (CNS). Para a obtenção e limpeza dos dados, foram utilizados os pacotes Pandas (versão 1.1.5) (2) e Numpy (versão 1.17.2) do Python (versão 3.6.10) (3). Assim, a Figura 26 mostra o fluxo contendo os filtros para a definição dos pacientes únicos na base de dados.

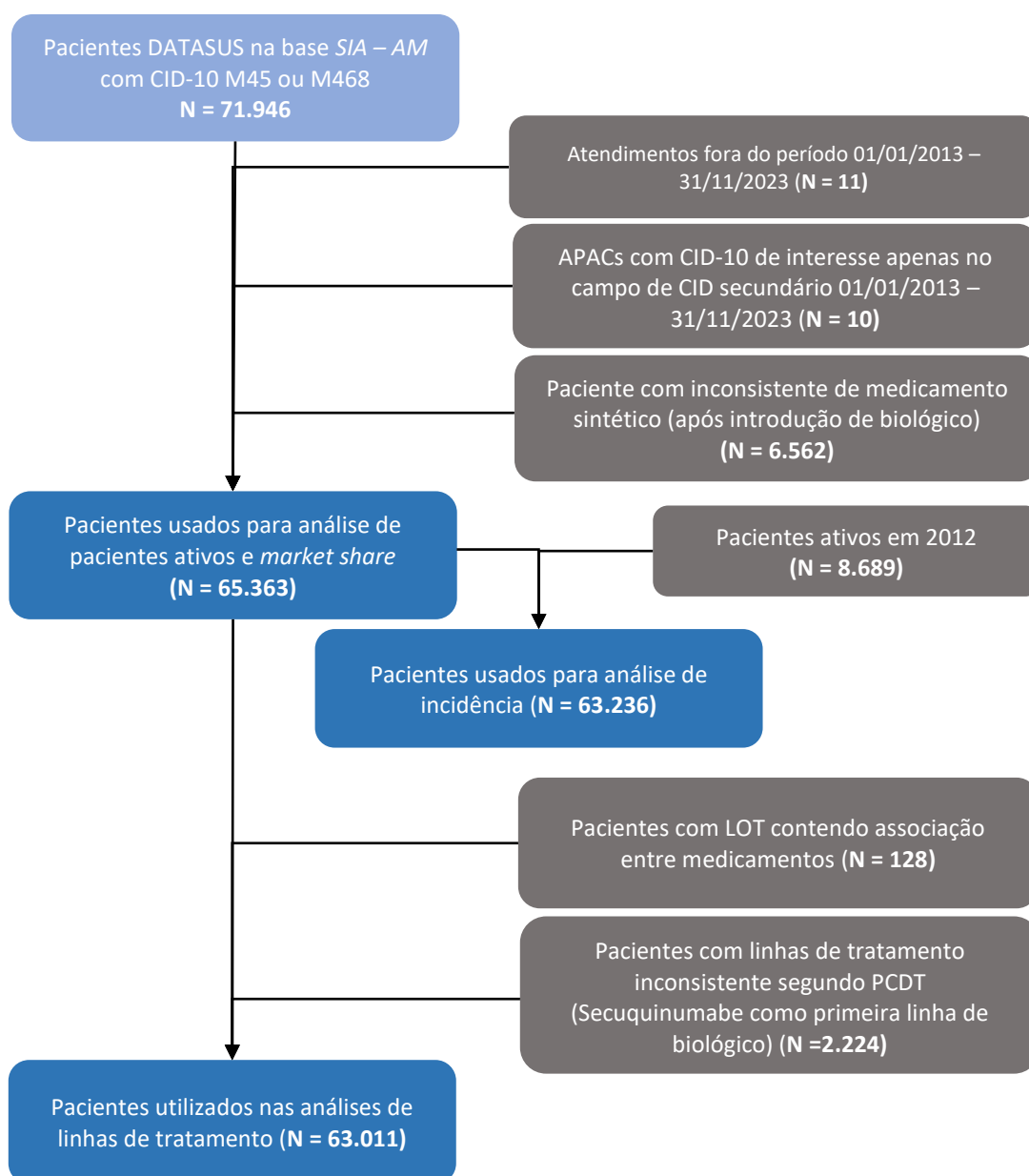


Figura 26. Fluxo de pacientes, contendo critérios de inclusão (azul claro), critérios de exclusão (cinza) e tamanho final da população de análise (azul escuro).

Análise da prevalência, *market share* e pacientes ativos

Para a análise de prevalência, *market share* e pacientes ativos, foram incluídos os dados de Autorizações de Procedimentos Ambulatoriais (APAC) de 2013 a 2023 com os CIDs primários M45 (Espondilite Ancilosante) e M468 (Outras espondilopatias inflamatórias especificadas). A fim de atribuir apenas um medicamento por ano para cada paciente para o cálculo do percentual representativo de cada medicamento, foi atribuído o medicamento com maior número de APAC

para cada paciente, em cada ano. Foram apresentados os números absolutos e percentuais de pacientes, categorizados por ano e medicamento utilizado na análise. Para a estimativa de casos incidentes em 2013, foram excluídos os casos presentes na base em 2012. Para projeção populacional, necessária para o cálculo da incidência da EA, foram utilizados os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (4).

Algoritmo de formação e análise descritiva das linhas de tratamento

A determinação da linha de tratamento (*Line of Therapy* ou LOT) foi realizada agrupando-se os dados por paciente e por mês, considerando um conjunto único de medicamentos por mês para evitar superestimacões de LOT. Foram consideradas falhas terapêuticas, aqueles casos com um intervalo de tempo igual ou superior a 90 dias entre as dispensações do medicamento. A LOT subsequente foi definida como três dispensações consecutivas de um novo medicamento ou associação de medicamentos. A duração do tratamento foi determinada pelo tempo entre a primeira e a última dispensação em cada LOT. Em caso de múltiplas falhas terapêuticas na mesma linha de tratamento (múltiplos intervalos com mais 90 dias, porém sem troca de medicamento), os dados da primeira falha foram utilizados para calcular o tempo até a falha. O medicamento sintético foi considerado como a LOT 0. Estas definições encontram-se apresentadas no Quadro 65.

Quadro 65. Definições utilizadas nas análises.

Termo	Definição
Linha de tratamento	<i>Line of Therapy</i> (LOT). Sequência de utilização de um medicamento ou associação de medicamentos
LOT 0	Linha de tratamento constituída por medicamento sintético
Falha terapêutica	Intervalo igual ou superior a 90 dias entre as dispensações do medicamento ou das associações de medicamentos. Em caso de associações, a primeira falha foi utilizada para definir a falha da associação
Duração do tratamento	Tempo decorrido entre a primeira e última dispensação em cada LOT.
Inconsistência em LOT associada medicamento sintético	Paciente que possui três ou mais dispensações em sequência, de medicamento sintético após já ter apresentado linha de tratamento de medicamento biológico
Inconsistência em LOT associada a secuquimumabe	Paciente com uso de secuquimumabe como primeira linha de tratamento entre medicamentos biológicos
Associação entre medicamentos	Três ou mais dispensações conjuntas em um mesmo mês de um conjunto medicamentos

LOT: Linha de tratamento (*Line of Therapy* – LOT)

Foram removidos os casos com uma LOT inconsistente com as recomendações do PCDT da EA publicado pelo Ministério da Saúde em 2018, como, por exemplo, casos de uso de um medicamento sintético após a utilização de medicamentos biológicos ou ainda utilização de secuquinumabe como primeira alternativa de tratamento com MMCDs biológicos. Casos de associações entre medicamentos foram removidos das análises posteriores.

A média e o desvio padrão (DP) do tempo em meses até falha terapêutica foram avaliados, segmentados por medicamento e LOT. Diagramas de Sankey para descrição das LOT foram criados usando a ferramenta SankeyMATIC (<https://sankeymatic.com/>) após exportação dos dados via o pacote Pandas (versão 1.1.5).

Análise de sobrevida

As análises de sobrevivência foram realizadas para a avaliação do tempo até a falha terapêutica da primeira LOT, com o ajuste do modelo de Kaplan-Meier. Foram considerados dois subgrupos: pacientes com LOT1 entre 2013 e 2023 e pacientes em LOT1 com início de tratamento após 2019, quando todas os medicamentos já estavam sendo ofertados pelo SUS. As análises de sobrevida foram realizadas utilizando-se a biblioteca *lifelines* (versão 0.26.4) (5), com ajustes de modelos de sobrevida para cada um dos medicamentos. Para isso, considerou-se censura à direita para casos que tiveram a última dispensação nos últimos três meses do período analítico (1 de setembro a 31 de novembro de 2023), uma vez que não é possível assumir descontinuação ou troca para esses casos.

Na análise de sobrevida (tempo até a falha terapêutica) dos medicamentos empregando os dois períodos distintos (2013-2023 e 2019-2023), o golimumabe não atingiu uma taxa de sobrevida de 50%. Como resultado, escolheu-se o sexagésimo percentil como um estimador comparável para todos os medicamentos avaliados. Esse percentil oferece uma base sólida para comparação, permitindo avaliar o desempenho relativo de forma consistente. O septuagésimo quinto percentil também foi adotado como base de comparação.

A significância da diferença entre as curvas de sobrevida dos medicamentos para ambos os períodos, foi testada utilizando um teste multivariado log-rank seguido de um teste *pairwise* log-rank. Neste caso considerando $\alpha = 0,05$, valendo-se do ajuste de Bonferroni para o pareamento dos cinco medicamentos, tem-se uma significância ajustada pela equação abaixo.

$$\alpha_{Ajustado} = \frac{0.05}{c(5,2)} = 0.005 \quad (1)$$

Equação 2. Ajuste de Bonferroni para o pareamento dos cinco medicamentos considerando um $\alpha = 0,05$.

Foi realizada, também, uma análise de sobrevivência ajustando um modelo de proporcionalidade de risco de Cox, considerando o adalimumabe como comparador em relação aos demais MMCDs biológicos da classe dos anti-TNF-alfa. Este modelo teve a sua violação de premissas pela avaliação dos resíduos Schoenfeld. Ao fim foi notada uma violação da proporcionalidade, para uma significância de 0,01 para 3 dos medicamentos (isto é, certolizumabe pegol, golimumabe e infliximabe) ocorreu no período total análise e houve violação de 1 medicamento (etanercepte) no período de 2019-2023, sendo notável pelo cruzamento de suas curvas em ambas as regressões de Kaplan-Meier, desta forma este resultado deve ser interpretado com cautela a respeito, considerando-o descritivo, e com sua inferência limitada pela violação de premissa do modelo de Cox.

Referências do Anexo 1

1. Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados, D.D.I.D.S.-. DATASUS, Editor.
2. McKinney, W. and others, pandas: a foundational Python library for data analysis and statistics. Python for high performance and scientific computing, 2011. 14(9): p. 1-9.
3. Harris, C.R., et al., Array programming with NumPy. Nature, 2020. 585(7825): p. 357-362.
4. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, I., Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período 2000-2060, in Brasil. 2022.
5. Davidson-Pilon, C., lifelines: survival analysis in Python. Journal of Open Source Software, 2019/08/04. 4(40).
6. Klein, J.P., et al., Analyzing survival curves at a fixed point in time. Stat Med, 2007. 26(24): p. 4505-19.

Anexo 2. Estratégias de busca realizada nas bases de dados

Quadro 66. Estratégias de busca realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura.

Bases de dados (data da busca)	Estratégia de busca realizada em 16 julho de 2023	Número de referências
MEDLINE (via Pubmed)	(((((("Spondylitis, Ankylosing"[Mesh]) OR (Spondyl* Ankylo*[Title/Abstract])) OR (Rheumatoid Spondylitis[Title/Abstract])) OR (Bechterew* Disease[Title/Abstract])) OR (Marie Struempell Disease[Title/Abstract])) AND (((((((("tofacitinib" [Supplementary Concept]) OR (tofacitinib citrate[Title/Abstract])) OR (tasocitinib[Title/Abstract])) OR (Xeljanz[Title/Abstract])) OR (Tofacitinib[Title/Abstract])) OR (((("Adalimumab"[Mesh]) OR (Humira[Title/Abstract])) OR (Amjevita[Title/Abstract])) OR (Cyltezo[Title/Abstract])) OR (Adalimumab[Title/Abstract])) OR (((("Etanercept"[Mesh]) OR (Enbrel[Title/Abstract])) OR (Erelzi[Title/Abstract])) OR (Etanercept[Title/Abstract])) OR (((("Infliximab"[Mesh]) OR (Remicade[Title/Abstract])) OR (Renflexis[Title/Abstract])) OR (Infliximab[Title/Abstract])) OR (((("golimumab" [Supplementary Concept]) OR (Simponi[Title/Abstract])) OR (Golimumab[Title/Abstract])) OR (((("Certolizumab Pegol"[Mesh]) OR (Cimzia[Title/Abstract])) OR (Certolizumab pegol[Title/Abstract])) AND (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]))	1.820
EMBASE (via Elsevier)	('ankylosing spondylitis'/exp OR 'ankylosing spondylitis':ti,ab OR 'spondyl* ankylo*':ti,ab OR 'rheumatoid spondylitis':ti,ab OR 'bechterew* disease':ti,ab OR 'vertebral ankylosis':ti,ab OR 'spin* ankylo*':ti,ab) AND ('tofacitinib'/exp OR 'tofacitinib citrate':ti,ab OR 'tasocitinib':ti,ab OR 'xeljanz':ti,ab OR 'tofacitinib':ti,ab OR 'adalimumab'/exp OR 'humira':ti,ab OR 'amjevita':ti,ab OR 'cyltezo':ti,ab OR 'adalimumab':ti,ab OR 'etanercept'/exp OR 'enbrel':ti,ab OR 'erelzi':ti,ab OR 'etanercept':ti,ab OR 'infliximab'/exp OR 'remicade':ti,ab OR 'renflexis':ti,ab OR 'infliximab':ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'simponi':ti,ab OR 'golimumab':ti,ab OR 'certolizumab pegol'/exp OR 'cimzia':ti,ab OR 'certolizumab':ti,ab) AND ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*':ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR assessing:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*'):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))	2.161
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Spondylitis, Ankylosing] explode all trees #2 (Spondyl* Ankylo*):ti,ab,kw OR ("rheumatoid spondylitis"):ti,ab,kw OR (Bechterew* Disease):ti,ab,kw OR (Marie Struempell Disease):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #3 (Ankylosing Spondylitis):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 OR #3 #5 (Tofacitinib):ti,ab,kw OR (tofacitinib citrate):ti,ab,kw OR (tasocitinib):ti,ab,kw OR (Xeljanz):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #6 MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees #7 (Adalimumab):ti,ab,kw #8 (Humira):ti,ab,kw OR (Amjevita):ti,ab,kw OR (Cyltezo):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #9 #6 OR #7 OR #8 #10 MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees #11 (Etanercept):ti,ab,kw #12 (Enbrel):ti,ab,kw OR (Erelzi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #13 #10 OR #11 OR #12 #14 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees #15 (Infliximab):ti,ab,kw #16 (Remicade):ti,ab,kw OR (Renflexis):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #17 #14 OR #15 OR #16 #18 (Golimumab):ti,ab,kw OR (Simponi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #19 MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees #20 (Certolizumab):ti,ab,kw #21 (Cimzia):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #22 #19 OR #20 OR #21 #23 #5 OR #9 OR #13 OR #17 OR #18 OR #22 #24 #4 AND #23	957
Clinicaltrials.gov	Ankylosing Spondylitis AND (Tofacitinib OR Adalimumab OR Etanercept OR Infliximab OR Golimumab OR Certolizumab pegol)	166
Total		5.104

Anexo 3. Informações adicionais sobre a NMA para modelos não ajustados e ajustados por placebo

Quadro 67. Informações adicionais sobre a NMA para modelos não ajustados e ajustados por placebo.

	Não ajustada					Ajustada pela taxa de resposta ao placebo				
	<i>burn-in</i>	simulações	<i>thin</i>	DIC		<i>burn-in</i>	simulações	<i>thin</i>	DIC	
				fixo	aleatório				fixo	aleatório
ASDAS	5.000	60.000	20	38,07	29,49	5.000	100.000	80	39,11	29,75
BASDAI50	5.000	60.000	50	35,7	37,35	5.000	100.000	80	35,83	37,19
BASDAI50 com Braun <i>et al.</i> , (2002)	5.000	60.000	50	39,23	41,39	5.000	100.000	80	39,73	41,71
ASA20	5.000	60000	50	56,16	57,11	5.000	100.000	80	49,47	51,07
ASA40	5.000	60.000	50	53,93	51,96	5.000	100.000	80	43,3	45,24
BASFI	5.000	80.000	50	58,32	59,02	5.000	100.000	80	55,76	56,26
SF-36	5.000	80.000	30	25,11	27,74	5.000	100.000	80	23,65	25,41
EAT	5.000	100.000	80	23,38	24,47	5.000	100.000	80	24,88	25,66
EAS	5.000	60.000	50	27,68	28,18	5.000	100.000	80	27,91	28,51
EAD	5.000	60.000	50	18,78	18,44	5.000	100.000	80	18,16	18,34

Anexo 4. Fluxograma de seleção dos estudos

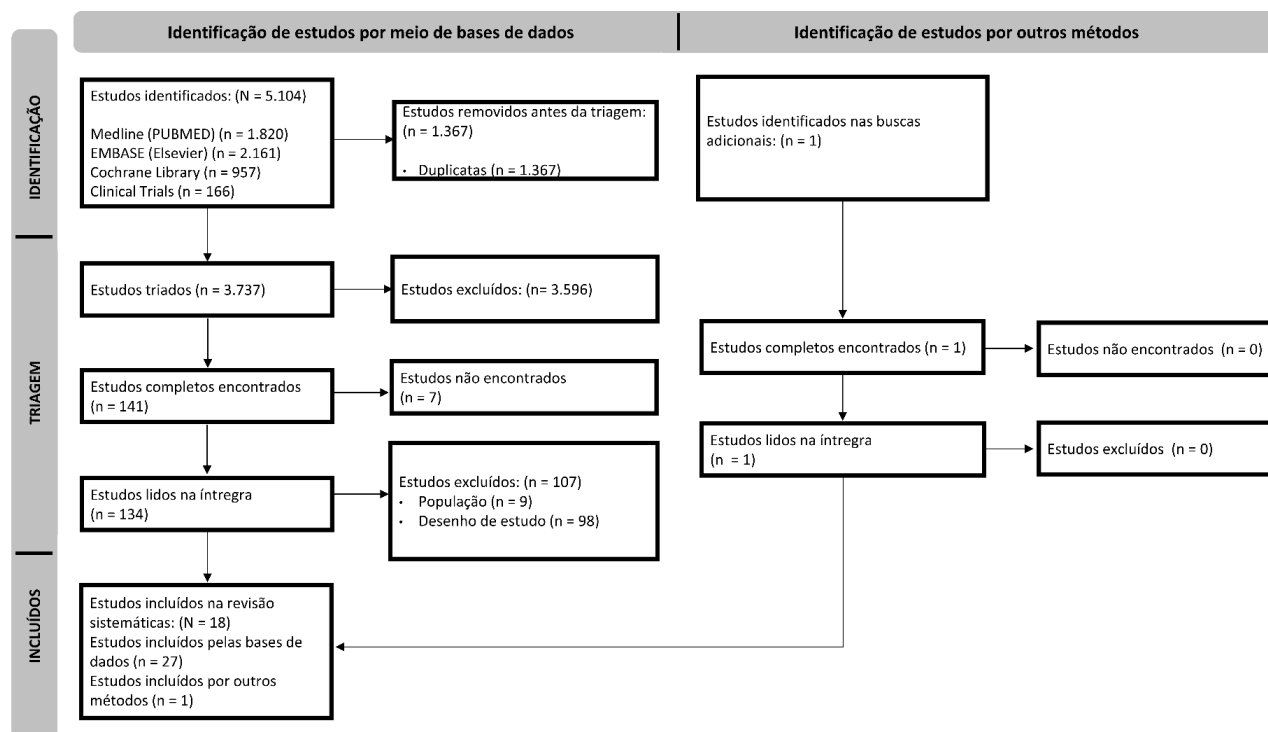


Figura 27. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do citrato de tofacitinibe no tratamento da espondilite anquilosante

Anexo 5. Estudos incluídos na revisão sistemática

Quadro 68. Lista dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática da literatura

NCT - nome do estudo	Autor (ano)	Título
NCT01248793	Bao <i>et al.</i> , (2014) (1)	Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.
-	Barkham <i>et al.</i> , (2010) (2)	Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis
-	Calin <i>et al.</i> , (2004) (3)	Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis
-	Davis <i>et al.</i> , (2003) (4)	Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial.
NCT03502616	Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (5)	Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study.
	Navarro-Compan <i>et al.</i> , (2022) (6)	Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
	Deodhar <i>et al.</i> , (2023) (7)	Tofacitinib Efficacy and Safety in Patients With Ankylosing Spondylitis by Prior Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use: A Post Hoc Analysis
NCT00420238 - SPINE	Dougados <i>et al.</i> , (2011) (8)	Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis. Results of a randomized double blind placebo-controlled study (SPINE)
-	Giardina <i>et al.</i> , (2010) (9)	A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis
-	Gorman <i>et al.</i> , (2002)(10)	Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha.
NCT00809159	Hu <i>et al.</i> , (2012) (11)	Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis.
NCT01114880	Huang <i>et al.</i> , (2014)(12)	Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial
NCT00265083 - GO-RAISE	Inman <i>et al.</i> , (2008)(13)	Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.
NCT00195819	Maksymowych <i>et al.</i> , (2008) (14)	Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis.
NCT00207701 - ASSERT	van der Heijde <i>et al.</i> , (2005) (15)	Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT)
	Braun <i>et al.</i> , (2008) (16)	Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period
	Webers <i>et al.</i> , (2020) (17)	Infliximab treatment reduces depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis: An ancillary study to a randomized controlled trial (ASSERT)
NCT00085644 - ATLAS	van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (18)	Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial
	Revicki <i>et al.</i> , (2008) (19)	Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: Results from the adalimumab trial

		evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS)
	Davis <i>et al.</i> , (2007) (20)	Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: Results from a randomized controlled study
	Kimel <i>et al.</i> , (2011) (21)	Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis
Van der Heijde, 2006	van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (22)	Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis.
	Braun <i>et al.</i> , (2007) (23)	Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly.
NCT01786668	van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (24)	Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase 2, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study
NCT02696785 - COAST-V	van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) (25)	Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial
	Mease <i>et al.</i> (2019)(26)	Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis
RAPID-axSpA	Landewé <i>et al.</i> , (2014) (27)	Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study.
	Landewé <i>et al.</i> , (2012)(28)	Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: 24 week results of a double blind randomized placebo-controlled phase 3 axial spondyloarthritis study

Referências dos estudos incluídos

1. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology* [Internet]. 1o de setembro de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];53(9):1654–63. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu132>
2. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. novembro de 2010 [citado 19 de novembro de 2023];69(11):1926–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20511615/>
3. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. dezembro de 2004 [citado 19 de novembro de 2023];63(12):1594–600. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15345498/>
4. Davis Jr. JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. novembro de 2003 [citado 19 de novembro de 2023];48(11):3230–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613288/>

5. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2021 [citado 19 de novembro de 2023];80(8):1004–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906853/>
6. Navarro-Compán V, Wei JCC, Van Den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D, et al. Effect of tofacitinib on pain, fatigue, health-related quality of life and work productivity in patients with active ankylosing spondylitis: results from a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *RMD Open* [Internet]. 2 de junho de 2022 [citado 19 de novembro de 2023];8(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35654457/>
7. Deodhar A, Marzo-Ortega H, Wu J, Wang C, Dina O, Kanik KS, et al. Tofacitinib Efficacy and Safety in Patients With Ankylosing Spondylitis by Prior Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug Use: A Post Hoc Analysis. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 2023 [citado 19 de novembro de 2023]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37775977/>
8. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Extended report: Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 5 de maio de 2011 [citado 19 de novembro de 2023];70(5):799. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070274/>
9. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* [Internet]. setembro de 2010 [citado 19 de novembro de 2023];30(11):1437–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851772/>
10. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr. JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de maio de 2002 [citado 19 de novembro de 2023];346(18):1349–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986408/>
11. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. agosto de 2012 [citado 19 de novembro de 2023];15(4):358–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898215/>
12. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de março de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];73(3):587–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475983/>
13. Inman RD, Davis JC, Van Der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. novembro de 2008 [citado 19 de novembro de 2023];58(11):3402–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18975305/>
14. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 [citado 19 de novembro de 2023];35(10):2030–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785308/>
15. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* [Internet]. fevereiro de 2005 [citado 19 de novembro de 2023];52(2):582–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692973/>

16. Braun J, Deodhar A, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis over a two-year period. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 15 de setembro de 2008 [citado 19 de novembro de 2023];59(9):1270–8. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24001>
17. Webers C, Stolwijk C, Schiepers O, Schoonbrood T, Van Tubergen A, Landewé R, et al. Infliximab treatment reduces depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis: an ancillary study to a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Res Ther* [Internet]. 29 de setembro de 2020 [citado 19 de novembro de 2023];22(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32993799/>
18. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. julho de 2006 [citado 19 de novembro de 2023];54(7):2136–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16802350/>
19. Revicki DA, Luo MP, Wordsworth P, Wong RL, Chen N, Davis Jr JC. Adalimumab reduces pain, fatigue, and stiffness in patients with ankylosing spondylitis: results from the adalimumab trial evaluating long-term safety and efficacy for ankylosing spondylitis (ATLAS). *J Rheumatol* [Internet]. 2008 [citado 19 de novembro de 2023];35(7):1346–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484692/>
20. Davis Jr. JC, Revicki D, van der Heijde DMF, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 15 de agosto de 2007 [citado 19 de novembro de 2023];57(6):1050–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17665483/>
21. Kimel M, Revicki D, Rao S, Fryback D, Feeny D, Harnam N, et al. Norms-based assessment of patient-reported outcomes associated with adalimumab monotherapy in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2011 [citado 19 de novembro de 2023];29(4):624–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21813060/>
22. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 19 de novembro de 2023];65(12):1572–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968715/>
23. Braun J, McHugh N, Singh A, Wajdula JS, Sato R. Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly. *Rheumatology* [Internet]. 1o de junho de 2007 [citado 19 de novembro de 2023];46(6):999–1004. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem069>
24. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2017 [citado 19 de novembro de 2023];76(8):1340–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130206/>
25. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 8 de dezembro de 2018 [citado 19 de novembro de 2023];392(10163):2441–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360964/>

26. Mease P, Walsh JA, Baraliakos X, Inman R, de Vlam K, Wei JCC, et al. Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther* [Internet]. 1o de setembro de 2019 [citado 19 de novembro de 2023];6(3):435–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254223/>
27. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. janeiro de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];73(1):39–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013647/>
28. Landewé RBM, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Braun J, et al. Effect of Certolizumab Pegol On Signs and Symptoms of Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24 Week Results of a Double Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Axial Spondyloarthritis Study. *American College of Rheumatology Annual Meeting* [Internet]. 2012 [citado 19 de novembro de 2023];(777). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-certolizumab-pegol-on-signs-and-symptoms-of-ankylosing-spondylitis-and-non-radiographic-axial-spondyloarthritis-24-week-results-of-a-double-blind-randomized-placebo-controlled-phase-3/>

Anexo 6. Estudos excluídos

Quadro 69. Lista dos estudos excluídos da revisão sistemática da literatura após análise do texto completo e motivos de exclusão.

Autor (ano)	Título	Razão de exclusão
Pedersen et al., (2016) (1)	Course of Magnetic Resonance Imaging-Detected Inflammation and Structural Lesions in the Sacroiliac Joints of Patients in the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Danish Multicenter Study of Adalimumab in Spondyloarthritis, as Assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods	Outra população
Dougados et al., (2010) (2)	A randomised, multicentre, double-blind, placebocontrolled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: The HEEL trial	Outra população
van der Heijde et al., (2008) (3)	Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis.	Outra população
Wei et al., (2019) (4)	Ixekizumab improves signs and symptoms and spinal inflammation of ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis through one year of treatment in biologic disease modifying antirheumatic drug-naïve patients	Outra população
Gonzalez et al., (2019) (5)	Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response or intolerance to 1 or 2 tumour necrosis factor inhibitors	Outra população
Behrens et al., (2020) (6)	Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Spondyloarthritis and Enthesitis at the Achilles Tendon: 52-weeks Results from a Randomized, Placebo-controlled Phase 3b Trial	Outra população
van der Heijde et al., (2022) (7)	Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.	Outra população
Haibel et al., (2008) (8)	Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two	Outra população
Pavelka et al., (2017) (9)	Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3.	Outra população
NCT02008916 (10)	16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients	Outra intervenção / comparador
Huang et al., (2020) (11)	Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, MEASURE 5.	Outra intervenção / comparador

Kivitz et al., (2018) (12)	Efficacy and Safety of Secukinumab 150-+mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study.	Outra intervenção / comparador
Krzysiek et al., (2009) (13)	Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study.	Outra intervenção / comparador
Sieper et al., (2017) (14)	Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study.	Outra intervenção / comparador
Marzo-Ortega et al., (2017) (15)	Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study.	Outra intervenção / comparador
van der Heijde et al., (2019) (16)	Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial.	Outra intervenção / comparador
Braun et al., (2011) (17)	Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial.	Outra intervenção / comparador
Landewé et al., (2020) (18)	Does gender, age or subpopulation influence the maintenance of clinical remission in axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction?	Outra intervenção / comparador
Deodhar et al., (2016) (19)	Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1).	Outra intervenção / comparador
Landewé et al., (2019) (20)	Efficacy and safety outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol: Results from the 48-week run-in part of C-OPTIMISE	Outra intervenção / comparador
Landewé et al., (2020) (21)	Induction of Sustained Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following Certolizumab Pegol Treatment: 48-Week Outcomes from C-OPTIMISE.	Outra intervenção / comparador
Wei et al., (2015) (22)	Intravenous loading and subcutaneous maintenance with secukinumab provides sustained improvement in multiple measures of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis: 52-week data from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 measure 1 study	Outra intervenção / comparador
Landewé et al., (2020) (23)	Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction.	Outra intervenção / comparador
Poddubnyy et al., (2021) (24)	Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-IIIb trial.	Outra intervenção / comparador
Baraliakos et al., (2015) (25)	Secukinumab reduces sacroiliac joint and spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: MRI data from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (MEASURE 1)	Outra intervenção / comparador
Deodhar et al., (2014) (26)	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves physical function and quality of life in subjects with active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing	Outra intervenção / comparador

Wylie et al., (2015) (27)	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves physical function and quality of life in subjects with active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing	Outra intervenção / comparador
Baeten et al., (2014) (28)	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a 52-week phase 3 randomized placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing	Outra intervenção / comparador
Chadha et al., (2015) (29)	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing	Outra intervenção / comparador
Sieper et al., (2014) (30)	Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing	Outra intervenção / comparador
NCT03215277 (31)	Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis	Outra intervenção / comparador
Braun et al., (2002) (32) *	Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial	Outra intervenção / comparador
Lambert et al., (2007) (33)	Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study	Outro desfecho
Hu et al., (2013) (34)	Adalimumab significantly reduces inflammation in active ankylosing spondylitis: An ultrasound study	Outro desfecho
van der Heijde et al., (2013) (35)	Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE).	Outro desfecho
Maksymowych et al., (2011) (36)	Defining the smallest detectable change for the SPARCC spine and sacroiliac joint MRI index for ankylosing spondylitis	Outro desfecho
Morency et al., (2011) (37)	Direct imaging evidences that adalimumab induces resolution of inflammatory lesions in as patients at sites of complete spinal ankylosis	Outro desfecho
van der Heijde et al., (2012) (38)	Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12 week magnetic resonance imaging results of a phase 3 double blind randomized placebo-controlled study	Outro desfecho
Visvanathan et al., (2009) (39)	Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis.	Outro desfecho
Deodhar et al., (2010) (40)	Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial.	Outro desfecho

Braun et al., (2012) (41)	Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GO-RAISE study.	Outro desfecho
van der Heijde et al., (2013) (42)	Improvements in productivity at paid work and within household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of axial spondyloarthritis patients, including patients with ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study	Outro desfecho
Pedersen et al., (2013) (43) (2013)	Inflammation and structural progression in the sacroiliac joints of patients with axial spa treated with adalimumab or placebo as assessed by the berlin and the spondyloarthritis research consortium of canada MRI methods	Outro desfecho
van der Heijde et al., (2006) (44)	Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: Results from a randomized, placebo-controlled trial	Outro desfecho
Baraliakos et al., (2005) (45)	Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept.	Outro desfecho
Braun et al., (2006) (46)	Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study	Outro desfecho
Maksymowych et al., (2015) (47)	Modification of structural lesions on magnetic resonance imaging by etanercept: a 12-week randomized placebo-controlled trial	Outro desfecho
Inman et al., (2016) (48)	Serum biomarkers and changes in clinical/MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study.	Outro desfecho
Wagner et al., (2012) (49)	Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab.	Outro desfecho
Huang et al., (2010) (50)	[A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept in treatment of ankylosing spondylitis].	Outro tempo de seguimento
Huang et al., (2011) (51)	[A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis].	Outro tempo de seguimento
Zhang et al., (2012) (52)	[The efficacy of etanercept in enthesitis in ankylosing spondylitis and an evaluation method for enthesitis].	Outro tempo de seguimento
Zhang et al., (2010) (53)	A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized III clinical study of etanercept in the treatment of Chinese subjects with active ankylosing spondylitis	Outro tempo de seguimento
van der Heijde et al., (2009) (54)	Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: Long-term results from the ATLAS trial	Outro tempo de seguimento

Mease et al., (2014) (55)	Certolizumab pegol rapidly reduces peripheral enthesitis and the incidence of tender and swollen joints in patients with active axial spondyloarthritis, including both ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis	Outro tempo de seguimento
van der Heijde et al., (2015) (56)	Clinical responses and improvements in patient-reported outcomes are associated with increased productivity in the workplace and at home in axial spondyloarthritis patients treated with certolizumab pegol	Outro tempo de seguimento
Krabbe et al., (2016) (57)	Efficacy and safety of adalimumab in patients with axial spondyloarthritis-an investigator-initiated randomized placebo-controlled trial	Outro tempo de seguimento
Dougados et al., (2014) (58)	Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study	Outro tempo de seguimento
Sieper et al., (2015) (59)	Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis.	Outro tempo de seguimento
Wei et al., (2020) (60)	Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial.	Outro tempo de seguimento
Visvanathan et al., (2008) (61)	Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab.	Outro tempo de seguimento
van der Heijde et al., (2009) (62)	Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis	Outro tempo de seguimento
Sieper et al., (2013) (63)	Rapid improvements in patient-reported outcomes with certolizumab pegol in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis: 24-week results of rapid-axSpA study	Outro tempo de seguimento
Pavelka et al., (2020) (64)	Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study.	Outro tempo de seguimento
Baraliakos et al., (2020) (65)	Secukinumab improves clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations with inadequate response to NSAIDs: week 52 results from the maximise trial	Outro tempo de seguimento
Poddubnyy et al., (2020) (66)	Secukinumab Provides Significant Improvement of Spinal Pain and Lowers Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: 24-week Results from a Randomized Controlled Phase 3b Trial	Outro tempo de seguimento
Marzo-Ortega et al., (2021) (67)	Secukinumab provides significant improvement of spinal pain and lowers disease activity in patients with axial spondyloarthritis: 24-week results from a randomised controlled Phase 3b trial	Outro tempo de seguimento
Brandt et al., (2003) (68)	Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis.	Outro tempo de seguimento

Martín-Mola et al., (2010) (69)	Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis.	Outro tempo de seguimento
Cantini et al., (2006) (70)	Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: Results of a fifty-four-week study	Outro tempo de seguimento
Tam et al., (2014) (71)	The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis, A randomized, placebo-controlled pilot trial.	Outro tempo de seguimento
Tam et al., (2013) (72)	The effects of golimumab on the progression of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis-a randomized, placebo-controlled trial	Outro tempo de seguimento
Wang et al., (2022) (73)	To Compare the Early Efficacy of Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and their Impacts on Inflammatory Markers	Outro tempo de seguimento
Pang et al., (2008) (74)	Tumor necrosis factor-alpha blockade leads to decreased peripheral T cell reactivity and increased dendritic cell number in peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis.	Outro tempo de seguimento
Krabbe et al., (2018) (75)	Whole-body magnetic resonance imaging in axial spondyloarthritis: Reduction of sacroiliac, spinal, and enthesal inflammation in a placebo-controlled trial of adalimumab	Outro tempo de seguimento
NCT03178487 (76)	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (SELECT Axis 1)	NCT de um estudo já incluído como texto completo (SELECT-AXIS 1)
NCT01114880 (77)	Efficacy and Safety of Adalimumab in Adult Chinese Subjects With Active Ankylosing Spondylitis	NCT de um estudo já incluído como texto completo (Huang et al., 2014)
Bao et al., (2013) (78)	Safety and efficacy of golimumab, a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody injected subcutaneously every 4 weeks, in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a phase 3, randomized, placebo-controlled study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (Bao, 2014)
Xue et al., (2022) (79)	Efficacy and Safety of Ixekizumab in Chinese Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results from a Phase 3 Study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (Van der Heijde et al., 2018)
van der Heijde et al., (2013) (80)	Achieving ASDAS-CRP major improvement and inactive disease in patients with ankylosing spondylitis after treatment with golimumab is associated with normalized health related quality of life: Two-year results from the go-raise trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
Sieper et al., (2006) (81)	Adalimumab significantly reduces the clinical signs and symptoms of ankylosing spondylitis: ATLAS study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (ATLAS)
Navarro-Compan et al., (2021) (82)	Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active ankylosing spondylitis: Results from a phase 3 trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (Deodhar et al., 2020)

Deodhar et al., (2021) (83)	Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active ankylosing spondylitis and inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (SELECT-AXIS 1)
Ramiro et al., (2023) (84)	Efficacy and improvement in patient-reported outcomes at weeks 16 and 52 in ixekizumab treated biological naïve patients with radiographic axial spondyloarthritis achieving clinically important pain at night reduction at week 16: results from COAST-V trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
Žlnay et al., (2010) (85)	Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis - Results from go-raise study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
Deodhar et al., (2022) (86)	Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis by Prior bDMARD Treatment: Analysis of a Phase 3 Trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (NCT03502616)
van der Heijde et al., (2019) (87)	Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2/3 clinical study of patients with Active Ankylosing Spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (SELECT-AXIS 1)
Braun et al., (2012) (88)	Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study.	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
Braun et al., (2009) (89)	Golimumab significantly improves productivity in patients with active ankylosing spondylitis: Results from the phase 3 go-raise study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
Braun et al., (2009) (90)	Golimumab, a new, human, TNFCE± antibody, in ankylosing spondylitis (AS): 24-Week efficacy and safety results of the go-raise study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
de Vlam et al., (2021) (91)	Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond inflammation in radiographic axial spondyloarthritis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
de Vlam et al., (2021) (92)	Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond measurable inflammation as assessed by MRI or CRP or basdai questions 5 & 6 in patients with ankylosing spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
Maney et al., (2022) (93)	Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond measurable inflammation as assessed by mri, crp or basdai questions 5 and 6 in patients with ankylosing spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
Kiltz et al., (2018) (94)	Ixekizumab significantly improves self-reported overall functioning and health in patients with active as/radiographic axial spa naïve to biologic dmard therapy: 16-week results of a phase 3 randomized, active and placebo-controlled trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
Wei et al., (2019) (95)	Ixekizumab significantly improves selfreported overall health as measured by SF-36 in patients with active ankylosing spondylitis/radiographic axial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)

	spodyloarthritis naive to biological therapy: 52 week results of a phase 3 trial	
Navarro-Compan et al., (2019) (96)	Ixekizumab significantly improves signs, symptoms and spinal inflammation of active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis: 16-week results of a phase 3 randomised, active and placebo-controlled trial	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (COAST-V)
Sieper et al., (2015) (97)	Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve patients and patients previously exposed to anti-TNF therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (MEASURE 2) in active ankylosing spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (MEASURE 2)
Braun et al., (2015) (98)	Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (MEASURE 2)
Huang et al., (2019) (99)	Secukinumab provides rapid and significant improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: Primary (16-week) results from a phase 3 china-centric study, measure 5	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (MEASURE 5)
Deodhar et al., (2015) (100)	Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 measure 2 study	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (MEASURE 2)
Sieper et al., (2015) (101)	Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week data from measure 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (MEASURE 2)
Inman et al., (2015) (102)	Serum biomarkers associated with changes in asdas and MRI following treatment of ankylosing spondylitis with golimumab	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (GO-RAISE)
Maksymowych et al., (2016) (103)	Treatment with tofacitinib is associated with clinically meaningful reductions in axial MRI inflammation in patients with ankylosing spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (van der Heijde et al., 2017)
Sieper et al., (2010) (104)	Week 12 response is a better predictor than baseline disease characteristics of long-term remission in ankylosing spondylitis	Resumo de congresso de um estudo já incluído como texto completo (ATLAS)
NCT00434044 (105)	Study Evaluating Etanercept in the Treatment of Subjects With Ankylosing Spondylitis	Dados insuficientes
NCT00421915 (106)	Study Evaluating Etanercept Treatment of Patients With Ankylosing Spondylitis	Dados insuficientes
NCT01870284 (107)	Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS)	Dados insuficientes

*Estudo incluído na análise de sensibilidade do desfecho BASDAI50.

Quadro 70. Lista de estudos excluídos pelo texto completo não estar disponível

Autor (ano)	Título	Razão de exclusão
Ma <i>et al.</i> , (2017) (108)	[The safety and efficacy of golimumab in treatment of 25 patients with active ankylosing spondylitis].	Sem texto completo
Lin <i>et al.</i> , (2014) (109)	Adalimumab reduces enthesitis in AS patients: An ultrasound study	Sem texto completo
Barkham <i>et al.</i> , (2010) (110)	Continued efficacy of infliximab in the Treatment of hla B27 positive very early ankylosing spondylitis following its discontinuation	Sem texto completo
Zhang <i>et al.</i> , (2009) (111)	Efficacy of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: A double-blind, randomized, placebo controlled trial	Sem texto completo
WHO (2003) (112)	Etanercept for ankylosing spondylitis	Sem texto completo
Iking-Konert <i>et al.</i> , (2007) (113)	Etanercept in patients with ankylosing spondylitis - 50 mg once a week is sufficient	Sem texto completo
Bao <i>et al.</i> , (2012) (114)	Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: Week 24 safety and efficacy results from a randomized, placebo-controlled study	Sem texto completo

Referências dos estudos excluídos

1. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of magnetic resonance imaging-detected inflammation and structural lesions in the sacroiliac joints of patients in the randomized, double-blind, placebo-controlled danish multicenter study of adalimumab in spondyloarthritis, as assessed by the Berlin and spondyloarthritis research consortium of Canada methods. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 1o de fevereiro de 2016 [citado 13 de novembro de 2023];68(2):418–29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414004/>
2. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibilia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2010 [citado 17 de novembro de 2023];69(8):1430–5. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/69/8/1430.abstract>
3. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. setembro de 2008 [citado 13 de novembro de 2023];67(9):1218. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2564805/>
4. Wei JCC, Gensler LS, Walsh JA, Landewé RBM, Tomita T, Zhao F, et al. Ixekizumab improves signs and symptoms and spinal inflammation of ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis through one year of treatment in biologic disease modifying antirheumatic drug-naïve patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2019 [citado 17 de novembro de 2023];78(Suppl 2):1818–1818. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/1818.1.abstract
5. Gonzalez C, Aletaha D, Nassab MH, Bello N, Pum G, Bradley A, et al. Efficacy and safety of ixekizumab in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis: 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial in patients with prior inadequate response or intolerance to 1 or 2 tumour necrosis factor inhibitors. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 1o de agosto de 2019 [citado 20 de novembro de 2023];149(supl. 238):18S. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L629423438>

6. Behrens F, Sewerin P, De Miguel E, Patel Y, Batalov A, Dokoupilova E, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab in Patients with Spondyloarthritis and Enthesitis at the Achilles Tendon: 52-weeks Results from a Randomized, Placebo-controlled Phase 3b Trial. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 7 de novembro de 2020 [citado 17 de novembro de 2023];72(supl. 10). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-secukinumab-in-patients-with-spondyloarthritis-and-enthesitis-at-the-achilles-tendon-52-weeks-results-from-a-randomized-placebo-controlled-phase-3b-trial/>
7. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, Inman RD, Kameda H, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 12 de outubro de 2022 [citado 17 de novembro de 2023];81:1515–23. Disponível em: <http://ard.bmj.com/>
8. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: Results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*. julho de 2008;58(7):1981–91.
9. Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 22 de dezembro de 2017 [citado 17 de novembro de 2023];19(1):1–10. Disponível em: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1490-y>
10. Novartis Pharmaceuticals. NCT02008916: 16-week Efficacy and 3-year Safety, Tolerability and Efficacy of Secukinumab in Active Ankylosing Spondylitis Patients | ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2019 [citado 17 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02008916#study-overview>
11. Huang F, Sun F, Wan WG, Wu LJ, Dong LL, Zhang X, et al. Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, MEASURE 5. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 11 de novembro de 2020 [citado 17 de novembro de 2023];133(21):2521–31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722578/>
12. Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, Supronik J, Martin R, Tallozy Z, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2018 [citado 17 de novembro de 2023];5:447–62. Disponível em: <https://doi.org/10.6084/>
13. Krzysiek R, Breban M, Ravaud P, Prejean MV, Wijdenes J, Roy C, et al. Circulating concentration of infliximab and response to treatment in ankylosing spondylitis: results from a randomized control study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 15 de maio de 2009 [citado 17 de novembro de 2023];61(5):569–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405015/>
14. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de março de 2017 [citado 17 de novembro de 2023];76(3):571–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582421/>
15. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 1o de julho de 2017 [citado 17 de novembro de 2023];69(7):1020–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28235249/>
16. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* [Internet]. 7 de dezembro de

- 2019 [citado 20 de novembro de 2023];394(10214):2108–17. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L2004105392>
17. Braun J, Van Der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. junho de 2011 [citado 17 de novembro de 2023];63(6):1543–51. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.30223>
 18. Landewé RBM, Heijde D Van der, Dougados M, Baraliakos X, Bosch F Van den, Gaffney K, et al. Does gender, age or subpopulation influence the maintenance of clinical remission in axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2020 [citado 17 de novembro de 2023];79(supl. 1):66–7. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/66.1.abstract
 19. Deodhar AA, Dougados M, Baeten DL, Cheng-Chung Wei J, Geusens P, Readie A, et al. Effect of Secukinumab on Patient-Reported Outcomes in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: A Phase III Randomized Trial (MEASURE 1). *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 1o de dezembro de 2016 [citado 17 de novembro de 2023];68(12):2901–10. Disponível em: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.39805?src=getftr>
 20. Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, van den Bosch F, Hoepken B, et al. Efficacy and safety outcomes in patients with axial spondyloarthritis treated with certolizumab pegol: Results from the 48-week run-in part of C-OPTIMISE. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2019 [citado 20 de novembro de 2023];149(supl. 238):18S. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L629423472>
 21. Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van den Bosch F, Gaffney K, et al. Induction of Sustained Clinical Remission in Early Axial Spondyloarthritis Following Certolizumab Pegol Treatment: 48-Week Outcomes from C-OPTIMISE. *Rheumatol Ther* [Internet]. 1o de setembro de 2020 [citado 17 de novembro de 2023];7(3):581. Disponível em: <https://pmc/articles/PMC7410911/>
 22. Wei JCC, Baeten DL, Geusens P, Porter B, Martin R, Richards H. Intravenous loading and subcutaneous maintenance with secukinumab provides sustained improvement in multiple measures of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis: 52-week data from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 measure 1 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2015 [citado 17 de novembro de 2023];74(supl. 2):1146–7. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/es/central/doi/10.1002/central/CN-01162810/full>
 23. Landewé RBM, Landewé RBM, Van Der Heijde D, Dougados M, Baraliakos X, Van Den Bosch FE, et al. Maintenance of clinical remission in early axial spondyloarthritis following certolizumab pegol dose reduction. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de julho de 2020 [citado 20 de novembro de 2023];79(7):920–8. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=2&page=1&id=L631805856>
 24. Poddubnyy D, Pournara E, Zielińska A, Baranauskaite A, Jiménez AM, Sadhu S, et al. Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-IIIb trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 22 de outubro de 2021 [citado 17 de novembro de 2023];13. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1759720X211051471https://doi.org/10.1177/1759720X211051471>
 25. Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Baeten DL, Readie A, Ligozio G, et al. Secukinumab reduces sacroiliac joint and spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: MRI data from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (MEASURE 1). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 17 de novembro de 2023];74(supl. 2):281. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/281.1
 26. Deodhar AA, Baeten DL, Braun J, Baraliakos X, Sieper J, Dougados M, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17A, significantly improves physical function and quality of life in subjects with

- active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3 randomized, placebo- controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. American College of Rheumatology Annual Meeting [Internet]. novembro de 2014 [citado 17 de novembro de 2023];(538). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-a-monoclonal-antibody-to-interleukin-17a-significantly-improves-physical-function-and-quality-of-life-in-subjects-with-active-ankylosing-spondylitis-results-of-a-phase-3-randomized-pla/>
27. Wylie A, Deodhar A, Baeten D, Braun J, Baraliakos X, Sieper J, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves physical function and quality of life in subjects with active ankylosing spondylitis: results of a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. Intern Med J [Internet]. 2015 [citado 18 de novembro de 2023];45(supl. 2):40. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L614879571>
 28. Baeten DL, Braun J, Baraliakos X, Sieper J, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a 52-week phase 3 randomized placebo-controlled trial with intravenous loading and subcutaneous maintenance dosing. American College of Rheumatology Annual Meeting [Internet]. 2014 [citado 17 de novembro de 2023];(819). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-a-monoclonal-antibody-to-interleukin-17a-significantly-improves-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-results-of-a-52-week-phase-3-randomized-placebo-controlled-trial-with/>
 29. Chadha P, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Baeten D, Dougados M, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. International Medicine International [Internet]. maio de 2015 [citado 17 de novembro de 2023];45:41. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imj.12752?src=getftr>
 30. Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Baeten DL, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, a monoclonal antibody to interleukin-17a, significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: Results of a phase 3, randomized, placebo-controlled trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. American College of Rheumatology Annual Meeting [Internet]. 2014 [citado 17 de novembro de 2023];(536). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/secukinumab-a-monoclonal-antibody-to-interleukin-17a-significantly-improves-signs-and-symptoms-of-active-ankylosing-spondylitis-results-of-a-phase-3-randomized-placebo-controlled-trial-with-subcu/>
 31. UCB Biopharma SRL. NCT03215277: Study Details | A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2023 [citado 17 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03215277>
 32. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. The Lancet [Internet]. 6 de abril de 2002 [citado 17 de novembro de 2023];359(9313):1187–93. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673602082156>
 33. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum [Internet]. dezembro de 2007 [citado 17 de novembro de 2023];56(12):4005–14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050198/>
 34. Hu Z, Xu M, Liao Z, Lin Z, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation in active ankylosing spondylitis: an ultrasound study. American College of Rheumatology Annual Meeting [Internet]. 2013 [citado 17 de novembro de 2023];(2479). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/adalimumab-significantly-reduces-inflammation-in-active-ankylosing-spondylitis-an-ultrasound-study/>

35. van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, Inman RD, Xu S, Mack ME, et al. Comparison of three enthesitis indices in a multicentre, randomized, placebo-controlled trial of golimumab in ankylosing spondylitis (GO-RAISE). *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. fevereiro de 2013 [citado 17 de novembro de 2023];52(2):321–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23024015/>
36. Maksymowych W, Lambert R, Patra K, Pangan A. Defining the smallest detectable change for the SPARCC spine and sacroiliac joint MRI index for ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology* [Internet]. 2011 [citado 18 de novembro de 2023];38(6):1146–7. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=7&page=2&id=L70436247>
37. Morency N, Lambert R, Maksymowych W. Direct imaging evidences that adalimumab induces resolution of inflammatory lesions in as patients at sites of complete spinal ankylosis. *Reumatologia Clinica Suplementos* [Internet]. 2011 [citado 18 de novembro de 2023];7:5–6. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01028095/full>
38. van der Heijde D, Maksymowych WP, Landewé RBM, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, et al. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12 week magnetic resonance imaging results of a phase 3 double blind randomized placebo-controlled study. *American College of Rheumatology Annual Metting* [Internet]. 2012 [citado 18 de novembro de 2023];(1705). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/effect-of-certolizumab-pegol-on-inflammation-of-spine-and-sacroiliac-joints-in-patients-with-axial-spondyloarthritis-12-week-magnetic-resonance-imaging-results-of-a-phase-3-double-blind-randomi/>
39. Visvanathan S, Van Der Heijde D, Deodhar A, Wagner C, Baker DG, Han J, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 [citado 18 de novembro de 2023];68:175–82. Disponível em: <http://ard.bmj.com/content/vol68/issue2http://ard.bmj.com/info/unlocked.dtl>
40. Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010 [citado 18 de novembro de 2023];62(9):1266–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20506403/>
41. Braun J, Baraliakos X, Hermann KGA, Van Der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, et al. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo- controlled GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2012 [citado 18 de novembro de 2023];71(6):878–84. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22128083/>
42. van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Purcaru O, Kavanaugh A. Improvements In Productivity At Paid Work And Within Household, And Increased Participation In Daily Activities After 24 Weeks Of Certolizumab Pegol Treatment Of Axial Spondyloarthritis Patients, Including Patients With Ankylosing Spondylitis: Results Of A Phase 3 Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study. *Value in Health* [Internet]. maio de 2013 [citado 18 de novembro de 2023];16(3):A228–9. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=12&page=2&id=L71061031>
43. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Inflammation and structural progression in the sacroiliac joints of patients with axial spa treated with adalimumab or placebo as assessed by the Berlin and the spondyloarthritis research consortium of Canada MRI methods. *American College of Rheumatology Annual Metting* [Internet]. 2013 [citado 18 de novembro de 2023];(2841). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/inflammation-and-structural-progression-in-the-sacroiliac-joints-of-patients-with-axial-spa-treated-with-adalimumab-or-placebo-as-assessed-by-the-berlin-and-the-spondyloarthritis-research-consortium-o/>
44. Van Der Heijde D, Han C, DeVlam K, Burmester G, Van Den Bosch F, Williamson P, et al. Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. 15 de agosto de 2006 [citado 18 de novembro de 2023];55(4):569–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16874778/>

45. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* [Internet]. abril de 2005 [citado 18 de novembro de 2023];52(4):1216–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15818694/>
46. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* [Internet]. maio de 2006 [citado 18 de novembro de 2023];54(5):1646–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16646033/>
47. Maksymowych W, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Marshall L, et al. Modification of structural lesions on magnetic resonance imaging by etanercept: a 12-week randomized placebo-controlled trial | Cochrane Library. *Arthritis & rheumatology* [Internet]. 2015 [citado 18 de novembro de 2023];67. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01162605/full>
48. Inman RD, Baraliakos X, Hermann KGA, Braun J, Deodhar A, van der Heijde D, et al. Serum biomarkers and changes in clinical/MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 28 de dezembro de 2016 [citado 18 de novembro de 2023];18(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28031053/>
49. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, Van Der Heijde D, Deodhar A, Hsu B, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. maio de 2012 [citado 18 de novembro de 2023];71(5):674–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039165/>
50. Huang F, Zhang J, Huang J lin, Wu D hai, Li Z guo, Chen S le, et al. [A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept in treatment of ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* [Internet]. 2010 [citado 18 de novembro de 2023];49(9):741–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21092442/>
51. Huang F, Zhang J, Zheng Y, Xu J hua, Li X fu, Wu H xiang, et al. [A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis]. *Zhonghua nei ke za zhi* [Chinese journal of internal medicine] [Internet]. 2011 [citado 18 de novembro de 2023];50(12):1043–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22333175/>
52. Zhang J, Huang F, Zhang JL, Zhang H, Zhang YM. [The efficacy of etanercept in enthesitis in ankylosing spondylitis and an evaluation method for enthesitis]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* [Internet]. maio de 2012 [citado 18 de novembro de 2023];51(5):376–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22883337/>
53. Zhang J, Huang F, Chen SL, Gu JR, Li ZG, Wu DH, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized III clinical study of etanercept in the treatment of Chinese subjects with active ankylosing spondylitis - Record details - Embase. *Int J Rheum Dis* [Internet]. julho de 2010 [citado 18 de novembro de 2023];13(supl. 1):151. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=13&page=3&id=L70198106>
54. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2009 [citado 18 de novembro de 2023];68(6):922–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2674550/>
55. Mease PJ, Dougados M, Davies O, Nurminen T, Sieper J. Certolizumab pegol rapidly reduces peripheral enthesitis and the incidence of tender and swollen joints in patients with active axial spondyloarthritis, including both ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2014 [citado 18 de novembro de 2023];73(supl. 2):724–5. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/724.3.abstract

56. van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Purcaru O, Kavanaugh A. Clinical responses and improvements in patient-reported outcomes are associated with increased productivity in the workplace and at home in axial spondyloarthritis patients treated with certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 18 de novembro de 2023];74(supl. 2):268–9. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/268.2.abstract
57. Krabbe S, Østergaard M, Sørensen IJ, Jensen B, Madsen OR, Eng GP, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with axial spondyloarthritis-an investigator-initiated randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2016 [citado 18 de novembro de 2023];75(supl. 2):1131–2. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/75/Suppl_2/1131.3.abstract
58. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeffer T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 27 de novembro de 2014 [citado 18 de novembro de 2023];16(6):481. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428762/>
59. Sieper J, Kivitz A, Van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 1o de outubro de 2015 [citado 18 de novembro de 2023];67(10):1475–80. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25832312/>
60. Wei JCC, Tsou HK, Leong PY, Chen CY, Huang JX. Head-to-Head Comparison of Etanercept vs. Adalimumab in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: An Open-Label Randomized Controlled Crossover Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 30 de outubro de 2020 [citado 18 de novembro de 2023];7(566160). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33195311/>
61. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Baker D, Gathany T, Han J, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. abril de 2008 [citado 18 de novembro de 2023];67(4):511–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17644552/>
62. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 17 de agosto de 2009 [citado 18 de novembro de 2023];11(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19686597/>
63. Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, et al. Rapid improvements in patient-reported outcomes with certolizumab pegol in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis: 24-week results of rapid-axSpA study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2013 [citado 18 de novembro de 2023];72(supl. 3):A287.1-A287. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=5&page=1&id=L71332865>
64. Pavelka K, Kivitz AJ, Dokoupilova E, Blanco R, Maradiaga M, Tahir H, et al. Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 MEASURE 3 Study. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 1o de fevereiro de 2020 [citado 18 de novembro de 2023];2(2):119–27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31957970/>
65. Baraliakos X, Gossec L, Pournara E, Jeka S, Blanco R, D'angelo S, et al. Secukinumab improves clinical and imaging outcomes in patients with psoriatic arthritis and axial manifestations with inadequate response to NSAIDs: week 52 results from the maximise trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2020 [citado 18 de novembro de 2023];79(supl. 1):35–6. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/35.abstract
66. Poddubnyy D, Pournara E, Zielinska A, Baranauskaitė A, Jimenez AM, Sadhu S, et al. Secukinumab Provides Significant Improvement of Spinal Pain and Lowers Disease Activity in Patients with Axial Spondyloarthritis: 24-week Results from a Randomized Controlled Phase 3b Trial. *Arthritis &*

- rheumatology [Internet]. 2020 [citado 18 de novembro de 2023];72(supl. 10):1795–7. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02244354/full>
67. Marzo-Ortega H, Perella C, Poddubnyy D, Pournara E, Zielińska A, Baranauskaite A, et al. Secukinumab provides significant improvement of spinal pain and lowers disease activity in patients with axial spondyloarthritis: 24-week results from a randomised controlled Phase 3b trial. *Rheumatology* [Internet]. 25 de abril de 2021 [citado 18 de novembro de 2023];60(supl. 1):i101. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02286666/full>
 68. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1o de junho de 2003 [citado 18 de novembro de 2023];48(6):1667–75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12794835/>
 69. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BAC, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. março de 2010 [citado 18 de novembro de 2023];28(2):238–45. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483046/>
 70. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 15 de outubro de 2006 [citado 18 de novembro de 2023];55(5):812–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17013842/>
 71. Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee KL, Yip ML, Li M, et al. The effects of golimumab on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in ankylosing spondylitis: a randomized, placebo-controlled pilot trial. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 [citado 18 de novembro de 2023];53(6):1065–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24501241/>
 72. Tam LS, Shang Q, Kun EW, Lee VK, Yip ML, Li M, et al. The effects of golimumab on the progression of subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in patients with ankylosing spondylitis-a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2013 [citado 18 de novembro de 2023];72(supl. 3):A513–A513. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/72/Suppl_3/A513.1.abstract
 73. Wang Z, Hu Y, Long HB. To Compare the Early Efficacy of Infliximab and Adalimumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and their Impacts on Inflammatory Markers. *Indian J Pharm Sci* [Internet]. 1o de janeiro de 2022 [citado 18 de novembro de 2023];84(1):113–7. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/to-compare-the-early-efficacy-of-infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-ankylosing-spondylitis-and-their-impacts-on-inflam-4476.html>
 74. Pang L, Wang L, Suo T, Hao H, Fang X, Jia J, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade leads to decreased peripheral T cell reactivity and increased dendritic cell number in peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. novembro de 2008 [citado 18 de novembro de 2023];35(11):2220–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19004053/>
 75. Krabbe S, Østergaard M, Eshed I, Sørensen IJ, Jensen B, Møller JM, et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondyloarthritis: Reduction of Sacroiliac, Spinal, and Enthesal Inflammation in a Placebo-controlled Trial of Adalimumab. *J Rheumatol* [Internet]. 1o de maio de 2018 [citado 18 de novembro de 2023];45(5):621–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449506/>
 76. AbbVie. NCT03178487: A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adults With Active Ankylosing Spondylitis [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2017 [citado 18 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03178487>

77. Abbott. NCT01114880: Efficacy and Safety of Adalimumab in Adult Chinese Subjects With Active Ankylosing Spondylitis [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2010 [citado 18 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01114880?term=NCT01114880&rank=1>
78. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Zhuang Y, et al. Safety and Efficacy Of Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Injected Subcutaneously Every 4 Weeks, In Chinese Patients With Active Ankylosing Spondylitis: 1-Year Results Of a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study. American College of Rheumatology Meeting Abstracts [Internet]. 2013 [citado 18 de novembro de 2023];(1534). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/safety-and-efficacy-of-golimumab-a-human-anti-tumor-necrosis-factor-monoclonal-antibody-injected-subcutaneously-every-4-weeks-in-chinese-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-o/>
79. Xue Y, Hu J, Liu D, Li J, Wu H, Tan C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Chinese Patients with Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results from a Phase 3 Study. American College of Rheumatology Meeting Abstract [Internet]. 2022 [citado 18 de novembro de 2023];(0403). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-ixekizumab-in-chinese-patients-with-radiographic-axial-spondyloarthritis-16-week-results-from-a-phase-3-study/>
80. van der Heijde D, Deodhar A, Braun J, Mack M, Hsu B, Gathany T, et al. Achieving ASDAS-CRP major improvement and inactive disease in patients with ankylosing spondylitis after treatment with golimumab is associated with normalized health related quality of life: Two-year results from the go-raise trial. Ann Rheum Dis [Internet]. 10 de junho de 2013 [citado 18 de novembro de 2023];71(supl. 3):112–112. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/71/Suppl_3/112.1.abstract
81. Sieper J, Zeidler H, Braun J, Schiff M, Dijkmans B, van der Heijde D, et al. Adalimumab significantly reduces the clinical signs and symptoms of ankylosing spondylitis: ATLAS study. Med Klin [Internet]. 2006 [citado 18 de novembro de 2023];101(Abtract-Band):87. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00777009/full>
82. Navarro-Compán V, Wei JCC, Van Den Bosch F, Magrey M, Wang L, Fleishaker D, et al. Effect of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active ankylosing spondylitis: Results from a phase 3 trial. Ann Rheum Dis [Internet]. 2021 [citado 18 de novembro de 2023];80(supl. 1):704. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/704.1
83. Deodhar A, Baraliakos X, McInnes I, Vlam K De, Bessette L, Maniccia A, et al. Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active ankylosing spondylitis and inadequate response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Rheum Dis [Internet]. 10 de junho de 2021 [citado 18 de novembro de 2023];80(supl. 1):712–3. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/712.abstract
84. Ramiro S, Lukas C, Nissen M, Schymura Y, Ng KJ, Bradley A, et al. Efficacy and improvement in patient-reported outcomes at weeks 16 and 52 in ixekizumab treated biological naïve patients with radiographic axial spondyloarthritis achieving clinically important pain at night reduction at week 16: results from COAST-V trial. Rheumatology [Internet]. 24 de abril de 2023 [citado 18 de novembro de 2023];62(supl. 2):ii118–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kead104.232>
85. Zlnay M, Zlnay D. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis - Results from go-raise study. Rheumatologia [Internet]. 2010 [citado 18 de novembro de 2023];24(2):49–54. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01710148/full>
86. Deodhar A, Marzo-Ortega H, Wu J, Wang C, Dina O, Kanik KS, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients with Ankylosing Spondylitis by Prior bDMARD Treatment: Analysis of a Phase 3 Trial. American College of Rheumatology Meeting Abstract [Internet]. 2022 [citado 18 de novembro de 2023];(0421). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-tofacitinib-in-patients-with-ankylosing-spondylitis-by-prior-bdmard-treatment-analysis-of-a-phase-3-trial/>
87. van der Heijde D, Song IH, Pangan A, Deodhar A, Van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 2/3 clinical study of patients with Active Ankylosing Spondylitis. American College of Rheumatology Meeting

- Abstract [Internet]. 2019 [citado 18 de novembro de 2023];(2728). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-multicenter-phase-2-3-clinical-study-of-patients-with-active-ankylosing-spondylitis/>
88. Braun J, Deodhar A, Inman RD, Van Der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de maio de 2012 [citado 18 de novembro de 2023];71(5):661–7. Disponível em: <https://ard.bmj.com/content/71/5/661.abstract>
 89. Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, et al. Golimumab significantly improves productivity in patients with active ankylosing spondylitis: Results from the phase 3 go-raise study - Record details. *Value in Health* [Internet]. 2009 [citado 18 de novembro de 2023];12(3):A72. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=5&page=3&id=L70015498>
 90. Braun J, Davis J, van der Heijde D, Deodhar A, Diekman L, Sieper J, et al. Golimumab, a new, human, TNF α antibody, in ankylosing spondylitis (AS): 24-Week efficacy and safety results of the go-raise study - Record details. *Rheumatology* [Internet]. 2009 [citado 18 de novembro de 2023];48(supl. 1):i57. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=7&page=3&id=L70324423>
 91. de Vlam K, Gallo G, Mease PJ, Rahman P, Krishnan V, Sandoval D, et al. Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond inflammation in radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 19 de junho de 2021 [citado 18 de novembro de 2023];80(supl. 1):707.2-708. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/80/Suppl_1/707.2
 92. de Vlam K, Conaghan P, Mease P, Rahman P, Krishnan V, Bolce R, et al. Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond measurable inflammation as assessed by MRI or CRP or basdai questions 5 & 6 in patients with ankylosing spondylitis. *American College of Rheumatology Meeting Abstract* [Internet]. 2021 [citado 18 de novembro de 2023];(0919). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-shows-a-distinct-pattern-of-pain-improvement-beyond-measurable-inflammation-as-assessed-by-mri-or-crp-or-basdai-questions-5-6-in-patients-with-ankylosing-spondylitis/>
 93. Maney N, de Vlam K, Conaghan PG, Mease PJ, Rahman P, Krishnan V, et al. Ixekizumab shows a distinct pattern of pain improvement beyond measurable inflammation as assessed by MRI, CRP or BASDAI questions 5 and 6 in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* [Internet]. 23 de abril de 2022 [citado 18 de novembro de 2023];61(supl. 1). Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac133.276>
 94. Kiltz U, van der Heijde D, Boonen A, Gensler LS, Hunter T, Zhao F, et al. Ixekizumab Significantly Improves Self-Reported Overall Functioning and Health in Patients with Active As/Radiographic Axial Spa Naive to Biologic DMARD Therapy: 16 Week Results of a Phase 3 Randomized, Active and Placebo-Controlled Trial. *American College of Rheumatology Annual Meeting* [Internet]. 2018 [citado 19 de novembro de 2023];(1865). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/ixekizumab-significantly-improves-self-reported-overall-functioning-and-health-in-patients-with-active-as-radiographic-axial-spa-naive-to-biologic-dmard-therapy-16%E2%80%91week-results-of-a-phase-3-r/>
 95. Wei JCC, Bosch F van den, Walsh J a., Kiltz U, Hunter T, Dong Y, et al. Ixekizumab significantly improves selfreported overall health as measured by SF-36 in patients with active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis naive to biological therapy: 52 week results of a phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2019 [citado 19 de novembro de 2023];78(supl. 2):1817–8. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/78/Suppl_2/1817.2.abstract
 96. Navarro-Compan V, Redlich K, Bird P, Bello N, Pum G, Liu LS, et al. Ixekizumab significantly improves signs, symptoms and spinal inflammation of active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis: 16-week results of a phase 3 randomised, active and placebo-controlled trial. *Swiss*

- Med Wkly [Internet]. 2019 [citado 19 de novembro de 2023];149:16S-17S. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01998119/full>
97. Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Baeten DL, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve patients and patients previously exposed to anti-TNF therapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study (MEASURE 2) in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 19 de novembro de 2023];74(supl. 2):272–272. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/272.1.abstract
 98. Braun J, Sieper J, Aelion J, Emery P, Deodhar A, Porter B, et al. Secukinumab improves multiple parameters of disease activity in subjects with active ankylosing spondylitis through 52 weeks of subcutaneous therapy: Data from the phase 3 measure 2 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 19 de novembro de 2023];74(supl. 2):1147–1147. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/1147.abstract
 99. Huang F, Sun F, Wan W, Wu L, Dong L, Zhang X, et al. Secukinumab provides rapid and significant improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: Primary (16-week) results from a phase 3 china-centric study, measure 5. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junho de 2019 [citado 20 de novembro de 2023];78(supl. 2):894–5. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L628727021>
 100. Deodhar A, Sieper J, Emery P, Porter B, Andersson M, Richards H. Secukinumab significantly improves physical function, quality of life, and work productivity through 52 weeks in subjects with active ankylosing spondylitis in the phase 3 measure 2 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 19 de novembro de 2023];74(supl. 2):1144–1144. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/1144.2.abstract
 101. Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Baeten DL, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab significantly improves signs and symptoms of active ankylosing spondylitis: 52-week data from measure 2, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial with subcutaneous loading and maintenance dosing. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 19 de novembro de 2023];74(supl. 2):132–3. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/132.3.abstract
 102. Inman RD, Baraliakos X, Hermann KG, Braun J, Deodhar A, Heijde DF van der, et al. Serum biomarkers associated with changes in asdas and MRI following treatment of ankylosing spondylitis with golimumab. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de junho de 2015 [citado 19 de novembro de 2023];74(supl. 2):277–277. Disponível em: https://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/277.1.abstract
 103. Maksymowych W, van der Heijde D, Baraliakos X, Deodhar AA, Brown M, Sherlock S, et al. Treatment with Tofacitinib Is Associated with Clinically Meaningful Reductions in Axial MRI Inflammation in Patients with Ankylosing Spondylitis. *American College of Rheumatology Annual Meeting* [Internet]. 2016 [citado 19 de novembro de 2023];(1044). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/treatment-with-tofacitinib-is-associated-with-clinically-meaningful-reductions-in-axial-mri-inflammation-in-patients-with-ankylosing-spondylitis/>
 104. Sieper J, van der Heijde D, Brown S, Lavie F, Pangan A. Week 12 response is a better predictor than baseline disease characteristics of long-term remission in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 [citado 19 de novembro de 2023];62(supl. 10):559. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=4&page=2&id=L70382386>
 105. Wyeth (Pfizer). NCT00434044: Study Evaluating Etanercept in the Treatment of Subjects With Ankylosing Spondylitis [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2007 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00434044>
 106. Wyeth (Pfizer). NCT00421915: Study Evaluating Etanercept Treatment of Patients With Ankylosing Spondylitis [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2007 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00421915>

107. Eli Lilly and Company. NCT01870284: Study of Ixekizumab in Participants With Active Ankylosing Spondylitis (AS) [Internet]. ClinicalTrials.gov. 2014 [citado 19 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01870284>
108. Ma H, Sun F, Zhang YM, Zhang H, Zhu J, Deng XH, et al. [The safety and efficacy of golimumab in treatment of 25 patients with active ankylosing spondylitis]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Internet]. 2017 [citado 19 de novembro de 2023];56(12):935–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202535/>
109. Lin ZM, Hu ZY, Lin DF, Xu ML, Zhang PP, Liao ZT, et al. Adalimumab reduces enthesitis in AS patients: an ultrasound study. Int J Rheum Dis [Internet]. 2014 [citado 19 de novembro de 2023];17:79. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/es/web/cochrane/content?templateType=full&urlTitle=/central/doi/10.1002/central/CN-01063850&doi=10.1002/central/CN-01063850&type=central&contentLanguage=>
110. Barkham N, Keen H, Coates L, O'Connor P, Hensor E, McGonagle D, et al. Continued efficacy of infliximab in the Treatment of hla B27 positive very early ankylosing spondylitis following its discontinuation; clinical and imaging results of the 40 week follow-up study of a three month, randomised, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum [Internet]. 2010 [citado 19 de novembro de 2023];62(supl. 10):1929. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=14&page=1&id=L70380620>
111. Zhang J, Zhang YM, Zhang JL, Deng XH, Huang F. Efficacy of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. Chinese Journal of New Drugs [Internet]. 2009 [citado 19 de novembro de 2023];18(19):1846–9. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=3&page=1&id=L355745858>
112. Etanercept for ankylosing spondylitis. WHO Drug Information [Internet]. 2003 [citado 19 de novembro de 2023];17(3):172–3. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L37295972>
113. Iking-Konert C. Etanercept bei ankylosierender spondylitis - 50 mg einmal pro woche ausreichend. Aktuelle Rheumatologie [Internet]. 2007 [citado 19 de novembro de 2023];32(3):110. Disponível em: <https://www-embase.ez45.periodicos.capes.gov.br/records?subaction=viewrecord&rid=1&page=1&id=L47091769>
114. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Hsia EC. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in chinese patients with active ankylosing spondylitis: Week 24 safety and efficacy results from a randomized, placebo-controlled study. American College of Rheumatology Annual Meeting [Internet]. 2012 [citado 19 de novembro de 2023];(1366). Disponível em: <https://acrabstracts.org/abstract/golimumab-administered-subcutaneously-every-4-weeks-in-chinese-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-week-24-safety-and-efficacy-results-from-a-randomized-placebo-controlled-study/>

Anexo 7. Resumo dos resultados de eficácia e segurança de cada ECR incluído na revisão sistemática

ASDAS

Como pode ser observado no Quadro 71, sete estudos avaliaram o desfecho atividade da doença mensurado pelo ASDAS, sendo que todos compararam medicamentos de interesse desta RS com placebo, mostrando superioridade dos medicamentos. Apenas um estudo comparou MMCDs biológicos (CER 200 vs. CER 400), verificando-se não haver diferença nesta comparação.

Quadro 71. Resultados do desfecho atividade da doença avaliado pelo ASDAS (escala de 0 a 10) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática

Autor e ano	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Média (DP)	DM (IC95%)	Direção do efeito
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	-1,53 (0,81)	-1,01 (-1,19 até -0,83)	Favorece o TOF
		PBO	105	-0,52 (0,51)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) – SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	-1,60 (1,20)	-1,15 (-1,67 até -0,63)	Favorece o ETA
		PBO	43	-0,45 (1,22)		
Hu <i>et al.</i> , (2012) (3)	12	ADA SC 40 mg	26	-2,20 (1,44)	-1,70 (-2,40 até -1,00)	Favorece o ADA
		PBO	20	-0,80 (1,50)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	-2,00 (1,10)	-1,40 (-2,26 até -0,54)	Favorece o ADA
		PBO	115	-0,60 (0,80)		
Landewé <i>et al.</i> , (2014) – RAPID-axSPA (5)	12	CER SC 200 mg	65	-1,80 (0,81)	-0,20 (-0,49 até 0,09) ^a	Sem diferença entre os grupos ^a Favorece o CER 200 ^b Favorece o CER 400 ^c
		CER SC 400 mg	56	-1,60 (0,81)	-1,20 (-1,49 até -0,91) ^b	
		PBO	57	-0,60 (0,81)	-1,00 (-1,30 até -0,70) ^c	
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	-1,40 (0,72)	-0,70 (-0,98 até -0,42)	Favorece o TOF
		PBO	51	-0,70 (0,71)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) – COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	-1,30 (0,95)	-0,84 (-1,12 até -0,56)	Favorece o ADA
		PBO	87	-0,46 (0,93)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; DM, diferença média; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; PBO, placebo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe. **Legenda:** ^aComparação entre CER 200 mg e 400 mg; ^bComparação entre CER 200 mg com PBO; ^cComparação entre CER 400 mg e PBO.

BASDAI50

O desfecho atividade da doença mensurado pelo BASDAI50 foi avaliado em 11 estudos (Quadro 72), sendo que todos eles compararam um medicamento de interesse desta RS com placebo, demonstrando superioridade dos medicamentos avaliados.

Quadro 72. Resultados do desfecho atividade da doença avaliado pelo BASDAI50 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura, incluindo o estudo Braun *et al.*, 2002 (análise de sensibilidade)

Autor e ano	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Bao <i>et al.</i> , (2014) (8)	16	GOL SC 50 mg	108	37 (34,30)	3,27 (1,76 até 6,06)	Favorece o GOL
		PBO	105	11 (10,50)		
Braun <i>et al.</i> , (2002) (9)	12	INF IV 5 mg	34	19 (55,89)	6,52 (2,12 até 20,03)	Favorece o INF
		PBO	35	3 (8,57)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	48 (47,10)	2,35 (1,52 até 3,63)	Favorece o TOF
		PBO	105	21 (20,00)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) – SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	18 (46,15)	1,98 (1,05 até 3,76)	Favorece o ETA
		PBO	43	10 (23,25)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	114 (49,80)	5,72 (3,12 até 10,50)	Favorece o ADA
		PBO	115	19 (16,50)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (10)	16	GOL SC 50 mg	138	61 (44,20)	2,87 (1,65 até 5,00)	Favorece o GOL
		PBO	78	12 (15,40)		
Landewé <i>et al.</i> , (2014) - RAPID-axSPA (5)	12	CER SC 200 mg	65	27 (41,50)	1,01 (0,66 até 1,55) ^a	Sem diferença entre os grupos ^a Favorece o CER 200 ^b Favorece o CER 400 ^c
		CER SC 400 mg	56	23 (41,10)	3,95 (1,76 até 8,87) ^b	
		PBO	57	6 (10,50)	3,90 (1,72 até 8,85) ^c	
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - ATLAS (11)	12	ADA SC 40 mg	208	94 (45,19)	2,84 (1,79 até 4,51)	Favorece o ADA
		PBO	107	17 (15,89)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^d	305	180 (59,00)	3,01 (1,71 até 5,29)	Favorece o ETA
		PBO	51	10 (19,60)		
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	22 (42,30)	1,80 (1,00 até 3,24)	Favorece o TOF
		PBO	51	12 (23,50)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) – COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	29 (32,00)	1,87 (1,08 até 3,24)	Favorece o ADA
		PBO	87	15 (17,00)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; DM, diferença média; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; INF, infliximabe; IV, intravenoso; GOL, golimumabe; PBO, placebo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe. **Legenda:** ^aComparação entre CER 200 mg e 400 mg; ^bComparação entre CER 200 mg com PBO; ^cComparação entre CER 400 mg e PBO; ^dForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

ASAS20

Os resultados dos 16 ECR incluídos que avaliaram o desfecho primário ASAS20 são apresentados no Quadro 73. É possível observar que apenas um estudo que comparou um medicamento com placebo não mostrou diferença entre os grupos (13). Os demais estudos demonstraram que os medicamentos avaliados foram superiores ao placebo em relação ao desfecho ASAS20. Os 2 ECR (5,14) que compararam 2 MMCDs biológicos não demonstraram diferença entre os grupos.

Quadro 73. Resultados do desfecho ASAS20 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor e ano	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Bao <i>et al.</i> , (2014)(8)	14	GOL SC 50 mg	108	53 (49,10)	1,98 (1,35 até 2,91)	Favorece o GOL
		PBO	105	26 (24,80)		
Calin <i>et al.</i> , (2004) (15)	12	ETA SC 25 mg	45	27 (60,00)	2,60 (1,40 até 4,84)	Favorece o ETA
		PBO	39	9 (23,10)		
Davis <i>et al.</i> , (2003) (16)	12	ETA SC 25 mg	138	82 (59,42)	2,12 (1,57 até 2,86)	Favorece o ETA
		PBO	139	39 (28,06)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	63 (61,76)	1,85 (1,36 até 2,53)	Favorece o TOF
		PBO	105	35 (33,33)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) (2)	12	ETA SC 50 mg	39	25 (64,10)	1,97 (1,21 até 3,21)	Favorece o ETA
		PBO	43	14 (32,56)		
Giardina <i>et al.</i> , (2010) (14)	12	ETA SC 50 mg	25	15 (60,00)	0,79 (0,54 até 1,16)	Sem diferença entre os grupos
		INF IV 5 mg	25	19 (75,00)		
Gorman <i>et al.</i> , (2002) (17)	16	ETA SC 25 mg	20	16 (80,00)	2,67 (1,32 até 5,39)	Favorece o ETA
		PBO	20	6 (30,00)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	154 (67,20)	2,21 (1,65 até 2,96)	Favorece o ADA
		PBO	115	35 (30,40)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) (10)	14	GOL SC 50 mg	138	82 (59,40)	2,73 (1,75 até 4,24)	Favorece o GOL
		PBO	78	17 (21,80)		
Landewé <i>et al.</i> , (2014) – RAPID-axSPA (5)	12	CER SC 200 mg	65	37 (56,90)	0,89 (0,66 até 1,18) ^a	Sem diferença entre os grupos ^a Favorece o CER 200 ^b Favorece o CER 400 ^c
		CER SC 400 mg	56	36 (64,30)	1,55 (1,04 até 2,31) ^b	
		PBO	57	21 (36,80)	1,74 (1,18 até 2,58) ^c	
Maksymowych <i>et al.</i> , (2008) (13)	12	ADA SC 40 mg	38	18 (47,37)	1,74 (0,97 até 3,13)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	44	12 (27,27)		

Van der Heijde <i>et al.</i> , 2005 (18)	12	INF IV 5 mg	201	125 (62,30)	3,03 (1,93 até 4,75)	Favorece o INF
		PBO	78	16 (19,89)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (11)	12	ADA SC 40 mg	208	121 (58,17)	2,83 (1,92 até 4,18)	Favorece o ADA
		PBO	107	22 (20,56)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^d	305	222 (72,79)	1,95 (1,36 até 2,81)	Favorece o ETA
		PBO	51	19 (37,25)		
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	42 (80,80)	1,96 (1,38 até 2,79)	Favorece o TOF
		PBO	51	21 (41,20)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	53 (58,89)	1,46 (1,07 até 1,99)	Favorece o ADA
		PBO	87	35 (40,23)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; INF, infliximabe; IV, intravenoso; GOL, golimumabe; PBO, placebo; RR, risco relativo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe. **Legenda:** ^aComparação entre CER 200 mg e 400 mg; ^bComparação entre CER 200 mg com PBO; ^cComparação entre CER 400 mg e PBO; ^dForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

ASAS40

Dos 13 estudos incluídos que avaliaram o desfecho ASAS40, 12 compararam os medicamentos de interesse desta RS com placebo, sendo que dois deles não identificaram diferença entre os grupos (2,19). Os demais estudos observaram superioridade dos medicamentos avaliados em comparação ao placebo. Apenas um estudo comparou dois MMCDs biológicos e não encontrou diferença entre os grupos (14). Os resultados do ASAS40 obtidos por cada estudo incluído podem ser observados no Quadro 74.

Quadro 74. Resultados do desfecho ASAS40 para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor e ano	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Bao <i>et al.</i> , (2014) (8)	16	GOL SC 50 mg	108	32 (29,75)	2,83 (1,51 até 5,31)	Favorece o GOL SC
		PBO	105	11 (10,40)		
Barkham <i>et al.</i> , (2010) (19)	12	ETA SC 25 mg	20	11 (55,00)	0,92 (0,54 até 1,56)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	20	12 (60,00)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	46 (45,10)	3,16 (1,89 até 5,28)	Favorece o TOF
		PBO	105	15 (14,29)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) – SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	17 (44,00)	1,87 (0,98 até 3,59)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	43	10 (23,00)		
Giardina <i>et al.</i> , (2010) (14)	12	ETA SC 50 mg	25	11 (43,00)	0,79 (0,45 até 1,38)	Sem diferença entre os grupos
		INF IV 5 mg	25	14 (55,00)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	102 (44,50)	4,66 (2,61 até 8,32)	Favorece o ADA
		PBO	115	11 (9,60)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (10)	14	GOL SC 50 mg	138	62 (45,23)	2,92 (1,68 até 5,07)	Favorece o GOL
		PBO	78	12 (15,47)		
Landewé <i>et al.</i> , (2014) - RAPID-axSPA (5)	12	CER SC 200 mg	65	26 (40,00)	0,80 (0,54 até 1,19) ^a 2,07 (1,13 até 3,81) ^b 2,59 (1,43 até 4,68) ^c	Sem diferença entre os grupos ^a Favorece o CER 200 ^b Favorece o CER 400 ^c
		CER SC 400 mg	56	28 (50,00)		
		PBO	57	11 (19,30)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2005) - ASSERT (18)	12	INF IV 5 mg	201	99 (49,39)	3,20 (1,87 até 5,49)	Favorece o INF
		PBO	78	12 (15,47)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - ATLAS (11)	12	ADA SC 40 mg	208	83 (39,90)	3,05 (1,82 até 5,11)	Favorece o ADA
		PBO	107	14 (13,10)		

Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^d	305	170 (57,74)	2,58 (1,52 a 4,40)	Favorece o ETA ^d
		PBO	51	11 (21,57)		
van der Heijde <i>et al.</i> , 2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	24 (46,20)	2,35 (1,26 a 4,41)	Favorece o TOF
		PBO	51	10 (19,60)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	32 (35,56)	1,93 (1,15 a 3,26)	Favorece o ADA
		PBO	87	16 (18,39)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; INF, infliximabe; IV, intravenoso; GOL, golimumabe; PBO, placebo; RR, risco relativo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe. **Legenda:** ^aComparação entre CER 200 mg e 400 mg; ^bComparação entre CER 200 mg com PBO; ^cComparação entre CER 400 mg e PBO; ^dForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

BASFI

Ao todo, 16 ECR avaliaram o desfecho BASFI (Quadro 75), sendo que dois (5,14) deles compararam medicamentos MMCDs biológicos de interesse desta RS, onde um observou não haver diferença entre os medicamentos comparados (CER 200 vs. CER 400) (5) e um deles observou que não houve diferença entre o infliximabe e o etanercepte (14). Três estudos mostraram não haver diferença entre medicamentos ativos em comparação ao placebo (2).

Quadro 75. Resultados do desfecho BASFI (escala de 0 a 10) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor e ano	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Média (DP)	DM (IC95%)	Direção do efeito
Bao <i>et al.</i> , (2014) (8)	14	GOL SC 50 mg	108	-1,26 (2,57)	-1,37 (-2,00 até -0,74)	Favorece o GOL
		PBO	105	0,11 (2,10)		
Barkham <i>et al.</i> , (2010) (19)	12	ETA SC 25 mg	20	-1,35 (1,94)	-1,56 (-2,76 até -0,36)	Favorece o ETA
		PBO	20	0,21 (1,94)		
Calin <i>et al.</i> , (2004) (15)	12	ETA SC 25 mg	45	-2,72 (2,31)	-1,87 (-2,86 até -0,88)	Favorece o ETA
		PBO	39	-0,85 (2,31)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	-2,28 (1,82)	-1,36 (-1,86 até -0,86)	Favorece o TOF
		PBO	105	-0,92 (1,84)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) – SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	-2,20 (3,52)	-1,30 (-2,69 até 0,09)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	43	-0,90 (2,83)		
Giardina <i>et al.</i> , (2010) (14)	12	ETA SC 50 mg	25	-1,50 (3,19)	1,10 (-0,65 até 2,85)	Sem diferença entre os grupos
		INF IV 5 mg	25	-2,60 (3,13)		
Gorman <i>et al.</i> , (2002) (17)	16	ETA SC 25 mg	20	-2,30 (2,97)	-2,20 (-4,35 até -0,05)	Favorece o ETA
		PBO	20	-0,10 (3,90)		
Hu <i>et al.</i> , (2012) (3)	12	ADA SC 40 mg	26	-1,90 (2,64)	-0,90 (-2,48 até -0,68)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	20	-1,00 (2,76)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	-1,75 (2,02)	-1,28 (-1,68 até -0,88)	Favorece o ADA
		PBO	115	-0,47 (1,64)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (10)	14	GOL SC 50 mg	138	-1,53 (2,24)	-1,56 (-2,09 até -1,03)	Favorece o GOL
		PBO	78	0,03 (1,66)		
	12	CER SC 200 mg	65	-1,70 (2,31)	0,00 (-0,83 até 0,83) ^a	Sem diferença entre os grupos ^a Favorece o CER 200 ^b
		CER SC 400 mg	56	-1,70 (2,31)	-1,10 (-1,95 até -0,25) ^b	

Landewé <i>et al.</i> , (2014) – RAPID-axSPA (5)		PBO	57	-0,60 (2,31)	-1,10 (-2,85 até -0,65) ^c	Favorece o CER 400 ^c
Maksymowych <i>et al.</i> , (2008) (13)	12	ADA SC 40 mg	38	-1,30 (3,60)	-1,00 (-2,48 até 0,48)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	44	-0,30 (3,18)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) -ATLAS (11)	12	ADA SC 40 mg	208	-3,58 (4,04)	-2,78 (-3,74 até -1,82)	Favorece o ADA
		PBO	107	-0,80 (4,14)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^d	305	-2,68 (2,31)	-1,61 (-2,29 até -0,92)	Favorece o ETA
		PBO	51	-1,07 (2,31)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	-2,4 (2,16)	-1,00 (-1,83 até -0,17)	Favorece o TOF
		PBO	51	-1,4 (2,14)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	-2,14 (1,99)	-0,98 (-1,58 até -0,38)	Favorece o ADA
		PBO	87	-1,16 (2,05)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; DM, diferença média; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; INF, infliximabe; IV, intravenoso; GOL, golimumabe; PBO, placebo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe. **Legenda:** ^aComparação entre CER 200 mg e 400 mg; ^bComparação entre CER 200 mg com PBO; ^cComparação entre CER 400 mg e PBO; ^dForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

SF-36

Em relação ao desfecho de QV avaliado por meio do SF-36, os sete estudos que avaliaram esse desfecho compararam medicamentos de interesse desta RS com placebo e todos os medicamentos demonstraram ser superiores nesta comparação, como pode ser observado no Quadro 76.

Quadro 76. Resultados do desfecho de qualidade de vida avaliado por meio do SF-36 (escala de 0 a 100) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Média (DP)	DM (IC95%)	Direção do efeito
Bao <i>et al.</i> , (2014) (8)	14	GOL SC 50 mg	108	6,25 (7,95)	4,66 (2,79 até 6,56)	Favorece o GOL
		PBO	105	1,59 (6,12)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	7,74 (5,86)	3,99 (2,33 até 5,65)	Favorece o TOF
		PBO	105	3,75 (6,35)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	6,60 (6,40)	2,60 (1,18 até 4,02)	Favorece o ADA
		PBO	115	4,00 (6,30)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (10)	14	GOL SC 50 mg	138	8,03 (10,34)	5,10 (2,79 até 7,41)	Favorece o GOL
		PBO	78	2,93 (6,95)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - ATLAS (11)	12	ADA SC 40 mg	208	6,90 (8,65)	5,30 (3,34 até 7,26)	Favorece ADA
		PBO	107	1,6 (8,27)		
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	6,50 (6,49)	3,80 (1,31 até 6,29)	Favorece o TOF
		PBO	51	2,70 (6,43)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	6,90 (6,93)	3,26 (1,21 até 5,31)	Favorece o ADA
		PBO	87	3,64 (6,99)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; DM, diferença média; IC95%, intervalo de confiança de 95; GOL, golimumabe; PBO, placebo; SC, subcutâneo, TOF, citrato de tofacitinibe.

EAT

Dos sete ECR que avaliaram o desfecho eventos adversos totais, todos tiveram o placebo como comparador, sendo que apenas um estudo demonstrou que o placebo apresentou menos eventos adversos de forma significativa em relação a seu comparador (ADA vs. PBO) (4), os demais estudos demonstraram que não há diferença no número de EAT com o uso dos medicamentos avaliados nesta RS, quando comparado ao grupo placebo (Quadro 77).

Quadro 77. Resultados do desfecho de eventos adversos totais (EAT) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Barkham <i>et al.</i> , (2010) (19)	12	ETA SC 25 mg	20	19 (95,00)	1,19 (0,93 até 1,51)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	20	16 (80,00)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	53 (52,00)	1,03 (0,79 até 1,34)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	105	53 (50,50)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	24 (62,00)	0,95 (0,68 até 1,32)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	43	28 (65,00)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	81 (35,40)	1,56 (1,07 até 2,29)	Favorece o PBO
		PBO	115	26 (22,60)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) – GO-RAISE (10)	16	GOL SC 50 mg	138	109 (79,00)	1,06 (0,91 até 1,24)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	78	58 (74,00)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^a	305	121 (36,67)	1,12 (0,76 até 1,67)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	18 (35,30)		
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	28 (53,85)	1,25 (0,83 até 1,87)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	22 (43,14)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; RR, risco relativo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Legenda: ^aForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

EAD

Como pode ser observado no Quadro 78 e no Quadro 79, todos os ECR incluídos nesta RS demonstraram que não há diferença em relação ao número de eventos adversos sérios e em relação ao número de eventos que levaram a descontinuação dos tratamentos, demonstrando que são seguros para o tratamento da EA.

Quadro 78. Resultados do desfecho eventos adversos sérios (EAS) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Calin <i>et al.</i> , (2004) (15)	12	ETA SC 25 mg	45	1 (2,22)	2,60 (0,11 até 62,13)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	39	0 (0,00)		
Deodhar <i>et al.</i> , (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	1 (1,00)	3,09 (0,13 até 74,93)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	105	0 (0,00)		
Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE (2)	12	ETA SC 50 mg	39	2 (5,12)	2,21 (0,21 até 23,38)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	43	1 (2,33)		
Gorman <i>et al.</i> , (2002) (17)	16	ETA SC 25 mg	20	0 (0,00)	Não estimável	Sem diferença entre os grupos
		PBO	20	0 (0,00)		
Huang <i>et al.</i> , (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	1 (0,40)	0,50 (0,03 até 7,96)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	115	1 (0,90)		
Inman <i>et al.</i> , (2008) - GO-RAISE (10)	16	GOL SC 50 mg	138	5 (3,60)	0,71 (0,20 até 2,55)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	78	4 (5,20)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^a	305	14 (0,002)	1,17 (0,27 até 5,00)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	2 (3,90)		
van der Heijde <i>et al.</i> , (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	1 (1,92)	0,49 (0,05 até 5,24)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	2 (3,92)		
Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	3 (3,33)	6,69 (0,35 até 127,64)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	86	0 (0,00)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; RR, risco relativo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe;

Legenda: ^aForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

Quadro 79. Resultados do desfecho eventos adversos que levaram à descontinuação (EAD) para os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Tempo de seguimento (semanas)	Tecnologias avaliadas	Tamanho amostral	Número de eventos (%)	RR (IC95%)	Direção do efeito
Calin <i>et al.</i> (2004) (15)	12	ETA SC 25 mg	45	0 (0,00)	Não estimável	Sem diferença entre os grupos
		PBO	39	0 (0,00)		
Deodhar <i>et al.</i> (2021) (1)	16	TOF oral 5 mg	102	0 (0,00)	Não estimável	Sem diferença entre os grupos
		PBO	105	0 (0,00)		
Giardina <i>et al.</i> (2010) (14)	12	ETA SC 50 mg	25	0 (0,00)	Não estimável	Sem diferença entre os grupos
		INF IV 5 mg	25	0 (0,00)		
Gorman <i>et al.</i> (2002) (17)	16	ETA SC 25 mg	20	0 (0,00)	Não estimável	Sem diferença entre os grupos
		PBO	20	0 (0,00)		
Huang <i>et al.</i> (2014) (4)	12	ADA SC 40 mg	229	4 (1,70)	4,54 (0,25 até 83,59)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	115	0 (0,00)		
Van der Heijde <i>et al.</i> (2006) – ATLAS (11)	12	ADA SC 40 mg	208	2 (0,96)	0,51 (0,07 até 3,60)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	107	2 (1,87)		
Van der Heijde <i>et al.</i> (2006) (12)	12	ETA SC 25 e 50 mg ^a	305	14 (4,59)	4,93 (0,30 até 81,35)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	0 (0,00)		
van der Heijde <i>et al.</i> (2017) (6)	12	TOF oral 5 mg	52	1 (1,92)	0,33 (0,04 até 3,04)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	51	3 (5,88)		
Van der Heijde <i>et al.</i> (2018) - COAST-V (7)	16	ADA SC 40 mg	90	1 (1,00)	2,87 (0,12 até 69,46)	Sem diferença entre os grupos
		PBO	86	0 (0,00)		

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; IC95%, intervalo de confiança de 95%; INF, infliximabe; PBO, placebo; RR, risco relativo; SC, subcutâneo; TOF, citrato de tofacitinibe;

Legenda: ^aForam unidos os resultados dos grupos etanercepte 25 mg e 50 mg.

Referências do Anexo 7

1. Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: A phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(8).
2. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5).
3. Hu Z, Xu M, Liao Z, Lin Z, Gu J. Adalimumab significantly reduces inflammation in active ankylosing spondylitis: An ultrasound study. *Arthritis Rheum*. 2013;65.
4. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: Results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3).
5. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1).
6. Van Der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: A phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8).
7. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2018;392(10163).
8. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2014;53(9).
9. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359(9313).
10. Inman RD, Davis JC, Heijde D van der, Diekmann L, Sieper J, Kim S II, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. novembro de 2008;58(11):3402–12.
11. Van Der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7).
12. Van Der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12).
13. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(10).

14. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010;30(11).
15. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12).
16. Davis JC, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant Human Tumor Necrosis Factor Receptor (Etanercept) for Treating Ankylosing Spondylitis: A Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11).
17. Gorman JD, Sack KE, Davis JC. Treatment of Ankylosing Spondylitis by Inhibition of Tumor Necrosis Factor α . *New England Journal of Medicine.* 2002;346(18).
18. Van Der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2).
19. Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11).

Anexo 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática

ASDAS

		Domínios do risco de viés					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Estudos	Deodhar et al., (2021)	+	+	+	+	+	+
	Dougados et al., (2011) - SPINE	-	+	+	+	+	-
	Hu et al., (2012)	-	+	+	+	+	-
	Huang et al., (2014)	+	+	+	+	+	+
	Landewé et al., (2014)	+	+	+	+	+	+
	Van der Heijde et al., (2017)	-	+	+	+	+	-
	Van der Heijde et al., (2018) - COAST-V	-	+	+	+	+	-
Domínios:		D1: Viés devido ao processo de randomização D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos D5: Viés devido a seleção dos resultados reportados					
		Julgamento: - Algumas preocupações + Baixo					

Figura 28. Análise do risco de viés do desfecho ASDAS dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

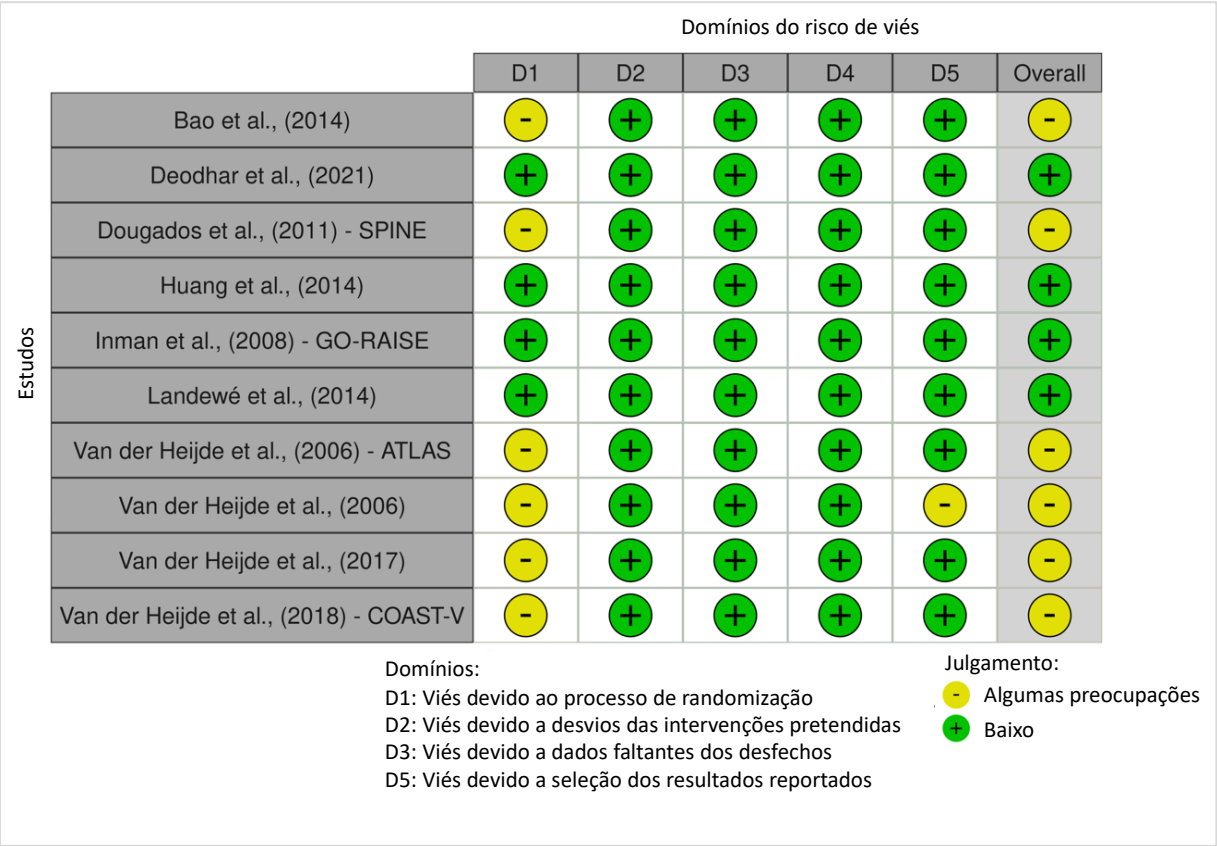


Figura 29. Análise do risco de viés do desfecho BASDAI50 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

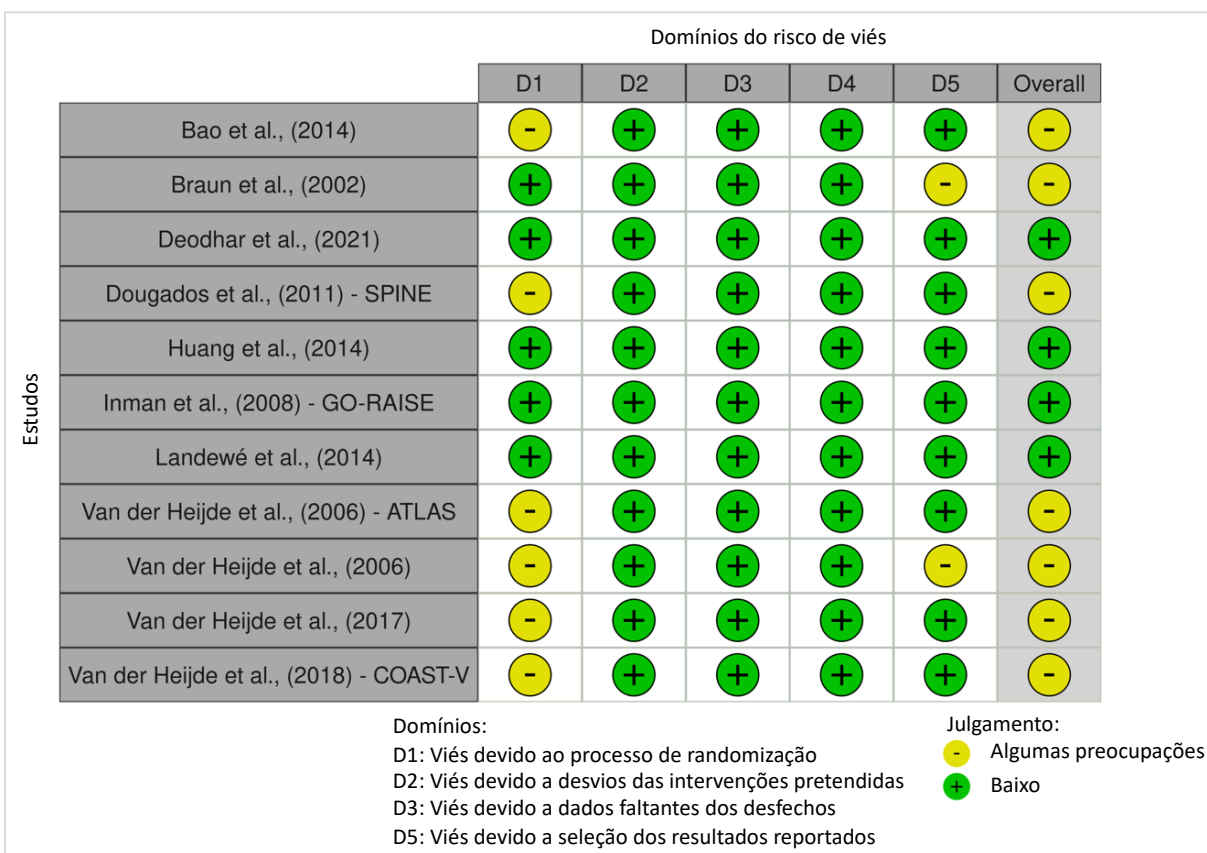


Figura 30. Análise do risco de viés do desfecho BASDAI50 (incluindo o estudo Braun *et al.*, (2002) o qual foi adicionado na análise de sensibilidade deste desfecho) dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

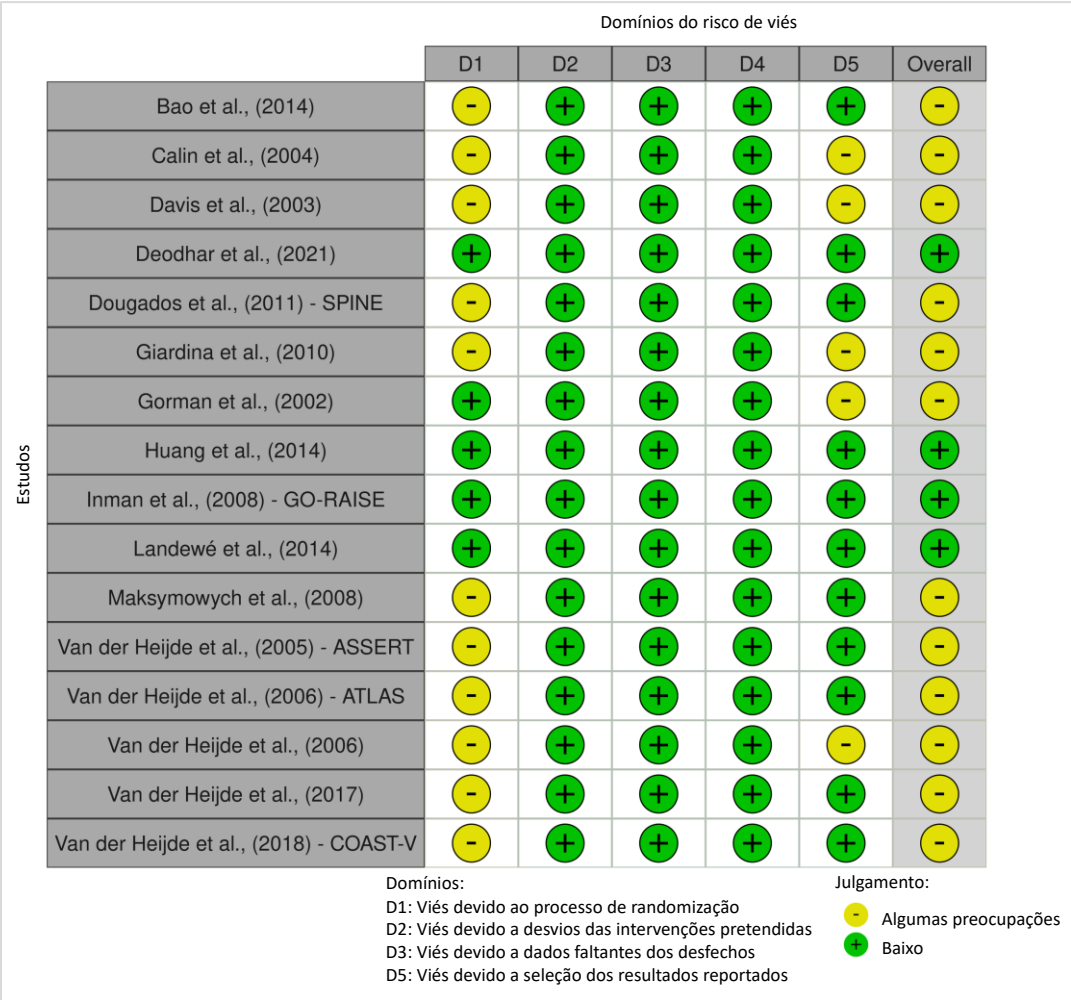


Figura 31. Análise do risco de viés do desfecho ASAS20 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

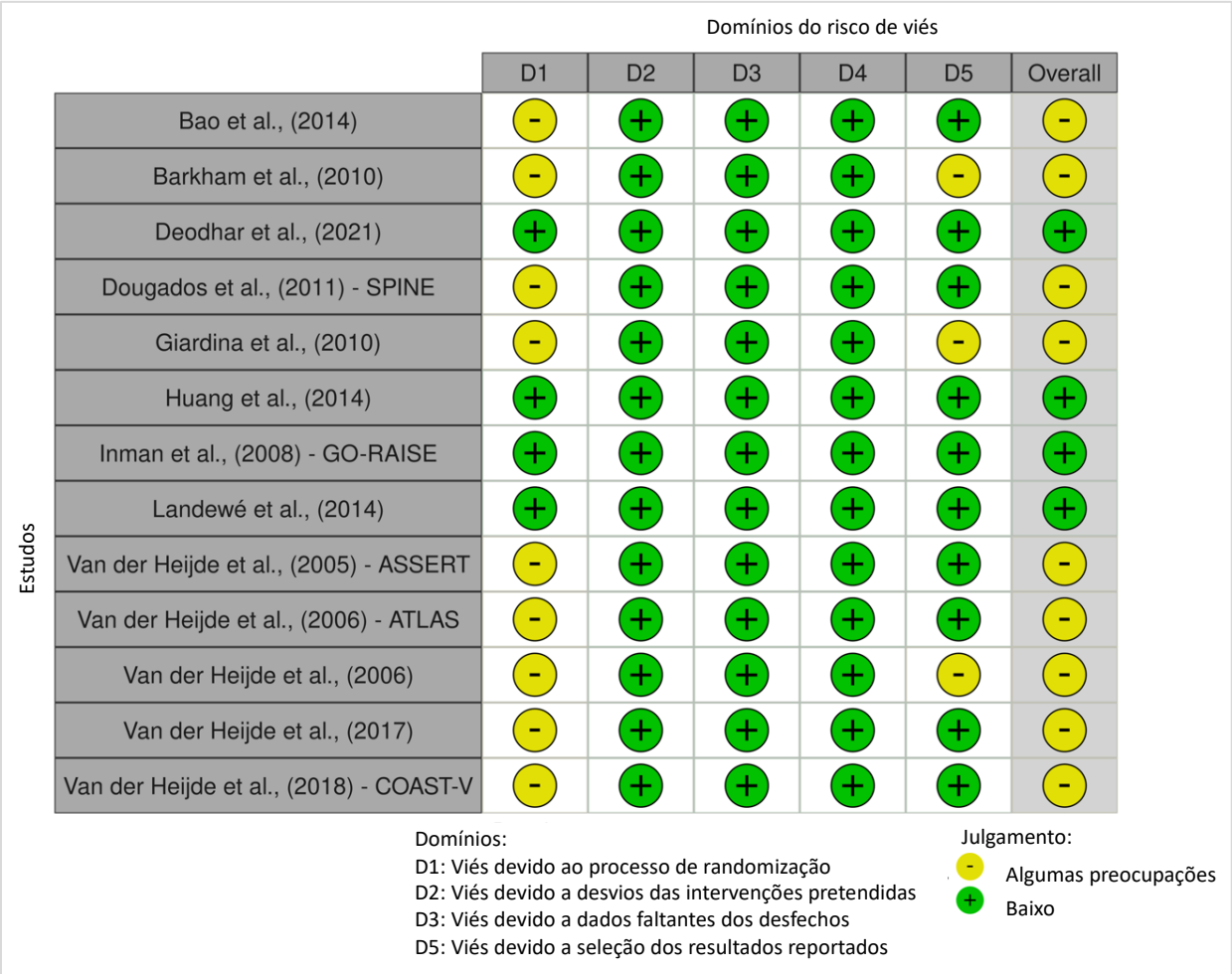


Figura 32. Análise do risco de viés do desfecho ASAS40 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

		Domínios do risco de viés					
Estudos		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
	Bao et al., (2014)	-	+	+	+	+	-
	Barkham et al., (2010)	-	+	+	+	-	-
	Calin et al., (2004)	-	+	+	+	-	-
	Deodhar et al., (2021)	+	+	+	+	+	+
	Dougados et al., (2011) - SPINE	-	+	+	+	+	-
	Giardina et al., (2010)	-	+	+	+	-	-
	Gorman et al., (2002)	+	+	+	+	-	-
	Hu et al., (2012)	-	+	+	+	+	-
	Huang et al., (2014)	+	+	+	+	+	+
	Inman et al., (2008) - GO-RAISE	+	+	+	+	+	+
	Landewé et al., (2014)	+	+	+	+	+	+
	Maksymowych et al., (2008)	-	+	+	+	+	-
	Van der Heijde et al., (2006) - ATLAS	-	+	+	+	+	-
	Van der Heijde et al., (2006)	-	+	+	+	-	-
	Van der Heijde et al., (2017)	-	+	+	+	+	-
	Van der Heijde et al., (2018) - COAST-V	-	+	+	+	+	-
Domínios:		Julgamento:					
D1: Viés devido ao processo de randomização		- Algumas preocupações					
D2: Viés devido a desvios das intervenções pretendidas		+ Baixo					
D3: Viés devido a dados faltantes dos desfechos							
D5: Viés devido a seleção dos resultados reportados							

Figura 33. Análise do risco de viés do desfecho BASFI dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

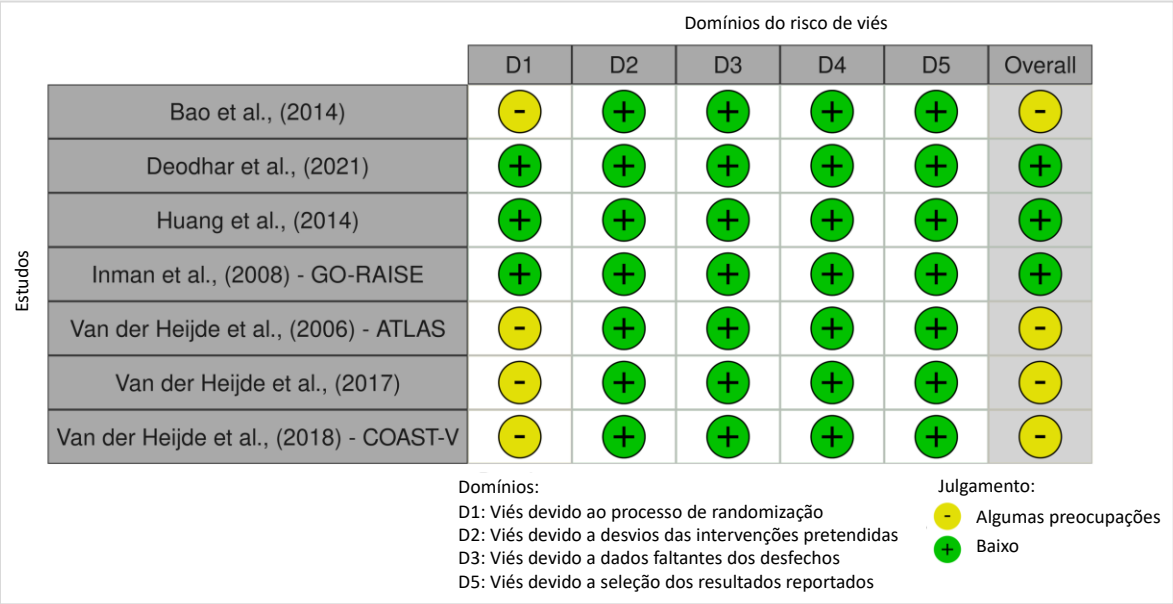


Figura 34. Análise do risco de viés do desfecho SF-36 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

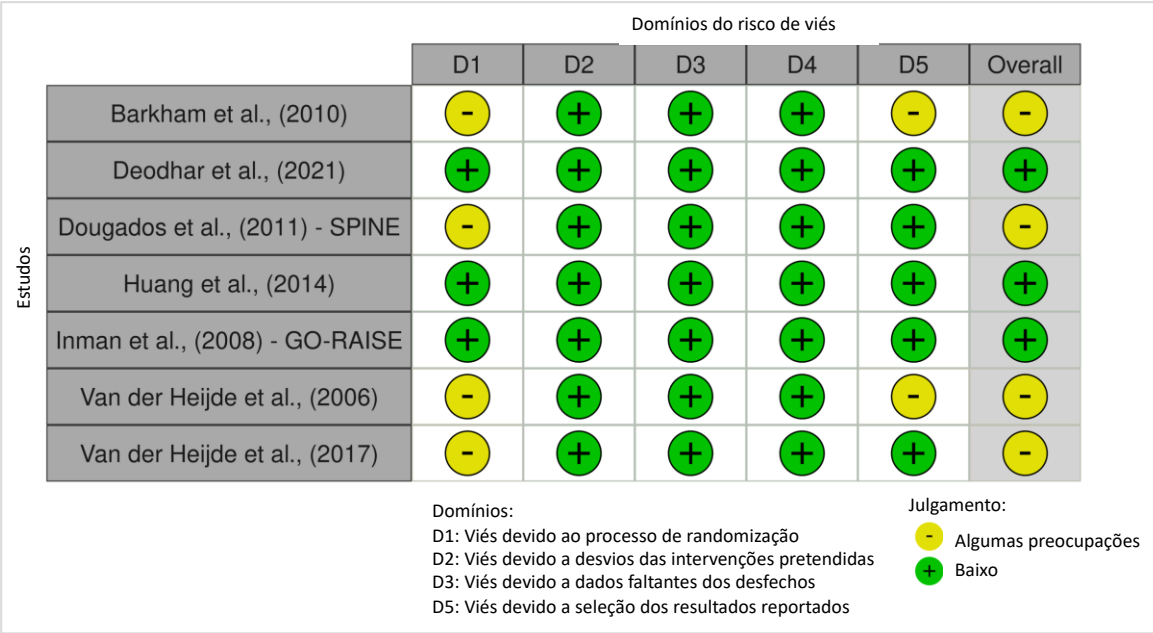


Figura 35. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos totais dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

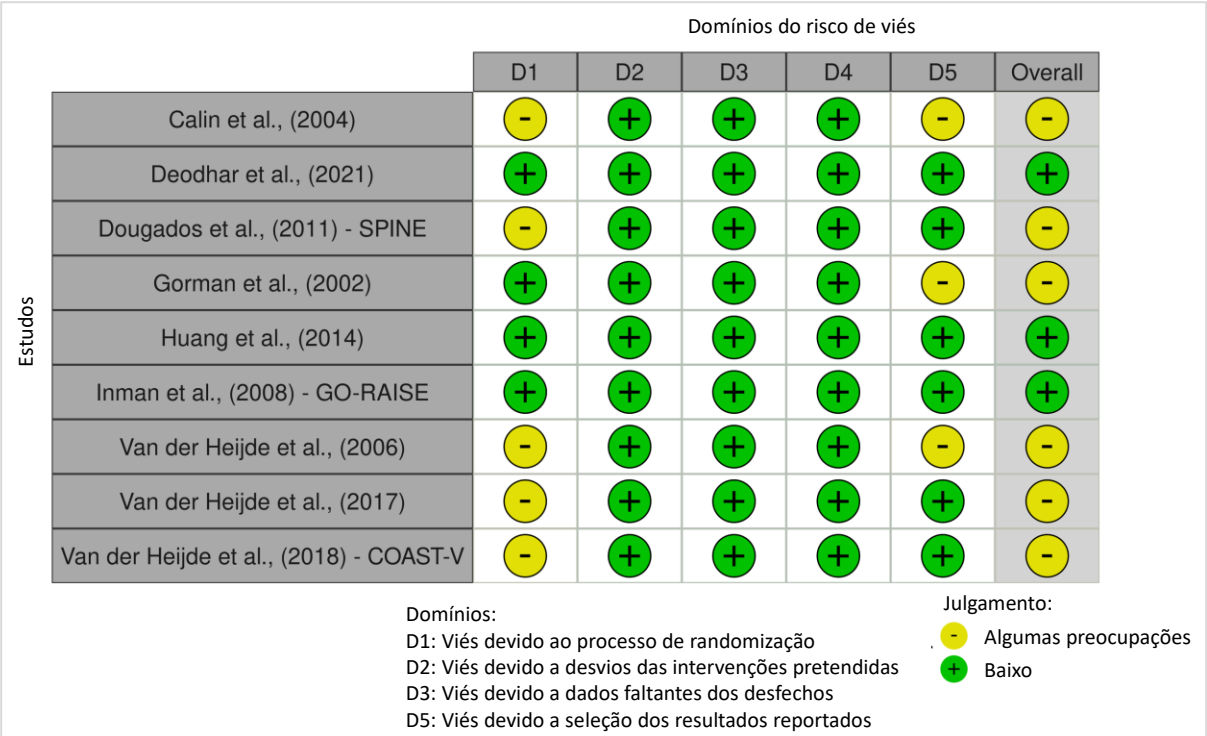


Figura 36. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos sérios de graus 3 e 4 dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

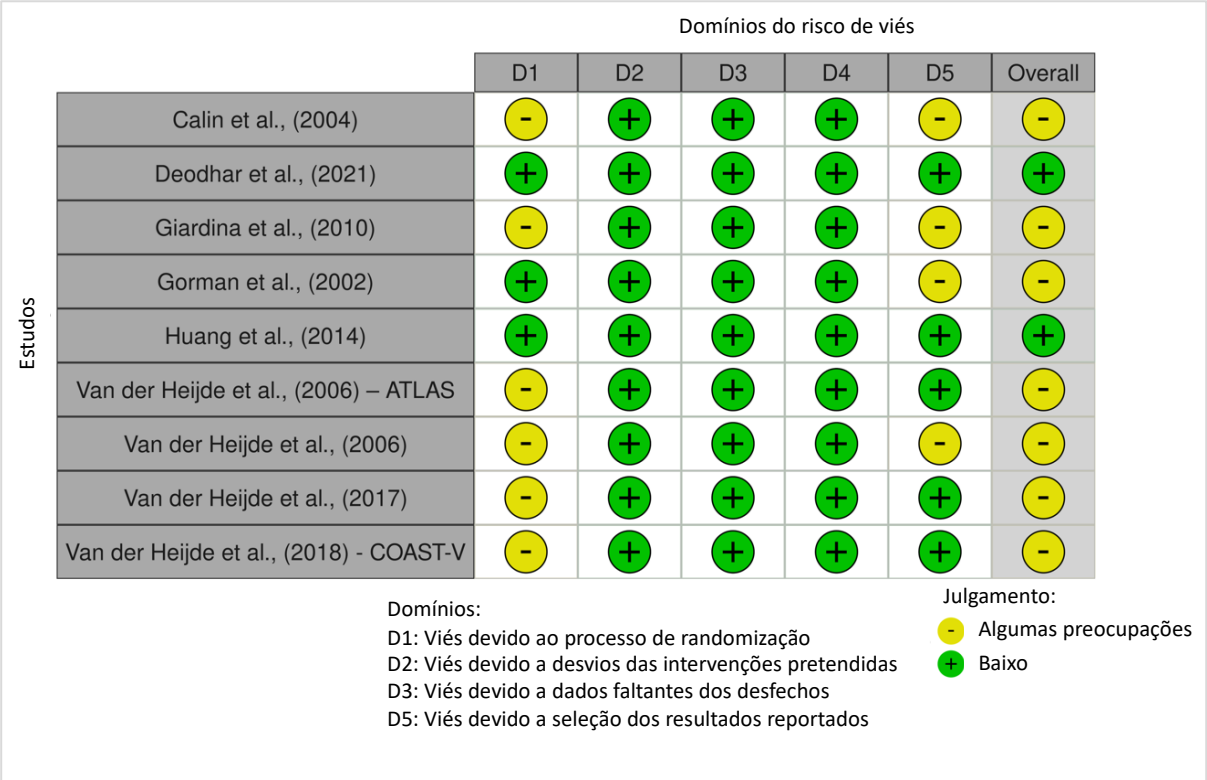


Figura 37. Análise do risco de viés do desfecho eventos adversos que levaram à descontinuação dos ensaios clínicos randomizados incluídos realizada pela ferramenta RoB 2.0.

Anexo 9. Detalhamento da avaliação dos domínios do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão sistemática, por meio do instrumento RoB 2.0

Quadro 80. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Bao *et al.*, (2014).

Domínios	Questões de sinalização	Bao <i>et al.</i> , (2014): BASDAI50	Bao <i>et al.</i> , (2014): ASAS20	Bao <i>et al.</i> , (2014): ASAS40	Bao <i>et al.</i> , (2014): BASFI	Bao <i>et al.</i> , (2014): SF-36	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada com estratificação pelo local de investigação, porém não aborda o método de randomização e não aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	N	BASDAI consiste em seis escalas analógicas visuais horizontais de 10 cm para medir a gravidade da fadiga, dor nas articulações espinhais e periféricas, sensibilidade localizada e rigidez matinal (qualitativa e quantitativa). A pontuação final do BASDAI varia de 0 a 10. ASAS20 foi definido como melhora $\geq 20\%$ em relação ao valor basal e melhora absoluta desde o início de ≥ 1 em uma escala de 0-10 cm em pelo

							menos 3 dos seguintes 4 domínios ASAS: 1) avaliação global da atividade da doença pelo paciente, 2) total dor nas costas, 3) função física avaliada pelo <i>Bath AS Functional Index</i> (BASFI) e/ou 4) inflamação avaliada usando a média das duas últimas questões de rigidez matinal do Bath AS <i>Disease Activity Index</i> (BASDAI), na ausência de deterioração desde o início (a deterioração é definida como “piora $\geq 20\%$ e piora absoluta de pelo menos 1 em uma escala de 0-10 cm”) no domínio potencial restante. Resposta ASAS40, definida como melhoria de pelo menos 40% em 3 dos 4 domínios ASAS, com melhoria absoluta de pelo menos 2 numa escala de 0-10 cm e sem deterioração no domínio restante. A pontuação BASFI é uma pontuação composta derivada da autoavaliação do paciente de 10 aspectos funcionais de sua vida, 8 relacionados à anatomia funcional e 2 relacionados à capacidade de enfrentamento, todos usando uma escala VAS de 0-10 cm. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) foi avaliada por meio do questionário <i>short-form health survey</i> (SF-36) de 36 itens, uma escala multidomínio autoadministrada com 8 subescalas cobrindo uma gama
--	--	--	--	--	--	--	--

							de funcionalidade (funcionalidade física, função física), dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, função emocional, saúde mental). A pontuação produz pontuações resumidas dos componentes físicos e mentais. Pontuações mais altas representam melhores resultados.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01248793
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados

	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 81. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Barkahm *et al.*, (2010).

Domínios	Questões de sinalização	Barkahm <i>et al.</i>, (2010): BASDAI50	Barkahm <i>et al.</i>, (2010): ASAS40	Barkahm <i>et al.</i>, (2010): BASFI	Barkahm <i>et al.</i>, (2010): EAT	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada; porém não aborda o método de randomização e nem sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Segundo a publicação, o monitor do local, investigadores e pacientes permaneceram cegos até após os dados da semana 12 terem sido finalizados.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	PN	N	PN	ASAS40 não foi definido. Os autores citam as referências de definição dos desfechos BASDAI e BASFI
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse desfecho é objetivo e segundo a publicação, o monitor do local, investigadores e pacientes permaneceram cegos até após os dados da semana 12 terem sido finalizados.
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, segundo a publicação, o monitor do local, investigadores e pacientes permaneceram cegos até após os dados da semana 12 terem sido finalizados.
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA

	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	N	N	N	Não há registro identificado do estudo.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 82. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Calin *et al.*, (2004).

Domínios	Questões de sinalização	Calin <i>et al.</i> , (2004): ASAS20	Calin <i>et al.</i> , (2004): BASFI	Calin <i>et al.</i> , (2004): EAS	Calin <i>et al.</i> , (2004): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, porém não aborda o método de randomização e nem o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar e todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha	NA	NA	NA	NA	

	em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar e todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	ASAS20 foi definido como 20% de melhoria absoluta de pelo menos 10 unidades em pelo menos três dos quatro domínios de sintomas, sem piora no domínio restante. Os pacientes foram monitorados quanto a eventos adversos e alterações de testes laboratoriais ao longo do estudo. Sinais vitais foram monitorados, a hematologia padrão, a química sérica, e exames de análise de urina foram avaliados. Além disso, amostras de sangue foram testadas para anticorpos contra etanercept em linha de base e na semana 12, usando um imunoabsorvente ligado a enzima ensaio (ELISA) modificado a partir do método publicado anteriormente. BADAI foi composto por: pontuação composta de atividade diária; pontuações em seis itens separados; fadiga; dor no pescoço, costas ou quadris; dor em outras articulações; desconforto em áreas sensíveis ao toque ou

						pressão; duração da rigidez matinal; intensidade da rigidez matinal BASFI avalia o Comprometimento funcional: pontuação composta de 10 itens
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	N	N	N	Não há registro identificado do estudo.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 83. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Davis *et al.*, (2003).

Domínios	Questões de sinalização	Davis <i>et al.</i> , (2003): ASAS20	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém não aborda o método de randomização e não aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA
	2.6. Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7. Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1. Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.

	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	ASAS20 foi definido como melhoria de 20% e uma mudança positiva de pelo menos 10 unidades em uma EVA de 100 mm em pelo menos 3 dos 4 domínios ASAS, bem como a ausência de deterioração (definida como uma piora de pelo menos 20% e uma variação negativa de pelo menos 10 unidades em uma escala de 100 mm) no domínio restante.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	Não há registro identificado do estudo.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados

	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 84. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASAS20, ASAS40, EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Deodhar *et al.*, (2021).

Domínios	Questões de sinalização	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): ASAS20	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): ASAS40	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): EAT	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): EAS	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por tecnologia de sistema de voz interativa.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	N	ASAS20 foi definido como resposta na semana 16 ($\geq 20\%$ e ≥ 1 unidade de melhoria em relação ao valor basal em ≥ 3 de 4 componentes e nenhuma piora de $\geq 20\%$ e ≥ 1 unidade no componente restante). ASAS40 foi definido como $\geq 40\%$ e ≥ 2 unidades de melhoria desde o início em ≥ 3 componentes e sem piora no componente restante). Os eventos adversos foram classificados por meio da <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.03</i> . Foram realizados exames clínicos, laboratoriais e eletrocardiograma para acompanhamento dos pacientes.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os	S	S	S	S	S	O estudo está registrado pelo número NCT03502616

	dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?						
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 85. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI, ASDAS, BASFI e SF-36 avaliados pelo estudo Deodhar *et al.*, (2021).

Domínios	Questões de sinalização	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): ASDAS	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): BASDAI50	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): BASFI	Deodhar <i>et al.</i> , (2021): SF-36	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por tecnologia de sistema de voz interativa.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego

	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi	NA	NA	NA	NA	NA

	influenciado pela falta de dados do resultado?					
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	ASDAS(CRP) foi derivado usando BASDAI (questionário de 6 itens mede a atividade da doença em uma escala de 0 [nenhuma] a 10 [grave], pontuação mais alta = mais atividade da doença). O BASDAI foi um questionário validado que consistia em 6 questões relativas aos 5 principais sintomas da EA: fadiga; dor na coluna; artrite periférica; entesite, intensidade da rigidez matinal e duração da rigidez matinal. O BASFI era um índice funcional que incluía 10 itens que avaliavam a capacidade dos participantes de realizar atividades diárias normais. As primeiras 8 questões/itens consideram atividades relacionadas à anatomia funcional. As 2 questões/itens finais avaliam a capacidade dos participantes de lidar com a vida cotidiana. Cada item foi pontuado em uma escala de 0=fácil a 10=impossível. SF-36 v.2 (Agudo): medida genérica do estado de saúde com 36 itens. Mediu 8 domínios gerais de saúde: funcionamento físico, limitações de papéis devido à saúde física, dores corporais, percepções gerais de saúde, vitalidade, funcionamento social, limitações de papéis devido a problemas emocionais, saúde mental.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego

	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	O estudo está registrado pelo número NCT03502616
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 86. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI, avaliados pelo estudo Dougados *et al.*, (2011).

Domínios	Questões de sinalização	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: ASDAS	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: BASDAI50	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: ASAS20	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: ASAS40	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém a publicação não relata o método utilizado na randomização assim como não aborda sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto	NA	NA	NA	NA	NA	

	substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?						
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	PN	N	N	PN	PN	Os autores citam a referência da metodologia do BASDAI50 e do BASFI, porém não citam qual metodologia ou definição foi utilizada para o ASDAS. ASAS 20 = melhoria de 20% (em comparação com a linha de base) e uma alteração absoluta (melhoria líquida) ≥ 10 milímetros (mm) em uma escala de 0-100 mm (100 = alta atividade da doença) para ≥ 3 domínios, e sem piora (ausência de deterioração em $\geq 20\%$ e em ≥ 10 mm) no domínio restante. ASAS 40 não foi definido.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego

	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	S	O estudo está registrado pelo número NCT00420238
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 87. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos EAT e EAS avaliados pelo estudo Dougados *et al.*, (2011).

Domínios	Questões de sinalização	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: EAT	Dougados <i>et al.</i> , (2011) - SPINE: EAS	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém a publicação não relata o método utilizado na randomização assim como não aborda sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	PN	PN	Os autores não definiram os desfechos EAT e EAS
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	O estudo está registrado pelo número NCT00420238
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos

	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 88. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASAS20, ASAS40 e EAD avaliados pelo estudo Giardina *et al.*, (2010).

Domínios	Questões de sinalização	Giardina <i>et al.</i> , (2010): ASAS20	Giardina <i>et al.</i> , (2010): ASAS40	Giardina <i>et al.</i> , (2010): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém a publicação não relata o método utilizado na randomização assim como não aborda sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	S	Estudo <i>open label</i>
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S	S	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	N	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	ASAS20 e ASAS40 foram definidos como pelo menos 20 ou 40% de melhoria em relação à linha de base e uma melhoria absoluta da linha de base de pelo menos 1 unidade (em uma escala de 0 a 10) em pelo menos 3 dos 4 domínios de avaliação a seguir: avaliação global, dor na coluna, função de acordo com o Índice Funcional de Espondilite Anquilosante de Banho (BASFI), e rigidez matinal (a média das 2 últimas questões do BASDAI). Os pacientes foram monitorados quanto a eventos adversos e alterações de testes laboratoriais ao longo do estudo. Os sinais vitais foram monitorados e a hematologia padrão, química do soro e testes de análise de urina foram avaliados.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Não, desfecho objetivo.

	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	S	Estudo <i>open label</i>
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	N	Não, desfecho objetivo.
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	N	N	Não há identificação de um registro do estudo
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 89. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI e BASFI avaliados pelo estudo Giardina *et al.*, (2010).

Domínios	Questões de sinalização	Giardina <i>et al.</i> , (2010): BASDAI	Giardina <i>et al.</i> , (2010): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada; porém, a publicação não relata o método utilizado na randomização e nem aborda sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	S	S	Estudo <i>open label</i>
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	S	S	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6. Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7. Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	A atividade da doença foi avaliada pelo BASDAI. Comprometimento funcional foi avaliado pelos dez itens do BASFI. Os autores citam referências das metodologias utilizadas.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	Não, desfecho objetivo.
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	S	S	Estudo <i>open label</i>
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	N	N	Não, desfecho objetivo.
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	N	Não há identificação de um registro do estudo
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições,	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos

	pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?			
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 90. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Gorman *et al.*, (2002).

Domínios	Questões de sinalização	Gorman <i>et al.</i> , (2002): ASAS20	Gorman <i>et al.</i> , (2002): EAS	Gorman <i>et al.</i> , (2002): EAd	Gorman <i>et al.</i> , (2002): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes do estudo foram aleatorizados, usando dados gerados por computador, blocos aleatórios de dois e quatro. Cartões com a divisão dos grupos foram colocados em envelopes numerados sequencialmente que foram abertos pelo farmacêutico do estudo à medida que cada paciente era inscrito.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Os pacientes e os investigadores do estudo não tinham conhecimento das atribuições dos grupos.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	N	N	NA

	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	ASAS20 foi definido como melhoria de 20 por cento ou mais em pelo menos três das cinco medidas de atividade da doença, conforme recomendado pelas avaliações do grupo de trabalho de espondilite anquilosante (duração da rigidez matinal, grau de rigidez noturna dor na coluna, o BASFI, a avaliação global do paciente sobre a atividade da doença e a pontuação para edema nas articulações), um dos quais foi requerida a duração da rigidez matinal ou

						grau de dor espinhal noturna, sem piora em nenhuma das medidas. Em cada visita, a enfermeira do estudo perguntou aos pacientes sobre as reações no local da injeção. Os efeitos colaterais foram monitorados em cada visita clínica por meio de questionário aberto perguntas sobre quaisquer problemas que ocorreram desde o visita anterior. Eventos adversos e alterações nos valores laboratoriais foram classificados em uma escala derivada dos Critérios Comuns de Toxicidade de o Instituto Nacional do Câncer. A função foi avaliada pelo BASFI (10 questões sobre a capacidade de realizar tarefas específicas, com o uso de uma escala visual-analógica rotulada “fácil” por um lado e “impossível” por outro.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, desfecho objetivo.
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	N	N	N	Não há identificação de um registro do estudo

	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 91. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Hu *et al.*, (2012).

Domínios	Questões de sinalização	Hu <i>et al.</i> , (2012): ASDAS	Hu <i>et al.</i> , (2012): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	Os pacientes do estudo foram randomizados, porém o estudo não fornece o método de randomização, assim como não aborda sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	N	N	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA

	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	2.7 Se N/PN/Ni para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram analisados.
	3.2 Se N/PN/Ni para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/Ni para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	PN	PN	Os desfechos ASDAS e BASFI não foram definidos.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	Não, desfecho objetivo.
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	Estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	O estudo está registrado sob o número NCT00809159
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 92. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Huang *et al.*, (2014).

Domínios	Questões de sinalização	Huang <i>et al.</i> , (2014): ASDAS	Huang <i>et al.</i> , (2014): BASDAI50	Huang <i>et al.</i> , (2014): ASAS20	Huang <i>et al.</i> , (2014): ASAS40	Huang <i>et al.</i> , (2014): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por meio de uma central de tecnologia de resposta interativa por um sistema web
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções	N	N	N	N	N	

	estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?						
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	PN	N	N	N	ASDAS é um sistema desenvolvido recentemente de medida composta incorporando questões 2 (pescoço, costas ou dor no quadril), 3 (dor/edema nas articulações) e 6 (duração da rigidez matinal) do BASDAI, do PTGA e da PCR-as. Os participantes avaliaram sua capacidade de realizar 10 atividades selecionadas (por exemplo, calçar meias ou collants sem ajuda ou auxílio, inclinar-se para a frente a partir da cintura para pegar uma caneta do chão sem auxílio) durante a semana anterior. As respostas variaram de 0 (fácil) a 100 (impossível). A pontuação BASFI é a média das 10 respostas e tem um valor mínimo possível de 0 e um valor máximo possível de 100. Os autores não trazem definições para o desfecho avaliado pelo BASDAI. ASAS20 foi definido como pelo menos 20% de melhora em relação a linha de base, com melhora absoluta de pelo menos uma unidade (0-10) em pelo menos 3 dos 4 domínios: paciente global, dor espinal, BASFI, BASDAI. ASAS40, definido como melhora de $\geq 40\%$ e melhora absoluta de ≥ 20 unidades da linha de base em pelo menos três dos quatro domínios listados para o ASAS20 sem deterioração (piora líquida >0 unidades) no domínio restante potencial.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/Ni para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha	NA	NA	NA	NA	NA	

	sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?						
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01114880
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 93. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos SF-36, EAT, EAS, e EAD avaliados pelo estudo Huang *et al.*, (2014).

Domínios	Questões de sinalização	Huang <i>et al.</i> , (2014): SF-36	Huang <i>et al.</i> , (2014): EAT	Huang <i>et al.</i> , (2014): EAS	Huang <i>et al.</i> , (2014): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por meio de uma central de tecnologia de resposta interativa por um sistema web
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/Ni para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar
	2.7 Se N/PN/Ni para 2.6: Houve potencial para um impacto	NA	NA	NA	NA	

	substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	N	O questionário SF-36, versão 2, é composto por 36 questões gerais de saúde com 2 componentes, físico e mental. Para cada componente, uma pontuação resumida transformada é calculada usando 8 subdomínios: funcionamento físico, função física, dor corporal, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, função emocional e saúde mental. As pontuações variam de 0 a 100. Pontuações mais altas indicam melhor estado de saúde. Avaliações de segurança foram realizadas em todas as visitas do estudo e incluiu monitoramento de eventos adversos (EA) e avaliações de laboratório clínico e sinais vitais.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter	NA	NA	NA	NA	NA

	sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?					
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01114880
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 94. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Inman *et al.*, (2008) – GO-RAISE.

Domínios	Questões de sinalização	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): BASDAI50	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): ASAS20	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): ASAS40	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por meio de tecnologia de resposta interativa, além disso os pacientes foram estratificados por local de investigação e por nível de proteína C-reativa.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar e foi utilizado o método de imputação por meio do resultado da última observação.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	PN	PN	O estudo traz referências para as definições dos desfechos avaliados pelo BASDAI, ASAS20, ASAS40 e BASFI.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT00265083
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos

	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 95. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos SF-36, EAT e EAS avaliados pelo estudo Inman *et al.*, (2008) – GO-RAISE.

Domínios	Questões de sinalização	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): SF-36	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): EAT	Inman <i>et al.</i> , (2008) - (GO- RAISE): EAS	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por meio de tecnologia de resposta interativa, além disso os pacientes foram estratificados por local de investigação e por nível de proteína C-reativa.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA

	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar e foi utilizado o método de imputação por meio do resultado da última observação.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	PN	PN	O estudo traz referências para a definição do SF-36. Porém não aborda sobre detalhes da análise dos eventos adversos.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado	S	S	S	Há um registro publicado: NCT00265083

	antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?				
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim

Quadro 96. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Landewé *et al.*, (2014).

Domínios	Questões de sinalização	Landewé <i>et al.</i> , 2014: ASDAS	Landewé <i>et al.</i> , 2014: BASDAI50	Landewé <i>et al.</i> , 2014: ASAS20	Landewé <i>et al.</i> , 2014: ASAS40	Landewé <i>et al.</i> , 2014: BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por meio de um sistema de tecnologia de resposta interativa
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	S	S	S	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	N	

	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	PN	N	N	N	N	O ASDAS não foi definido. O BASDAI é um instrumento validado e autorrelatado que consiste em seis escalas de avaliação numérica horizontais (NRSs) de

							10 unidades para medir a gravidade da fadiga, dor e edema nas articulações espinhais e periféricas, entesite e rigidez matinal (gravidade e duração, respectivamente) ao longo de a semana passada. A pontuação final do BASDAI varia de 0 a 10, com pontuações mais baixas indicando menor atividade da doença. ASAS20 na semana 12, definido como uma melhoria de $\geq 20\%$ e ≥ 1 unidade em um NRS de 0–10 em ≥ 3 dos seguintes: Avaliação Global da Atividade da Doença do Paciente Atividade, Avaliação da dor (pontuação NRS total da dor na coluna), Função (BASFI), Inflamação (média das Questões BASDAI 5 e 6 relativo à rigidez matinal) e nenhuma deterioração (piora da $\geq 20\%$ ou 1 unidade NRS) na área restante. ASAS 40 foi definido como melhoria $\geq 40\%$ nos domínios ASAS sem qualquer deterioração. O BASFI avalia a função física compreendendo 10 itens relativos às atividades durante a última semana. Cada item varia de 0 (“Fácil”) a 10 (“Impossível”). O BASFI é a média das 10 pontuações de forma que a pontuação total varia de 0 a 10, com pontuações mais baixas indicando melhor função física. Um valor negativo na alteração do BASFI em relação à Linha de Base indica uma melhoria em relação à Linha de Base. Quanto maior o valor negativo melhor será a melhoria.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego

	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01087762
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 97. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Maksymowych *et al.*, (2008).

Domínios	Questões de sinalização	Maksymowych <i>et al.</i> , (2008): ASAS20	Maksymowych <i>et al.</i> , (2008): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém o estudo não aborda o método de randomização e tampouco aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados

	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	PN	N	O desfecho ASAS20 não foi definido. BASFI é um questionário de incapacidade funcional auto-administrado, composto por 10 itens (0-100 mm EVA)
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	Há um registro publicado: NCT00195819
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	

Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
------------	-----------------------------	----------------------	----------------------	--

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 98. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2005) – ASSERT.

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2005) –ASSERT: ASAS20	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2005) –ASSERT: ASAS40	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém o estudo não aborda o método de randomização e tampouco aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	

	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3.2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	Segundo a publicação, ASAS20 foi definido como um paciente que apresentou pelo menos 20% de melhora desde o início e teve uma melhora absoluta desde o início de pelo menos 1 unidade (em uma escala de 0 a 10) em pelo menos 3 dos seguintes 4 domínios de avaliação: avaliação global do paciente, dor lombar, função de acordo com BASFI e rigidez matinal (a média das 2 últimas questões do BASDAI). Além disso, Os respondedores ASAS20 não devem ter tido deterioração de linha de base (definida como uma piora de 20% e um valor absoluto piora de pelo menos 1 unidade [em uma escala de 0–10]) no domínio de avaliação restante potencial. Resposta ASAS40 é definida como 40% de melhora em relação à linha de base e uma melhora absoluta de pelo menos 2 unidades [em uma escala de 0 a 10] em pelo menos 3 dos 4 domínios de avaliação definidos nos critérios de resposta ASAS20, sem deterioração da linha de base no potencial domínio de avaliação restante
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego

	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	Há um registro publicado: NCT00207701
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 99. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40, avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2006) – ATLAS.

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): BASDAI50	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): ASAS20	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): ASAS40	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, porém o método de randomização não foi especificado. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA
	2.6. Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar considerando os pacientes que receberam pelo menos uma dose. Porém os resultados englobam o n total randomizado.

	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	O BASDAI mede a gravidade da fadiga, dor nas articulações espinhais e periféricas, Sensibilidade localizada e rigidez matinal (qualitativa e quantitativa) conforme avaliado em uma EVA de 10 cm. Uma melhoria de 50% na pontuação BASDAI é considerada clinicamente significativa. ASAS20 foi definido como pelo menos 20% de melhora em relação a linha de base, com melhora absoluta de pelo menos uma unidade (0-10) em pelo menos 3 dos 4 domínios: paciente global, dor espinal, BASFI, BASDAI. A resposta ASAS40 representa melhora de pelo menos 40% e melhora absoluta de pelo menos 2 unidades (em uma escala de 0 a 10) em comparação com linha de base em pelo menos 3 dos 4 domínios dos critérios ASAS20.

	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	Há um registro publicado: NCT00085644
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 100. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36 e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2006) – ATLAS.

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): BASFI	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): SF-36	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006) - (ATLAS): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, porém o método de randomização não foi especificado. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar considerando os pacientes que receberam pelo menos uma dose. Porém os resultados englobam o n total randomizado.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os	NA	NA	NA	

	participantes do grupo para o qual foram randomizados?				
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	O BASFI consiste em um conjunto de 10 questões destinadas a determinar o grau de limitação funcional em indivíduos com EA. A pontuação BASFI foi derivada com base na média das questões 1 a 10. As primeiras 8 questões consideraram atividades relacionadas à anatomia funcional e as 2 questões finais avaliaram a capacidade do sujeito de lidar com a vida cotidiana durante a última semana. Para responder às questões foi utilizada uma escala visual analógica de 100 mm e a média das dez escalas deu ao escore BASFI um valor entre 0 (fácil) e 100 (impossível). O SF-36 possui 2 pontuações resumidas, o PCS e MCS e 8 pontuações de domínio: função física, dor corporal, limitações de função – física, saúde geral, vitalidade, função social, limitações de papel - emocionais e saúde mental. As pontuações do domínio variam de 0 a 100, com pontuações maiores refletindo melhor estado de saúde. Eventos adversos e sinais vitais foram avaliados em cada visita. As medidas laboratoriais foram avaliadas nas semanas 4, 12, 16 e 24.

	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	Há um registro publicado: NCT00085644
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 101. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASDAI50, ASAS20, ASAS40 e BASFI avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2006).

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006): BASDAI50	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006): ASAS20	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006): ASAS40	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2006): BASFI	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém o estudo não aborda o método de randomização e tampouco aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	N	Os autores indicaram uma referência da metodologia utilizada para os desfechos avaliados pelo BASDAI e BASFI. Segundo a publicação, ASAS20 foi definido como uma melhoria de pelo menos 20% com um mínimo de 10 unidades em pelo menos três dos quatro domínios (dor, função, inflamação e avaliação global do paciente), sem piora do quarto domínio em 20% e 10 unidades. Os autores trazem uma referência de definição do ASAS40. As avaliações de segurança foram baseadas em relatos de eventos adversos, exames físicos de rotina e resultados de exames laboratoriais.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido	NA	NA	NA	NA	

	influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	NI	NI	NI	NI	A publicação não identificou um número de registro do estudo
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 102. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2006).

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde et al., (2006): EAT	Van der Heijde et al., (2006): EAS	Van der Heijde et al., (2006): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada porém o estudo não aborda o método de randomização e tampouco aborda sobre o sigilo de alocação.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	Estudo duplo cego

intervenções pretendidas	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/Ni para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	2.7 Se N/PN/Ni para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	Todos os pacientes randomizados foram avaliados
	3.2 Se N/PN/Ni para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/Ni para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	Os eventos adversos emergentes do tratamento foram definidos como eventos adversos não presentes no início do estudo ou, se presentes no início do estudo, piorou durante o estudo. Infecções clinicamente importantes

					hospitalização necessária ou agentes antimicrobianos parenterais.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	NI	NI	NI	A publicação não identificou um número de registro do estudo
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim;

Quadro 103. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20 e ASAS40 avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2017).

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): ASDAS	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): BASDAI50	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): ASAS20	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): ASAS40	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, porém o método de randomização não foi especificado. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	O número de pacientes avaliados para o desfecho é similar ao número de pacientes randomizado para cada grupo de intervenção.
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os	NA	NA	NA	NA	

	participantes do grupo para o qual foram randomizados?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	O número de pacientes avaliados para o desfecho é similar ao número de pacientes randomizado para cada grupo de intervenção.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	ASDAS(CRP) é uma pontuação derivada que utiliza dor lombar duração da rigidez matinal, avaliação global do paciente sobre sua doença e dor/edema periférico. BASDAI é uma ferramenta de autoavaliação validada usada para determinar a atividade da doença em participantes com Espondilite Anquilosante. Utilizando uma Escala de Avaliação Numérica (NRS) de 0 a 10 (0 = nenhum e 10 = muito grave), os participantes responderam a 6 perguntas que medem desconforto, dor e fadiga. ASAS20 foi definido como uma melhora maior ou igual a ($\geq$) 20% e ≥ 1 unidade em pelo menos 3 domínios (em uma escala de 0 [menos] a 10 [pior]) e nenhuma piora de $\geq 20\%$ e menos que ou igual a ($\leq$) 1 unidade no domínio restante. Os domínios são: Avaliação Global da Atividade da Doença do Paciente, dor na coluna, função e inflamação (do Índice de Atividade da Doença da Espondilite Anquilosante de Bath [BASDAI]).

						ASAS 40 é definido como $\geq 40\%$ e alteração absoluta de ≥ 2 unidades em pelo menos 3 domínios em uma escala de 0 a 10 (0=sem atividade da doença, 10=alta atividade da doença) e sem piora no domínio restante. Os eventos adversos foram avaliados por meio de exames laboratoriais.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01786668
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 104. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36, EAT, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2017).

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): BASFI	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): SF-36	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): EAT	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): EAS	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2017): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	PS	PS	PS	PS	PS	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, porém o método de randomização não foi especificado. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	N	Estudo duplo cego
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	2.5. Se S/PS/Ni para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	S	O número de pacientes avaliados para o desfecho é similar ao número de pacientes randomizado para cada grupo de intervenção.
	2.7 Se N/PN/Ni para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	S	O número de pacientes avaliados para o desfecho é similar ao número de pacientes randomizado para cada grupo de intervenção.
	3.2 Se N/PN/Ni para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/Ni para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	

Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	N	BASFI é uma ferramenta de autoavaliação validada que determina o grau de limitação físico-funcional na Espondilite Anquilosante. Utilizando uma Escala de Avaliação Numérica (NRS) de 0 a 10 (0=fácil, 10=impossível), os participantes responderam a 10 perguntas que avaliavam sua capacidade de realizar atividades diárias normais ou atividades fisicamente exigentes. A pontuação BASFI é uma pontuação média das 10 questões, com pontuações mais baixas indicando melhor função física. SF-36 é uma pesquisa padronizada que avalia 8 aspectos da saúde funcional e do bem-estar: funcionamento físico e social, limitações de funções físicas e emocionais, dor corporal, saúde geral, vitalidade, saúde mental. A pontuação de uma seção é uma média das pontuações das perguntas individuais, que são escalonadas de 0 a 100 (100=nível mais alto de funcionamento) Os eventos adversos foram avaliados por exames laboratoriais.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/Ni para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT01786668
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 105. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos ASDAS, BASDAI50, ASAS20 e ASAS40 avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2018) – COAST-V.

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): ASDAS	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): BASDAI50	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): ASAS20	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): ASAS40	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, realizada por meio de um computador e estratificada por país. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego com tratamentos indistinguíveis para manter o cegamento
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Foi realizada análise por ITT para eficácia. Apenas um paciente randomizado não foi avaliado para segurança
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os	NA	NA	NA	NA	

	participantes do grupo para o qual foram randomizados?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Foi realizada análise por ITT para eficácia. Apenas um paciente randomizado não foi avaliado para segurança
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	N	N	N	O BASDAI é uma avaliação relatada pelos participantes que consiste em 6 questões relacionadas a 5 sintomas principais relevantes para a espondiloartrite axial radiográfica, medindo desconforto, dor e fadiga. ASDAS é um índice composto para avaliar a atividade da doença na EA. Os parâmetros utilizados para o ASDAS (com PCR como reagente de fase aguda) são os seguintes: dor lombar total, paciente global, dor/edema periférico, duração da rigidez matinal, PCR em mg/L ASAS20 foi definido como pelo menos 20% de melhora em relação a linha de base, com melhora absoluta de pelo menos uma unidade (0-10) em pelo menos 3 dos 4 domínios: paciente global, dor espinal, BASFI, BASDAI. ASAS40 é definido como pelo menos uma melhora de 40% e um resultado absoluto, melhora da linha de base de pelo menos duas unidades (intervalo de 0 a 10) em pelo

						menos três dos quatro domínios sem qualquer agravamento no restante domínio.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT02696785
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 106. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2, considerando os desfechos BASFI, SF-36, EAS e EAD avaliados pelo estudo Van der Heijde *et al.*, (2018) – COAST-V.

Domínios	Questões de sinalização	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): BASFI	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): SF-36	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): EAS	Van der Heijde <i>et al.</i> , (2018) - (COAST-V): EAD	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	S	S	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada, realizada por meio de um computador e estratificada por país. Não há informação sobre o sigilo de alocação
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	NI	NI	NI	NI	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	N	N	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	N	N	N	Estudo duplo cego com tratamentos indistinguíveis para manter o cegamento
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	N	N	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA	NA	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	S	S	S	Foi realizada uma análise por intenção de tratar para os desfechos de eficácia
	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os	NA	NA	NA	NA	

	participantes do grupo para o qual foram randomizados?					
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	S	S	S	Foi realizada análise por intenção de tratar
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inadequado?	N	N	N	N	O BASFI é uma avaliação relatada pelo participante que estabelece uma linha de base funcional do participante e a resposta subsequente ao tratamento. Para completar o BASFI, pede-se ao participante que avalie a dificuldade associada a 10 atividades funcionais básicas individuais. Os participantes respondem a cada questão utilizando uma escala NRS (variação de 0 a 10) com uma pontuação mais alta indicando pior função. A pontuação final do BASFI dos participantes é a média das pontuações de 10 itens, tem um valor mínimo possível de 0 e um valor máximo possível de 10, com uma pontuação mais alta indicando pior função. O SF-36 é uma medida administrada pelos participantes com 36 itens, projetada para ser uma avaliação curta e multifuncional da saúde nas áreas de funcionamento físico, função física, função emocional, dor corporal, vitalidade, funcionamento social, saúde mental e geral. saúde. Os dois domínios abrangentes de bem-estar mental

						e bem-estar físico são capturados pelas pontuações do Resumo do Componente Mental e do Resumo do Componente Físico. Escores T são usados para análise. As pontuações resumidas variam de 0 a 100, com pontuações mais altas indicando melhores níveis de função e/ou melhor saúde. Os resultados de segurança incluíram avaliações de eventos adversos, sinais vitais, exames laboratoriais e exames físicos. Os eventos adversos foram classificados de acordo com o Dicionário Médico de Atividades Regulatórias.
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	N	N	N	Não, esse foi um estudo duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA	NA	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	S	S	S	Há um registro publicado: NCT02696785
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	N	N	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados

	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	Algumas preocupações	

Abreviações: N, não; NA, não aplicável; NI, não informado; PN, provavelmente não; PS, provavelmente sim; S, sim.

Quadro 107. Risco de viés do estudo Braun *et al.*, (2002) incluído na análise de sensibilidade do desfecho BASDAI50.

Domínios	Questões de sinalização	Braun <i>et al.</i>, (2002): BASDAI50	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	Os pacientes foram alocados de forma randomizada por números aleatórios gerados por computador e foi realizada em quatro blocos para cada centro. O sigilo de alocação foi garantido por meio de produção do medicamento sem identificação, além de utilização de envelope selado.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	Os grupos foram balanceados na linha de base
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	Os investigadores e pacientes não estavam cientes do tratamento até todos os formulários de casos terem sido completados.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	NA	NA
	2.4 Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	NA	NA
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	NA	NA
	2.6 Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	Apenas 1 paciente randomizado para o grupo infliximabe foi excluído da análise por não preencher os critérios de espondilite anquilosante radiográfica de acordo com o critério modificado de Nova Iorque.

	2.7 Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	Sim, Apenas 1 paciente randomizado para o grupo infliximabe foi excluído da análise por não preencher os critérios de espondilite anquilosante radiográfica de acordo com o critério modificado de Nova Iorque.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	NA	NA
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	NA	NA
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	BASDAI mede a atividade da doença com base em seis perguntas relacionadas à fadiga, dor na coluna, artrite periférica, entesite e rigidez matinal, tanto quantitativamente quanto qualitativamente;
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	Não, o estudo foi duplo cego
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	NA
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	NA	
	Julgamento do risco de viés	Baixo risco	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	N	Não há registro identificado do estudo.

	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	Não foram feitas múltiplas mensurações de desfechos
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	Não foram feitas múltiplas análises de dados
	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Algumas preocupações	

Anexo 10. Resultados do ranqueamento das intervenções avaliadas por meta-análise em rede por meio do modelo de efeitos aleatórios com maior DIC

Efeitos aleatórios para o desfecho ASDAS

Os resultados do ranqueamento para o desfecho ASDAS segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 108. É possível observar que o etanercepte demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (33,33%) para o desfecho ASDAS; porém, há uma incerteza neste ranqueamento de melhor intervenção, visto que o adalimumabe e o certolizumabe 200 mg estão com probabilidades bem próximas do etanercepte (32,20% e 32,45%, respectivamente).

Quadro 108. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o						Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	
ADA	32,20	40,29	22,40	4,99	0,12	0,00	2 (1-4)
CER 200	32,45	34,58	25,49	6,40	1,07	0,01	2 (1-4)
CER 400	1,97	7,54	24,72	39,72	26,04	0,02	4 (2-5)
ETA	33,33	16,45	17,77	15,23	17,22	0,01	3 (1-5)
PBO	0,00	0,01	0,01	0,02	0,00	99,97	6 (6-6)
TOF	0,06	1,13	9,62	33,64	55,56	0,00	5 (3-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho BASDAI50

Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASDAI segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 109. É possível observar que o CER 200 e o CER 400 demonstraram a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (CER 200: 37,68%; CER 400: 34,65%) para o desfecho BASDAI50.

Quadro 109. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,89	7,75	19,27	29,94	27,15	11,92	0,09	4 (1-6)
CER 200	37,68	33,61	11,29	7,25	5,84	4,08	0,26	2 (1-6)
CER 400	34,65	34,39	12,00	7,73	6,09	4,85	0,30	2 (1-6)
ETA	6,16	8,09	18,21	22,77	25,57	18,93	0,27	4 (1-6)
GOL	16,26	13,36	32,43	19,30	12,53	6,01	0,10	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,03	0,18	1,42	98,36	7 (7-7)
TOF	1,36	2,81	6,80	12,98	22,64	52,79	0,63	6 (2-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho BASDAI50 com a inclusão do estudo Braun *et al.*, 2002 (Análise de sensibilidade)

Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASDAI segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 110. É possível observar que o infliximabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (65,37%) para o desfecho BASDAI50.

Quadro 110. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios, incluindo o estudo Braun *et al.*, (2002).

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,66	4,17	8,47	19,42	29,54	26,35	11,29	0,09	5 (2-7)
CER 200	14,71	32,00	25,12	10,93	7,40	5,59	3,96	0,28	3 (1-7)
CER 400	14,00	31,11	25,25	11,18	7,36	6,19	4,59	0,33	3 (1-7)
ETA	1,12	5,98	8,60	17,06	22,34	25,00	19,58	0,32	5 (2-7)
GOL	3,88	15,34	15,99	29,72	17,70	11,73	5,54	0,11	4 (1-7)
INF	65,37	10,07	13,52	4,76	2,64	2,02	1,51	0,11	1 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,01	0,04	0,26	1,61	98,09	8 (8-8)
TOF	0,26	1,33	3,05	6,93	12,99	22,86	51,91	0,66	(3-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho ASAS20

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS20 segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 111. Pode-se observar que o infliximabe possui a maior probabilidade (72,83%) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS20, apesar das incertezas.

Quadro 111. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	2,38	10,44	19,81	27,15	23,33	11,54	5,33	0,02	4 (2-7)
CER 200	0,94	2,79	4,31	5,60	8,65	21,54	52,90	3,27	7 (2-8)
CER 400	3,31	7,19	7,71	9,58	14,77	38,21	17,85	1,38	6 (1-7)
ETA	2,35	23,15	31,25	23,54	12,63	5,33	1,75	0,00	3 (2-6)
GOL	16,46	31,94	20,17	13,27	10,17	4,81	3,19	0,00	3 (1-6)
INF	72,83	17,27	5,48	2,52	1,15	0,50	0,25	0,00	1 (1-4)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	4,10	95,25	8 (7-8)
TOF	1,73	7,23	11,27	18,33	29,31	17,42	14,63	0,08	5 (2-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos fixos para o desfecho ASAS40

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS40 segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado Quadro 112. Apesar do adalimumabe apresentar uma maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (27,25%) para o desfecho ASAS40, pode-se observar que há uma incerteza de qual intervenção seria a melhor, visto que as probabilidades do adalimumabe, certolizumabe 200mg, golimumabe, infliximabe e citrato de tofacitinibe apresentarem o melhor ranqueamento estão muito próximas.

Quadro 112. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	27,25	26,06	20,31	14,19	8,81	3,13	0,25	0,00	1 (2-5)
CER 200	2,56	6,38	7,50	9,31	14,00	26,94	32,50	0,81	6 (2-7)
CER 400	17,06	13,13	12,94	16,50	23,69	13,75	2,94	0,00	4 (1-7)
ETA	0,06	0,19	0,63	3,06	12,13	26,19	57,75	0,00	7 (4-7)
GOL	19,94	19,00	18,31	18,44	12,94	9,00	2,38	0,00	3 (1-6)
INF	18,00	16,94	20,13	19,19	14,44	10,25	1,06	0,00	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,81	99,19	8 (8-8)
TOF	15,13	18,31	20,19	19,31	14,00	10,75	2,31	0,00	3 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho BASFI

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho BASFI segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 113. Pode-se observar que o infliximabe possui a maior probabilidade (82,16%) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho BASFI, apesar das incertezas observadas.

Quadro 113. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	2,05	8,72	18,63	26,03	24,23	14,25	6,09	0,00	4 (2-7)
CER 200	2,47	8,23	9,53	9,89	12,86	25,11	29,77	2,14	6 (1-8)
CER 400	2,17	8,73	8,84	9,98	13,58	24,03	29,83	2,83	6 (2-7)
ETA	5,20	43,83	23,17	13,55	8,41	4,20	1,64	0,00	3 (1-6)
GOL	4,44	18,81	25,14	20,73	15,19	9,97	5,66	0,06	4 (1-7)
INF	82,16	5,56	3,25	2,16	1,86	1,80	2,72	0,50	1 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,94	4,78	94,23	8 (7-8)
TOF	1,52	6,11	11,44	17,66	23,83	19,70	19,52	0,23	5 (2-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho SF-36

Os resultados de ranqueamento para o desfecho SF-36 segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 114. É possível observar que o golimumabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (67,08%) para o desfecho SF-36.

Quadro 114. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	10,77	34,87	54,16	0,20	3 (1-3)
GOL	67,08	22,26	10,37	0,29	1 (1-3)
PBO	0,00	0,04	1,03	98,93	4 (4-4)
TOF	22,16	42,83	34,43	0,58	2 (1-3)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho EAT

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAT segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 115. Pode-se observar que o placebo (38,58%) seria a tecnologia mais segura com maior probabilidade de ser o melhor ranqueamento para o desfecho EAT, seguida do citrato de tofacitinibe (18,14%), apesar das incertezas observadas.

Quadro 115. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	
ADA	2,50	1,96	4,16	9,20	82,18	5 (1-5)
ETA	15,84	20,16	28,88	30,44	4,68	3 (1-5)
GOL	24,94	19,60	25,60	24,22	5,64	3 (1-5)
PBO	38,58	42,26	16,24	2,82	0,10	2 (1-4)
TOF	18,14	16,02	25,12	33,32	7,40	3 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos aleatórios para o desfecho EAS

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAS segundo o modelo de efeitos aleatórios pode ser observado no Quadro 116. Pode-se observar que o golimumabe (45,50%) seria a tecnologia mais segura com maior probabilidade de ser o melhor ranqueamento para o desfecho EAS, seguida do citrato de tofacitinibe (30,06%), apesar das incertezas observadas.

Quadro 116. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	
ADA	7,54	10,02	11,98	23,00	47,46	4 (1-5)
ETA	6,02	11,65	19,94	33,25	29,15	4 (1-5)
GOL	45,50	21,13	13,92	12,31	7,15	2 (1-5)
PBO	10,88	36,42	38,21	12,73	1,77	3 (1-4)
TOF	30,06	20,79	15,96	18,71	14,48	2 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Efeitos fixos para o desfecho EAD

Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAD segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 117. Pode-se observar que o citrato de tofacitinibe (84,38%) seria a tecnologia mais segura com maior probabilidade de ser o melhor ranqueamento para o desfecho EAD.

Quadro 117. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	6,38	23,25	49,94	20,44	3 (1-4)
ETA	1,63	7,06	15,75	75,56	4 (2-4)
PBO	7,63	61,19	29,06	2,13	2 (1-3)
TOF	84,38	8,50	5,25	1,88	1 (1-3)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Anexo 11. Resultados da análise de sensibilidade das meta-análises em rede

Ajustes por placebo

ASDAS

Para o desfecho ASDAS, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA sem ajuste, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. É possível observar no Quadro 118 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo, com exceção do adalimumabe que foi superior ao citrato de tofacitinibe na análise por modelo de efeitos fixos.

Quadro 118. Resultados da meta-análise em rede para análise ajustada por placebo para o desfecho ASDAS.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
Adalimumabe	0,30 (0,07; 0,53)	0,32 (-0,91; 1,64)
Certolizumabe 200 mg	0,28 (-0,06; 0,61)	0,31 (-1,30; 2,07)
Certolizumabe 400 mg	0,08 (-0,28; 0,43)	0,12 (-1,49; 1,88)
Etanercepte	0,28 (-0,29; 0,85)	0,39 (-1,47; 2,29)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; DM, diferença média.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 29,75 ($\beta = 0,15$ (ICr95%: -0,92; 1,26) e do modelo de efeitos fixos foi de 39,11 ($\beta = 0,10$ (ICr95%: -0,23; 0,44)), indicando que o modelo de efeitos aleatórios é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho ASDAS. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se afirmar que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASDAS segundo o modelo de efeitos aleatórios e efeitos fixos podem ser observado nos Quadro 119 e Quadro 120. É possível observar que o etanercepte demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (35,78% para efeitos aleatórios e 41,28% para efeitos fixos) para o desfecho ASDAS, apesar das incertezas.

Quadro 119. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios na análise ajustada por placebo

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o						Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	
ADA	21,28	29,66	24,68	16,82	7,20	0,36	2 (1-5)
CER 200	25,52	24,00	22,08	16,20	9,90	2,30	2 (1-6)
CER 400	11,84	17,38	20,10	23,50	22,42	4,76	4 (1-6)
ETA	35,78	17,68	14,22	14,32	14,04	3,96	2 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,48	2,40	11,28	85,84	6 (4-6)
TOF	5,58	11,28	18,44	26,76	35,16	2,78	4 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 120. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASDAS pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos na análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o						Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	
ADA	29,70	43,30	22,66	4,24	0,10	0,00	2 (1-4)
CER 200	27,46	33,42	30,82	6,92	1,38	0,00	2 (1-4)
CER 400	1,54	7,06	21,04	41,96	28,40	0,00	4 (2-5)
ETA	41,28	15,30	16,34	12,96	14,12	0,00	2 (1-5)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	6 (6-6)
TOF	0,02	0,92	9,14	33,92	56,00	0,00	5 (3-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

BASDAI50

Para o desfecho BASDAI50, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. É possível observar por meio do Quadro 121 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos, quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 121. Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho BASDAI50.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	1,07 (0,55; 2,12)	1,07 (0,44; 2,61)
Certolizumabe 200 mg	0,98 (0,21; 4,13)	0,94 (0,15; 5,50)
Certolizumabe 400 mg	0,99 (0,22; 4,07)	0,95 (0,15; 5,60)
Etanercepte	0,84 (0,47; 1,45)	0,84 (0,41; 1,74)
Golimumabe	1,12 (0,41; 3,02)	1,09 (0,29; 3,96)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 37,19 ($\beta = -0,50$ (ICr95%: -1,69; 0,63) e do modelo de efeitos fixos foi de 35,83 ($\beta = -0,53$ (ICr95%: -1,52; 0,41), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASDAI50. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se afirmar que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASDAI50 segundo o modelo de efeitos aleatórios e fixos podem ser observados nos Quadro 122 Quadro 123. É possível observar que o ETA demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (34,10% para efeitos aleatórios e 37,04% para efeitos fixos) para o desfecho BASDAI50.

Quadro 122. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,12	8,48	28,48	26,22	21,98	11,54	0,18	4 (1-6)
CER 200	20,58	21,34	11,52	12,66	16,12	15,00	2,78	3 (1-7)
CER 400	20,78	20,12	11,64	11,88	15,92	15,96	3,70	3 (1-7)
ETA	34,10	17,38	14,30	12,32	12,44	9,18	0,28	2 (1-6)
GOL	7,90	9,50	20,96	24,52	15,92	20,38	0,82	4 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,02	0,26	3,12	5,24	91,36	7 (5-7)
TOF	13,52	23,18	13,08	12,14	14,50	22,70	0,88	4 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 123. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,00	8,28	29,24	27,04	21,78	10,66	0,00	4 (1-6)
CER 200	21,66	20,30	11,10	11,66	17,98	15,16	2,14	3 (1-6)
CER 400	18,46	21,34	11,48	11,14	17,50	17,76	2,32	3 (1-6)
ETA	37,04	16,66	15,42	11,48	12,70	6,70	0,00	2 (1-6)
GOL	6,98	7,78	20,60	25,44	15,22	23,98	0,00	4 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,02	1,74	2,72	95,52	7 (6-7)
TOF	12,86	25,64	12,16	13,22	13,08	23,02	0,02	3 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

ASAS20

Para o desfecho ASAS20, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento, porém foi excluído o estudo de Giardina *et al.*, (2010) (1) por não apresentar grupo placebo como comparador. É possível observar no Quadro 124 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 124. Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho ASAS20.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	1,09 (0,79; 1,49)	1,10 (0,75; 1,63)
Certolizumabe 200 mg	1,23 (0,76; 1,95)	1,23 (0,71; 2,14)
Certolizumabe 400 mg	1,09 (0,68; 1,71)	1,09 (0,63; 1,88)
Etanercepte	1,03 (0,74; 1,44)	1,03 (0,70; 1,52)
Golimumabe	1,14 (0,72; 1,80)	1,15 (0,67; 1,99)
Infliximabe	0,91 (0,48; 1,65)	0,92 (0,45; 1,85)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 51,07 ($\beta = -0,34$ (ICr95%: -0,66; -0,01)) e do modelo de efeitos fixos foi de 49,47 ($\beta = -0,34$ (ICr95%: -0,60; -0,07)), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para este desfecho. Tendo em vista que o β foi significativo, por não ter cruzado o 0, pode-se afirmar que a inclusão da

taxa de ajuste ao placebo contribui de forma significativa para os resultados, tanto no efeito fixo como aleatório. Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS20 segundo os modelos de efeitos aleatórios e fixos podem ser observado nos Quadro 125 e Quadro 126, respectivamente. Pode-se observar que o infliximabe possui a maior probabilidade (45,04% para efeitos aleatórios e 47,16% para efeitos fixos) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS20, apesar das incertezas.

Quadro 125. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	3,32	10,50	16,10	21,84	22,80	16,62	8,82	0,00	4 (1-7)
CER 200	3,28	8,56	9,00	9,58	12,06	20,04	36,80	0,68	6 (1-7)
CER 400	14,90	14,72	12,68	11,82	12,90	21,42	11,24	0,32	4 (1-7)
ETA	8,06	20,02	22,38	21,90	15,08	9,42	3,14	0,00	3 (1-6)
GOL	5,28	12,06	11,74	11,82	16,62	17,80	24,62	0,06	5 (1-7)
INF	45,04	12,32	10,22	7,98	8,00	7,34	8,96	0,14	2 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,18	1,04	98,78	8 (8-8)
TOF	20,12	21,82	17,88	15,06	12,54	7,18	5,38	0,02	3 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 126. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS20 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	2,76	10,66	17,14	23,22	22,06	16,16	8,00	0,00	4 (1-7)
CER 200	2,64	7,12	8,22	8,58	11,06	21,22	40,96	0,20	6 (1-7)
CER 400	14,16	14,82	12,14	12,00	14,72	22,32	9,84	0,00	4 (1-7)
ETA	8,60	20,06	22,50	21,24	15,66	8,44	3,50	0,00	3 (1-7)
GOL	5,22	10,90	11,28	13,00	15,78	17,86	25,96	0,00	5 (1-7)
INF	47,16	14,14	9,84	7,84	7,24	7,06	6,72	0,00	2 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	99,80	8 (8-8)
TOF	19,46	22,30	18,88	14,12	13,48	6,94	4,82	0,00	3 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

ASAS40

Para o desfecho ASAS40, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento, porém foi excluído o estudo de Giardina *et al.*, (2010) (1) por não apresentar grupo placebo como comparador. É possível observar por meio do Quadro 127 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 127. Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho ASAS40

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	1,00 (0,61; 1,70)	1,00 (0,48; 2,07)
Certolizumabe 200 mg	1,25 (0,57; 2,54)	1,23 (0,44; 3,42)
Certolizumabe 400 mg	1,00 (0,45; 2,02)	0,99 (0,37; 2,66)
Etanercepte	1,01 (0,54; 1,88)	1,04 (0,45; 2,64)
Golimumabe	1,06 (0,59; 1,89)	1,05 (0,45; 2,34)
Infliximabe	0,89 (0,43; 1,72)	0,88 (0,32; 2,27)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 45,24 ($\beta = -0,69$ (ICr95%: -1,33; 0,03)) e do modelo de efeitos fixos foi de 43,3 ($\beta = -0,73$ (ICr95%: -1,20; -0,27)), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho ASAS40. O β foi significativo apenas no modelo de efeito fixo, por não ter cruzado o 0, o que indica que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo contribui de forma significativa para os resultados neste modelo. Os resultados de ranqueamento para o desfecho ASAS40 segundo o modelo de efeitos aleatórios e fixos podem ser observados nos Quadro 128 e Quadro 129. Pode-se observar que o infliximabe possui a maior probabilidade (30,96% para efeitos aleatórios e 32,52 para efeitos fixos) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho ASAS40, apesar das incertezas.

Quadro 128. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para análise ajustada por placebo

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	10,04	14,90	19,22	19,04	17,16	12,26	7,30	0,08	4 (1-7)
CER 200	4,04	8,96	9,70	9,46	12,48	19,16	33,18	3,02	6 (1-8)
CER 400	19,24	15,68	13,84	13,00	13,70	16,54	7,14	0,86	4 (1-7)
ETA	13,02	14,72	12,86	14,70	14,84	14,06	15,30	0,50	4 (3-7)
GOL	9,90	13,34	14,64	15,64	16,16	15,88	14,08	0,36	4 (1-7)
INF	30,96	17,44	13,12	10,78	10,48	8,46	8,06	0,70	3 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,02	0,08	0,82	4,84	94,24	8 (7-8)
TOF	12,80	14,96	16,62	17,36	15,10	12,82	10,10	0,24	4 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 129. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho ASAS40 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	8,92	16,06	18,38	20,34	16,96	12,98	6,36	0,00	4 (1-7)
CER 200	2,08	7,78	9,16	9,48	10,88	17,28	42,74	0,60	6 (2-7)
CER 400	20,12	15,22	13,96	12,76	13,84	18,66	5,44	0,00	4 (1-7)
ETA	14,76	14,60	14,48	14,08	15,08	13,82	13,18	0,00	4 (1-7)
GOL	8,80	12,56	13,42	15,56	16,78	17,02	15,86	0,00	4 (1-7)
INF	32,52	17,82	14,26	10,74	10,50	7,64	6,52	0,00	2 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,60	99,40	8 (8-8)
TOF	12,80	15,96	16,34	17,04	15,96	12,60	9,30	0,00	4 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

BASFI

Para o desfecho BASFI, a NMA ajustada por placebo incluiu 15 estudos, sendo que o estudo de Giardina *et al.*, (2010) (1) foi excluído da análise por não apresentar grupo placebo, portanto esta análise não apresenta o comparador infliximabe. Isto é, a geometria de rede é diferente da análise principal que contou com 16 ECR (2-17) (Figura 38).

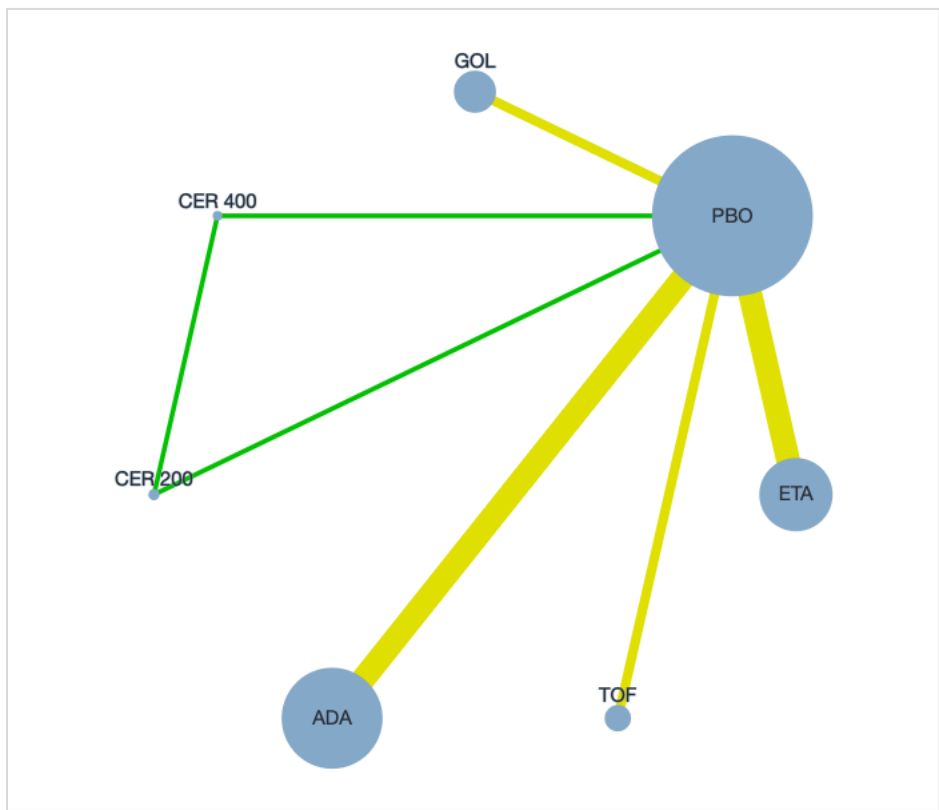


Figura 38. Diagrama em rede da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho BASFI.
Legenda: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 591; CER 200: 65; CER 400: 65; ETA: 429; GOL: 246; PBO: 942; TOF: 154) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (GOL vs. PBO: 2 estudos; CER 400 vs. PBO: 1 estudo; CER 200 vs. PBO: 1 estudo, CER 200 vs. CER 400: 1 estudo; ADA vs. PBO: 5 estudos; TOF vs. PBO: 2 estudos; ETA vs. PBO: 5). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo verde ‘baixo risco’ e amarelo ‘algumas preocupações’.

É possível observar no Quadro 130 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos, quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 130. Resultados da meta-análise em rede para análise ajustada por placebo para o desfecho BASFI

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
Adalimumabe	0,00 (-0,56; 0,58)	0,08 (-0,87; 1,17)
Certolizumabe 200 mg	-0,23 (-1,20; 0,71)	-0,23 (-1,65; 1,31)
Certolizumabe 400 mg	-0,25 (-1,22; 0,74)	-0,22 (-1,73; 1,35)
Etanercepte	0,34 (-0,30; 1,02)	0,35 (-0,70; 1,50)
Golimumabe	0,03 (-0,90; 0,94)	0,05 (-1,39; 1,64)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; DM, diferença média.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 56,26 ($\beta = -0,16$ ICr95%: -1,10; 0,81) e do modelo de efeitos fixos foi de 55,76 ($\beta = -0,18$ (ICr95%: -0,84; 0,49), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASFI. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se afirmar dizer que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASFI segundo os modelos de efeitos aleatórios e fixos podem ser observados no Quadro 131 e Quadro 132. É possível observar que o etanercepte demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (42,38% para efeitos aleatórios e 57,92 para efeitos fixos) para o desfecho BASFI.

Quadro 131. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	8,60	20,52	29,62	22,30	13,76	5,18	0,02	3 (1-6)
CER 200	7,98	9,88	10,64	15,80	25,18	28,02	2,50	5 (1-6)
CER 400	9,00	9,66	11,32	14,30	24,64	27,68	3,40	5 (1-7)
ETA	42,38	27,10	16,12	8,96	3,94	1,50	0,00	2 (1-5)
GOL	19,42	16,28	15,30	17,94	15,92	14,66	0,48	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,10	0,84	6,08	92,98	7 (6-7)
TOF	12,62	16,56	17,00	20,60	15,72	16,88	0,62	4 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 132. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASFI pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a							Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	
ADA	3,52	16,64	33,36	26,42	14,16	5,90	0,00	3 (1-6)
CER 200	6,26	8,26	10,70	14,88	26,30	33,22	0,38	5 (1-6)
CER 400	6,54	9,24	10,46	13,48	26,50	33,40	0,38	5 (1-6)
ETA	57,92	23,56	10,76	4,54	2,38	0,84	0,00	1 (1-5)
GOL	16,48	20,22	15,52	19,60	15,26	12,92	0,00	3 (1-6)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,72	99,24	7 (7-7)
TOF	9,28	22,08	19,20	21,08	15,36	13,00	0,00	3 (1-6)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

SF-36

Para o desfecho SF-36, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. É possível observar por meio do Quadro 133 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos, quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 133. Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho BASFI.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS DM (ICr95%)
Adalimumabe	0,57 (-1,07; 2,30)	0,49 (-2,76; 3,42)
Golimumabe	0,03 (-2,22; 2,38)	-0,12 (-4,16; 3,46)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; DM, diferença média.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 25,41 ($\beta = -1,34$ (ICr95%: -3,98; 1,65) e do modelo de efeitos fixos foi de 23,65 ($\beta = -1,47$ (ICr95%: -3,14; 0,20), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho SF-36. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se afirmar que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados de ranqueamento para o desfecho SF-36 segundo os modelos de efeitos aleatórios e fixos podem ser

observados nos Quadro 134 e Quadro 135. É possível observar que o golimumabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (44,66% para efeitos aleatórios e 44,76 para efeitos fixos) para o desfecho SF-36.

Quadro 134. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	15,86	37,04	46,90	0,20	2 (1-3)
GOL	44,66	29,42	25,34	0,58	2 (1-3)
PBO	0,00	0,02	1,42	98,56	4 (4-4)
TOF	39,48	33,52	26,34	0,66	2 (1-3)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 135. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho SF-36 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para a análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	10,56	34,88	54,56	0,00	3 (1-3)
GOL	44,76	29,34	25,90	0,00	2 (1-3)
PBO	0,00	0,00	0,00	100,00	4 (4-4)
TOF	44,68	35,78	19,54	0,00	2 (1-3)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

EAT

Para o desfecho EAT, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. É possível observar no Quadro 136 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto no modelo de efeitos fixos, quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 136. Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos totais.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,69 (0,43; 1,07)	0,69 (0,38; 1,33)
Etanercepte	0,99 (0,75; 1,32)	1,01 (0,67; 1,58)
Golimumabe	1,02 (0,78; 1,35)	1,04 (0,62; 1,81)

Abreviações: Icr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 25,66 ($\beta = -0,01$ (ICr95%: -0,53; 0,49) e pelo modelo de efeitos fixos foi de 24,88 ($\beta = 0,07$ (ICr95%: -0,39; 0,38), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAT. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, podemos dizer que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAT segundo o modelo de efeitos aleatórios e fixos podem ser observado no Quadro 137 e Quadro 138. Pode-se observar que o placebo (33,40% para efeitos aleatórios e 45,16% para efeitos fixos) seria a tecnologia mais segura com maior probabilidade de ser o melhor ranqueamento para o desfecho EAT, seguida do golimumabe (28,18% para efeitos aleatórios e 24,96% para efeitos fixos), apesar das incertezas observadas.

Quadro 137. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios ajustados para placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	5,46	3,64	5,98	10,70	74,22	5 (1-5)
ETA	14,14	20,76	30,10	27,76	7,24	3 (1-5)
GOL	28,18	16,98	21,04	22,24	11,56	3 (1-5)
PBO	33,40	41,82	21,20	3,46	0,12	2 (1-4)
TOF	18,82	16,80	21,68	35,84	6,86	3 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 138. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos totais pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos ajustados para placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (Icr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	2,08	2,24	4,18	5,88	85,62	5 (2-5)
ETA	10,96	18,08	34,46	30,70	5,80	3 (1-5)
GOL	24,96	21,54	25,00	22,82	5,68	3 (1-5)
PBO	45,16	39,06	14,10	1,68	0,00	2 (1-3)
TOF	16,84	19,08	22,26	38,92	2,90	3 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

EAS

Para o desfecho EAS, o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA da análise principal, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. É possível observar por meio do Quadro 139 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 139. Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos sérios.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,52 (0,03; 7,60)	0,56 (0,03; 10,39)
Etanercepte	0,53 (0,06; 4,28)	0,51 (0,04; 5,74)
Golimumabe	0,84 (0,04; 12,43)	0,90 (0,03; 19,01)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 28,51 ($\beta = -0,57$ (ICr95%: -3,20; 1,40) e do modelo de efeitos fixos foi de 27,91 ($\beta = -0,60$ (ICr95%: -3,00; 1,28), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAS. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se afirmar dizer que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAS segundo os modelos de efeitos aleatórios e fixos podem ser observados nos Quadro 140 e Quadro 141. É possível observar que o golimumabe e o citrato de tofacitinibe possuem a maior

probabilidade (golimumabe: 33,04% para efeitos aleatórios e 31,88% para efeitos fixos; citrato de tofacitinibe: 31,32% para efeitos aleatórios e 33,72% para efeitos fixos) de apresentarem o melhor ranqueamento para o desfecho EAS, apesar das incertezas.

Quadro 140. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	18,42	14,18	12,92	18,28	36,20	4 (1-5)
ETA	5,00	10,96	18,92	36,14	28,98	4 (1-5)
GOL	33,04	15,20	12,42	17,78	21,56	3 (1-5)
PBO	12,22	38,54	38,08	10,40	0,76	2 (1-4)
TOF	31,32	21,12	17,66	17,40	12,50	2 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 141. Resultados da probabilidade de melhor ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos sérios pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o					Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2º melhor	3º melhor	4º melhor	5º melhor	
ADA	16,52	12,16	12,98	19,24	39,10	4 (1-5)
ETA	4,20	11,20	20,48	36,92	27,20	4 (1-5)
GOL	31,88	14,56	14,34	17,88	21,34	3 (1-5)
PBO	13,68	42,00	34,76	9,00	0,56	2 (1-4)
TOF	33,72	20,08	17,44	16,96	11,80	2 (1-5)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

EAD

A NMA ajustada por placebo para o desfecho EAD incluiu oito estudos, sendo que o estudo de Giardina *et al.*, (2010) (1) foi excluído da análise por não apresentar grupo placebo; portanto, esta análise não apresenta o comparador infliximabe. Isto é, a geometria de rede é diferente da análise principal que contou com nove ECRs (4,5,7,8,10,13-16) (Figura 39).

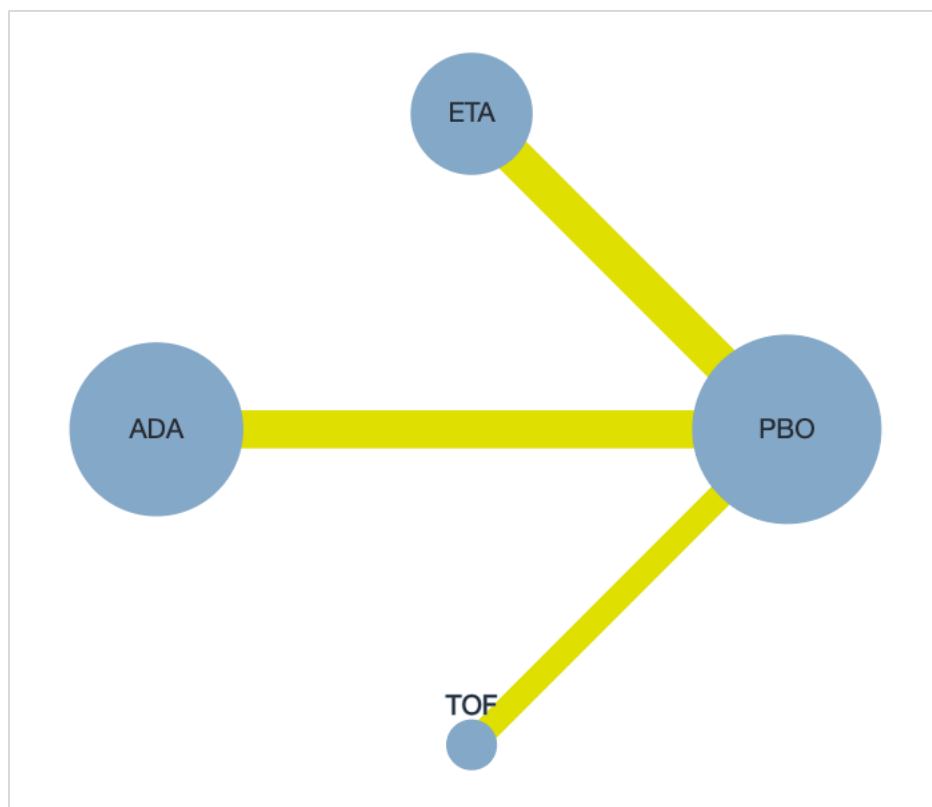


Figura 39. Diagrama em rede da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.

Legenda: ADA, adalinumabe; ETA, etanercepte; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe. O tamanho dos nós é proporcional ao tamanho da amostra (ADA: 527; ETA: 370; PBO: 588; TOF: 574) e a espessura das linhas é proporcional ao número de estudos incluídos para cada comparação direta (ETA vs. PBO: 3 estudos; ADA vs. PBO: 3 estudos; TOF vs. PBO: 2 estudos). As cores são relacionadas a análise do risco de viés realizada pela ferramenta ROB-2 com base no julgamento da maior parte da evidência de cada comparação, sendo o amarelo 'algumas preocupações'.

É possível observar por meio do Quadro 142 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores tanto no modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Quadro 142. Resultados da meta-análise em rede para a análise ajustada por placebo para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. Comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalinumabe	0,29 (0,00; 1202,37)	0,26 (0,00; 813,63)
Etanercepte	0,10 (0,00; 161,07)	0,10 (0,00; 125,15)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 18,34 ($\beta = -0,79$ (ICr95%: -7,53; 2,73) e do modelo de efeitos fixos foi de 18,16 ($\beta = -0,92$ (ICr95%: -7,84; 2,23), indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho EAD. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se informar que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados da probabilidade de cada tecnologia apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho EAD segundo os modelos de efeitos aleatórios e fixos podem ser observado nos Quadro 143 e Quadro 144. Pode-se observar que o citrato de tofacitinibe foi a intervenção com maior probabilidade (62,76% para efeitos aleatórios e 65,02% para efeitos fixos) de apresentar o melhor ranqueamento para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação.

Quadro 143. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo.

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	19,76	23,76	38,22	18,26	3 (1-4)
ETA	3,98	9,44	22,90	63,68	4 (1-4)
PBO	10,50	59,16	27,76	2,58	2 (1-4)
TOF	65,76	7,64	11,12	15,48	1 (1-4)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 144. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho eventos adversos que levaram a descontinuação pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para a análise ajustada por placebo

Intervenção	Probabilidade (%) de ser o				Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	
ADA	22,60	21,64	39,40	16,36	3 (1-4)
ETA	2,72	9,26	23,54	64,48	4 (1-4)
PBO	9,66	62,00	26,00	2,34	2 (1-3)
TOF	65,02	7,10	11,06	16,82	1 (1-4)

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Ajustes por posologia com o estudo Braun *et al.*, (2002)

BASDAI50

As características do estudo Braun *et al.*, (2002) (18), utilizando na análise de sensibilidade por ajuste posológico, podem ser observadas no Quadro 145.

Quadro 145. Características do estudo Braun *et al.*, (2002), incluído para análise de sensibilidade do desfecho BASDAI50.

Estudo (Autor, ano) - nome do estudo	Países onde os estudos foram conduzidos	Tamanho da amostra	População e critérios diagnósticos	Características dos participantes	Tecnologias avaliadas	
					INF IV 5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6	Placebo IV nas semanas 0, 2 e 6
Braun <i>et al.</i> , (2002) (18)	NR	69	Adultos com EA seguindo os critérios modificados de Nova York e com resposta ativa da doença grave escore ≥4 no BASDAI, escore de dor espinal ≥4 na EVA.	Número de participantes	34	35
				Média de Idade (DP)	40,6 (8,0)	39,0 (9,1)
				Homens (%)	68	63
				Tempo de diagnóstico (anos), média (DP)	16,4 (8,3)	14,9 (9,3)
				Anti-TNF-naive (%)	100	100
				Média ASDAS (DP)	NR	NR
				Média do BASDAI 0-10 (DP)	NR	NR

Para o desfecho BASDAI50 que incluiu o estudo Braun *et al.*, (2002) (18) como uma análise de sensibilidade, a NMA foi composta por 11 ECRs (2,5,6,10,11,13-18) com 2.260 participantes analisados. É possível observar por meio do Quadro 146 que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios, com exceção do infliximabe que foi superior ao citrato de tofacitinibe na análise por modelo de efeitos fixos **RR: 0,32 (0,07; 0,90)**.

Quadro 146. Resultados da meta-análise em rede para o desfecho BASDAI50, incluindo o estudo Braun *et al.*, (2002).

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
-	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS RR (ICr95%)
Adalimumabe	0,81 (0,52; 1,24)	0,81 (0,42; 1,57)
Certolizumabe 200mg	0,50 (0,18; 1,13)	0,51 (0,16; 1,49)
Certolizumabe 400mg	0,52 (0,19; 1,17)	0,52 (0,16; 1,51)
Etanercepte	0,83 (0,49; 1,38)	0,83 (0,38; 1,77)
Golimumabe	0,69 (0,40; 1,13)	0,68 (0,31; 1,44)
Infliximabe	0,32 (0,07; 0,90)	0,32 (0,06; 1,10)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos fixos foi de 39,23 e do modelo de efeitos aleatórios foi de 41,39 indicando que o modelo de efeitos fixos é o modelo mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASDAI50.

Os resultados do ranqueamento para o desfecho BASDAI50 segundo o modelo de efeitos fixos pode ser observado no Quadro 147. É possível observar que o infliximabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (69,94%) para o desfecho BASDAI50. Os resultados das probabilidades de ranqueamento das intervenções avaliadas para o desfecho BASDAI50 no modelo de efeitos aleatórios podem ser observados no Anexo 10.

Quadro 147. Resultados do ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos, incluindo o estudo Braun *et al.*, (2002).

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,19	2,44	7,31	17,94	33,00	30,19	8,94	0,00	5 (2-7)
CER 200	14,69	34,50	28,00	9,75	5,63	4,75	2,69	0,00	3 (1-7)
CER 400	12,13	35,25	27,50	10,13	6,75	4,63	3,63	0,00	3 (1-7)
ETA	0,56	4,94	7,13	17,31	25,44	27,50	17,13	0,00	5 (2-7)
GOL	2,50	15,38	13,88	35,94	17,81	10,81	3,69	0,00	4 (1-7)
INF	69,94	7,00	14,88	4,31	1,69	1,31	0,88	0,00	1 (1-5)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00	8 (8-8)
TOF	0,00	0,50	1,31	4,63	9,69	20,81	63,06	0,00	7 (4-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; INF, infliximabe; GOL, golimumabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Não foi possível avaliar a inconsistência pelo método *node-splitting* para o desfecho BASDAI.

Ajustes por posologia e placebo com o estudo Braun *et al.*, (2002)

BASDAI50

Para a análise de sensibilidade, que incluiu o estudo Braun *et al.*, (2002) (18), o diagrama em rede da análise ajustada por placebo foi similar ao da NMA sem ajuste, apresentado na seção 4.4.2 deste documento. No Quadro 148 é possível observar que o citrato de tofacitinibe foi similar a todos os comparadores, tanto na análise por modelo de efeitos fixos quanto no modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo. No mesmo Anexo 11 encontram-se detalhes sobre os DICs das análises com e sem ajuste por placebo.

Quadro 148. Resultados da meta-análise em rede ajustada por placebo para o desfecho BASDAI50.

	Efeitos fixos	Efeitos aleatórios
	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS	Citrato de tofacitinibe vs. comparadores SUS
	RR (ICr95%)	RR (ICr95%)
Adalimumabe	1,09 (0,54; 2,20)	1,10 (0,42; 2,91)
Certolizumabe 200 mg	1,00 (0,22; 4,38)	1,00 (0,14; 6,34)
Certolizumabe 400 mg	1,02 (0,22; 4,71)	1,02 (0,15; 6,72)
Etanercepte	0,85 (0,49; 1,43)	0,85 (0,39; 1,85)
Golimumabe	1,15 (0,41; 3,13)	1,15 (0,29; 4,73)
Infliximabe	0,68 (0,09; 4,00)	0,70 (0,06; 5,81)

Abreviações: ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; RR, risco relativo.

O DIC do modelo de efeitos aleatórios foi de 41,71 ($\beta = -0,61$ (ICr95%: -1,98; 0,77) e do modelo de efeitos fixos foi de 39,73 ($\beta = -0,63$ (ICr95%: -1,76; 0,44), indicando que o modelo de efeitos fixos é o mais indicado para análise dos resultados da NMA para o desfecho BASDAI50. Tendo em vista que o β não foi significativo, por ter cruzado o 0, pode-se dizer que a inclusão da taxa de ajuste ao placebo não contribui de forma significativa para os resultados. Os resultados de ranqueamento para o desfecho BASDAI50 segundo o modelo de efeitos aleatórios e fixos podem ser observados no Quadro 149 e Quadro 150. É possível observar que o infliximabe demonstrou a maior probabilidade de apresentar o melhor ranqueamento (42,94% para efeitos aleatórios e 46,96 para efeitos fixos) para o desfecho BASDAI50.

Quadro 149. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos aleatórios para a análise ajustada por placebo, incluindo o estudo Braun et al., 2002

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	1,14	5,40	18,84	22,02	24,06	17,98	10,48	0,08	5 (2-7)
CER 200	9,58	17,72	16,04	11,94	11,60	16,38	13,86	2,88	4 (1-8)
CER 400	9,42	16,78	15,48	11,46	12,24	16,72	14,86	3,04	4 (1-8)
ETA	24,18	21,32	13,08	11,50	10,06	11,70	7,72	0,44	3 (1-7)
GOL	2,86	7,92	10,52	22,82	21,90	15,62	17,82	0,54	5 (1-7)
INF	42,94	10,66	11,90	8,84	8,08	6,08	9,20	2,30	2 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,20	0,92	2,56	6,68	89,64	8 (6-8)
TOF	9,88	20,20	14,14	11,22	11,14	12,96	19,38	1,08	4 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; INF: infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Quadro 150. Resultados de ranqueamento de cada intervenção avaliada para o desfecho BASDAI50 pela meta-análise em rede por modelo de efeitos fixos para análise ajustada por placebo, incluindo o estudo Braun et al., 2002

Intervenção	Probabilidade (%) de ser a								Ranking mediano (ICr95%)
	Melhor	2° melhor	3° melhor	4° melhor	5° melhor	6° melhor	7° melhor	8° melhor	
ADA	0,82	4,24	18,36	23,20	25,14	19,38	8,86	0,00	5 (2-7)
CER 200	8,52	18,52	16,22	12,10	11,06	17,32	14,98	1,28	4 (1-7)
CER 400	8,58	17,64	16,16	11,24	12,10	16,24	16,48	1,56	4 (1-7)
ETA	24,88	22,60	13,10	11,94	9,90	11,34	6,24	0,00	3 (1-7)
GOL	1,76	7,24	9,86	21,88	21,18	17,56	20,52	0,00	5 (2-7)
INF	46,96	9,46	12,34	7,52	7,40	5,12	9,64	1,56	2 (1-7)
PBO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	1,22	2,96	95,60	8 (7-8)
TOF	8,48	20,30	13,96	12,12	13,00	11,82	20,32	0,00	4 (1-7)

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER 200, certolizumabe 200 mg; CER 400, certolizumabe 400 mg; ETA, etanercepte; ICr95%, intervalo de credibilidade de 95%; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; PBO, placebo; TOF, citrato de tofacitinibe.

Referências do Anexo 11

- Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* [Internet]. setembro de 2010 [citado 19 de novembro de 2023];30(11):1437–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851772/>
- Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology* [Internet]. 1o de setembro de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];53(9):1654–63. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu132>
- Barkham N, Coates LC, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. novembro de 2010 [citado 19 de novembro de 2023];69(11):1926–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20511615/>
- Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. dezembro de 2004 [citado 19 de novembro de 2023];63(12):1594–600. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15345498/>
- Deodhar A, Sliwinski-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2021 [citado 19 de novembro de 2023];80(8):1004–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33906853/>
- Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Extended report: Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 5 de maio de 2011 [citado 19 de novembro de 2023];70(5):799. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070274/>

7. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* [Internet]. setembro de 2010 [citado 19 de novembro de 2023];30(11):1437–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19851772/>
8. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr. JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de maio de 2002 [citado 19 de novembro de 2023];346(18):1349–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986408/>
9. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* [Internet]. agosto de 2012 [citado 19 de novembro de 2023];15(4):358–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22898215/>
10. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de março de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];73(3):587–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23475983/>
11. Inman RD, Davis JC, Van Der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Sung IK, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. novembro de 2008 [citado 19 de novembro de 2023];58(11):3402–12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18975305/>
12. Maksymowych WP, Rahman P, Shojania K, Olszynski WP, Thomson GTD, Ballal S, et al. Beneficial effects of adalimumab on biomarkers reflecting structural damage in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 [citado 19 de novembro de 2023];35(10):2030–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18785308/>
13. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* [Internet]. julho de 2006 [citado 19 de novembro de 2023];54(7):2136–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16802350/>
14. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, Van Der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 19 de novembro de 2023];65(12):1572–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16968715/>
15. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1o de agosto de 2017 [citado 19 de novembro de 2023];76(8):1340–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130206/>
16. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 8 de dezembro de 2018 [citado 19 de novembro de 2023];392(10163):2441–51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360964/>

17. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. janeiro de 2014 [citado 19 de novembro de 2023];73(1):39–47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013647/>
18. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *The Lancet* [Internet]. 6 de abril de 2002 [citado 17 de novembro de 2023];359(9313):1187–93. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673602082156>

Anexo 12. *League table* das meta-análises em rede

ASDAS

Quadro 151. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho ASDAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios							
Efeitos fixos	ADA	ADA	CER200	CER400	ETA	TOF	PBO
	ADA	ADA	0,01 (-1,34; 1,32)	-0,19 (-1,57; 1,15)	-0,02 (-1,49; 1,38)	-0,31 (-1,38; 0,73)	-1,18 (-1,89; -0,49)
	CER200	-0,01 (-0,35; 0,31)	CER200	-0,2 (-1,34; 0,97)	-0,05 (-1,72; 1,67)	-0,32 (-1,76; 1,13)	-1,19 (-2,33; -0,03)
	CER400	-0,21 (-0,56; 0,12)	-0,2 (-0,49; 0,08)	CER400	0,16 (-1,53; 1,9)	-0,13 (-1,56; 1,3)	-1 (-2,16; 0,2)
	ETA	-0,06 (-0,62; 0,48)	-0,05 (-0,66; 0,54)	0,15 (-0,46; 0,74)	ETA	-0,28 (-1,76; 1,2)	-1,15 (-2,4; 0,11)
	TOF	-0,29 (-0,52; -0,07)	-0,28 (-0,61; 0,04)	-0,08 (-0,42; 0,26)	-0,23 (-0,76; 0,33)	TOF	-0,87 (-1,66; -0,07)
	PBO	-1,21 (-1,37; -1,05)	-1,2 (-1,49; -0,91)	-1 (-1,3; -0,7)	-1,15 (-1,66; -0,61)	-0,92 (-1,07; -0,76)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que uma diferença média negativa é favorável ao comparador.

BASDAI50

Quadro 152. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho BASDAI50 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios								
Efeitos fixos		ADA	CER200	CER400	ETA	GOL	TOF	PBO
	ADA	ADA	0,63 (0,20; 1,72)	0,64 (0,20; 1,77)	1,02 (0,51; 2,01)	0,85 (0,42; 1,66)	1,23 (0,63; 2,37)	2,63 (1,74; 3,95)
	CER200	0,64 (0,25; 1,44)	CER200	1,02 (0,51; 2,02)	1,61 (0,55; 5,45)	1,34 (0,45; 4,47)	1,95 (0,67; 6,49)	4,15 (1,65; 12,25)
	CER400	0,64 (0,25; 1,46)	1 (0,64; 1,51)	CER400	1,58 (0,53; 5,43)	1,32 (0,44; 4,55)	1,91 (0,66; 6,36)	4,09 (1,61; 12,25)
	ETA	1,02 (0,6; 1,66)	1,6 (0,64; 4,21)	1,57 (0,66; 4,33)	ETA	0,84 (0,38; 1,82)	1,21 (0,57; 2,59)	2,59 (1,5; 4,59)
	GOL	0,86 (0,52; 1,39)	1,34 (0,57; 3,75)	1,57 (0,66; 4,33)	0,85 (0,47; 1,48)	GOL	1,44 (0,69; 3,18)	3,08 (1,82; 5,54)
	TOF	1,25 (0,77; 1,93)	1,93 (0,82; 5,59)	1,57 (0,66; 4,33)	1,22 (0,71; 2,04)	1,44 (0,84; 2,47)	TOF	2,14 (1,27; 3,58)
	PBO	2,66 (2,06; 3,55)	4,16 (1,97; 10,37)	1,57 (0,66; 4,33)	2,61 (1,76; 4,07)	3,09 (2,13; 4,8)	2,14 (1,53; 3,1)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo maior que 1 é favorável ao comparador.

ASAS20

Quadro 153. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho ASAS20 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios									
Efeitos fixos		ADA	CER200	CER400	ETA	GOL	INF	TOF	PBO
	ADA	ADA	1,31 (0,73; 2,25)	1,17 (0,65; 2,03)	0,94 (0,67; 1,3)	0,88 (0,56; 1,37)	0,7 (0,44; 1,09)	1,07 (0,71; 1,62)	2,03 (1,6; 2,6)
	CER200	1,33 (0,84; 2,02)	CER200	0,89 (0,58; 1,38)	0,71 (0,41; 1,27)	0,67 (0,36; 1,27)	0,54 (0,29; 1,01)	0,82 (0,46; 1,51)	1,56 (0,96; 2,63)
	CER400	1,17 (0,75; 1,75)	0,88 (0,65; 1,18)	CER400	0,8 (0,46; 1,42)	0,76 (0,4; 1,45)	0,61 (0,32; 1,14)	0,91 (0,52; 1,69)	1,75 (1,06; 2,94)
	ETA	0,95 (0,73; 1,24)	0,72 (0,47; 1,16)	0,82 (0,54; 1,27)	ETA	0,95 (0,62; 1,44)	0,76 (0,52; 1,09)	1,15 (0,79; 1,72)	2,18 (1,75; 2,79)
	GOL	0,9 (0,63; 1,24)	0,68 (0,41; 1,12)	0,76 (0,49; 1,27)	0,94 (0,67; 1,33)	GOL	0,8 (0,47; 1,37)	1,21 (0,76; 1,96)	2,31 (1,62; 3,39)
	INF	0,72 (0,5; 1,01)	0,54 (0,32; 0,91)	0,62 (0,37; 1,01)	0,76 (0,54; 1,01)	0,8 (0,51; 1,21)	INF	1,51 (0,94; 2,54)	2,87 (2; 4,26)
	TOF	1,08 (0,81; 1,45)	0,82 (0,51; 1,32)	0,93 (0,61; 1,5)	1,14 (0,84; 1,52)	1,21 (0,86; 1,76)	1,5 (1,04; 2,29)	TOF	1,9 (1,38; 2,64)
	PBO	2,05 (1,74; 2,47)	1,55 (1,03; 2,37)	1,76 (1,22; 2,67)	2,15 (1,81; 2,63)	2,3 (1,72; 3,08)	2,84 (2,17; 4)	1,9 (1,51; 2,4)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo maior que 1 é favorável ao comparador.

ASAS40

Quadro 154. League table das meta-análises em rede para o desfecho ASAS40 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios									
Efeitos fixos		ADA	CER200	CER400	ETA	GOL	INF	TOF	PBO
	ADA	ADA	1,43 (0,44; 4,55)	1,16 (0,33; 3,65)	1,69 (0,76; 3,77)	1,04 (0,42; 2,67)	1,1 (0,43; 2,84)	1,08 (0,43; 2,67)	3,05 (1,7; 5,44)
	CER200	1,47 (0,71; 2,79)	CER200	0,81 (0,31; 2,11)	1,18 (0,38; 3,8)	0,73 (0,21; 2,62)	0,76 (0,22; 2,85)	0,76 (0,22; 2,66)	2,15 (0,78; 6,05)
	CER400	1,18 (0,58; 2,23)	0,8 (0,53; 1,22)	CER400	1,47 (0,46; 4,73)	0,91 (0,26; 3,18)	0,95 (0,27; 3,5)	0,94 (0,27; 3,21)	2,64 (0,92; 7,58)
	ETA	1,64 (1,08; 2,55)	1,12 (0,61; 2,35)	1,41 (0,73; 2,84)	ETA	0,61 (0,24; 1,59)	0,65 (0,31; 1,4)	0,64 (0,26; 1,61)	1,81 (1,04; 3,09)
	GOL	1,06 (0,61; 1,78)	0,71 (0,36; 1,54)	0,91 (0,43; 1,92)	0,64 (0,38; 1,07)	GOL	1,05 (0,34; 3,06)	1,04 (0,36; 3)	2,93 (1,41; 6,05)
	INF	1,08 (0,66; 1,78)	0,74 (0,36; 1,6)	0,93 (0,44; 1,94)	0,67 (0,42; 1)	1,04 (0,56; 1,81)	INF	0,98 (0,34; 2,87)	2,8 (1,31; 5,95)
	TOF	1,09 (0,67; 1,78)	0,74 (0,37; 1,59)	0,94 (0,45; 2,01)	0,66 (0,41; 1,11)	1,02 (0,6; 1,93)	0,99 (0,59; 1,81)	TOF	2,82 (1,36; 5,78)
	PBO	3,1 (2,31; 4,3)	2,11 (1,23; 4,13)	2,63 (1,49; 5,15)	1,89 (1,43; 2,57)	2,93 (1,94; 4,6)	2,85 (1,95; 4,36)	2,86 (1,93; 4,3)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo maior que 1 é favorável ao comparador.

BASFI

Quadro 155. League table das meta-análises em rede para o desfecho BASFI para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

	Efeitos aleatórios								
Efeitos fixos	ADA	CER200	CER400	ETA	GOL	INF	TOF	PBO	
	ADA	ADA	-0,27 (-1,53; 0,94)	-0,28 (-1,58; 0,91)	0,29 (-0,51; 1,06)	0,1 (-0,79; 0,93)	1,42 (-0,7; 3,45)	-0,13 (-1,05; 0,67)	-1,37 (-1,92; -0,91)
	CER200	-0,23 (-1,1; 0,63)	CER200	0 (-1,13; 1,07)	0,57 (-0,71; 1,83)	0,38 (-0,92; 1,66)	1,68 (-0,65; 4,03)	0,14 (-1,14; 1,46)	-1,11 (-2,2; 0,02)
	CER400	-0,22 (-1,11; 0,67)	0 (-0,79; 0,83)	CER400	0,57 (-0,69; 1,86)	0,38 (-0,9; 1,72)	1,7 (-0,63; 4,01)	0,14 (-1,2; 1,51)	-1,1 (-2,19; 0,08)
	ETA	0,33 (-0,25; 0,9)	0,55 (-0,39; 1,51)	0,55 (-0,4; 1,52)	ETA	-0,18 (-1,09; 0,72)	1,13 (-0,79; 3)	-0,42 (-1,39; 0,52)	-1,66 (-2,27; -1,06)
	GOL	0,16 (-0,35; 0,65)	0,39 (-0,51; 1,32)	0,39 (-0,55; 1,31)	-0,17 (-0,8; 0,46)	GOL	1,31 (-0,84; 3,46)	-0,24 (-1,23; 0,74)	-1,47 (-2,17; -0,78)
	INF	1,41 (-0,39; 3,28)	1,63 (-0,38; 3,64)	1,63 (-0,38; 3,67)	1,09 (-0,67; 2,89)	1,25 (-0,59; 3,13)	INF	-1,57 (-3,67; 0,65)	-2,79 (-4,79; -0,78)
	TOF	-0,07 (-0,59; 0,47)	0,16 (-0,77; 1,08)	0,15 (-0,76; 1,1)	-0,39 (-1,03; 0,26)	-0,23 (-0,8; 0,36)	-1,47 (-3,37; 0,42)	TOF	-1,24 (-1,91; -0,5)
	PBO	-1,32 (-1,62; -1,02)	-1,1 (-1,9; -0,27)	-1,1 (-1,95; -0,26)	-1,65 (-2,12; -1,18)	-1,49 (-1,89; -1,08)	-2,73 (-4,58; -0,92)	-1,26 (-1,69; -0,84)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; CER, certolizumabe pegol; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; INF, infliximabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: no triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que uma diferença média negativa é favorável ao comparador.

SF-36

Quadro 156. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho SF-36 para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios					
Efeitos fixos	ADA	ADA	GOL	TOF	PBO
	ADA	ADA	-1,28 (-4,37; 2,12)	-0,35 (-3,43; 3)	3,58 (1,68; 5,65)
	GOL	-1,38 (-3,14; 0,45)	GOL	0,94 (-2,58; 4,51)	4,87 (2,32; 7,37)
	TOF	-0,46 (-2,17; 1,26)	0,91 (-1,09; 2,94)	TOF	3,93 (1,39; 6,4)
	PBO	3,47 (2,47; 4,48)	4,84 (3,35; 6,3)	3,93 (2,54; 5,32)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que uma diferença média positiva é favorável ao comparador.

EAT

Quadro 157. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho EAT para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios						
Efeitos fixos	ADA	ADA	ETA	GOL	TOF	PBO
	ADA	ADA	1,45 (0,8; 2,66)	1,48 (0,78; 2,94)	1,44 (0,75; 2,65)	1,59 (0,95; 2,71)
	ETA	1,44 (0,96; 2,24)	ETA	1,02 (0,63; 1,68)	0,99 (0,63; 1,49)	1,09 (0,82; 1,45)
	GOL	1,48 (0,99; 2,29)	1,03 (0,81; 1,3)	GOL	0,96 (0,55; 1,62)	1,07 (0,7; 1,59)
	TOF	1,45 (0,94; 2,3)	1,01 (0,76; 1,33)	0,98 (0,74; 1,29)	TOF	1,11 (0,8; 1,56)
	PBO	1,58 (1,09; 2,38)	1,09 (0,92; 1,31)	1,07 (0,92; 1,26)	1,09 (0,87; 1,36)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo menor que 1 é favorável ao comparador.

EAS

Quadro 158. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho EAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios						
Efeitos fixos	ADA	ETA	GOL	TOF	PBO	
	ADA	1,28 (0,13; 16,41)	2,94 (0,24; 49,13)	2,21 (0,17; 37,26)	2,12 (0,37; 18,81)	
	ETA	1,45 (0,17; 14,17)	2,29 (0,26; 22,4)	1,7 (0,17; 20,15)	1,66 (0,48; 7,39)	
	GOL	3,33 (0,36; 39,02)	2,33 (0,38; 14,69)	0,75 (0,06; 10,53)	0,72 (0,12; 4,39)	
	TOF	2,43 (0,24; 33,65)	1,7 (0,21; 14,12)	0,74 (0,09; 7,82)	0,97 (0,14; 6,46)	
	PBO	2,33 (0,46; 19,27)	1,56 (0,56; 6,53)	0,72 (0,2; 3,22)	0,97 (0,17; 5,41)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo menor que 1 é favorável ao comparador.

EAD

Quadro 159. *League table* das meta-análises em rede para o desfecho EAS para os efeitos aleatórios e fixos das diferenças médias entre os medicamentos.

Efeitos aleatórios					
Efeitos fixos		ADA	ETA	TOF	PBO
	ADA	ADA	0,38 (0,01; 4,66)	1,43 (0,39; 6,14)	6,05 (0,36; 229,71)
	ETA	0,4 (0,01; 3,83)	ETA	3,69 (0,5; 95,84)	16,81 (0,62; 1442,49)
	TOF	1,42 (0,44; 5,55)	3,46 (0,62; 89,01)	TOF	0,25 (0,01; 2,89)
	PBO	5,96 (0,44; 196,81)	15,87 (0,94; 1802,83)	0,24 (0,01; 2,32)	PBO

Abreviações: ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; GOL, golimumabe; TOF, citrato de tofacitinibe; PBO, placebo.

Interpretação: No triângulo superior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos aleatórios, sendo que a leitura é realizada da esquerda para a direita. No triângulo inferior estão disponíveis os resultados mistos (diretos e indiretos) da meta-análise em rede para os efeitos fixos, sendo que a leitura é realizada da direita para a esquerda. Os resultados em negritos demonstram resultados estatisticamente significante, sendo que um risco relativo menor que 1 é favorável ao comparador.

Anexo 13. Composição das coortes dos pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário no cenário base

Cenário sem citrato de tofacitinibe

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	3198	2476	2126	1874	1630
Coorte que iniciou no ano 2		3198	2476	2126	1874
Coorte que iniciou no ano 3			3187	2467	2118
Coorte que iniciou no ano 4				3163	2448
Coorte que iniciou no ano 5					3128
Total	3198	5674	7789	9630	11198

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	722	1072	1324	1568
Coorte que iniciou no ano 2		0	722	1072	1324
Coorte que iniciou no ano 3			0	720	1069
Coorte que iniciou no ano 4				0	715
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	722	1794	3116	4676

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	978	748	626	544	460
Coorte que iniciou no ano 2		1184	905	757	659
Coorte que iniciou no ano 3			1404	1073	898
Coorte que iniciou no ano 4				1638	1252
Coorte que iniciou no ano 5					1886
Total	978	1932	2935	4012	5155

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	230	352	434	518
Coorte que iniciou no ano 2		0	279	427	525
Coorte que iniciou no ano 3			0	331	506
Coorte que iniciou no ano 4				0	386
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	230	631	1192	1935

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	807	604	510	443	382
Coorte que iniciou no ano 2		701	525	443	384
Coorte que iniciou no ano 3			583	437	369
Coorte que iniciou no ano 4				452	339
Coorte que iniciou no ano 5					310
Total	807	1305	1618	1775	1784

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
----------------------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

Coorte que iniciou no ano 1	0	203	297	364	425
Coorte que iniciou no ano 2		0	176	258	317
Coorte que iniciou no ano 3			0	146	214
Coorte que iniciou no ano 4				0	113
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	203	473	768	1069

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	2020	1648	1417	1281	1144
Coorte que iniciou no ano 2		2273	1854	1595	1441
Coorte que iniciou no ano 3			2539	2071	1781
Coorte que iniciou no ano 4				2820	2300
Coorte que iniciou no ano 5					3114
Total	2020	3921	5810	7767	9780

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	372	603	739	876
Coorte que iniciou no ano 2		0	419	678	832
Coorte que iniciou no ano 3			0	468	758
Coorte que iniciou no ano 4				0	520
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	372	1022	1885	2986

Infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	771	549	448	383	326
Coorte que iniciou no ano 2		765	545	445	380
Coorte que iniciou no ano 3			755	538	439
Coorte que iniciou no ano 4				742	528
Coorte que iniciou no ano 5					726
Total	771	1314	1748	2108	2399

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	222	323	388	445
Coorte que iniciou no ano 2		0	220	320	385
Coorte que iniciou no ano 3			0	217	316
Coorte que iniciou no ano 4				0	214
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	222	543	925	1360

Cenário com citrato de tofacitinibe

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	3159	2445	2100	1851	1610
Coorte que iniciou no ano 2		3117	2413	2072	1826
Coorte que iniciou no ano 3			3060	2369	2034
Coorte que iniciou no ano 4				2987	2312
Coorte que iniciou no ano 5					2899
Total	3159	5562	7573	9279	10681

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	714	1059	1308	1549
Coorte que iniciou no ano 2		0	704	1045	1291
Coorte que iniciou no ano 3			0	691	1026
Coorte que iniciou no ano 4				0	675
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	714	1763	3044	4541

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	881	673	564	490	415
Coorte que iniciou no ano 2		981	750	628	546
Coorte que iniciou no ano 3			1087	831	695
Coorte que iniciou no ano 4				1197	915
Coorte que iniciou no ano 5					1313
Total	881	1654	2401	3146	3884

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	208	317	391	466
Coorte que iniciou no ano 2		0	231	353	435
Coorte que iniciou no ano 3			0	256	392
Coorte que iniciou no ano 4				0	282
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	208	548	1000	1575

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	768	575	486	421	363
Coorte que iniciou no ano 2		620	464	392	340
Coorte que iniciou no ano 3			456	342	288
Coorte que iniciou no ano 4				276	207
Coorte que iniciou no ano 5					81
Total	768	1195	1406	1431	1279

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	193	282	347	405
Coorte que iniciou no ano 2		0	156	228	280
Coorte que iniciou no ano 3			0	114	168
Coorte que iniciou no ano 4				0	69
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	193	438	689	922

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	1923	1569	1349	1219	1089
Coorte que iniciou no ano 2		2069	1688	1452	1312
Coorte que iniciou no ano 3			2222	1813	1559
Coorte que iniciou no ano 4				2379	1941
Coorte que iniciou no ano 5					2541

Total	1923	3638	5259	6863	8442
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	354	574	704	834
Coorte que iniciou no ano 2		0	381	617	757
Coorte que iniciou no ano 3			0	409	663
Coorte que iniciou no ano 4				0	438
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	354	955	1730	2692

Infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	732	521	426	363	309
Coorte que iniciou no ano 2		684	487	398	339
Coorte que iniciou no ano 3			628	447	365
Coorte que iniciou no ano 4				566	403
Coorte que iniciou no ano 5					497
Total	732	1205	1541	1774	1913

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	211	306	369	423
Coorte que iniciou no ano 2		0	197	286	345
Coorte que iniciou no ano 3			0	181	263
Coorte que iniciou no ano 4				0	163
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	211	503	836	1194

Tofacitinibe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	311	241	207	182	159
Coorte que iniciou no ano 2		650	503	432	381
Coorte que iniciou no ano 3			1016	786	675
Coorte que iniciou no ano 4				1411	1092
Coorte que iniciou no ano 5					1833
Total	311	891	1726	2811	4140

2ª linha após tofacitinibe*	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	70	104	129	152
Coorte que iniciou no ano 2		0	147	218	269
Coorte que iniciou no ano 3			0	230	341
Coorte que iniciou no ano 4				0	319
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	70	251	577	1081

*Utilizada a mesma taxa de permanência e os mesmos parâmetros de 2ª linha do adalimumabe.

Anexo 14. Composição das coortes dos pacientes elegíveis na análise de impacto orçamentário nas análises de sensibilidade

Cenário sem citrato de tofacitinibe no limite inferior da população elegível

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	3017	2335	2005	1768	1538
Coorte que iniciou no ano 2		3020	2338	2007	1770
Coorte que iniciou no ano 3			3012	2332	2002
Coorte que iniciou no ano 4				2992	2316
Coorte que iniciou no ano 5					2960
Total	3017	5355	7355	9099	10586

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	682	1012	1249	1479
Coorte que iniciou no ano 2		0	682	1013	1250
Coorte que iniciou no ano 3			0	680	1010
Coorte que iniciou no ano 4				0	676
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	682	1694	2942	4415

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	923	705	590	513	434
Coorte que iniciou no ano 2		1118	855	715	622
Coorte que iniciou no ano 3			1327	1014	849
Coorte que iniciou no ano 4				1549	1184
Coorte que iniciou no ano 5					1785
Total	923	1823	2772	3791	4874

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	218	333	410	489
Coorte que iniciou no ano 2		0	263	403	496
Coorte que iniciou no ano 3			0	313	478
Coorte que iniciou no ano 4				0	365
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	218	596	1126	1828

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	761	570	481	417	360
Coorte que iniciou no ano 2		662	496	419	363
Coorte que iniciou no ano 3			551	413	348
Coorte que iniciou no ano 4				428	321
Coorte que iniciou no ano 5					293
Total	761	1232	1528	1677	1685

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	191	280	344	401
Coorte que iniciou no ano 2		0	166	243	299
Coorte que iniciou no ano 3			0	138	203
Coorte que iniciou no ano 4				0	107
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	191	446	725	1010

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	1905	1554	1336	1208	1079
Coorte que iniciou no ano 2		2146	1751	1506	1361
Coorte que iniciou no ano 3			2399	1957	1683
Coorte que iniciou no ano 4				2667	2176
Coorte que iniciou no ano 5					2947
Total	1905	3700	5486	7338	9246

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	351	569	697	826
Coorte que iniciou no ano 2		0	395	640	785
Coorte que iniciou no ano 3			0	442	716
Coorte que iniciou no ano 4				0	491
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	351	964	1779	2818

Infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	728	518	423	361	307
Coorte que iniciou no ano 2		722	514	420	358
Coorte que iniciou no ano 3			714	508	415
Coorte que iniciou no ano 4				702	500
Coorte que iniciou no ano 5					687
Total	728	1240	1651	1991	2267

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	210	305	367	421
Coorte que iniciou no ano 2		0	208	302	364
Coorte que iniciou no ano 3			0	206	299
Coorte que iniciou no ano 4				0	202
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	210	513	875	1286

Cenário com citrato de tofacitinibe no limite inferior da população elegível

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	2980	2307	1981	1746	1519
Coorte que iniciou no ano 2		2943	2278	1956	1725
Coorte que iniciou no ano 3			2892	2239	1922
Coorte que iniciou no ano 4				2825	2187
Coorte que iniciou no ano 5					2743
Total	2980	5250	7151	8766	10096

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	673	999	1234	1461
Coorte que iniciou no ano 2		0	665	987	1218
Coorte que iniciou no ano 3			0	653	970
Coorte que iniciou no ano 4				0	638
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	673	1664	2874	4287

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	831	635	532	462	391
Coorte que iniciou no ano 2		926	708	592	515
Coorte que iniciou no ano 3			1027	785	657
Coorte que iniciou no ano 4				1132	865
Coorte que iniciou no ano 5					1243
Total	831	1561	2267	2971	3671

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	196	299	369	440
Coorte que iniciou no ano 2		0	218	334	411
Coorte que iniciou no ano 3			0	242	370
Coorte que iniciou no ano 4				0	267
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	196	517	945	1488

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	725	543	458	398	343
Coorte que iniciou no ano 2		585	438	370	321
Coorte que iniciou no ano 3			431	323	272
Coorte que iniciou no ano 4				261	195
Coorte que iniciou no ano 5					76
Total	725	1128	1327	1352	1207

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	182	267	327	382
Coorte que iniciou no ano 2		0	147	215	264
Coorte que iniciou no ano 3			0	108	159

Coorte que iniciou no ano 4				0	66
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	182	414	650	871

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	1814	1480	1273	1150	1027
Coorte que iniciou no ano 2		1954	1594	1371	1239
Coorte que iniciou no ano 3			2099	1712	1473
Coorte que iniciou no ano 4				2250	1835
Coorte que iniciou no ano 5					2405
Total	1814	3434	4966	6483	7979

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	334	541	664	787
Coorte que iniciou no ano 2		0	360	583	715
Coorte que iniciou no ano 3			0	387	626
Coorte que iniciou no ano 4				0	415
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	334	901	1634	2543

Infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	691	492	402	343	292
Coorte que iniciou no ano 2		646	460	376	321
Coorte que iniciou no ano 3			594	423	346
Coorte que iniciou no ano 4				535	381
Coorte que iniciou no ano 5					470
Total	691	1138	1456	1677	1810

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	199	289	348	399
Coorte que iniciou no ano 2		0	186	270	325
Coorte que iniciou no ano 3			0	171	248
Coorte que iniciou no ano 4				0	154
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	199	475	789	1126

Tofacitinibe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	293	227	195	172	149
Coorte que iniciou no ano 2		614	475	408	360
Coorte que iniciou no ano 3			960	743	638
Coorte que iniciou no ano 4				1334	1033
Coorte que iniciou no ano 5					1735
Total	293	841	1630	2657	3915

2ª linha após Tofacitinibe*	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	66	98	121	144
Coorte que iniciou no ano 2		0	139	206	254

Coorte que iniciou no ano 3	0	217	322
Coorte que iniciou no ano 4		0	301
Coorte que iniciou no ano 5			0
Total	0	66	237
*Utilizada a mesma taxa de permanência e os mesmos parâmetros de 2ª linha do adalimumabe.			

Cenário sem citrato de tofacitinibe no limite superior da população elegível

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	3379	2616	2246	1980	1722
Coorte que iniciou no ano 2		3377	2614	2245	1979
Coorte que iniciou no ano 3			3362	2602	2235
Coorte que iniciou no ano 4				3335	2582
Coorte que iniciou no ano 5					3295
Total	3379	5993	8222	10162	11813

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	763	1133	1399	1657
Coorte que iniciou no ano 2		0	763	1132	1398
Coorte que iniciou no ano 3			0	760	1127
Coorte que iniciou no ano 4				0	753
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	763	1896	3291	4935

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	1033	790	661	575	486
Coorte que iniciou no ano 2		1250	955	800	695
Coorte que iniciou no ano 3			1481	1132	947
Coorte que iniciou no ano 4				1727	1320
Coorte que iniciou no ano 5					1987
Total	1033	2040	3097	4234	5435

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	243	372	458	547
Coorte que iniciou no ano 2		0	295	450	555
Coorte que iniciou no ano 3			0	349	534
Coorte que iniciou no ano 4				0	407
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	243	667	1257	2043

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	853	639	539	468	403
Coorte que iniciou no ano 2		740	554	468	406
Coorte que iniciou no ano 3			615	461	389
Coorte que iniciou no ano 4				477	357
Coorte que iniciou no ano 5					326
Total	853	1379	1708	1874	1881

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	214	314	385	450
Coorte que iniciou no ano 2		0	186	272	334
Coorte que iniciou no ano 3			0	154	226
Coorte que iniciou no ano 4				0	120
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	214	500	811	1130

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	2134	1741	1497	1353	1209
Coorte que iniciou no ano 2		2399	1957	1683	1521
Coorte que iniciou no ano 3			2679	2185	1879
Coorte que iniciou no ano 4				2973	2425
Coorte que iniciou no ano 5					3281
Total	2134	4140	6133	8194	10315

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	393	637	781	925
Coorte que iniciou no ano 2		0	442	716	878
Coorte que iniciou no ano 3			0	494	800
Coorte que iniciou no ano 4				0	548
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	393	1079	1991	3151

Infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	815	580	474	405	344
Coorte que iniciou no ano 2		808	575	470	401
Coorte que iniciou no ano 3			797	568	464
Coorte que iniciou no ano 4				783	558
Coorte que iniciou no ano 5					765
Total	815	1388	1846	2226	2532

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	235	341	410	471
Coorte que iniciou no ano 2		0	233	338	407
Coorte que iniciou no ano 3			0	229	333
Coorte que iniciou no ano 4				0	225
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	235	574	977	1436

Cenário com citrato de tofacitinibe no limite superior da população elegível

Adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	3338	2584	2219	1956	1701
Coorte que iniciou no ano 2		3291	2548	2188	1928
Coorte que iniciou no ano 3			3228	2499	2146
Coorte que iniciou no ano 4				3149	2438
Coorte que iniciou no ano 5					3054
Total	3338	5875	7995	9792	11267

2ª linha após adalimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	754	1119	1382	1637
Coorte que iniciou no ano 2		0	743	1103	1363
Coorte que iniciou no ano 3			0	729	1082
Coorte que iniciou no ano 4				0	711
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	754	1862	3214	4793

Certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	931	712	596	518	438
Coorte que iniciou no ano 2		1036	792	663	576
Coorte que iniciou no ano 3			1146	876	733
Coorte que iniciou no ano 4				1262	965
Coorte que iniciou no ano 5					1384
Total	931	1748	2534	3319	4096

2ª linha após certolizumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	219	335	413	493
Coorte que iniciou no ano 2		0	244	373	460
Coorte que iniciou no ano 3			0	270	413
Coorte que iniciou no ano 4				0	297
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	219	579	1056	1663

Etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	812	608	513	445	384
Coorte que iniciou no ano 2		654	490	413	359
Coorte que iniciou no ano 3			481	360	304
Coorte que iniciou no ano 4				291	218
Coorte que iniciou no ano 5					85
Total	812	1262	1484	1509	1350

2ª linha após etanercepte	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	204	299	367	428
Coorte que iniciou no ano 2		0	164	241	295
Coorte que iniciou no ano 3			0	121	177
Coorte que iniciou no ano 4				0	73

Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	204	463	729	973

Golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	2032	1658	1426	1289	1151
Coorte que iniciou no ano 2		2185	1782	1533	1386
Coorte que iniciou no ano 3			2344	1912	1644
Coorte que iniciou no ano 4				2508	2046
Coorte que iniciou no ano 5					2677
Total	2032	3843	5552	7242	8904

2ª linha após golimumabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	374	606	743	881
Coorte que iniciou no ano 2		0	403	652	799
Coorte que iniciou no ano 3			0	432	700
Coorte que iniciou no ano 4				0	462
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	374	1009	1827	2842

Infliximabe com Tofacitinibe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	774	551	450	384	327
Coorte que iniciou no ano 2		722	514	420	358
Coorte que iniciou no ano 3			663	472	386
Coorte que iniciou no ano 4				597	425
Coorte que iniciou no ano 5					523
Total	774	1273	1627	1873	2019

2ª linha após infliximabe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	223	324	390	447
Coorte que iniciou no ano 2		0	208	302	364
Coorte que iniciou no ano 3			0	191	277
Coorte que iniciou no ano 4				0	172
Coorte que iniciou no ano 5					0
Total	0	223	532	883	1260

Tofacitinibe	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	329	255	219	193	168
Coorte que iniciou no ano 2		686	531	456	402
Coorte que iniciou no ano 3			1072	830	713
Coorte que iniciou no ano 4				1487	1151
Coorte que iniciou no ano 5					1931
Total	329	941	1822	2966	4365

2ª linha após Tofacitinibe*	2025	2026	2027	2028	2029
Coorte que iniciou no ano 1	0	74	110	136	161
Coorte que iniciou no ano 2		0	155	230	284

Coorte que iniciou no ano 3	0	242	359		
Coorte que iniciou no ano 4		0	336		
Coorte que iniciou no ano 5			0		
Total	0	74	265	608	1140
*Utilizada a mesma taxa de permanência e os mesmos parâmetros de 2ª linha do adalimumabe.					