



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ALISSON ALIEL VIGANÔ PUGLIESI

Risco cardiovascular e Mortalidade entre IJAK ou Tocilizumabe comparado a Anti-TNF em pacientes com Artrite Reumatoide: Resultados de uma Revisão Sistemática e de uma meta-analise em rede convencional e bayesiana

CAMPINAS, NOVEMBRO DE 2023

Alisson Aliel Viganô Pugliesi

Risco cardiovascular e Mortalidade entre IJAK ou Tocilizumabe comparado a Anti-TNF em pacientes com Artrite Reumatoide: Resultados de uma Revisão Sistemática e de uma meta-analise em rede convencional e bayesiana

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em ciências na área de clínica médica.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Manoel Barros Bertolo

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO USADA NA TESE DE DOUTORADO DEFENDIDA PELO ALUNO ALISSON ALIEL VIGANO PUGLIESI E ORIENTADA PELO PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO.

CAMPINAS, 2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

P964r Pugliesi, Alisson Aliel Vigano, 1987-
Risco cardiovascular e mortalidade entre IJAK ou tocilizumabe comparado a anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide : resultados de uma revisão sistemática e de uma meta-análise em rede convencional e bayesiana / Alisson Aliel Vigano Pugliesi. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Manoel Barros Bertolo.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artrite reumatoide - Tratamento. I. Bertolo, Manoel Barros, 1955-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: Cardiovascular safety and mortality of JAK inhibitors or tocilizumab compared with TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis : results of a systematic review and conventional and bayesian network meta-analysis

Palavras-chave em inglês:

Rheumatoid arthritis, Treatment

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Manoel Barros Bertolo [Orientador]

Ibsen Bellini Coimbra

Rubens Bonfiglioli

José Roberto Provenza

Luís Claudio Martins

Data de defesa: 24-11-2023

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-0444-738X>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/3799211506412794>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ALISSON ALIEL VIGANO PUGLIESI

ORIENTADOR: ALISSON ALIEL VIGANO PUGLIESI

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. MANOEL BARROS BERTOLO

2. PROF. DR. IBSEN BELLINI COIMBRA

3. PROF. DR. RUBENS BONFIGLIOLI

4. PROF. DR. JOSÉ ROBERTO PROVENZA

5. PROF. DR. LUIS CLAUDIO MARTINS

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/11/2023

AGRADECIMENTOS

Á minha filha Clarice, minha esposa Camila, minha mãe Leila, meu pai Cassio e meu irmão Leonardo. Vocês são tudo pra mim;

Ao meu grande professor e exemplo Dr Manoel Barros Bertolo, orientador desse doutorado e de um tanto de outras coisas na Reumatologia e na vida;

Aos amigos e contribuidores desse trabalho Daniela Chicre, Luiz Sérgio Carvalho e Vani Abreu.

Á minha amiga e parceira de atendimentos na segunda de manhã, Lilian Tiemi;

Aos meus queridos residentes de agora e de antes, que me fazem aprender o tempo todo enquanto eu tento ensinar.

RESUMO

Introdução: O uso dos inibidores da JAK (iJAK) ou dos inibidores da interleucina-6 (iIL6) para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) ainda envolve questões relativas à segurança cardiovascular desses fármacos. Os primeiros pelos resultados do ensaio clínico ORAL surveillance, no qual o tofacitinibe não atingiu a não inferioridade em relação a MACE (Major Adverse Cardiovascular Events, do inglês) quando comparada ao Anti-TNF e os iIL6 pelo expressivo aumento de colesterol LDL que causam.

Objetivos: Comparar o risco de MACE e morte por todas as causas (ACD, all cause of death, do inglês) em pacientes com AR tratados com tocilizumabe (TCZ) ou com a classe dos iJAK (representados por tofacitinibe, baricitinibe ou upadacitinibe) em comparação àqueles em uso de Anti-TNF.

Métodos: Realizamos uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) e uma meta-análise em rede para avaliar o risco de MACE e ACD da classe dos iJAK ou TCZ em comparação com Anti-TNF. Devido ao pequeno número de eventos clínicos para um poder estatístico adequado, também calculamos a probabilidade posterior de aumentar cada resultado em 15% ou mais (PP15), seguindo o teorema de Bayes (meta-análise bayesiana)

Resultados: Essa meta-análise incluiu 18 ECR com 21.432 pacientes e 57.040 pacientes-ano. Os iJAK (agrupados como classe) e o TCZ foram associados a aumentos não estatisticamente significativos no risco de MACE em comparação com o Anti-TNF (ORs de 1,232 [IC95% 0,86-1,76]; p=0,56] e 1,029 [IC95% 0,75 -1,40]; p =0,86], respectivamente, [I²=0%, p-para-heterogeneidade=0,48]). Na meta-análise bayesiana, o PP15 para MACE foi de 61% para JAKi e 11% para TCZ. Os iJAK e TCZ também foram associados a aumentos não estatisticamente significativos no risco de ACD em comparação com o Anti-TNF (ORs = 1,3903 [IC95% 0,94-2,07]; p=0,10] e ORs = 1,072 [IC95% 0,78-1,48]; p=0,67], respectivamente [I²=0%, p para heterogeneidade =0,53]). Na meta-análise bayesiana, o PP15 para ACD foi de 84% para os iJAK e 25% para o TCZ.

Conclusões: A meta-análise em rede convencional não encontrou diferença estatística entre MACE e ACD entre os pacientes com AR que usaram iJAK ou TCZ em comparação ao Anti-TNF. No entanto, a abordagem bayesiana encontrou uma alta

probabilidade (>60%) de que os iJAK aumentem o risco de MACE e ACD em >15% em comparação com o Anti-TNF, achado esse que corrobora as medidas de cautela adotadas para essas medicações, assim como a necessidade de novos estudos. Em ambas as estratégias de meta-análise realizadas, este risco não foi observado na comparação entre TCZ e Anti-TNF.

Palavras-Chave: Artrite Reumatoide; Inibidores da JAK; Tocilizumabe; Drogas Modificadores da Doença Reumática Biológicas; Doença cardiovascular; Mortalidade.

Abstract

Introduction: The use of JAK inhibitors (JAKi) or interleukin-6 inhibitors (IL6i) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) still involves questions regarding the cardiovascular safety of these drugs. The former due to the results of the ORAL SURVEILLANCE trial, in which tofacitinib did not achieve non-inferiority of MACE (major adverse cardiovascular events) when compared to TNF inhibitors (TNFi) and the IL6i for the significant increase in LDL cholesterol they cause.

Objectives: To compare the risk of MACE and all-cause of death (ACD) in RA patients treated with tocilizumab (TCZ) or JAKi (tofacitinib, baricitinib or upadacitinib representing the class) compared to those taking TNFi drugs.

Methods: We performed a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) and a network meta-analysis to evaluate the risk of MACE and ACD of JAKi or TCZ compared with TNFi. Owing to the small number of clinical events for adequate statistical power, we also calculated the posterior probability of increasing each outcome by 15% or more (PP₁₅), following Bayes' theorem (bayesian meta-analysis).

Results: This meta-analysis included 18 RCTs with 21,432 patients and 57,040 patient-years. JAKi and TCZ were linked to a non statistically significant increases in the risk of MACE compared to TNFi (ORs of 1.232 [95%CI 0.86-1.76]; p=0.56] and 1.029 [95%CI 0.75 -1.40]; p =0.86], respectively, [I²=0%, p-for-heterogeneity=0.48]). The PP₁₅ for MACE was 61% for JAKi and 11% for TCZ. JAKi and TCZ were also associated with a non statistically significant increases in the risk of ACD as compared to TNFi (ORs = 1.3903[95%CI 0.94-2.07]; p=0.10] and ORs = 1.072 [95%CI 0.78-1.48]; p=0.67], respectively [I²=0%, p for heterogeneity =0.53]), with PP₁₅ for ACD being 84% and 25%, respectively.

Conclusion: The conventional network meta-analysis found no statistical difference between MACE and ACD among patients taking JAKi or TCZ versus those taking TNFi. However, the Bayesian meta-analysis found a high probability (>60%) that JAKi

increased the risk of MACE and ACD by > 15% compared with TNFi. This risk was not observed with TCZ.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Janus Kinase Inhibitors; Tocilizumab; bDMARD; Cardiovascular Disease; Mortality.

Lista de Abreviaturas (Por ordem alfabética)

ACD: All-Cause of Death.

ACR: American College of Rheumatology.

Anti-TNF: Antagonistas do Fator de Necrose Tumoral.

AR: Artrite Reumatoide.

bNMA: Bayesian network meta-analysis.

Ci: confidence intervals.

ECR: Ensaio Clínico Randomizado.

FDA: Food and Drug Administration.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

iJAK: Inibidores da JAK.

IL6i: Inibidores da Interleucina-6.

MTX: Metotrexato.

PP15: Probabilidade Posterior de 15%.

PRISMA: Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta- Analyses.

PROSPERO: Prospective Register of Systematic Reviews.

LDL: Low-density lipoproteins

LILACS: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences.

MACE: Major Adverse Cardiovascular Events.

MCID: Minimal Clinical Important Difference.

ORs: Odds ratios.

TCZ: Tocilizumabe.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	14
3. Métodos.....	14
3.1 Desenho do estudo.....	14
3.2 Critérios de Elegibilidade	14
3.3 Estratégias de pesquisa	15
3.4 Seleção de estudos e extração de dados	15
3.5 Qualidade metodológica e risco de vieses	16
3.6 Análise estatística.....	16
3.6.1 Meta-Análise Convencional.....	16
3.6.2 Meta-Análise Bayesiana	17
4. Resultados.....	19
5. Discussão.....	27
6. Conclusão.....	30
7. Referências Bibliográficas.....	31
8. Apêndice.....	37

1. INTRODUÇÃO

Os inibidores da Janus Kinase (iJAK) são a classe de medicamentos mais recentemente aprovadas para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) (1,2). Disponíveis por via oral e em monoterapia, demonstraram também eficácia superior aos antagonistas do fator de necrose tumoral (Anti-TNF) (3,4), principal classe de medicamentos utilizados no tratamento da AR após falha do metotrexato (MTX). Devido a estas vantagens, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR, de American College of Rheumatology, em inglês) (5), na sua última diretriz, colocou os iJAK no mesmo nível dos Anti-TNF e de outros fármacos biológicos (tocilizumabe, rituximabe e abatacept) como possibilidade de utilização após falência do Metotrexato (MTX). O tofacitinibe (inibidor de JAK1, JAK2 e JAK3), o baricitinibe (inibidor de JAK1 e JAK2) e o upadacitinibe (inibidor de JAK1) são os representantes dessa classe com maior número de estudos e mais utilizados em diferentes partes do mundo para o tratamento da AR (6).

Em 2022, porém, a divulgação do ensaio clínico randomizado (ECR) ORAL SURVEILLANCE(7) levantou questões de segurança da classe em relação aos Anti-TNF. Neste ensaio, o tofacitinibe foi comparado aos Anti-TNF (etanercept e adalimumabe) em termos da incidência de desfechos cardiovasculares (MACE, do inglês, Major Adverse Cardiovascular Outcomes) e malignidade. Concebido para avaliar a não inferioridade do tofacitinibe em relação ao Anti-TNF, o estudo não atingiu o seu objetivo primário. Este resultado levou a alertas por parte das agências reguladoras de todo o mundo, tendo a Food and Drug Administration (FDA) recomendado a utilização da classe dos iJAK apenas após falência de um ou mais Anti-TNF(8). Os críticos da recomendação da FDA argumentam que seria precipitado atribuir cautela a toda a classe dos iJAK, uma vez que existem diferentes receptores JAK inibidos por cada um dos fármacos do grupo, o que

poderia resultar em diferentes resultados de segurança clínica (9,10). A inibição selectiva de JAK1 (upadacitinibe), por exemplo, poderia estar associada a menos efeitos adversos (11).

O debate sobre a segurança cardiovascular entre os medicamentos para AR, no entanto, não é novo, e antes do ORAL SURVEILLANCE, o ensaio ENTRACTE [12] também testou a não inferioridade do tocilizumabe (inibidor da Interleucina 6) para MACE, comparando-o com o etanercept (Anti-TNF). O estudo foi desenvolvido a partir da necessidade de avaliar se o aumento do colesterol LDL observado com o tocilizumabe (TCZ) (13,14) poderia aumentar a mortalidade cardiovascular nos usuários deste medicamento. Este estudo alcançou a não-inferioridade proposta e tornou-se o principal argumento em relação à segurança cardiovascular dos inibidores da IL-6 (iIL-6). No entanto, algumas críticas ao estudo são relevantes, especialmente sua grande margem de não-inferioridade e a discrepância entre as análises por intenção de tratar e por protocolo.

Apesar de dois ensaios clínicos randomizados avaliarem essa questão, ainda há dúvidas sobre as diferenças na segurança cardiovascular dos iJAK e do TCZ em comparação com o Anti-TNF em pacientes com AR. Os dados do ORAL SURVEILLANCE poderiam ser extrapolados para toda a classe dos JAKi? O estudo ENTRACTE fornece dados suficientes para equiparar a segurança do IL-6i ao TNFi? Até o momento, não há propostas de estudos como o ORAL SURVEILLANCE para outros iJAKs ou um estudo mais amplo e pormenorizado do que o ENTRACTE para avaliação da questão cardiovascular dos iIL6.

Assim, para trazer mais dados para esse debate relevante, nosso estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática e uma meta-análise em rede para uma comparação

indireta entre os diferentes iJAK e o TCZ em comparação aos Anti-TNF em relação a desfecho cardiovasculares de relevância e também à mortalidade geral. Nossa hipótese é a de que o uso dos iJAK ou do Tocilizumabe está mais associado a desfechos cardiovasculares e mortalidade geral do que os Anti-TNF. Devido a possibilidade do baixo número de eventos clínicos totais envolvendo os desfechos escolhidos (uma vez da maioria dos estudos na área não terem sido feitos para essa finalidade) e do baixo poder estatístico decorrente disso, também programamos a probabilidade posterior de aumentar os resultados primários e secundários em 15% ou mais (PP15), seguindo o teorema de Bayes (meta-nálise em rede bayesiana).

2. Objetivos

Comparar o risco cardiovascular e mortalidade geral dos paciente com AR em uso da classe dos iJAK ou Inibidor da Interleucina-6 com aqueles utilizando o Anti-TNF.

3. Métodos

3.1. Desenho do estudo

Esta revisão sistemática utilizou uma meta-análise em rede convencional e bayesiana para comparar a segurança cardiovascular e o risco de mortalidade entre os pacientes com AR que tomaram iJAK, TCZ ou Anti-TNF em ECR. A revisão sistemática foi registrada no PROSPERO com o número CRD42023384878. O protocolo do estudo seguiu as regras do PRISMA(15).

3.2. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão restringiram-se a ECR que relataram o risco de MACE ou morte por todas as causas (ACD, do inglês, All-Cause of Death) em pacientes com AR usando agentes Anti-TNF, iJAK ou TCZ. Todos os ECR deveriam avaliar as questões de segurança dos tratamentos e incluir um braço de intervenção com TCZ ou iJAK e um tratado com Anti-TNF ou placebo (braço de controle).

Excluimos revisões da literatura, editoriais, registros de conferências, anais ou resumos de congressos, estudos in vitro e em modelos animais, estudos qualitativos, estudos transversais, estudos de caso-controle, revisões sistemáticas, estudos que forneciam tratamentos alternativos, estudos com tempo de exposição inferior a 12 semanas, estudos que consideraram pacientes com outros tipos de doenças auto-imunes e investigações sobre o uso de iJAK ou TCZ para o tratamento de outras doenças.

3.3. Estratégia de pesquisa

Para identificar todos os ECRs que avaliaram os riscos de iJAK, TCZ e Anti-TNF em indivíduos com AR, foram realizadas buscas de artigos originais nas bases de dados Medline (PubMed), Biblioteca Cochrane, Embase, Web of Science, Scopus e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) até 01 de fevereiro de 2023. A estratégia de busca está detalhada na Tabela Suplementar S1. A pesquisa de termos concentrou-se em títulos, palavras-chave e resumos.

3.4. Seleção de estudos e extração de dados

A primeira fase de seleção dos estudos consistiu na leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos e das palavras-chave. Os títulos e os resumos dos artigos identificados pela estratégia de pesquisa foram avaliados de forma independente por dois autores do presente

estudo. Na segunda fase, os investigadores avaliaram de forma independente o texto integral dos artigos e uma nova selecção foi feita de acordo com critérios de elegibilidade pré-especificados. Mais detalhes sobre o protocolo de selecção dos estudos podem ser encontrados no **Material Suplementar**.

O desfecho primário foi a incidência de MACE definido como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio ou morte por uma dessas duas causas. Este desfecho foi escolhido devido à sua ampla validação e porque foi um dos desfechos primários do ensaio ORAL SURVEILLANCE. O desfecho ecundário foi a morte por todas as causas (ACD, do inglês, All-Cause of Death).

3.5. Qualidade metodológica e risco de vieses

A qualidade metodológica e o risco de vieses foram avaliados de forma independente por dois investigadores e as discordâncias foram resolvidas por consenso. A qualidade dos estudos foi avaliada utilizando o sistema Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) (16). O risco de vieses foi avaliado utilizando a ferramenta da Colaboração Cochrane, que considera seis dimensões: geração de sequência aleatória, ocultação da alocação, cegamento dos participantes e profissionais, cegamento da avaliação dos resultados, dados incompletos dos resultados e relato selectivo dos resultados (17).

3.6. Análise estatística

3.6.1 Meta-análise em rede convencional: Os princípios da comparação em rede

A meta-análise em rede permite que sejam feitas comparações indiretas de tratamentos que não foram testados diretamente em ECR “head-to-head”. Ela o faz a partir de projeções de modelos de efeito derivados de comparadores em comum. No caso, utilizou-

se o comparador comum “placebo”, sendo usados dados de ECR de Anti-TNF versus placebo ou Tocilizumabe/iJAK versus placebo para estimar um efeito comparativo entre Tocilizumabe/iJAK versus Anti-TNF (figura 1).



Figura 1: Modelo do conceito de meta-análise em rede aplicado nesse estudo.

3.6.2 Meta-análise em rede convencional: Análise matemática utilizada

Um modelo de efeitos aleatórios foi usado para a meta-análise em rede convencional (18). As médias e os desvios padrão foram usados para representar as variáveis dentro dos ECRs. Todos os resultados são expressos como razões de chances (ORs) e os respectivos intervalos de confiança (ICs) de 95%. A análise foi realizada usando o método Monte Carlo da cadeia de Markov. Três cadeias foram adequadas, produzindo 5.000 interações (20.000 por cadeia) e dando origem às distribuições subsequentes dos parâmetros do modelo. O método Brooks-Gelman-Rubin foi usado para os diagnósticos de convergência. A qualidade do ajuste do modelo foi avaliada usando o desvio residual. A estatística I² foi usada para investigar a heterogeneidade estatística, e um gráfico de funil ajustado por comparação foi usado para identificar o viés de publicação(19). A abordagem de "divisão de nós" foi adotada para medir o grau de inconsistência existente(19).

3.6.3 Meta-análise em rede bayesiana: Razões para sua realização

Na presente tese, escolheu-se acrescentar à meta-análise em rede convencional uma abordagem bayesiana. Essa escolha foi programada devido ao provável baixo número de eventos clínicos compatíveis com os desfechos escolhidos (MACE e ACD) e, com isso, o baixo poder estatístico com os dados presentes e o alto risco de erro do tipo 2 (falso negativo). Em outras palavras, a não diferença encontrada com a meta-análise convencional poderia ser decorrente do baixo número de eventos e a abordagem bayesiana permite uma estimativa de probabilidade nesses casos. De acordo com essa proposta, a probabilidade de um evento clínico relevante é sempre capaz de ser explorada como sua capacidade de avaliar qualquer magnitude de resposta terapêutica (ou seja, a probabilidade de que a mudança de risco exceda algum "limiar de risco" putativo, dadas as observações) em vez da magnitude nula precisa à qual o valor p se refere (20).

3.6.3 Meta-análise em rede bayesiana: Interpretação, valores usados e modelo matemático

Para nossa meta-análise bayesiana foi considerado um limite de 15% de aumento ou diminuição da razão de chances para uma diferença mínima clinicamente importante (MCID, minimal clinically important difference). O limite de 15% de MCID foi amplamente discutido e considerado por vários órgãos reguladores. Nos resultados, utilizamos a sigla PP15% para discriminar esse valor. Uma alta probabilidade de uma diferença clinicamente relevante foi definida como uma probabilidade maior que 60%. (21-23).

Em resumo, uma PP15% de 60% implicaria na seguinte estimativa: Há mais de 60% de

chance do achado em questão corresponder a uma alteração (para mais ou para menos) de 15% (sendo 15% a diferença escolhida como para diferenciação daquilo que tem capacidade ser clinicamente relevante, conforme explicado acima).

Os gráficos de densidade de probabilidade para as diferenças nos resultados entre os grupos de intervenção e controle foram criados usando a abordagem bayesiana com uma distribuição de probabilidade prévia gaussiana não informativa, com média=0 e DP=10. A probabilidade de qualquer limiar determinado (PP) pode ser calculada em termos da área sob a curva de densidade de probabilidade. As análises estatísticas foram realizadas com o software R Studio, versão 1.1.4 (R v.4.0.1, R_Studio v.1.1.463, Auckland, NZ).

4. RESULTADOS

Utilizando termos e plataformas de pesquisa, identificamos 395 citações (**Tabela S1, Material Suplementar**). Foram excluídos os estudos duplicados, aqueles em outros idiomas que não o inglês, com desenho diferente de ECR, sem o ativo/comparador ou que não avaliaram nossos principais desfechos. Após essa seleção, 18 ECR foram incluídos para síntese qualitativa e meta-análise. Três ECR (3,4,24) foram avaliados duas vezes porque começaram com uma população (placebo versus controle versus intervenção) e, após um período de tempo, deixaram de ter um braço placebo, tornando-se apenas controle versus intervenção. O fluxograma PRISMA utilizado para selecionar os estudos é apresentado na **Figura 2**.

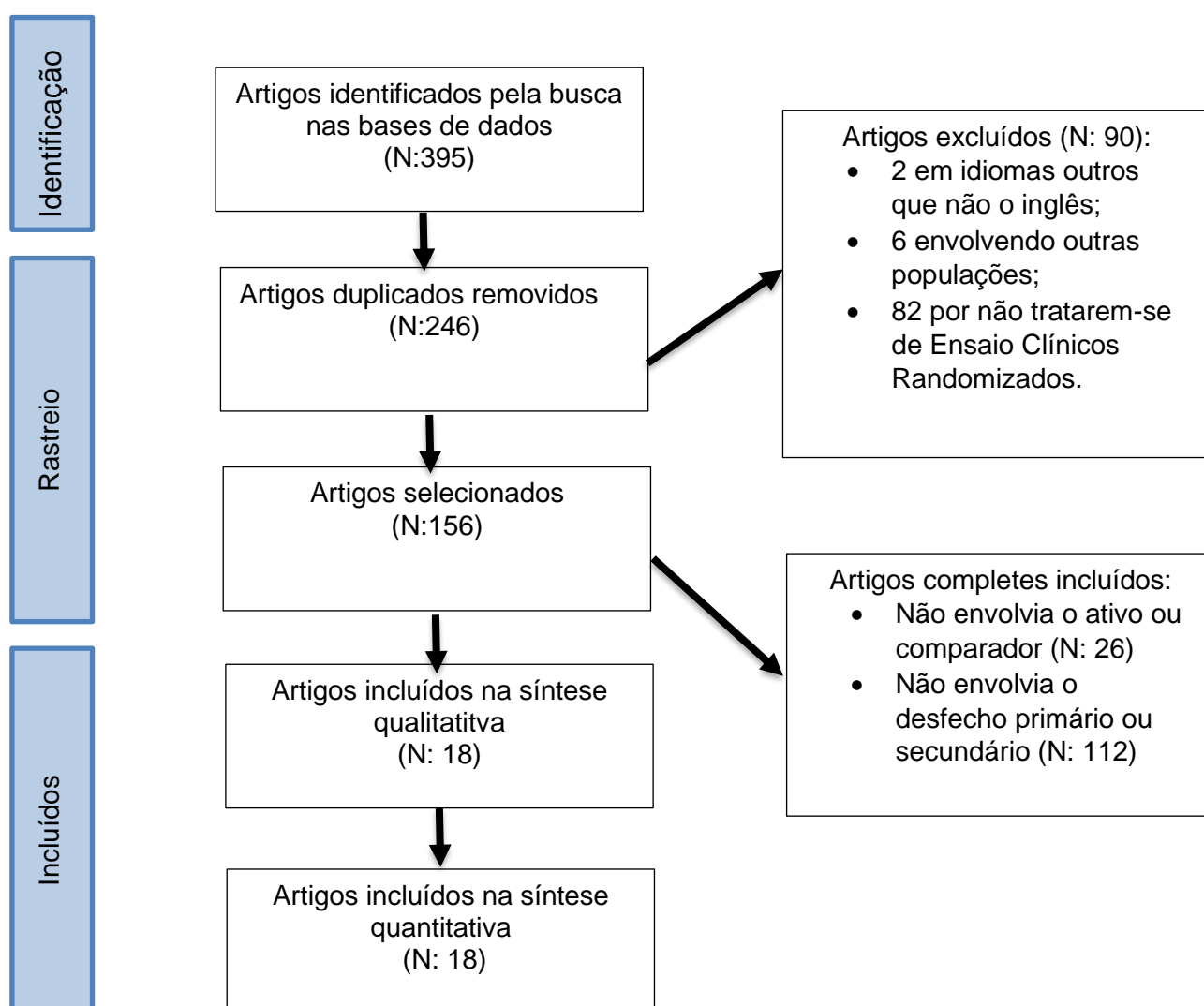


Figura 2: Diagrama da seleção dos Ensaio Clínicos Randomizados

Esta meta-análise incluiu 21.432 pacientes e 57.040 pacientes-ano, respectivamente. Para a avaliação dos desfechos primários e secundários, incluímos 13 e 18 ECR, respectivamente. A média de idade dos doentes incluídos no presente estudo foi de 53,7 anos; 76,24% destes doentes eram mulheres, com duração média da doença de 7,17 anos e seguimento médio de 18,9 meses. Os detalhes das características básicas dos ensaios são apresentados na **Tabela Suplementar S2**.

Entre os 18 ensaios selecionados, 11 incluíram o iJAK como braço ativo (4 incluíram o tofacitinibe, 3 incluíram o baricitinibe e 4 incluíram o upadacitinibe). O TCZ foi avaliado como o braço ativo em sete ensaios; todos estes estudos avaliaram ACD e dois avaliaram MACE. A **Figura Suplementar S1** mostra a rede de comparações diretas entre os braços de tratamento dos estudos incluídos.

Todos os estudos tiveram um baixo risco de viés de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane (**Tabela Suplementar S3**), e eram de alta qualidade de acordo com o sistema GRADE (**Tabela Suplementar S4**). Como mostrado na **Tabela Suplementar S5** e nas **Figuras Suplementares S2-S3**, não houve viés de publicação significativo nos gráficos de funil e nenhum viés significativo de pequenos estudos de acordo com os testes de Egger.

4.1. MACE

Na meta-análise em rede de efeitos aleatórios (considerando comparações diretas e indiretas) para avaliar a probabilidade de MACE em comparação com Anti-TNF, foram escolhidos 11 estudos para iJAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) e dois estudos para TCZ. Os iJAK e o TCZ foram associados a um aumento não estatisticamente significativo do risco de MACE {(ORs de 1,232 [IC95% 0,86-1,76]; p=0,56] e 1,07 [IC95% 0,75-1,40]; p=0,86], respectivamente, [I²=0%, p-para-heterogeneidade=0,48]}},

enquanto a PP15 para MACE foi de 61% para os iJAK e 11% para o TCZ (**Figura 3**).

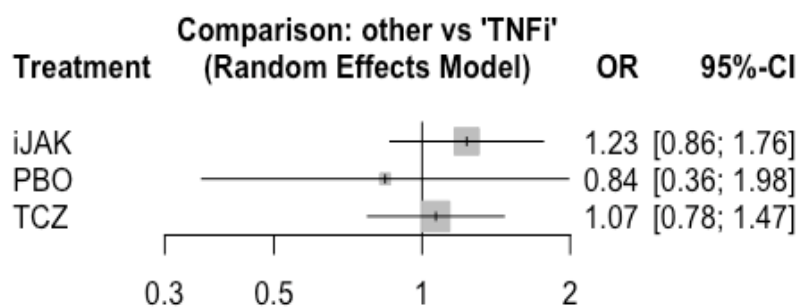


Figura 3: Forrest Plot representativo dos MACE entre Inibidores de JAK (iJAK) ou Placebo (PBO) ou Tocilizumabe (TCZ) em comparação com Anti-TNF.

Considerando apenas os efeitos diretos e avaliando o risco de MACE comparativamente ao Anti-TNF para cada fármaco individualmente: para o tofacitinibe, foram selecionados 4 estudos (7,25-27), em que 2% no braço de intervenção e 1,8% no braço de controle tiveram pelo menos um MACE, indicando um OR de 1,23 {(IC 95% 0,8-1,78 p=0,31, I2=12%, p para-heterogeneidade = 0.10)}; Para o baricitinibe, foram selecionados 3 estudos (3,24,25), em que 3% no grupo de intervenção e 4% no grupo de controle apresentaram pelo menos um MACE, indicando um OR de 0,65 {(IC 95% 0,17-2,46), p=0,39, I2=63%, p para heterogeneidade <0.001)}. Para o upadacitinibe, foram selecionados 4 estudos (4,26-28), em que 0,01% no braço intervenção e 0,005% no braço controle, indicando um OR de 1,76 {(IC 95% 0,85-3,64), p=0,24, I2=9%, p para heterogeneidade=0,37)}. Para o TCZ, encontramos dois estudos adequadamente desenhados para a avaliação de MACE, com OR de 1,029 (IC95% 0,75-1,40, p=0,86, I2=12%, p para heterogeneidade = 0,10). (**Figura 4**).

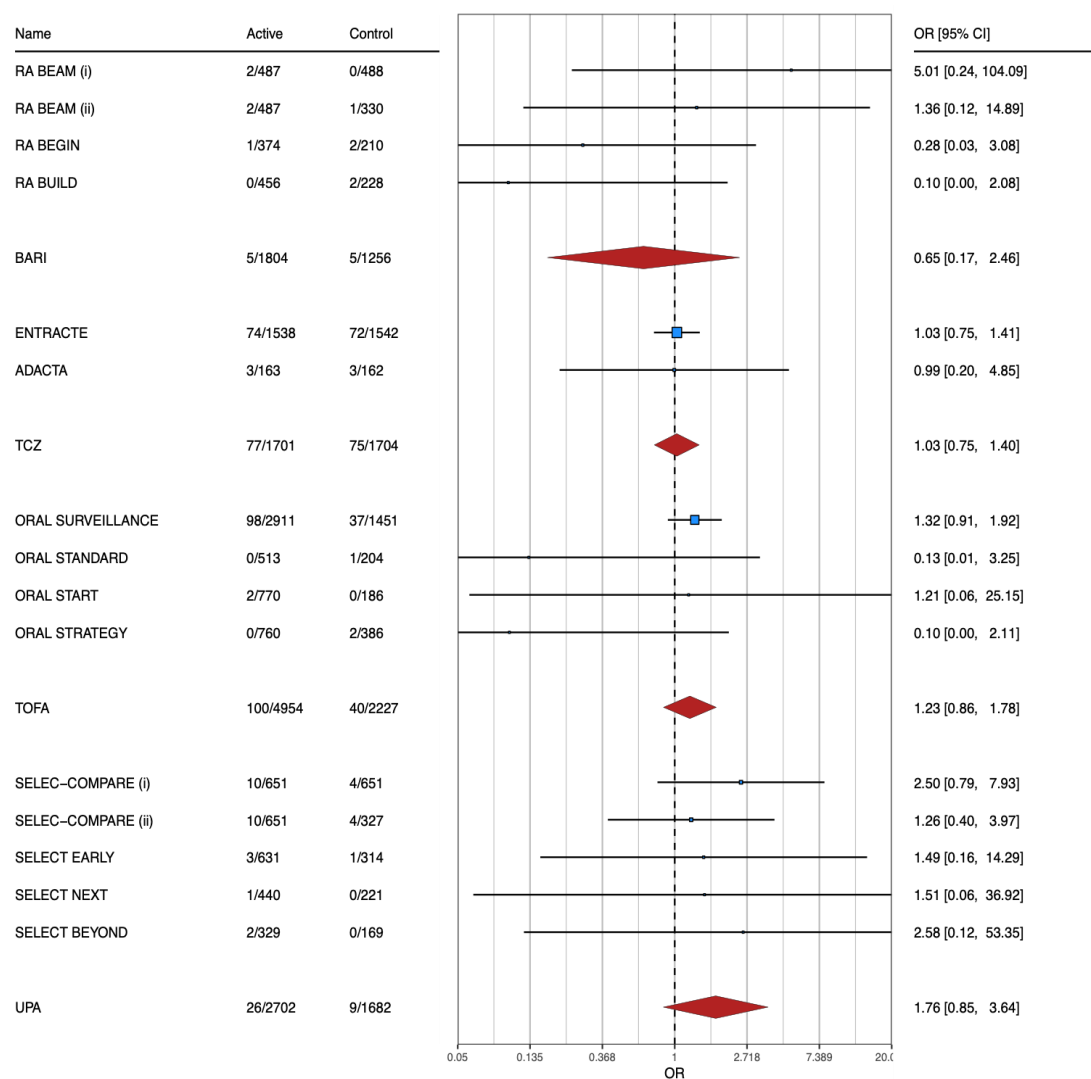


Figura 4: Forrest plot para MACE, considerando apenas o efeito direto comparando cada droga com Anti-TNF. Bari: Baricitinibe; TCZ: Tocilizumabe; Tofa: Tofacitinibe; UPA: Upadacitinibe.

Três ECR (3,4,24) tiveram extensões após o término do protocolo do estudo principal:

começaram com três braços (placebo versus controle versus intervenção) e, após um período de avaliação, o ensaio foi estendido com apenas dois braços (controle versus intervenção).

4.2 ACD (All Cause of Death)

Na meta-análise em rede de efeitos aleatórios (incluindo efeitos diretos e indiretos) para avaliar a chance de ACD em comparação com Anti-TNF, foram selecionados 11 estudos para iJAK (tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe) e 7 para o TCZ. Os iJAK e o TCZ foram associados a aumentos não estatisticamente significativos no risco de ACD em comparação com Anti-TNF (ORs de 1,3903 [IC95% 0,94-2,07]; $p=0,10$) e ORs de 1,072 [IC95% 0,78-1,48]; $p=0,67$], [$I^2=0\%$, p para heterogeneidade $=0,53$]), sendo PP15 para ACD de 84% para iJAK e de 25% para o TCZ. (Figura 5)

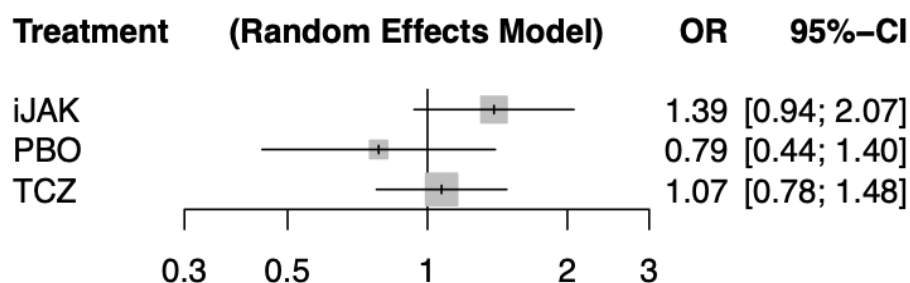


Figura 5: Forrest Plot para ACD (All Cause of Death) em pacientes em uso de iJAK (inibidores da JAK, agrupados como classe), Placebo ou Tocilizumabe em comparação indireta com Anti-TNF.

Considerando apenas os efeitos diretos e avaliando o risco de ACD em comparação com o Anti-TNF para cada fármaco individualmente: para o tofacitinibe, foram selecionados 4 estudos 7,21-23, em que 1,4% no braço de intervenção e 0,8% no braço de controle,

indicando um OR de 1,83 (IC 95% 1,10-3,03), $p=0,022$, $I^2=16\%$, p -para-heterogeneidade= $0,034$); para o baricitinibe, foram selecionados 3 estudos (3,24,25) , em que 0,3% no grupo de intervenção e 0,5% no grupo de controle, indicando um OR de 0,74 (IC 95% 0,21-2,65), $p=0,47$, $I^2=58\%$, p -para-heterogeneidade); Para o upadacitinibe, foram selecionados 4 estudos (4,27,28) , em que 1,7% no braço intervenção e 1,3% no braço de controle, indicando um OR de 1,34 (IC 95% 0,78-2,31), $p=0,43$, $I^2=39\%$, p -para-heterogeneidade $<0,001$). Para o TCZ, sete ECRs (12,24,28-32) avaliaram o risco de ACD com ORs de 1,11 [IC 95% 0,82-1,52; $p=0,33$, $I^2=14\%$, p -para-heterogeneidade= $0,06$])

(Figura 6).

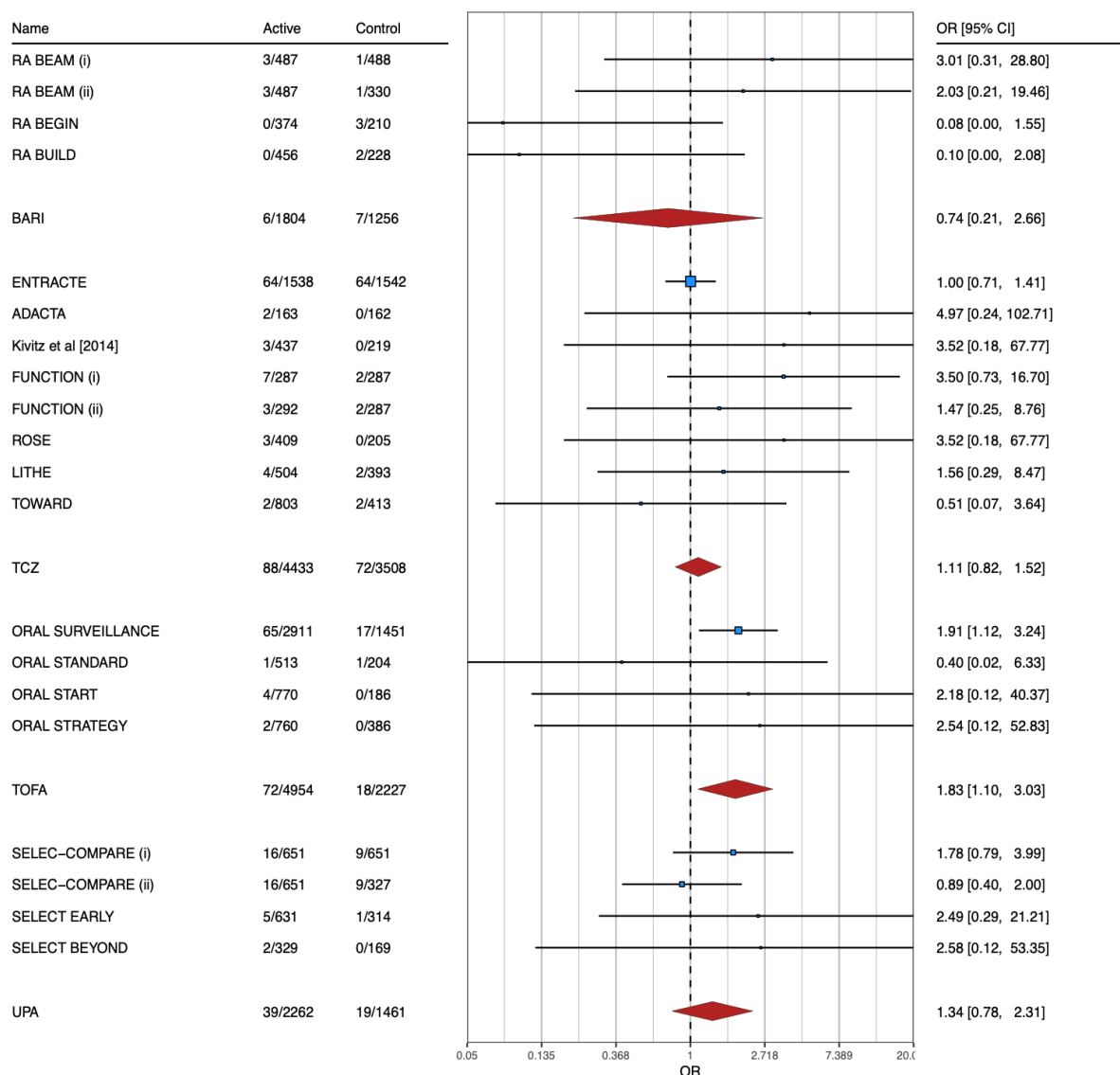


Figure 6. Forrest plot para ACD (all cause of death), considerando apenas efeito direto e comparando cada droga com Anti-TNF.

Mais uma vez, três estudos(3,4,24) tiveram extensões após o término do protocolo do estudo principal, e tanto os ensaios originais como as extensões foram incluídos.

5. DISCUSSÃO

A meta-análise em rede convencional não encontrou diferença estatística na comparação indireta entre MACE e ACD entre os pacientes que usaram iJAK em comparação com o Anti-TNF. No entanto, a comparação da metanálise bayesiana encontrou uma alta probabilidade (>60%) de os iJAK aumentarem o risco de MACE e ACD em >15% em comparação com o Anti-TNF, um efeito especialmente conduzido pelo tofacitinibe e upadacitinibe. Na comparação indireta entre TNFi e TCZ, nem a abordagem de meta-análise convencional nem a bayesiana documentaram um aumento de MACE ou ACD.

Os dados do ORAL SURVEILLANCE (7) levantaram vários debates sobre a segurança dos iJAK, especialmente se o aumento de MACE e neoplasia em comparação com o Anti-TNF seria um efeito da classe dos iJAK ou um efeito do tofacitinibe isolado. Isso porque, apesar de pertencerem à mesma classe, os iJAK têm atuações moleculares diferentes (2,33). Supõe-se que o tofacitinibe iniba os receptores JAK1, JAK2 e JAK3 (34), o baricitinibe iniba os receptores JAK1 e JAK 2 (35) e o upadacitinibe iniba principalmente os receptores JAK1 (36). A ideia de criar fármacos seletivos para JAK1 baseou-se no pressuposto de que JAK1 seria responsável pelos efeitos imuno-inflamatórios, enquanto a inibição das outras JAKs seria responsável por elementos fisiológicos, e a sua inibição resultaria em efeitos secundários. Em teoria, a JAK1 está ligada à ativação de potentes citocinas inflamatórias e a JAK2, por exemplo, durante a hematopoiese (11). No entanto, os dados *in vitro* não mostram que esta seletividade seja específica. McInnes et al (37) mostraram que tanto o upadacitinibe como o tofacitinibe são inibidores potentes dos receptores JAK1 e JAK3 e que os três são capazes de inibir os receptores JAK2. Embora a meta-análise convencional tenha mostrado apenas uma tendência de aumento de MACE e ACD mas sem significância estatística, os dados de nossa meta-análise

bayesiana apontam para uma alta probabilidade (61%) de um risco de mais de 15% para MACE e ACD na comparação dos iJAK (agrupados como uma classe) versus Anti-TNF. Nossos dados corroboram a postura adotada pelo FDA, pela EMA e pelas diretrizes de diversas sociedades em todo o mundo em relação a ponderação do risco cardiovascular na escolha dos iJAK e de também encarar como um efeito de classe e não apenas como um efeito do tofacitinibe. A menor quantidade absoluta de MACE e ACD encontrada em pacientes em uso de baricitinibe foi um achado inesperado, mas o pequeno número de eventos nos estudos com o medicamento ou seu comparador (10 eventos) não proporcionou poder adequado para qualquer conclusão.

Existem algumas explicações para o provável aumento observado de MACE e ACD encontrado na meta-análise bayesiana. A via JAK1 está ligada ao metabolismo lipídico e, em todos os fármacos da classe (38,39), observa-se um aumento do colesterol LDL no início do tratamento. Isso ocorre porque a ação da IL-6 envolve a JAK1, e a IL-6 está intimamente ligada à exteriorização do colesterol LDL hepático. Assim, a inibição da IL-6 resulta em aumento dos níveis de LDL séricos (13,40). Dada a conhecida causalidade da hiperlipidemia no MACE e na mortalidade (41), esta poderia ser uma explicação. No entanto, os dados deste estudo não apontam para um aumento de MACE ou ACD com TCZ, um inibidor direto da IL6 cujo aumento lipídico observado (14) é superior ao dos iJAK e torna essa explicação menos provável ainda como argumento para o aumento de MACE dos iJAK.

O ORAL Surveillance revelou também um aumento de neoplasias malignas (1,13 versus 0,77 eventos por 100 pessoas-ano, HR 1,48, 95% CI 1,04-2,09) quando comparou Tofacitinibe e Anti-TNF, particularmente linfoma e cancer do pulmão (7). Embora o

aumento do Herpes Zoster com todos os iJAK (provavelmente por diminuição da ação da via das citocinas antivirais do interferon) seja já conhecido (42), dados de análise post hoc da Oral Surveillance mostraram também um aumento de outras infecções oportunistas e bacterianas (43). Os iJAK também estão associados a um aumento do tromboembolismo venoso (44,45), especialmente o tromboembolismo pulmonar. Com os novos dados envolvendo iJAK e MACE, especula-se também se não haveria uma via favorecendo a trombose arterial. Todas essas condições podem ser explicações para o aumento da ACD observado nesse estudo. Apesar disso, nesta revisão sistemática e meta-análise, não foram efetuadas análises detalhadas de para além do MACE para explicar o aumento de ACD.

Após a nossa revisão sistemática, encontramos mais um estudo (28) que avaliou MACE em pacientes em uso de TCZ, além do ENTRACTE (24,28,29). Encontramos também 7 ECR que avaliaram a ACD. Para este fármaco, apesar de termos encontrado um aumento não significativo de MACE e ACD, tal como verificamos com os iJAK, a aplicação da probabilidade posterior Bayesiana resultou em probabilidades muito baixas de existência de risco relevante (11% para MACE e 25% para ACD), podendo suportar os dados de não inferioridade obtidos no ENTRACTE. Tal como referido anteriormente, os nossos resultados não sustentam que a elevação dos lípidos devido à inibição da IL-6 resultem num impacto clínico relevante em doentes com AR. Uma possível explicação para esta neutralidade de efeito poderá ser um contrabalanço entre a redução da proteína C-reativa e o controle da doença observados com o fármaco (24,28,29), ambos também associados a um aumento do risco cardiovascular em doentes com AR (46,47). Importante ressaltar que, se houve um aumento da prescrição de estatinas no grupo de TCZ, esse dado ou mesmo os efeitos dele não são possíveis de serem avaliados por essa meta-análise.

Este estudo tem algumas limitações. Em primeiro lugar, a meta-análise incluiu um número

relativamente baixo de eventos clínicos. Notavelmente, para os ensaios com baricitinibe e upadacitinibe, a meta-análise não teve poder de decisão suficiente, uma vez que não existe nenhum ensaio comparável ao ORAL SURVEILLANCE com esses dois fármacos. O agrupamento de todos os iJAK aumentou o poder estatístico, no entanto, aumentou substancialmente a heterogeneidade. Apenas um ensaio com tocilizumabe e adjudicação para MACE foi encontrado, para além do ensaio ENTRACTE, o que limita a expansão do debate sobre este fármaco.

6. CONCLUSÃO

Embora a meta-análise em rede convencional não tenha encontrado diferença estatisticamente significativa, a análise bayesiana encontrou uma alta probabilidade de que os iJAK aumentem o risco de MACE e ACD em >15% em comparação com o Anti-TNF. Entendemos que esse achado corrobora as medidas de cautela adotadas para os iJAK, assim como a necessidade de novos estudos. Ambas as abordagens de meta-análise não encontraram aumento entre TCZ e Anti-TNF, sugerindo que o aumento de LDL ocasionado pela inibição da IL-6 possa ser contrabalanceado por mecanismos cardioprotetores da inibição dessa citocina.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 2004;5:253.
2. Tanaka Y, Luo Y, O'Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol* Nature Publishing Group; 2022;18:133-45.
3. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society; 2017;376:652-62.
4. Fleischmann R, Pangan AL, Song I-H, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788-800.
5. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2021;73:924-39.
6. Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:953-62.
7. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society; 2022;386:316-26.
8. Research C for DE and. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions. FDA [Internet] FDA; 2021 [cited 2023 Feb 20]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

9. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol* Nature Publishing Group; 2022;18:301-4.
10. Thorley J. FDA expands JAK inhibitors warning: going beyond the data? *The Lancet Rheumatology* Elsevier; 2021;3:e757.
11. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Paolo JAD. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd; 2021;80:865-75.
12. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology* 2020;72:31-40.
13. Robertson J, Porter D, Sattar N, Packard CJ, Caslake M, McInnes I, et al. Interleukin-6 blockade raises LDL via reduced catabolism rather than via increased synthesis: a cytokine-specific mechanism for cholesterol changes in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd; 2017;76:1949-52.
14. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy* 2011;13:R141.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* Public Library of Science; 2009;6:e1000097.
16. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014;
17. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester, England ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2008. 649 p.
18. Dias S, Sutton AJ, Ades AE, Welton NJ. *Evidence Synthesis for Decision Making 2: A Generalized Linear Modeling Framework for Pairwise and Network Meta-analysis of*

- Randomized Controlled Trials. Med Decis Making SAGE Publications Inc STM; 2013;33:607-17.
19. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010;29:932-44.
 20. Liu S, Schwab F, Smith JS, Klineberg E, Ames CP, Mundis G, et al. Likelihood of reaching minimal clinically important difference in adult spinal deformity: a comparison of operative and nonoperative treatment. *Ochsner J* 2014;14:67-77.
 21. Kaul S, Diamond GA. Trial and error. How to avoid commonly encountered limitations of published clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:415-27.
 22. Schlichting M, Hennig M, Rudell K, McLeod L, Bennett B, Shaw J, et al. Is IQWiG's 15% Threshold Universally Applicable in Assessing the Clinical Relevance of Patient-Reported Outcomes Changes? An ISPOR Special Interest Group Report. *Value in Health Elsevier*; 2022;25:1463-8.
 23. Diamond GA, Kaul S. Prior convictions: Bayesian approaches to the analysis and interpretation of clinical megatrials. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1929-39.
 24. Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, Kay J, Rubbert-Roth A, Kelman A, et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1081-91.
 25. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine Massachusetts Medical Society*; 2014;370:2377-86.
 26. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine Massachusetts Medical Society*; 2012;367:508-19.
 27. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet Elsevier*; 2017;390:457-68.

28. Gabay C, Emery P, Vollenhoven R van, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *The Lancet Elsevier*; 2013;381:1541-50.
29. Kivitz A, Olech E, Borofsky M, Zazueta BM, Navarro-Sarabia F, Radominski SC, et al. Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1653-61.
30. Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Annals of the Rheumatic Diseases BMJ Publishing Group Ltd*; 2012;71:198-205.
31. Fleischmann RM, Halland A-M, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage and Improves Physical Function in Patients with Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to Methotrexate: LITHE Study 2-year Results. *The Journal of Rheumatology The Journal of Rheumatology*; 2013;40:113-26.
32. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:2968-80.
33. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases BMJ Publishing Group Ltd*; 2013;72:ii111-5.
34. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Annals of the Rheumatic Diseases*

BMJ Publishing Group Ltd; 2021;80:71-87.

35. Choy EHS, Miceli-Richard C, González-Gay MA, Sinigaglia L, Schlichting DE, Meszaros G, et al. The effect of JAK1/JAK2 inhibition in rheumatoid arthritis: efficacy and safety of baricitinib. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:694-704.
36. Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C, Agape E, Favalli EG. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context* 2019;8:212595.
37. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21:183.
38. Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, Boy M, Geier J, Luo Z, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:71-80.
39. Li N, Gou Z-P, Du S-Q, Zhu X-H, Lin H, Liang X-F, et al. Effect of JAK inhibitors on high- and low-density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022;41:677-88.
40. Omoigui S. The Interleukin-6 inflammation pathway from cholesterol to aging – Role of statins, bisphosphonates and plant polyphenols in aging and age-related diseases. *Immun Ageing* 2007;4:1.
41. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
42. Sunzini F, McInnes I, Siebert S. JAK inhibitors and infections risk: focus on herpes zoster. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20936059.
43. Balanescu A-R, Citera G, Pascual-Ramos V, Bhatt DL, Connell CA, Gold D, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib versus tumour necrosis factor inhibitors: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance

trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd; 2022;81:1491-503.

44. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1042-55.

45. Molander V, Bower H, Frisell T, Delcoigne B, Giuseppe DD, Askling J. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* BMJ Publishing Group Ltd; 2023;82:189-97.

46. Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1449-55.

47. Dalbeni A, Giollo A, Bevilacqua M, Cioffi G, Tagetti A, Cattazzo F, et al. Traditional cardiovascular risk factors and residual disease activity are associated with atherosclerosis progression in rheumatoid arthritis patients. *Hypertens Res* Nature Publishing Group; 2020;43:922-8.

48. Lindegaard H, Johansen P, Gröndal G, Jensen E, Juul L, Schlemmer A, et al. Doubling the single-dose infusion rate of tocilizumab in rheumatoid arthritis is safe and efficacious. *Scandinavian Journal of Rheumatology* Taylor & Francis; 2016;45:262-6.

8. Apêndice

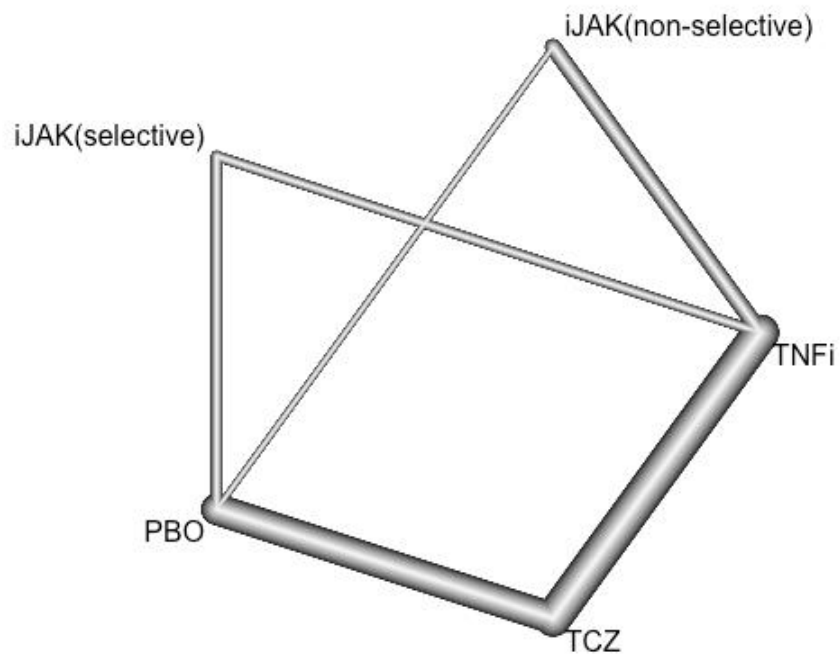
8.1 Material Suplementar

Utilizando os termos de pesquisa descritos na Tabela Suplementar S1, identificamos 395 citações: 246 na Medline (PubMed), 17 na Biblioteca Cochrane, 36 na Embase, 32 na Web of Science, 51 na Scopus e 13 na LILACS. Após a exclusão dos artigos em duplicação, um total de 246 artigos foi inicialmente selecionado. Desses, 90 artigos foram excluídos com base no resumo e 132 artigos com base na avaliação do texto completo, principalmente por não incluírem Tocilizumabe ou iJAK nos seus braços terapêuticos ou por serem estudos observacionais. Concluímos com 18 ECR para inclusão na síntese qualitativa e na meta-análise. O fluxograma PRISMA utilizado para a seleção dos estudos é apresentado na Figura 1 (texto principal).

Entre os 18 ensaios selecionados, 38,8% (sete) incluíram TCZ, 22,3% (quatro) incluíram tofacitinibe, 16,6% (três) incluíram baricitinibe e 22,3% (quatro) incluíram upadacitinibe (Tabela Suplementar S1). A Figura Suplementar S1 mostra a rede de comparações diretas entre os braços de tratamento dos estudos incluídos.

Todos os estudos tinham um baixo risco de viés de acordo com a ferramenta da Colaboração Cochrane (Tabela suplementar S2) e eram de alta qualidade de acordo com o sistema GRADE (Tabela suplementar S3). Como mostrado na Figura Suplementar S3A, S3B e S3C, não houve viés de publicação significativo nos gráficos de funil e nenhum viés significativo de pequenos estudos de acordo com os testes de Egger.

Figura S1: Rede de comparações diretas entre os braços de tratamento



PBO: Placebo; TCZ: Tocilizumabe; Anti-TNF: Inibidor do Factor de Necrose Tumoral; iJAK: Inibidor da JAK

Figura S2: Gráfico em funil para MACE

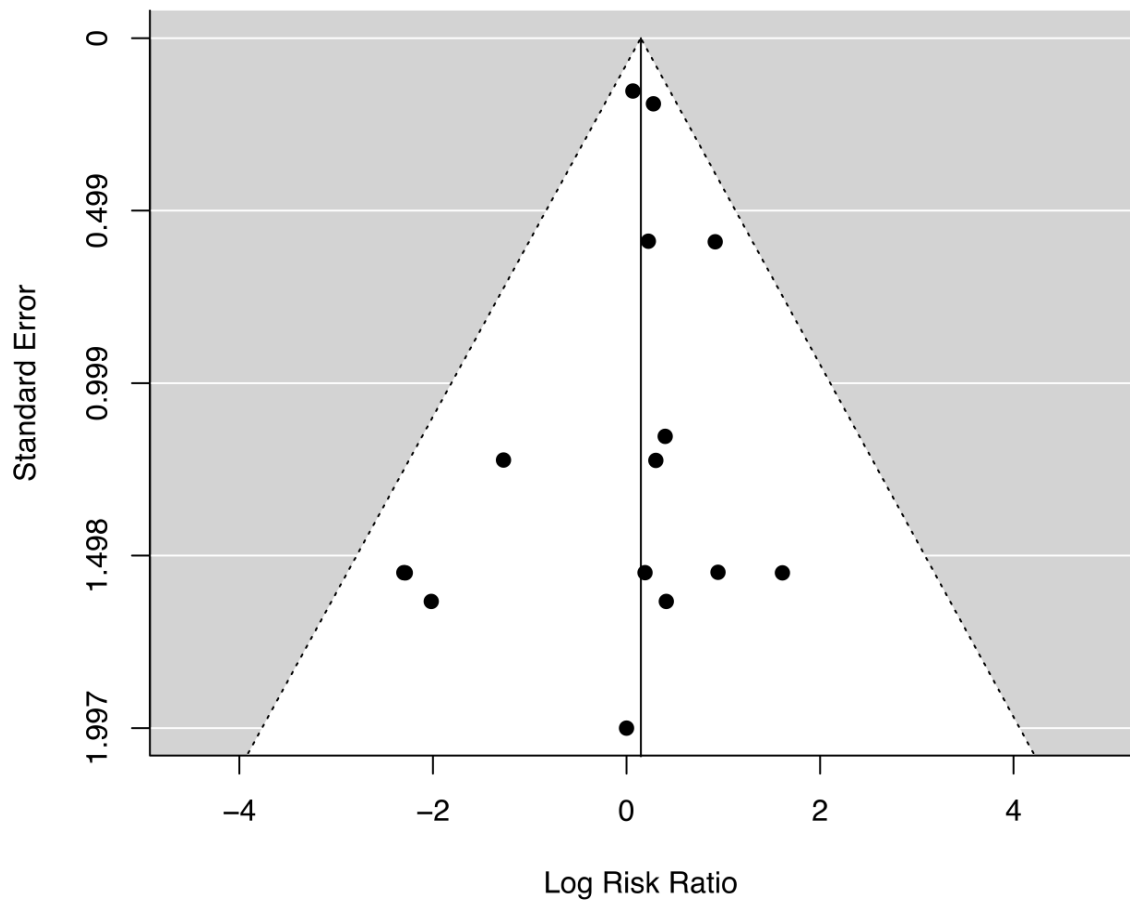


Figura 3: Gráfico em funil para ACD

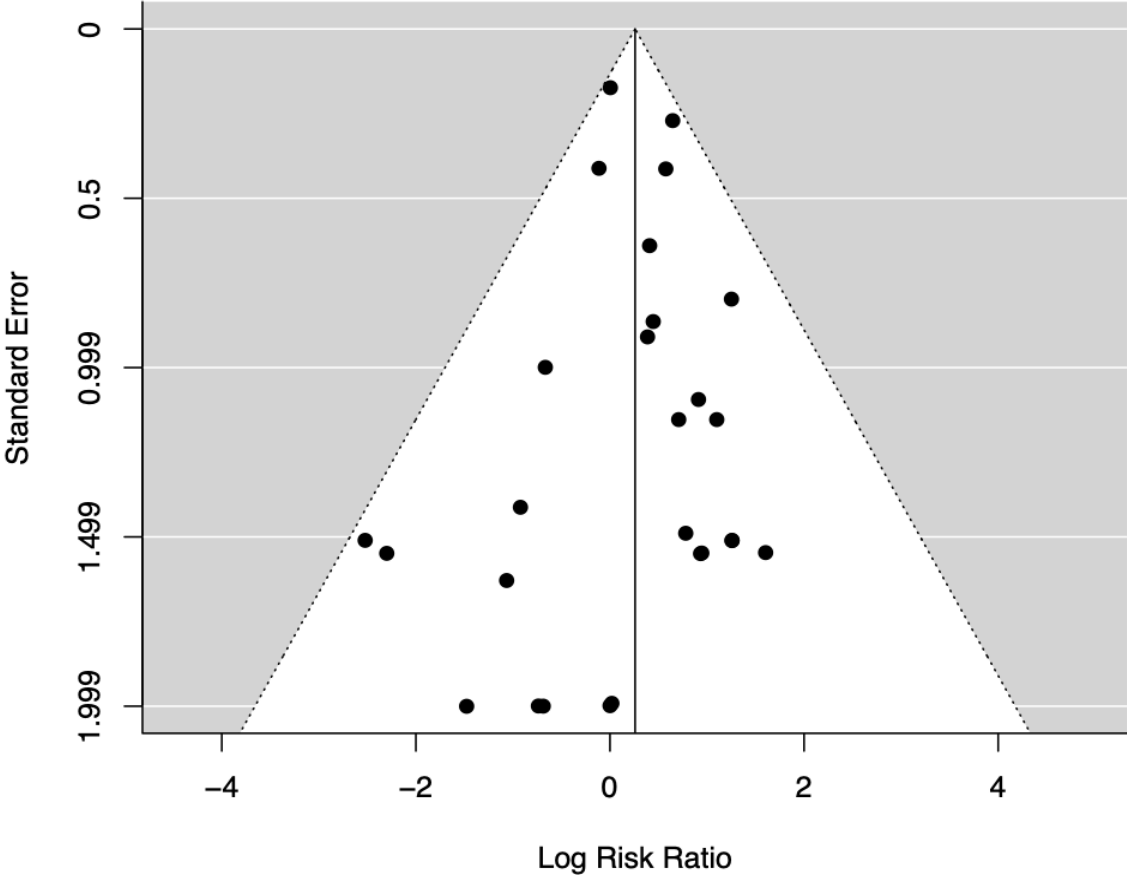


Table S1: Estratégia de Busca

PICOS	Key Words	
Types of participants (P)	Patients with rheumatoid arthritis	("Arthritis" OR "Rheumatoid Arthritis" OR "Arthritis, Rheumatoid")
Types of interventions (I)	JAKi (Tofacitinib, Baricitinib or Upadacitinib) or Tocilizumab	("Tocilizumab") OR ("Interleukin-6 inhibitors") OR (Actemra) OR ("Janus Kinase inhibitors") OR (JAK inhibitors) OR ("Tofacitinibe") OR (Xeljanz) OR ("Baricitinib") OR (Olumiant) OR ("Upadacitinib") OR (Rinvoq)
Comparison (C)	TNFi or Placebo	"Tumor Necrosis Factor Inhibitors" OR "Tumor Necrosis Factor Blockers OR "TNF Inhibitors" OR "Inhibitors, TNF" OR "TNF Blockers" OR "Blockers, TNF" OR "Tumor Necrosis Factor Blocker" OR "Tumor Necrosis Factor Antagonist" OR "Tumor Necrosis Factor Inhibitor" OR "TNF Antagonist" OR "Antagonist, TNF" OR "TNF Blocker" OR "Blocker, TNF" OR "TNF Inhibitor" OR "Inhibitor, TNF" OR "Tumor Necrosis Factor Antagonists" OR "TNF Antagonists" OR "Antagonists, TNF" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Antagonists" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Antagonist" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Inhibitors" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Inhibitor" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Blockers" OR "Tumor Necrosis Factor-a TNF-a Blocker" OR Adalimumab OR Humira OR "Adalimumab-adbm" OR Amjevita OR "Adalimumab-atto" OR Cyltezo OR "D2E7 Antibody" OR "Antibody, D2E7" OR Infliximab OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR Inflectra OR Remicade OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR Renflexis OR "Certolizumab Pegol" OR Cimzia OR CDP870 OR "CDP 870" OR golimumab OR Simponi
Types of outcome measures (O)	MACE and ACD	("Mortality") OR ("Stroke") OR (" Cardiovascular diseases") OR ("Acute Coronary Syndrome") OR ("Cerebrovascular accident") OR ("Myocardial Infarction") OR ("Coronary Thrombosis") OR ("Heart attack) OR (Attack, transiente ischemic)
Types of studies (S)	RCTs	"Randomized Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" Studies, Historical" OR "Studies, Historical Cohort" OR "Incidence Studies" OR "Incidence Study" OR "Studies, Incidence" OR "Study, Incidence"

Table S2: Características dos estudos selecionados

Nome do estudo (ou primeiro autor)	Publicação (Ano)	Tamanho amostral (N)	Duração do estudo (meses)	% sexo feminino	Idade (Anos)	Tempo De AR (years)	Terapia concomitante (MTX)	Tratamento ativo	Tratamento controle	Outro comparador
1. Kivitz et al	2014	656	6	84.7	52	11.1	YES	TCZ	Placebo	-
2. ADACTA	2013	325	6	80.6	53.8	6.8	YES	TCZ	Anti-TNF	-
3. ENTRACTE	2019	3080	54	77.7	61	7.55	YES	TCZ	Anti-TNF	-
4. ROSE	2011	614	6	80.9	55.5	8.57	YES	TCZ	Placebo	-
5. LITHE	2013	897	24	85.3	52.5	7.7	YES	TCZ	Placebo	-
6. TOWARD	2008	1216	6	13.5	53.5	9.8	YES	TCZ	Placebo	-
7. FUNCTION*	2016	1157	24	78.1	50	0.2	YES	TCZ	Placebo	MTX
8. ORAL SURVEILLANCE	2021	4362	72	78.2	61.2	10.4	YES	TOFA	Anti-TNF	-
9. ORAL STANDARD	2012	717	12	81.7	53.16	7.95	YES	TOFA	Anti-TNF	-
10. ORAL START	2014	956	24	79.2	49.3	2.9	NO	TOFA	PBO	-
11. ORAL STRATEGY	2017	1146	12	82.8	50.1	5.8	YES	TOFA	Anti-TNF	-
12. RA BEAM*	2017	1305	12	77.2	53.3	10	YES	BARI	Anti-TNF	Placebo
13. RA BEGIN	2017	584	12	72.7	50.3	1.5	NO	BARI	PBO	-
14. RA BUILD	2016	684	5.5	81.8	51.6	7.6	YES	BARI	PBO	-
15. SELECT EARLY	2014	945	6	76.2	53.3	2.7	NO	UPA	PBO	-
16. SELECT NEXT	2018	661	3	78.6	55.7	7.3	YES	UPA	PBO	-
17. SELECT BEYOND	2018	498	6	83.9	57	13.2	YES	UPA	PBO	-

18. SELECT COMPARE*	2022	1629	36	79.3	54	8	YES	UPA	Anti-TNF	Placebo
------------------------	------	------	----	------	----	---	-----	-----	----------	---------

*Estes ensaios foram avaliados duas vezes porque começaram com uma população (placebo versus controle versus intervenção) e após um período de tempo deixaram de ter um braço placebo, tornando-se apenas controle versus intervenção; Anti-TNF: Tumor necrosis factor inhibitor; TOFA: Tofacitinibe; BARI: Baricitinibe; UPA: Upadacitinibe; MTX: Methotrexate; PBO: Placebo

Table S3: Risk of bias of individual randomized controlled trials

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
1	Kivitz et al	TOCILIZUMAB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
2	ADACTA	TOCILIZUMAB	TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	
3	ENTRACTE	TOCILIZUMAB	TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	
4	ROSE	TOCILIZUMAB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
5	LITHE	TOCILIZUMAB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
6	TOWARD	TOCILIZUMAB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
7	FUNCTION*	TOCILIZUMAB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	D1
8	ORAL SURVEILLANCE	TOFACITINIB	TNFI	NA	1	+	!	+	+	+	!	D2
9	ORAL STANDARD	TOFACITINIB	TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	D3
10	ORAL START	TOFACITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	D4
11	ORAL STRATEGY	TOFACITINIB	TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	D5
12	RA BEAM*	BARICITINIB	PLACEBO and TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	
13	RA BEGIN	BARICITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
14	RA BUILD	BARICITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
15	SELECT-EARLY	UPADACITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
16	SELECT-NEXT	UPADACITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
17	SELECT BEYOND	UPADACITINIB	PLACEBO	NA	1	+	+	+	+	+	+	
18	SELECT-COMPARE*	UPADACITINIB	PBO and TNFI	NA	1	+	+	+	+	+	+	

 Low risk
 Some concerns
 High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

*Estes ensaios foram avaliados duas vezes porque começaram com uma população (placebo versus controle versus intervenção) e após um período de tempo deixaram de ter um braço placebo, tornando-se apenas controle versus intervenção; Anti-TNF: Tumor necrosis factor inhibitor; TOFA: Tofacitinibe; BARI: Baricitinibe; UPA: Upadacitinibe; MTX: Methotrexate; PBO: Placebo

Table S4: GRADE: MACE and ACD entre Tofacitinibe, Baricitinibe, Upadacitinibe e Tocilizumabe

Study number	Study design	Certainty assessment					Number of patients		Effect		Certainty
		Risk of bias	Inconsistency	Indirect evidence	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) – (follow-up: 24 months; evaluated using: Tofacitinibe)											
4	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	100/4954 (2%)	40/2227 (1.8%)	OR 1.23 (0.8-1.78)	+2.2 per 1.000 (from -1.7 to +7.1)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) – (follow-up: 9.8 months; evaluated using: Baricitinib)											
3	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	5/1804 (3 %)	5/1256 (4%)	OR 0.65 (0.17-2.45)	-1.2 per 1.000 (from -8.2 to +7.6)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) – (follow-up: 10.2 months; evaluated using: Upadacitinib)											
4	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	26/2702 (0.01%)	9/1682 (0.005%)	OR 1.76 (0.85-3.64)	+4.3 per 1.000 (from -2.5 to +10.2)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) – (follow-up: 54 months; evaluated using: Tocilizumab)											
2	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	77/1701 (4.53%)	75/1704 (4.40 %)	OR 1.029 (0.75-1.40)	+2.7 per 1.000 (from -3.5 to +8.2)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
All-Cause Death (follow-up: 24 months; evaluated using: Tofacitinibe)											
4	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	72/4954 (1.4%)	18/2227 (0.8%)	OR 1.83 (1.10 to 3.03)	+6.5 per 1.000 (from +1.2 to +11.7)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
All-Cause Death (follow-up: 9.8 months; evaluated using: Baricitinib)											

Study number	Study design	Certainty assessment					Number of patients		Effect		Certainty
		Risk of bias	Inconsistency	Indirect evidence	Imprecision	Other considerations	[intervention]	[comparison]	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
3	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	6/1804/ (0.3%)	7/1256 (0.5%)	OR 0.74 (0.21 to 2.65)	-2.2 per 1.000 (from -8.9 to +6.3)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
All-Cause Death (follow-up: 10.2 months; evaluated using: Upadacitinib)											
4	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	39/2262 (1.7 %)	19/1461 (1.3%)	OR 1.34 (0.78 to 2.31)	+4.2 per 1.000 (from -2.2 to +10.5)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
All-Cause Death (follow-up: 14.8 months; evaluated using: Tocilizumab)											
7	randomized clinical trial	not serious	not serious	not serious	not serious	none	88/4433 (1.98%)	72/3508 (1.95%)	OR 1.11 (0.82 to 1.52)	+0.3 per 1.000 (from -5.5 to +6.1)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

CI: Confidence interval; OR: Odds Ratio

Table S5. Egger's Regression Tests for Funnel Plot Asymmetry

	t	z	p-value
All-cause death			
weighted regression with multiplicative dispersion	0.0129		0.9898
mixed-effects meta-regression model		-0.6232	0.5332
MACE			
weighted regression with multiplicative dispersion	-0.7803		0.4492
mixed-effects meta-regression model		-0.7274	0.4670