

**Fundação Oswaldo Cruz**  
**Escola Nacional de Saúde Pública**

**EFEITOS DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS E DA TERAPIA  
DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A ARTRITE  
REUMATÓIDE: ABORDAGEM PELA UTILIZAÇÃO DE  
META-ANÁLISES**

Tese apresentada com vistas à obtenção do Título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.

**Carlos Augusto Ferreira de Andrade**

**Orientador:** Professor Evandro da Silva Freire Coutinho (ENSP/FIOCRUZ)

**Segundo Orientador:** Professor Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro (FCM/UERJ)

**Abril 2003**

Para: Bia, minha filhinha

Nathalia, minha mulher

Cladis, minha mãe.

Três formas diferentes de amor.

*There are two excesses: to exclude reason, to admit nothing but reason. The supreme achievement of reason is to realise that there is a limit to reason. Reason's last step is the recognition that there are an infinite number of things which are beyond it. It is merely feeble if it does not go as far as to realise that.*

Blaise Pascal (1623-1662). *Pensées* - 1657.

Traduzido por A. J. Krailsheimer.

*Now is it not a disgraceful state of affairs that a human who has had an excellent constitution should need to be carried about by other people owing to gout... Is it not disgraceful that a person should, by reason of that extraordinary thing arthritis, be unable to use his hands and should need somebody else to bring food to his mouth and to perform his toilet necessities for him... And even if one overlooks the disgraceful aspect of this, yet one cannot overlook the pain these people suffer, night and day, as though their maladies were torturers twisting them on the rack... And the cause of all this must be referred to dissipation or ignorance or both.*

Galeno (128-200).

*E pode o homem ser na Terra cidadão prestante sem ocupar-se em misteres  
diversos e por variados modos? Não, se verdadeiro o que ensina o filósofo mestre.*

Dante Alighiere (1265-1321). A Divina Comédia. Paraíso. Canto VIII. Verso 115.  
Traduzido por Hernâni Donato.

## AGRADECIMENTOS

Ao Evandro, pelo total apoio, incentivo, amizade, dedicação, seriedade, simplicidade, companheirismo, interesse paciência e pelo privilégio de tê-lo como orientador.

Ao Geraldo, pela co-orientação, apoio, estímulo e principalmente por ter me ensinado a gostar de diagnosticar e tratar pacientes com artrite reumatóide desde o início da minha formação como reumatologista, na Residência Médica, no Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Ao Paulo Nadanovsky, pelas sugestões iniciais na fase de Qualificação do Projeto da Tese e pelos valiosos comentários na fase de Banca Prévia.

Ao Luiz Camacho pelas sugestões na fase de qualificação do do Projeto da Tese e por ter aceitado participar da banca.

Ao José Ueleres Braga, por ter aceitado participar da banca e pelas sugestões.

A Rozana Ciconelli por ter aceitado participar da banca, vindo de São Paulo e, pelas sugestões na fase da Banca Prévia.

A Suely Rozenfeld e Kátia Bloch, por terem aceitado serem suplentes da banca de defesa final.

Aos reumatologistas do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Elisa Albuquerque, Evandro Klumb, Roger Levy e Célia Serra, por terem me ensinado os primeiros passos na Reumatologia.

Aos reumatologistas do Hospital dos Servidores do Estado, especialmente Nocy Leite, por ter acreditado no meu potencial e pelo estímulo para que minha formação fosse completada no seu serviço.

`As minhas amigas Renata Figueiredo e Gabriela Barbosa, pela amizade e companheirismo na época da Residência Médica.

Aos professores do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos da ENSP/FIOCRUZ.

`A chefia do PAM 404, em Duque de Caxias, por ter permitido as trocas de horário de atendimento, permitindo que fosse possível completar os créditos necessários para o Doutorado.

Aos colegas da turma de Doutorado da ENSP.

Aos funcionários da ENSP, principalmente Eduardo e Cristina.

A FIOCRUZ pelo apoio financeiro.

`A minha mulher, Nathalia, pelo apoio, incentivo e companheirismo.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta para realização deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acometimento das articulações periféricas. Entre seus fatores predisponentes destaca-se o papel dos hormônios sexuais femininos. Estudos realizados para avaliar o efeito dos contraceptivos orais (CO) e da terapia de reposição hormonal (TRH) no risco e na atividade da AR apresentaram resultados contraditórios. Pela utilização da meta-análise (MA) pode-se abordar associações entre exposições e desfechos para os quais existem estudos com resultados inconclusivos ou contraditórios. **Objetivos:** Investigar o efeito dos CO e da TRH no risco de AR e da TRH na atividade da AR. **Metodologia:** Foram realizadas três MA de acordo com os objetivos referidos acima. As exposições de interesse foram uso de CO ou de TRH. As variáveis de desfecho foram início de AR e melhora da atividade de doença. Os estudos pertinentes foram identificados por uma busca eletrônica e pesquisa direta nas listas de referências. A análise dos dados compreendeu a estimativa das medidas-sumário para dados categóricos e contínuos, assim como o uso de técnicas para investigar heterogeneidade de resultados. **Resultados:** Foram encontrados 20 estudos para a MA referente ao uso passado ou presente (qualquer uso) de CO e o risco de AR, estimando um *odds ratio* ajustado combinado (ORajc) de 0,73 (0,58-0,92; p=0,008) para os estudos caso-controle e um risco relativo ajustado e combinado (RRajc) de 0,95 (0,78-1,15; p=0,58) para estudos de coorte. Houve uma importante heterogeneidade entre os resultados dos estudos caso-controle. As variáveis responsáveis por esta heterogeneidade foram o país onde se realizou o estudo, a origem dos casos e dos controles, assim como o número de variáveis usadas no ajuste do OR. Seis estudos foram identificados sobre o efeito da TRH no risco de AR, observando um ORajc de 0,76 (0,37-1,53; p=0,43) para os estudos caso-controle e um Rrajc de 0,78 (0,49-1,24; p=0,29) para estudos de coorte. Assim como no caso anterior, observou-se heterogeneidade entre os resultados dos estudos caso-controle. Dentre os quatro estudos referentes ao efeito da TRH na atividade da AR, apenas um mostrou efeito sobre a atividade da doença. **Conclusões:** 1) Há uma tendência à proteção contra AR pelo uso de CO, pelo menos nos estudos caso-controle. 2) Não há evidências de proteção ou risco de AR pelo uso de TRH. 3) Não há evidências de que a TRH atue na atividade de doença da AR. 4) Existe uma importante heterogeneidade entre os estudos, tanto de CO quanto de TRH. 5) Do ponto de vista clínico, as evidências ainda parecem pouco claras para recomendar o uso de CO na prevenção da AR, contudo, aparentemente também não há aumento de risco de AR pelo uso de CO.



## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic chronic inflammatory disease, with unknown etiology, affecting peripheral joints. Among predisposing factors it is the role of female sexual hormones. Studies investigating the effect of oral contraceptives (OC) and hormone replacement therapy (HRT) on the risk and disease activity of RA have showed contradictory findings. Meta-analysis (MA) is one of the strategies for approaching associations between exposures and outcomes with inconclusive or conflicting results.

**Objectives:** To investigate the effect of OC and HRT on the risk of onset of RA and the effect of HRT on the disease activity.

**Methodology:** Three MA were carried out according to the above aims. Exposures were the use of OC and HRT. Outcome variables were the onset of RA and the improvement of disease activity. Relevant studies were identified through electronic search and reference lists on the papers. Data analysis consisted on estimating pooled measures for categorical and continuous data and the use of methods for investigating heterogeneity on the results.

**Results:** Twenty studies were found for the MA on the past/present use of CO and the risk of RA, estimating an adjusted pooled odds ratio (OR<sub>adj</sub>) of 0.73 (0.58-0.92; p=0.008) for case-control studies and an adjusted pooled relative risk (RR<sub>adj</sub>) of 0.95 (0.78-1.15; p=0.58) for cohort ones. There was an important heterogeneity among the findings for case-control studies. Variables responsible for it were the country where the study was conducted, source of cases and controls, and the number of adjusting factors. Six studies were identified on the effect of HRT and the risk of RA. OR<sub>adj</sub> was 0.76 (0.37-1.53; p=0.43) for case-control studies and 0.78 (0.49-1.24; p=0.29) for cohort ones. Among the four studies about the effect of HRT on the disease activity, only one has showed effect on the disease activity.

**Conclusions:**

- 1) There is a trend of protection against RA by the use of OC, at least in case-control studies.
- 2) There is no evidence that HRT represents a risk or a protective factor for RA.
- 3) There is no evidence that HRT has an effect on the RA activity.
- 4) Studies about OC and RA and about HRT and RA are very heterogeneous.
- 5) Apparently, there are no clear evidences to recommend the use of OC on the prevention of RA, however, there are also no evidence of a greater risk of RA onset by the use of OC.

# SUMÁRIO

Dedicatória.....	iv
Epígrafe (primeira).....	v
Epígrafe (segunda) .....	vi
Epígrafe (terceira) .....	vii
Agradecimentos.....	viii
Resumo.....	x
<i>Abstract</i> .....	xi
Sumário.....	xii
Lista de tabelas e gráficos.....	xvi
Lista de abreviaturas e siglas.....	xxv

## CAPÍTULOS

### I) INTRODUÇÃO

#### I.1) Artrite reumatóide

I.1.1) Definição.....	1
I.1.2) Aspectos históricos.....	2
I.1.3) Epidemiologia.....	2
I.1.4) Patogênese	
I.1.4.1) Mediadores celulares da inflamação e dano articulares.....	4
I.1.4.2) Mediadores solúveis da inflamação e dano articulares.....	5
I.1.5) Etiologia.....	7
I.1.6) Propriedades imunológicas do estrogênio.....	12
I.1.7) Ações imuno-regulatórias dos hormônios adrenais e gonadais .....	13
I.1.8) Relação entre hormônios sexuais exógenos e artrite reumatóide.....	15

#### I.2) Meta-análise

I.2.1) Definição e princípios.....	17
I.2.2) Meta-análise de estudos observacionais.....	19

I.2.3) Considerações a respeito das meta-análises sobre o efeito dos contraceptivos orais no risco de artrite reumatóide.....	20
<b>II) JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>22</b>
<b>III) OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
<b>IV) METODOLOGIA</b>	
<b>IV.1) Desenho.....</b>	<b>27</b>
<b>IV.2) Critérios para seleção dos estudos</b>	
IV.2.1) Tipos de estudos.....	27
IV.2.2) Tipos de participantes.....	27
IV.2.3) Variáveis de interesse.....	28
<b>IV.3) Estratégias de busca de estudos</b>	
IV.3.1) Busca eletrônica.....	28
IV.3.2) Lista de referências.....	29
IV.3.3) Contatos com autores de estudos.....	30
<b>IV.4) Seleção dos estudos para as meta-análises.....</b>	<b>30</b>
<b>IV.5) Extração de dados.....</b>	<b>30</b>
<b>IV.6) Análise de dados</b>	
IV.6.1) Análise do viés de publicação.....	31
IV.6.2) Dados contínuos.....	32
IV.6.3) Dados binários .....	32
IV.6.4) Análise do efeito do tempo de duração de uso dos contraceptivos orais....	33
<b>IV.7) Avaliação da heterogeneidade.....</b>	<b>34</b>
<b>IV.8) Análise de subgrupos.....</b>	<b>37</b>

## **V) EFEITO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE O RISCO DE DESENVOLVER ARTRITE REUMATÓIDE**

### **V.1) Resultados**

V.1.1) Estudos identificados.....	38
V.1.2) Análise do viés de publicação.....	40
V.1.3) Estudos de coorte.....	42
V.1.4) Estudos caso-controle.....	49
V.1.4.1) Uso presente ou passado (qualquer uso) de contraceptivos orais.....	49
V.1.4.2) Uso presente de contraceptivos orais.....	59
V.1.4.3) Uso passado de contraceptivos orais.....	66
V.1.4.4) Análise dos efeitos da duração do uso de contraceptivos orais no risco de artrite reumatóide.....	72
V.1.5) Análise conjunta dos estudos de coorte e caso-controle.....	77
V.1.5.1) Qualquer uso de contraceptivos orais.....	78
V.1.5.2) Uso presente de contraceptivos orais.....	80
V.1.5.3) Uso passado de contraceptivos orais.....	82
V.1.5.4) Efeito da duração do uso de contraceptivos orais.....	84

### **V.2) Discussão.....**

V.2.1) Estudos identificados.....	89
V.2.2) Estudos de coorte.....	90
V.2.3) Estudos caso-controle.....	91
V.2.3.1) Uso presente ou passado (qualquer uso) de contraceptivos orais.....	93
V.2.3.2) Uso presente de contraceptivos orais.....	97
V.2.3.3) Uso passado de contraceptivos orais.....	99
V.2.3.4) Efeito da duração do uso de contraceptivos orais.....	99
V.2.3.5) Análise combinada dos estudos de coortes e caso-controle.....	100

## **VI) EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE O RISCO DE DESENVOLVER ARTRITE REUMATÓIDE**

### **VI.1) Resultados**

VI.1.1) Identificação e seleção de estudos.....	101
---	-----

VI.1.2) Estudos de coorte.....	102
VI.1.3) Estudos caso-controle.....	103
VI.1.3.1) Uso de qualquer hormônio.....	103
VI.1.3.2) Uso de qualquer estrogênio.....	107
VI.1.3.3) Qualquer uso de progesterona.....	109
<b>VI.2) Discussão</b>	
VI.2.1) Estudos de coorte.....	110
VI.2.2) Estudos caso-controle.....	111
<b>VII) EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATÓIDE</b>	
<b>VII.1) Resultados</b> .....	114
VII.1.1) Identificação e seleção de estudos. ....	114
VII.1.2) Características dos estudos selecionados.....	114
VII.1.3) Análise dos resultados.....	117
<b>VII.2) Discussão</b> .....	121
<b>VIII) CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	123
<b>IX) CONCLUSÕES</b> .....	131
<b>X) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	133
<b>XI) ANEXOS</b> .....	157
<b>XI.1) Anexo I</b> .....	158
<b>XI.1) Anexo II</b> .....	159
<b>XI.1) Anexo III</b> .....	160

## LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

### 1) Tabelas

<b>Tabela 1</b> .....	44
Riscos-relativos ajustados (RRaj), RRaj combinados (RRajc), intervalos de confiança (IC) de 95% e testes de homogeneidade ( <b>Q</b> , <b>H</b> e <b>I<sup>2</sup></b> ) para associação entre contraceptivos orais e artrite reumatóide nas três situações de exposição aos contraceptivos orais: qualquer-uso (presente ou passado), uso-presente e uso-passado.	
<b>Tabela 2</b> .....	50
<i>Odds ratios</i> brutos (ORb), intervalos de confiança de 95 %, ORb combinados (ORbc), testes de homogeneidade ( <b>Q</b> , <b>H</b> e <b>I<sup>2</sup></b> ) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 3</b> .....	51
Características dos estudos para qualquer uso de contraceptivos orais.	
<b>Tabela 4</b> .....	54
<i>Odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança de 95%, ORaj combinados (ORajc), teste de homogeneidade ( <b>Q</b> , <b>H</b> e <b>I<sup>2</sup></b> ) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 5</b> .....	55
Estatística <b>Q</b> e respectivos p-valores considerando os 14 estudos e após a retirada daqueles responsáveis pela heterogeneidade para qualquer uso de contraceptivos orais.	

<b>Tabela 6</b> .....	57
Coeficientes obtidos pela <i>meta-regressão</i> para qualquer uso de contraceptivos orais.	
<b>Tabela 7</b> .....	58
Características dos estudos para qualquer uso de contraceptivos orais.	
<b>Tabela 8</b> .....	59
<i>Odds ratios</i> ajustados combinados (ORajc), intervalos de confiança de 95 (IC95%) e p-valores dos testes de heterogeneidade <b>Q</b> , para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados, origem dos casos e origens dos controles (qualquer uso de contraceptivos orais).	
<b>Tabela 9</b> .....	61
<i>Odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança de 95%, ORaj combinado (ORajc), testes de homogeneidade ( <b>Q</b> , <b>H</b> e <b>I<sup>2</sup></b> ) para uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 10</b> .....	62
Valores da estatística <b>Q</b> e p-valor do teste de homogeneidade considerando os sete estudos e após a eliminação daqueles responsáveis pela heterogeneidade para associação do uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 11</b> .....	65
Coeficientes obtidos pela <i>meta-regressão</i> para uso presente de contraceptivos orais.	
<b>Tabela 12</b> .....	65
Características dos estudos para uso corrente de contraceptivos orais.	

**Tabela 13**.....66

*Odds ratios* ajustados combinados (OR<sub>bc</sub>), intervalos de confiança de 95% e p-valores dos testes de heterogeneidade **Q**, para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados e origem dos casos (uso corrente de contraceptivos orais).

**Tabela 14**.....68

*Odds ratios* ajustados (OR ajustados), intervalos de confiança de 95%, OR combinados (OR<sub>c</sub>), estatística **Q** e testes de homogeneidade (**Q**, **H** e **I**<sup>2</sup>) para uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados).

**Tabela 15**.....68

Valores da estatística **Q** e p-valor do teste de homogeneidade com os seis estudos e após a eliminação dos estudos responsáveis pela heterogeneidade para uso passado de contraceptivos orais.

**Tabela 16**.....71

Coefficientes obtidos pela *meta regressão* para uso passado de contraceptivos orais.

**Tabela 17**.....71

Características dos estudos para uso passado de contraceptivos orais.

**Tabela 18**.....72

*Odds ratios* ajustados combinados (OR<sub>ajc</sub>), intervalos de confiança de 95% e p-valores dos testes de homogeneidade **Q**, para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados, origem dos casos e origens dos controles



<b>Tabela 19</b> .....	74
<i>Odds ratios</i> ajustados (ORaj) com intervalos de confiança (IC) de 95% para os estudos que apresentaram dados sobre a duração do uso de contraceptivos orais, ORaj combinados (ORajc) com os IC de 95% para cada período de uso e p-valores dos testes <b>Q</b> de heterogeneidade aplicados.	
<b>Tabela 20</b> .....	79
Riscos relativos ajustados (RRaj), <i>odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de homogeneidade (estatísticas <b>Q</b> , <b>I</b> e <b>H</b> ) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando os estudos de coortes e caso-controle separados e em conjunto.	
<b>Tabela 21</b> .....	81
Riscos relativos ajustados (RRaj), <i>odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de homogeneidade (estatísticas <b>Q</b> , <b>I</b> e <b>H</b> ) para uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando os estudos de coortes e caso-controle separados e em conjunto.	
<b>Tabela 22</b> .....	83
Riscos relativos ajustados (RRaj), <i>odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de heterogeneidade (estatísticas <b>Q</b> , <b>I</b> e <b>H</b> ) para uso passado de contraceptivos orais e artrite, considerando os estudos de coortes e caso-controle separados e em conjunto.	
<b>Tabela 23</b> .....	87
Riscos relativos ajustados (RRaj), <i>odds ratios</i> ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de heterogeneidade (estatísticas <b>Q</b> , <b>I</b> e <b>H</b> ) para durações do uso de contraceptivos orais inferiores e superiores a quatro/cinco anos, considerando os estudos de coortes e caso-controle separados e em conjunto.	

<b>Tabela 24</b> .....	105
<i>Odds ratios</i> bruto (ORb), OR ajustados (ORaj), ORaj combinados (Orajc) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 25</b> .....	108
<i>Odds ratios</i> brutos (ORb), OR ajustados (ORaj) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso presente ou passado (qualquer uso) de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide, para os estudos caso-controle.	
<b>Tabela 26</b> .....	109
<i>Odds ratios</i> brutos (ORb), ORb combinados (ORbc) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso presente de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 27</b> .....	110
<i>Odds ratios</i> brutos (ORb), OR ajustados (ORaj) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso passado de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide.	
<b>Tabela 28</b> .....	117
Características dos estudos selecionados para meta-análise sobre o efeito da terapia de reposição hormonal na atividade de doença da artrite reumatóide.	
<b>Tabela 29</b> .....	118
Médias das variações da velocidade de hemossedimentação (VHS), Índice de Ritchie e escala visual de dor entre o início do estudo e após seis meses de tratamento, com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Estão apresentadas também as medidas	

da variação destes parâmetros combinadas (**MedVarComb**) entre os estudos e a estatística **Q** para avaliação da heterogeneidade.

**Tabela 30**.....120

Variação das médias dos índices de atividade de doença entre os grupos em tratamento com hormônios e com placebo.

## 2) Gráficos

**Gráfico 1**.....41

*Gráfico em funil* para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando-se os estudos de coortes e caso-controle.

**Gráfico 2**.....42

Gráfico de Egger para avaliação do viés de publicação.

**Gráfico 3**.....44

Meta-análise para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coorte (dados ajustados).

**Gráfico 4**.....45

Meta-análise para associação entre uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coorte (dados ajustados).

**Gráfico 5**.....46

Meta-análise para associação entre uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coortes (dados ajustados).

**Gráfico 6**.....47

Diagrama de Galbraith para qualquer uso de contraceptivos orais.

<b>Gráfico 7</b> .....	47
Diagrama de Galbraith para uso presente de contraceptivos orais.	
<b>Gráfico 8</b> .....	48
Diagrama de Galbraith para uso passado de contraceptivos orais.	
<b>Gráfico 9</b> .....	51
Meta-análise para a associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.	
<b>Gráfico 10</b> .....	55
Meta-análise para os estudos caso-controle para dados ajustados (qualquer uso de contraceptivos orais).	
<b>Gráfico 11</b> .....	56
Diagrama de Galbraith para qualquer uso de contraceptivos orais para os estudos caso-controle (dados ajustados).	
<b>Gráfico 12</b> .....	63
Meta-análise para os estudos caso-controle para associação do uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados).	
<b>Gráfico 13</b> .....	64
Diagrama de Galbraith para uso presente de contraceptivos orais para os estudos cascontrole (dados ajustados).	
<b>Gráfico 14</b> .....	69
Meta-análise para os estudos caso-controle para dados ajustados (uso passado de contraceptivos orais).	
<b>Gráfico 15</b> .....	70
Diagrama de Galbraith para uso passado de contraceptivos orais (dados ajustados).	

<b>Gráfico 16</b> .....	75
Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período inferior a um ano e artrite reumatóide para os estudos caso-controle (dados ajustados).	
<b>Gráfico 17</b> .....	76
Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período entre um e quatro/cinco anos e artrite reumatóide para os estudos caso-controle (dados ajustados).	
<b>Gráfico 18</b> .....	77
Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período superior a quatro/cinco anos e artrite reumatóide para os estudos caso-controle (dados ajustados).	
<b>Gráfico 19</b> .....	80
Meta-análise para associação de qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coortes e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).	
<b>Gráfico 20</b> .....	82
Meta-análise para associação de uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coortes e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).	
<b>Gráfico 21</b> .....	84
Meta-análise para associação de uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coortes e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).	
<b>Gráfico 22</b> .....	85
Meta-análise para associação do uso superior a quatro/cinco anos de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando estudos de coortes e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).	

<b>Gráfico 23</b> .....	86
Meta-análise para associação do uso de contraceptivos orais por período inferior a quatro/cinco anos e artrite reumatóide considerando estudos de coortes e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).	
<b>Gráfico 24</b> .....	103
Meta-análise para associação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer estrogênio (associado ou não a progesterona) e artrite reumatóide, para os estudos de coortes (dados ajustados por idade).	
<b>Gráfico 25</b> .....	106
Meta-análise para relação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio (estrogênio, progesterona ou sua associação) ajustado, considerando peri e pós-menopausa, para os estudos caso-controle	
<b>Gráfico 26</b> .....	107
Diagrama de Galbraith para relação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio (estrogênio, progesterona ou sua associação) e artrite reumatóide (dados ajustados), considerando peri e pós-menopausa, para os estudos caso-controle.	

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- ACR- *American College of Rheumatology* (Colégio Americano de Reumatologia)
- ACTH - *adrenocorticotropic hormone* (hormônio adrenocorticotrófico)
- AR - artrite reumatóide
- ARA- *American Rheumatology Association* (Associação Americana de Reumatologia)
- CO - contraceptivo oral
- CRH - *corticotropin releasing hormone* (hormônio liberador de corticotrofina)
- DARMD - droga anti-reumática modificadora de doença
- DAS - *Disease Activity Score*
- DNA - *desoxiribonucleic acid* (ácido desoxi-ribonucleico)
- ECCP - ensaio clínico controlado por placebo
- EP - erro padrão
- EUA - Estados Unidos da América
- EULAR - *European League Against Rheumatism*
- GP - *general practitioner* (médico de família)
- HAQ - *Health Assessment Questionnaire* (Questionário de Avaliação de Saúde)
- HHA - hipotálamo-hipofisário-adrenal
- HLA - *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitário humano)
- IC - intervalo de confiança
- IL - interleucina
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe
- JAMA - *Journal of the American Medical Association*
- Ln - logaritmo natural
- LS - *Larsen score* (escore de Larsen)
- MA - meta-análise
- MeSH - *medical subject heading* (descriptor de assunto médico)
- MHC - *major histocompatibility complex* (complexo principal de histocompatibilidade)
- n - número de pacientes no estudo
- OR - *odds ratio*
- ORaj - *odds ratio* ajustado
- ORajc - *odds ratio* ajustado combinado

ORb - *odds ratio* bruto

ORbc - *odds ratio* bruto combinado

PCR - *polimerase chain reaction* (reação da polimerase em cadeia)

RR - risco relativo

RRaj - risco relativo ajustado

RRajc - risco relativo ajustado combinado

RU - Reino Unido

Th - T *helper* (T auxiliadora)

TNF- *tumor necrosis factor* (fator de necrose tumoral)

TRH - terapia de reposição hormonal

VEB - vírus *Epstein Bar*

VHS - velocidade de hemossedimentação



# I) INTRODUÇÃO

## I.1) Artrite reumatóide

### I.1.1) Definição

A artrite reumatóide (AR) é uma doença crônica, de natureza auto-imune e etiologia desconhecida (Østensen, 1999). Caracteriza-se pelo envolvimento inflamatório simétrico das articulações sinoviais (Bresnihan, 1999). Evolui, geralmente, com destruição da cartilagem articular, erosões ósseas e deformidades progressivas (Hochberg, 1981; Choy & Panayi, 2001).

A maioria dos pacientes com AR é acometida por uma doença de curso flutuante com manifestações clínicas variadas (Masi *et al.*, 1999). Alguns pacientes apresentam, além de um quadro articular grave, manifestações extra-articulares como: nódulos subcutâneos, vasculite, nódulos pulmonares, pericardite, episclerite, síndromes de Sjögren e de Felty (Hochberg, 1981). Outros pacientes, entretanto, apresentam uma doença leve com sintomas articulares recorrentes (van Zeben & Breedveld, 1996).

Até meados da década de 1990, apesar do tratamento empregado para AR, um número significativo de pacientes evoluía com incapacidade funcional resultante das deformidades articulares causadas pela doença (Wilder, 1993). Atualmente, terapias mais efetivas e seguras para AR, baseadas no conhecimento dos mediadores inflamatórios envolvidos nesta doença, têm a apresentado resultados promissores (Choy & Panayi, 2001). Por exemplo, substâncias inibidoras do fator de necrose tumoral-alfa (*tumor necrosis factor-alfa*), como o *etanercept* e o *infliximab*, aprovadas para o tratamento da AR pela *Food and Drug Administration* e *European Medicine Evaluation Agency*, retardam ou interrompem os danos radiológicos, sugerindo um potencial efeito modificador de doença (Choy & Panayi, 2001).

### **I.1.2) Aspectos históricos**

O termo *artrite reumatóide* foi criado por Garrod em 1859 (Garrod, 1859, *cit. by* Halberg, 1998). A primeira descrição convincente da AR, no entanto, foi feita em 1800 por Landré-Beauvais (Halberg, 1998). Esta nova doença, descrita em nove mulheres foi nomeada *la goutte asthénique primitive*, chamando atenção, além do sexo feminino, a natureza poliarticular crônica, bem distinta da gota, que é uma monoartrite episódica e seu diagnóstico diferencial (Halberg, 1998). Embora nos séculos XVI e XVII, autores como: Musgrave, Sydenham e Heberden, tenham descrito pacientes com quadros clinicamente sugestivos de AR, os mesmos poderiam estar referindo-se a outras doenças articulares com características semelhantes (Fraser, 1982).

A falta de evidências sobre a presença desta enfermidade em pinturas antes do século XVIII e em esqueletos antigos sugere que a AR é uma doença de aparecimento recente (Halberg, 1998).

### **I.1.3) Epidemiologia**

Estudos epidemiológicos sobre AR sofrem a influência da heterogeneidade desta enfermidade, dos critérios utilizados para sua definição e da população estudada (Hochberg, 1981; Wilder, 1993; Alarcón, 1995).

Como na AR não existe um agente etiológico estabelecido, nem uma característica clínica ou laboratorial específica capaz de ser utilizada para sua definição, estudos de prevalência e incidência tornam-se complexos (Wilder, 1993).

Em um estudo retrospectivo, realizado em Minnesota entre 1950 e 1974, observou-se uma incidência anual média de 0,22 por 1000/ano na população masculina e 0,48 por 1000/ano na população feminina (Linos *et al.*, 1980). Mais recentemente, em um estudo prospectivo realizado em 1990 no Reino Unido (Symmons *et al.*, 1994), a incidência anual média foi estimada em 0,14 por 1000/ano nos homens e 0,36 por 1000/ano nas mulheres.

A AR apresenta uma distribuição universal (Hochberg, 1981; Alarcón, 1995). Sua prevalência é estimada em cerca de 1% da população adulta (MacGregor & Silman, 1998). Todavia, há variação das taxas de prevalência na literatura (0 a 5,3%) (Alarcón, 1995). A taxa de prevalência mais elevada da AR (5,3%) foi encontrada nos índios *Pima* do

Arizona, na América do Norte (del Puente *et al.*, 1989) e as taxas mais baixas foram encontradas em Hong Kong (0,35%) (Lau *et al.*, 1993) e nas populações rurais na Nigéria (0,0%) (Silman *et al.*, 1993).

A AR acomete três a quatro vezes mais mulheres do que homens (da Silva, 1995; Harris, 2000), com seu pico de incidência da quinta à sexta décadas de vida, coincidindo com a época da menopausa (Linos *et al.*, 1980).

Após a menopausa observa-se uma diminuição da relação de prevalência de AR entre as mulheres e os homens (MacGregor & Silman, 1998; Pritchard, 1992). Foi sugerido que a diminuição dos níveis séricos de androgênios relacionada com o aumento da idade, seria responsável pela incidência aumentada da doença no sexo masculino, nas faixas etárias mais elevadas (Wilder, 1996).

O entendimento do prognóstico da AR possibilita uma melhor avaliação das implicações psicossociais e médico-legais da estimativa da incapacidade para o trabalho causada pela mesma e das implicações sociais como o planejamento de serviços de saúde (Gordon & Hastings, 1998).

Acredita-se que fatores como poliartrite não controlada, incapacidade funcional, presença de manifestações extra-articulares, problemas psicossociais, positividade para o fator reumatóide e presença de alguns alelos do antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen / HLA*) de classe II, apresentem implicações prognósticas (Gordon & Hastings, 1998).

Um grande número de questionários auto-aplicáveis de avaliação de saúde tem sido desenvolvidos, mostrando-se adequados para avaliação do prognóstico dos pacientes com AR para uso clínico e fins de pesquisa (Wolfe *et al.*, 1988; Anderson *et al.*, 1989; Pincus *et al.*, 1989). Dados obtidos por reumatologistas usando estes questionários sugerem que o prognóstico dos pacientes com AR pode ser pior do que previamente estimado (Gordon & Hastings, 1998). Wolfe & Cathey (1991) avaliaram a incapacidade funcional utilizando o Questionário de Avaliação de Saúde (*Health Assessment Questionnaire / HAQ*) de Stanford em 1274 pacientes com AR, acompanhados longitudinalmente por 12 anos. Metade destes pacientes apresentaram perda funcional moderada nos primeiros dois anos, grave após dois a seis anos e, muito grave após dez anos. A progressão da incapacidade foi mais rápida nos anos iniciais, diminuindo progressivamente com o passar dos anos. Os dados demográficos e a avaliação clínica mostraram que a doença evoluiu mais rapidamente nas mulheres, as quais apresentaram mais diminuição da força de apreensão,

dor mais intensa e piores índices de gravidade global e psicológica do que os homens. Pacientes mais idosos também apresentaram mais manifestações sistêmicas associadas a maiores perdas funcionais (van der Heijde *et al.*, 1991).

Em outro estudo longitudinal (Leigh *et al.*, 1992) realizado na Califórnia, nos Estados Unidos da América (EUA), os pacientes com mais de 20 anos de doença pioraram mais rapidamente do que aqueles com doença de menor duração. O uso do HAQ também mostrou deterioração mais rápida nas mulheres, nos pacientes com menos anos de educação formal e com o aumento da idade. Estes mesmos investigadores (Leigh & Fries, 1991) mostraram que o HAQ apresenta uma boa capacidade de avaliar o prognóstico em relação à duração da sobrevida dos pacientes com AR. Pacientes com doença mais grave apresentaram mais mortes prematuras (Leigh & Fries, 1991).

A avaliação da gravidade pela utilização destes fatores prognósticos mostrou também um aumento de duas vezes na taxa de mortalidade nos pacientes com AR em relação à população saudável, comparável ao que ocorre nas condições malignas como insuficiência cardíaca crônica e doença de Hodkin (Wolfe *et al.*, 1994).

#### **I.1.4) Patogênese**

##### **I.1.4.1) Mediadores celulares da inflamação e dano articulares**

A membrana sinovial dos pacientes com AR caracteriza-se por hiperplasia de sua camada de revestimento, aumento da vascularização e infiltrado de células inflamatórias, principalmente células T CD4<sup>+</sup> (Choy & Panayi, 2001). Estudos genéticos têm relacionado a AR a pelo menos cinco alelos do HLA de classe II, do complexo principal de histocompatibilidade (*major histocompatibility complex / MHC*): DRB1\*0401, DRB1\*0404, DRB1\*0101, DRB1\*0405 e DRB1\*1402 (Donadi, 2001). Como a principal função das moléculas HLA de classe II é a apresentação de peptídeos antigênicos às células T CD4<sup>+</sup>, estas últimas, juntamente com os macrófagos e fibroblastos sinoviais, ocupam um lugar de destaque na patogênese desta enfermidade (Gregersen *et al.*, 1987). Considera-se que os macrófagos sinoviais (células tipo A) e os fibroblastos sinoviais (células tipo B) sejam os principais responsáveis pela destruição óssea e cartilaginosa ocorrida nos pacientes com AR (Harris, 1990; Firestein, 1996).

#### **I.1.4.2) Mediadores solúveis da inflamação e dano articulares**

Uma vez ativados, monócitos/macrófagos, fibroblastos e linfócitos T CD4+ liberam numerosos mediadores solúveis, citocinas e enzimas proteolíticas (Choy & Panayi, 2001). Entre as principais citocinas encontram-se tanto citocinas pró-inflamatórias, como o *tumor necrosis factor*-alfa (TNF-alfa) e a interleucina-1-beta (IL-1-beta) quanto as antiinflamatórias, como IL-4 e IL-10 (Choy & Panayi, 2001). Contudo, nos pacientes com AR em atividade há predomínio da concentração das citocinas pró-inflamatórias.

##### a) TNF-alfa

O TNF-alfa é produzido principalmente por monócitos e macrófagos, sendo também sintetizado por fibroblastos e linfócitos T e B (Choy & Panayi, 2001)

Talvez o aspecto mais estudado desta citocina seja sua capacidade de promover inflamação (Choy & Panayi, 2001). O TNF-alfa é um estimulador autócrino e um indutor parácrino de outras citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e IL-8 (Butler *et al.*, 1995). Além destes mecanismos, o TNF-alfa também promove inflamação estimulando os fibroblastos a expressar moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*) (Chin *et al.*, 1990). Estas moléculas de adesão interagem com seus ligantes na superfície dos leucócitos, resultando no aumento do transporte destes leucócitos para sítios inflamatórios, incluindo as articulações de pacientes com AR (Choy & Panayi, 2001). O TNF-alfa pode causar lesão articular pela estimulação da liberação de metaloproteinases pelos fibroblastos e condrócitos (Shingu *et al.*, 1993). Além disto, o TNF-alfa também estimula o desenvolvimento dos osteoclastos, os quais são responsáveis pela degradação óssea (Girasole *et al.*, 1994).

##### b) IL-1

A IL-1 é principalmente sintetizada pelos monócitos e macrófagos, sendo também produzida pelas células endoteliais e linfócitos B e T (Koch *et al.*, 1995). Esta citocina liga-se a dois receptores de superfície celular (Sims *et al.*, 1988; McMahan *et al.*, 1991, *cit. by* Choy & Panayi, 2001). Apenas os receptores do tipo I são capazes de sinalização intracelular (Sims *et al.*, 1993). Os receptores do tipo II são receptores *decoy*: ligam-se à

IL-1, mas não enviam sinais intracelulares (Colotta *et al.*, 1993). São encontradas pequenas quantidades do receptor do tipo I em pequenas quantidades em várias células, enquanto o receptor do tipo II é expresso primariamente nos neutrófilos, monócitos e linfócitos B (Dinarello, 1994). Formas solúveis de ambos os tipos de receptores de IL-1 competem com receptores de células de superfície, diminuindo desta forma a ativação celular mediada por IL-1 (Choy & Panayi, 2001). Assim, observa-se que a atividade biológica da IL-1 depende da interação de muitas moléculas (Choy & Panayi, 2001).

A IL-1, como o TNF-alfa pode causar lesão articular pela estimulação da liberação de metaloproteinases pelos fibroblastos e condrócitos (Shingu *et al.*, 1993).

#### c) IL-10

A IL-10 é produzida principalmente pelos monócitos, macrófagos, linfócitos B e T (Choy & Panayi, 2001). Esta citocina inibe *in vitro* a produção de IL-1-beta e TNF-alfa, bem como a proliferação de linfócitos T (Isomäki & Punnonem, 1997). A IL-10 também pode reverter a degradação da cartilagem mediada por células mononucleares estimuladas por antígenos em pacientes com AR (van Roon *et al.*, 1996).

#### d) IL-4

A IL-4 é produzida por linfócitos T CD4+, do tipo T auxiliadora-2 (*T helper-2* /Th-2) e participa da diferenciação e crescimento dos linfócitos B (Isomäki & Punnonem, 1997). *In vitro*, a IL-4 inibe a ativação das células Th-1, diminuindo a produção de IL-1-beta e TNF-alfa e, conseqüentemente, inibindo a degradação da cartilagem (van Roon *et al.*, 1995). A IL-4 inibiu a produção de IL-1-beta e aumentou a expressão do antagonista do receptor de IL-1-beta nas culturas das amostras de sinóvia de pacientes com AR, diminuindo a atividade do processo inflamatório (Chomarat *et al.*, 1995).

Além da transcrição e expressão aumentadas das principais citocinas pró-inflamatórias da AR (Arend & Dayer, 1993; Burmester *et al.*, 1997), os macrófagos sinoviais caracterizam-se pela produção das metaloproteinases (colagenase, estromelina, gelatinase e elastase) (Bresnihan, 1999). Os macrófagos sinoviais também desempenham um papel na angiogênese, facilitando a extensão da proliferação do *pannus* (Bresnihan, 1999; Choy & Panayi, 2001).

Sob a ação da IL-1-beta e do TNF-alfa, os fibroblastos sinoviais proliferam e secretam enzimas proteolíticas, sendo um dos principais efetores da destruição óssea e cartilaginosa na AR (Bresnihan, 1999; MacNaul *et al.*, 1990). É importante salientar que as enzimas proteolíticas, metaloproteinases e catepsinas, envolvidas no processo de destruição óssea e cartilaginosa foram observadas precocemente, desde duas semanas após o início dos sintomas, nas biópsias sinoviais de pacientes com AR (Cunnane *et al.*, 1997, *cit. by* Bresnihan, 1999).

Resumindo, a AR é caracterizada por lesão articular progressiva mediada por vários mecanismos. A erosão precoce da cartilagem e do osso sub-condral associa-se com a formação de um *pannus*. A interface entre o *pannus* e a cartilagem é ocupada predominantemente por macrófagos ativados e fibroblastos sinoviais que expressam metaloproteinases e catepsina. A IL-1-beta e o TNF-alfa estimulam a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e o recrutamento de neutrófilos para o interior das articulações (Choy & Panayi, 2001).

### **I.1.5) Etiologia**

A etiologia da AR permanece desconhecida, apesar dos avanços no conhecimento de muitos aspectos de sua patogênese (Wilder, 1993; Harris, 2000).

Acredita-se que os principais fatores de suscetibilidade para AR são: os genéticos, os agentes infecciosos, os hábitos de vida e os fatores relacionados ao gênero (Harris, 2000).

#### a) Fatores genéticos

As evidências para predisposição genética baseiam-se nos aumentos da prevalência de AR em determinados grupos étnicos, na incidência aumentada nos parentes de primeiro grau dos pacientes afetados (Olsen & Kovacs, 2002) e, nos estudos em gêmeos (MacGregor & Silman, 1998). Nestes estudos observou-se uma concordância desta enfermidade nos gêmeos monozigóticos de cerca de 15%, enquanto nos dizigóticos foi observado 4% de concordância (Aho *et al.*, 1986; Silman, 1993). Quando comparada à prevalência na população geral de cerca de 1%, estes dados indicam que os fatores

genéticos proporcionam uma contribuição substancial ao risco de doença (MacGregor & Silman, 1998).

A associação genética mais importante foi identificada com alelos do HLA de classe II, encontrados em grande parte dos pacientes com AR (Olsen *et al.*, 1988). Indivíduos HLA-DR4+ ou HLA-DR1+ portadores da seqüência conhecida como *epitopo compartilhado*, apresentam maior prevalência de AR do que aqueles que não têm este epitopo (Harris, 2000). Embora estes achados ocorram em muitas coortes como judeus, europeus do norte, índios Yakima e coreanos, o mesmo não acontece com afro-americanos (Harris, 2000).

#### b) Agentes infecciosos

Desde que a causa da AR começou a ser procurada, levantou-se a hipótese de uma etiologia infecciosa (bactérias, micobactérias, micoplasma, retrovírus, o vírus *Epstein-Barr* (VEB) e o *parvovírus* B 19) (Wilder, 1993; Alarcón, 1995).

Os resultados dos estudos tentando implicar bactérias no desenvolvimento de AR foram insuficientes para provar uma relação causal (Harris, 2000). Os principais achados foram relacionados à bactéria *Proteus mirabilis*, tendo sido encontrados no soro dos pacientes com AR, títulos de anticorpos contra a mesma, mais elevados do que o normal, correlacionando-se positivamente com os níveis de proteína-C reativa (Deighton *et al.*, 1992).

Os estudos avaliando os vírus como fatores etiológicos possíveis para a AR têm apresentado melhores resultados do que estudos similares para bactérias (Harris, 2000). Um dos exemplos foi o encontro do antígeno da rubéola em amostras sinoviais (Harris, 2000). Uma possível associação entre o vírus *Epstein Bar* (VEB) e AR tem sido pesquisada (Harris, 2000). Este trabalho iniciou devido ao achado de um anticorpo que reage com o antígeno nuclear do VEB no soro de pacientes com AR em 1975 (Alspaugh & Tan, 1975). Recentemente, Takeda *et al.* (2000) detectaram, pela utilização da técnica da reação da polimerase em cadeia (*polimerase chain reaction* / PCR), o ácido desoxiribonucleico (*desoxiribonucleic acid* / DNA) do VEB no tecido sinovial de 15 de 32 pacientes com AR, sem encontrá-lo em nenhum dos 30 controles com osteoartrite. Dados preliminares sugerem que o *parvovírus* B 19 pode ser causador da AR (Harris, 2000). Detectou-se o DNA do *parvovírus* B 19 no tecido sinovial em 30 de 39 pacientes com AR,



mas apenas em quatro de 26 pacientes com osteoartrite e, em cinco de 31 pacientes com artrite pós-traumática (Takahashi *et al.*, 1998). Existe também a hipótese de que os retrovírus desempenhem um papel tanto de causa, quanto de piora de evolução da AR (Harris, 2000). Estes vírus podem ativar monócitos sinoviais e células de revestimento, induzindo que as citocinas e metaloproteinases causem uma resposta imunológica (Harris, 2000).

### c) Hábitos de vida

Entre os hábitos de vida possivelmente associados à AR, podem ser citados: o tabagismo, o consumo de café, de azeite de oliva e de legumes cozidos.

Heliövaara *et al.* (1993) realizaram na Finlândia um estudo de coorte avaliando 57.440 pessoas e encontraram aumento do risco para AR nos homens tabagistas, tanto naqueles que permaneciam fumando (RR = 3,8; intervalo de confiança (IC) 95%: 2,0-6,9), como também nos ex-tabagistas (RR = 2,6; IC 95%: 1,3-5,3). Karlson *et al.* (1999) publicaram um estudo avaliando 370 mil mulheres. Foi obtido um RR de AR de 1,4 ( $p < 0,01$ ) para as mulheres que fumaram no mínimo 25 cigarros por dia durante mais de 20 anos. Também tem sido sugerido que o tabagismo pode ser um fator de risco para uma doença de pior evolução (Wolfe, 2000).

Em relação ao uso do café, foi realizado um estudo de coorte prospectivo que incluiu 31336 mulheres (Milkus *et al.*, 2002). Observou-se um aumento do risco de AR para aquelas que consumiram mais de quatro xícaras de café descafeinado por dia (RR = 2,58; IC 95%: 1,63-4,06).

Um estudo caso-controle realizado na Grécia, avaliou 333 pacientes e aspectos da sua dieta (Linos *et al.*, 1999). Verificou-se que estavam inversamente correlacionados com o risco de AR o consumo de azeite de oliva (*odds ratio* (OR) = 0,39; IC 95%: 0,19-0,82) e de legumes cozidos (OR = 0,39; IC 95%: 0,20-0,77).

### d) Fatores relacionados ao gênero

A maior frequência da doença em mulheres, bem como a melhora de sua atividade clínica durante a gravidez, apontam para a importância dos hormônios sexuais femininos na

patogênese da AR (Pritchard, 1992; Brennan & Silman, 1994; da Silva, 1995; Olsen & Kovacs, 2002; Masi *et al.*, 1995).

As primeiras observações sobre os efeitos da gravidez na AR foram descritas por Philip Hench em 1938, na Clínica Mayo (*cit. by Østensen, 1999*). Foi relatada a melhora dos sintomas articulares em 90% das grávidas, bem como a freqüente reativação da doença após o parto.

Desde então, estudos retrospectivos (Oka & Vainio, 1966; Morris, 1969; Hazes *et al.*, 1990c) e prospectivos (Unger *et al.*, 1983; Nelson *et al.*, 1993a) confirmaram um efeito de melhora dos sintomas em cerca de 75% das mulheres grávidas com AR, especialmente no segundo e terceiro trimestres.

Recentemente, Barret *et al.* (1999) realizaram um estudo prospectivo de grande impacto. Foram acompanhadas 140 mulheres, das quais 68% satisfaziam os critérios de 1987 do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology/ACR-87*) e o restante apresentava sinovite observada por um médico, do início da gravidez até seis meses após o parto. Foram relatadas melhoras importantes no terceiro trimestre da gravidez nos seguintes parâmetros: estado funcional avaliado pelo HAQ (queda da média do HAQ de 1,1 para 0,9;  $p = 0,01$ ), dor articular (66% das pacientes) e edema articular (64% das pacientes) (Barret *et al.*, 1999). No sexto mês após o parto o estado funcional permaneceu inalterado, porém houve piora do quadro articular (Barret *et al.*, 1999). As taxas de resposta de aproximadamente 70% foram altas, comparadas com as relatadas nos ensaios clínicos dos novos agentes terapêuticos nos quais cerca de um terço dos pacientes apresentam uma melhora de 50% nos parâmetros avaliados, incluindo índices articulares (Maini *et al.*, 1999).

Silman *et al.* (1992) avaliaram as relações entre o início da AR e a gravidez em um estudo caso-controle. Os resultados deste estudo mostraram uma tendência diminuída de desenvolvimento de AR durante a gravidez (OR = 0,30; IC 95%: 0,04-2,6) e aumentada no primeiro trimestre após o parto (OR = 5,6; IC 95%: 1,8-17,6) (Silman *et al.*, 1992). Estes resultados foram confirmados em um estudo retrospectivo no qual foram avaliadas 273 mulheres japonesas e nenhuma delas desenvolveu AR durante a gravidez (Iijima *et al.*, 1999, *cit. by Olsen & Kovacs, 2002*).

A prolactina é um hormônio com efeitos pró-inflamatórios (Bole-Fesot *et al.*, 1998). Seus níveis séricos elevam-se durante a gravidez, permanecem elevados caso a mulher amamente e, caso a mulher não amamente, caem rapidamente após o parto (Olsen &

Kovacs, 2002). Os efeitos da duração da amamentação na gravidade da AR foram descritos em um estudo caso-controle realizado na França (Jorgensen *et al.*, 1996) no qual foram avaliadas 176 mulheres com AR. De 82 pacientes com AR grave, 46% relataram um período de amamentação de seis meses ou mais. Entre as 89 mulheres com doença branda, apenas 26% amamentaram por um mesmo período. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,02$ ).

Brennan & Silman (1994) avaliaram em um estudo caso-controle, se a amamentação poderia alterar o risco de início de AR. Foram comparadas 88 pacientes que desenvolveram AR após a gravidez com um grupo de 129 controles. A prevalência de amamentação foi de 88% nas mulheres com AR e 50% nos controles (OR=5,4; IC 95%: 2,5-11,4).

A resposta imune encontra-se modificada durante a gravidez devido aos altos níveis séricos de diversos mediadores hormonais, entre eles o estrogênio (Olsen & Kovacs, 2002). Acredita-se, também, que outros fatores não relacionados aos hormônios possam alterar o sistema imunológico. Como o feto expressa proteínas paternas, alterações no sistema imunológico fazem-se necessárias para evitar uma reação de rejeição à estas proteínas, não reconhecidas pelo sistema imunológico da mãe. Os antígenos HLA que controlam respostas imunológicas relacionadas aos linfócitos T, são considerados os elementos mais importantes relacionados à disparidade antigênica materno-fetal (Olsen & Kovacs, 2002).

Nelson *et al.* (1993a) publicaram um estudo para testar a hipótese de que a disparidade entre os antígenos HLA maternos e fetais, poderia estar relacionada ao grau de melhora das pacientes com AR durante a gravidez. Neste estudo, 41 pacientes com AR foram divididas em dois grupos: um composto de pacientes que apresentaram melhora ou remissão durante a gravidez e o outro, por aquelas que permaneceram com doença em atividade. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação às características clínicas da doença. Entretanto, ao ser examinada a disparidade materno-fetal em relação ao HLA entre os grupos, surgiram diferenças significativas. Para as pacientes em remissão ou melhora, a disparidade para os *loci* DR e DQ foi de 76%, enquanto as pacientes que não apresentaram melhora da doença com a gravidez, tiveram uma disparidade de 25% para estes mesmos *loci* ( $p = 0,003$ ). Foi sugerido que mecanismos imunológicos relacionados a incompatibilidade HLA ao invés dos hormônios sexuais, eram responsáveis pelas alterações na atividade e risco de AR relacionadas à gravidez. Entretanto, as teorias hormonal e não hormonal, não são necessariamente mutuamente

excludentes (Olsen & Kovacs, 2002). Provavelmente os dois componentes interagem em cada paciente, contribuindo para a variabilidade de resposta à gravidez (Olsen & Kovacs, 2002).

Dois estudos (Nelson *et al.*, 1993b; Pope *et al.*, 1999) mostraram tendências diferentes da nuliparidade como fator de risco para AR.

No primeiro deles, Nelson *et al.* (1993b) avaliaram esta possibilidade em um estudo com 259 pacientes com AR e 1258 controles. Ao serem questionadas sobre a existência de relações sexuais sem uso de métodos contraceptivos durante um período mínimo de um ano, sem ocorrência de gravidez, 42% das pacientes com AR e 34% dos controles responderam positivamente (OR = 1,44; IC 95%: 1,10-1,91). Os autores concluíram que as mulheres com AR apresentavam diminuição da fecundidade, ou seja, da probabilidade de concepção. Contudo, não houve diferenças significativas em relação à nuliparidade entre as pacientes (11%) e os controles (12%).

Recentemente, em outro estudo caso-controle pareado publicado por Pope *et al.* (1999), no qual foram avaliadas 34 pacientes com AR e 68 controles, foi detectada uma tendência à nuliparidade nas mulheres com AR (OR = 1,4; IC 95%: 0,5-3,9), porém sem significância estatística ( $p = 0,60$ ).

### **I.1.6) Propriedades imunológicas do estrogênio**

Os estrogênios agem através a utilização de receptores intracelulares específicos (O'Malley & Tsai, 1992). Estes receptores foram demonstrados nos timócitos, no epitélio tímico, nos linfócitos T CD8+ e, possivelmente, em outros linfócitos periféricos (Olsen & Kovacs, 2002).

De uma forma consistente com seu padrão de expressão celular, o estrogênio produz efeitos em ambos os componentes do sistema imunológico, os linfócitos B e T (Olsen & Kovacs, 2002). A injeção de estrogênio em ratas causa uma significativa atrofia tímica (Okuyama *et al.*, 1992). A atrofia tímica induzida pelo estrogênio possivelmente representa uma forma de imunossupressão em um período no qual a rejeição fetal seria indesejável (Olsen & Kovacs, 2002). Foi sugerido que os linfócitos T são considerados mediadores patogênicos importantes na AR e, uma diminuição dos sinais derivados do timo poderia contribuir para respostas imunossupressoras durante a gravidez (Okuyama *et al.*, 1992).

Os efeitos do estrogênio causando diminuição das células B na medula óssea (Kincade *et al.*, 1994) e a estimulação da produção de anticorpos no baço (Verthelyi & Ansar, 1997), também podem contribuir para a diminuição da imuno-reatividade durante a gravidez.

### **1.1.7) Ações imuno-regulatórias dos hormônios adrenais e gonadais**

A AR é caracterizada por uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-12 e TNF-alfa (Wilder & Elenkov, 1999). Os pacientes com AR, aparentemente, apresentam uma produção deficiente da IL-10, que é uma citocina que antagoniza os efeitos da IL-1, da IL-12 e do TNF-alfa (Feldmann *et al.*, 1996).

Múltiplas linhas de evidência sugerem que hormônios adrenais e/ou gonadais estejam envolvidos na regulação da expressão da AR (da Silva, 1995; Wilder, 1995). Atualmente, os dados disponíveis sugerem que os hormônios adrenais e gonadais atuem exercendo efeitos regulatórios na produção de TNF-alfa, IL-12 e IL-10 pelos macrófagos ativados (Wilder & Elenkov, 1999).

O eixo neuro-endócrino afeta os sistemas de imunidade adquirida e inata por meio de vários mediadores (Wilder, 1995). A norepinefrina, principal mediador liberado pelo sistema nervoso simpático, tem funções semelhantes as da epinefrina, principal mediador liberado pela medula adrenal (Wilder & Elenkov, 1999). A produção do cortisol pelo córtex adrenal geralmente correlaciona-se com as produções de epinefrina e norepinefrina. Estes três hormônios, ou seja, o eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) e o sistema nervoso autônomo, representam os principais produtos do sistema de *stress* (Wilder & Elenkov, 1999).

Além disto, o cortisol, a epinefrina e a norepinefrina, são os inibidores mais potentes da produção de TNF-alfa e da IL-12. Este fato explica a supressão nos mecanismos de imunidade celular causada por estes hormônios. Entretanto, os efeitos do cortisol na IL-10 são desprezíveis em contraste com seus efeitos na IL-12 e no TNF-alfa (Wilder & Elenkov, 1999).

Apesar dos efeitos inibitórios diretos do estrogênio e da progesterona na produção de TNF-alfa pelos macrófagos ser modesto, seu efeito no aumento da produção de cortisol e catecolaminas é importante (Chrousos *et al.*, 1998). O gene do hormônio liberador de corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone / CRH*) contém um elemento funcional

responsivo ao estrogênio (Vamvakopoulos & Chrousos, 1993), o qual pode explicar a maior responsividade do eixo HHA nas mulheres (Haas & George, 1989). Mulheres grávidas e mulheres recebendo altas doses de estrogênios apresentam níveis séricos mais elevados de cortisol do que controles (Lindholm & Schultz-Moler, 1973, *cit. by* Wilder & Elenkov, 1999).

O estradiol diminui os níveis de receptores do cortisol no hipotálamo, na hipófise e no hipocampo, resultando na diminuição do sistema de retroalimentação (*feedback*) e aumento da ativação do sistema de *stress* (Chrousos *et al.*, 1998). Ao contrário, a redução dos níveis de estrogênio observada no período pós-parto e na menopausa, resulta em um eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (HHA) pouco responsivo, com produção diminuída de cortisol e catecolaminas (Wilder & Elenkov, 1999).

Existem efeitos documentados do estrogênio (Srivastava *et al.*, 1999) e da progesterona (Miller & Hunt, 1998) na supressão da produção de TNF-alfa pelos macrófagos. Além disto, os estrogênios suprimem a produção de IL-1 pelos macrófagos (Kanik & Wilder, 2000) e de IL-6 pelos fibroblastos e pelas células de estroma da medula óssea (Girasole *et al.*, 1992) e, nos osteoclastos, suprimem a expressão do receptor tipo I de IL-1 e aumentam a expressão do receptor tipo II (receptor *decoy*) (Sunyer *et al.*, 1999). Um mecanismo ainda mais importante realizado pelo estrogênio, é o aumento da produção osteoblástica de osteoprotegerina, que é uma molécula inibitória da osteoprotegerina ligante, a qual é essencial ao processo de osteoclastogênese (Hofbauer *et al.*, 1999). O conjunto destes efeitos, ou seja, o aumento de produção de osteoprotegerina causado pelo estrogênio, diminui a reabsorção óssea mediada por osteoclastos na AR (Kanik & Wilder, 2000).

A menor freqüência do surgimento de novos casos de AR e sua melhora clínica durante a gravidez, bem como a reativação da mesma durante o período pós-parto, indicam que a suscetibilidade e progressão da AR são influenciadas por fatores hormonais (Wilder, 1995; Hazes *et al.*, 1990c; Nelson *et al.*, 1993a). Os níveis plasmáticos de CRH, cortisol, progesterona e estradiol aumentam progressivamente durante a gravidez, atingindo seus picos no parto (Chrousos *et al.*, 1998). Após o parto os níveis de todos estes hormônios caem substancialmente (Wilder & Elenkov, 1999). Assim, em contraste com a gravidez, o período pós-parto caracteriza-se pela produção deficiente de hormônios gonadais e adrenais e, esta pode ser a causa de uma porcentagem considerável, 20 a 30%, dos casos de AR terem início até um ano após o parto (Pritchard, 1992).

Durante a gravidez o estrogênio, a progesterona e o cortisol, produzidos em concentrações supra-fisiológicas, suprimem a produção do TNF-alfa (Wilder, 1995; Miller & Hunt). A produção de IL-12 também diminui durante a gravidez (Szekeres-Bartho *et al.*, 1996). Contrastando com a diminuição da produção de TNF-alfa e IL-12, há na gravidez aumento da produção de citocinas antagônicas como a IL-10 (Szereday *et al.*, 1997). Estas citocinas antiinflamatórias suprimem a imunidade celular e estimulam a imunidade humoral (Wilder & Elenkov, 1999). Deste modo, o cortisol, a progesterona e o estrogênio possuem uma capacidade de deslocar a resposta imune para imunidade humoral (Szereday *et al.*, 1997; Szekeres-Bartho *et al.*, 1996).

### **1.1.8) Relação entre hormônios sexuais exógenos e artrite reumatóide**

As associações entre as mudanças dos níveis de estrogênio e a atividade/risco de AR levaram a sugestão de que os contraceptivos orais (CO), pelo fato de serem compostos de estrogênio, poderiam prevenir ou diminuir a gravidade da doença (Olsen & Kovacs, 2002). Além deste fato, dois achados epidemiológicos estimularam a investigação do papel dos CO como protetores em relação ao desenvolvimento de AR.

O primeiro deles consiste na observação de que houve um declínio na incidência de AR apenas em mulheres, de 1960 em diante (década em que os CO começaram a ser utilizados) em Rochester, nos EUA (Linos *et al.*, 1980) e no Reino Unido entre 1976 e 1987 (Silman, 1988; *cit. by* MacGregor & Silman, 1998).

O segundo achado ocorreu no *Royal College of General Practitioners Study*, um estudo prospectivo iniciado em Manchester, no Reino Unido, no qual 23 mil mulheres usuárias de CO apresentaram cerca da metade do risco de desenvolver AR em comparação com 23 mil não usuárias (Wingrave & Kay, 1978). Esta hipótese foi corroborada inicialmente por um estudo caso-controle realizado na Holanda entre 1981 e 1982, no qual os casos eram 228 mulheres portadoras de AR e os controles 302 mulheres portadoras de reumatismos de partes moles e/ou osteoartrite primária (Vandenbroucke *et al.*, 1982). Foram obtidos OR ajustados de 0,42 (IC 95%: 0,27-0,67) para ex-usuárias de CO e de 0,45 (IC 95%: 0,28-0,75) para usuárias corrente. Posteriormente, em um estudo caso-controle realizado na Clínica Mayo no qual foram avaliadas 229 mulheres com AR e 458 controles, não houve confirmação destes achados (OR = 1,3; IC 95%: 0,5-3,8) (Linos *et al.*, 1983).

Koepsell *et al.* (1989), realizaram um estudo caso-controle de base populacional em King County, Washington, nos EUA e entre pacientes de uma organização de manutenção de saúde, o *Group Health Cooperative*. Foram avaliadas 1763 mulheres de 1986 a 1991, não tendo sido encontrados resultados estatisticamente significativos (OR ajustado combinado = 0,89; IC 95%:0,68-1,17).

Desde então, mais de uma dezena de estudos caso-controle e três estudos de coorte, investigaram a associação entre a utilização de CO e o surgimento de AR, sem chegar a uma conclusão definitiva.

Em relação a associação entre a terapia de reposição hormonal (TRH) e o risco de AR, os estudos também apresentaram resultados discordantes. Linos *et al.* (1983), realizaram um estudo caso-controle, onde foi observada uma tendência ao aumento de risco de AR pelas mulheres que utilizaram hormônios por mais de seis meses durante a menopausa (RR =2,2; IC 95%: 1,0-5,2). Vandenbroucke *et al.* (1986) publicaram um estudo caso-controle observando um efeito protetor (OR = 0,32; IC 95%: 0,16-0,64) para a associação entre o uso de TRH e AR. Foram publicados posteriormente outros estudos com resultados contraditórios sobre a associação entre TRH e risco de AR.

A melhora do quadro clínico da AR durante a gravidez (Barret *et al.*, 1999; Silman *et al.*, 1992), foi atribuída ao aumento de estrogênio nesta fase. Apesar da ausência de alterações dos níveis séricos de estrogênio nas pacientes com AR (Cutolo, 2000), como há queda dos níveis séricos de estrogênio na menopausa, foi proposta a utilização desta substância como terapia adjuvante nas pacientes com AR, que se encontravam na pós menopausa. Seu uso foi avaliado em pelo menos dois ensaios clínicos (Bijlsma *et al.*, 1987; van den Brink *et al.*, 1993).

No estudo de Bijlsma *et al.* (1987), um ensaio do tipo *cross-over*, com duração de 24 semanas, foram utilizados 12,5 µg de etilenoestradiol por dez mulheres com AR. Apesar da diminuição do número de articulações edemaciadas durante o período de uso de estrogênio, houve aumento do número articulações doloridas. Observa-se, deste modo, que o tratamento com estrogênio não diminuiu a atividade da doença destas mulheres.

No artigo de van den Brink *et al.* (1993) foi relatado um ensaio clínico duplo cego controlado por placebo, onde 40 mulheres na pós menopausa foram avaliadas durante 52 semanas em relação ao uso de 2 mg de valerato de estradiol. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento e controle em relação ao índice articular, escala visual de dor, velocidade de hemossedimentação (VHS) ou



somatório dos pontos nos questionários de qualidade de vida, tanto durante o início, meio ou fim do estudo.

Foram publicados outros estudos sobre o efeito da TRH na atividade da AR, sem chegar a um resultado definitivo.

Como os estudos que investigaram as relações entre risco/atividade de AR e uso de CO ou de TRH são conflitantes, este problema pode ser abordado pela utilização de meta-análises.

## **I.2) Meta-análise**

### **I.2.1) Definição e princípios**

Meta-análise (MA) pode ser definida como uma análise estatística de uma coleção de estudos independentes, contrastando e combinando seus resultados, e buscando-se identificar padrões consistentes e fontes de discordância entre seus resultados (Greenland, 1998). Pelo seu uso pode-se estudar associações entre exposições e desfechos para as quais existe um número grande de estudos não conclusivos ou com resultados contraditórios. Apesar do aumento importante de publicações sobre MA nos últimos 15 anos, ainda há debates a respeito de sua terminologia e são utilizadas de forma intercambiável expressões como *síntese quantitativa* e *revisão sistemática* (Egger & Smith, 1997). Entretanto, alguns autores (Egger & Smith, 1997) acreditam que o termo *meta-análise*, deveria ser utilizado para descrever a integração estatística de estudos individuais, enquanto o termo *revisão sistemática* seria mais apropriado para denotar qualquer revisão de um conjunto de dados que utilize métodos e critérios bem definidos. Deste modo, as revisões sistemáticas poderiam incluir MA, análises de ensaios clínicos e outras fontes de evidência (Chalmers & Altman, 1995, *cit. by* Egger & Smith, 1997). O termo *meta-análise* deveria então ser restrito para descrever um componente das revisões sistemáticas, sendo que a distinção entre estes dois termos contribui para que haja mais clareza metodológica (Egger & Smith, 1997). Apesar destas considerações, na prática ambos os termos são utilizados de forma intercambiável, inclusive na *Cochrane Collaboration*, que é um centro fundado em 1992 em Oxford, no Reino Unido, para avaliação de intervenções médicas (Egger & Smith, 1997).

Os primeiros métodos estatísticos para combinar resultados de estudos independentes tiveram origem no início do século XX. Tais métodos foram aplicados a partir da década de 30 na agricultura (Bangert-Drowns, 1986; Olkin, 1995; Hunt, 1997) e, a partir da década de 50, nas ciências sociais, sobretudo nas áreas de educação e psicologia. Apesar da revista *Journal of the American Medical Association* (JAMA) ter publicado, em 1955, uma MA para avaliar a efetividade do placebo (Beecher, 1955), considera-se que somente a partir do final da década de 70 a prática da MA incorporou-se de forma mais contínua à medicina, tendo como marco a investigação da efetividade do uso de drogas trombolíticas por via venosa na redução da mortalidade em pacientes com infarto do miocárdio (Chalmers *et al.*, 1977).

A partir da década de 80 observou-se o interesse crescente dos pesquisadores médicos no uso da MA. Em 1989 *meta-analysis* foi introduzido como um termo descritor de assunto médico (*medical subject heading / MeSH*) pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (*United States National Library of Medicine*) e, em 1993, como tipo de publicação. Uma pesquisa no *Medline* mostrou que o número de artigos usando esta técnica cresceu 20 vezes entre 1989 e 1991 (Dickersin & Berlin, 1992). Tal crescimento não foi apenas de estudos experimentais, mas também de estudos observacionais. Uma amostra dos 566 artigos indexados sob o termo *meta-analysis* no *Medline* de 1995 revelou que, entre os artigos que reportavam resultados de MA, praticamente metade havia utilizado estudos observacionais (Egger *et al.*, 1998).

Apesar de seu uso difundido, a MA continua sendo uma técnica controversa (Egger & Smith, 1997). Diversos autores acusam a MA de promover uma mistura de *apples and oranges*, gerando conclusões inadequadas (Eysenck, 1994; Shapiro, 1994a; Feinstein 1995). Outra crítica importante é quanto a sua susceptibilidade ao chamado viés de publicação, que decorreria do fato de estudos com resultados favoráveis a uma intervenção terem maior chance de serem publicados e incluídos na MA, gerando resultados falso-positivos. Apesar destas críticas, existem formas de analisar a heterogeneidade entre os estudos de uma MA e de avaliar se há viés de publicação. Para análise da heterogeneidade podem ser utilizados o teste padrão ( $\chi^2$ ), bem como alguns testes alternativos (Sutton *et al.*, 2000). Quanto ao viés de publicação, o mesmo pode ser avaliado pela utilização de *gráficos em funil* (Egger *et al.*, 1997). Estas técnicas serão explicadas posteriormente no capítulo de metodologia.

Os passos da MA são, em linhas gerais, os mesmos de qualquer pesquisa (Egger *et al.*, 1997): formulação de hipóteses, coleta e análise dos dados segundo um protocolo pré-definido. No caso da MA, esse processo consiste em definir com clareza os objetivos, as variáveis de interesse, a estratégia de identificação de estudos, os critérios de inclusão/exclusão de estudos e de avaliação da sua qualidade metodológica. A avaliação da homogeneidade dos estudos é fundamental para a decisão de combinar ou não seus resultados. Existem diferentes métodos para combinar os resultados dos diversos estudos numa medida única (medida-sumário), mas todos eles têm em comum o fato de que estudos com resultados mais precisos (em geral, com maiores amostras) contribuirão com maior peso no cálculo desta medida.

Embora alguns autores recorram ao uso de modelos de efeitos aleatórios, que levam em consideração não apenas a variabilidade intra-estudos, mas também inter-estudos, tem sido sugerido que é inadequado calcular medidas-sumário na presença de heterogeneidade, e que os motivos para sua ocorrência sejam o principal objetivo da MA (Thompson, 1995)

### **1.2.2) Meta-análise de estudos observacionais**

Apesar de algumas controvérsias em relação a sua utilização (Shapiro, 1994a; Petitti, 1994; Greenland, 1994; Shapiro, 1994b; Feinstein, 1995), publica-se cada vez mais MA de estudos observacionais (Egger *et al.*, 1998). Em uma análise feita de forma aleatória de 60 MA publicadas em 1995, cerca da metade incluía estudos observacionais, principalmente estudos caso-controle e de coorte (Egger *et al.*, 1998).

O ensaio clínico randomizado controlado é considerado o principal desenho de pesquisa para a avaliação de intervenções médicas (Egger *et al.*, 1998). Entretanto, quando a exposição de interesse envolve fatores que aumentam o risco de adoecimento, os estudos experimentais não podem ser realizados por questões éticas. Assim, para sabermos se o fumo passivo aumenta o risco de câncer pulmonar ou se uma dieta rica em gorduras saturadas aumenta a probabilidade de desenvolver câncer de mama, é necessário utilizar desenhos observacionais (Egger *et al.*, 1998).

A análise de estudos observacionais também desempenha um papel importante na pesquisa de efetividade. As evidências disponíveis de ensaios clínicos raramente responderão a todas as questões importantes (Egger *et al.*, 1998). Devido ao tamanho

limitado da maioria dos ensaios clínicos, efeitos adversos menos comuns de drogas só podem ser detectados em estudos caso-controle (Egger *et al.*, 1998). Além disso, como muitas vezes os pacientes envolvidos nos ensaios randomizados diferem daqueles encontrados na prática clínica, os resultados de estudos observacionais podem contribuir para aumentar o espectro de conhecimento sobre determinada questão (Egger *et al.*, 1998). Apesar da importância da realização de MA de estudos observacionais, ainda não há consenso em relação a maneira como elas devem ser realizadas (Greenland, 1987). Ensaios clínicos tendem a ser mais homogêneos do que estudos observacionais quanto às variáveis de exposição, mensuração dos desfechos e controle de variáveis que podem distorcer as estimativas de efeito (variáveis de confusão). Com isso, a obtenção de medidas combinadas dos estudos (medidas-sumário) é mais difícil de ser operacionalizada, sendo mais sujeita às críticas como misturar *apples and oranges*. Porém, a combinação estatística destes dados não deve ser um objetivo destas revisões. A identificação das fontes de heterogeneidade entre os resultados de estudos observacionais pode contribuir para uma melhor compreensão do assunto a ser estudado do que o *cálculo mecânico* de uma medida geral de efeito, geralmente gerando diferentes tipos de vieses (Thompson, 1995; Egger *et al.*, 1998).

Quatro MA (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg, 1990; Pladevall-Vila *et al.*, 1996) foram realizadas com intuito de investigar um possível papel protetor dos CO na ocorrência de AR. Estas MA apresentaram conclusões distintas.

### **I.2.3) Considerações a respeito das meta-análises sobre o efeito dos contraceptivos orais no risco de artrite reumatóide**

Vandenbroucke *et al.* (1989) descreveram na sua MA um efeito protetor entre estudos europeus, sem encontrar este efeito nos estudos americanos. Contudo, não se preocuparam em obter uma medida combinada a partir desses trabalhos. Deve-se ressaltar o fato de que os autores desta MA não descreveram a metodologia empregada para a identificação dos estudos e não avaliaram a presença de viés de publicação, além de não levarem em conta o controle das variáveis de confusão.

Romieu *et al.* (1989) também não descreveram a metodologia empregada para a identificação dos estudos, embora tenham avaliado a ocorrência do viés de publicação

através dos *gráficos em funil*. Embora tenham concluído pela inexistência de um efeito protetor dos CO sobre a AR, os autores ignoraram o fato do OR combinado dos estudos caso-controle ter apresentado uma significância estatística limítrofe para as comparações entre *qualquer uso* e *uso passado* com o grupo de mulheres que nunca fez uso (0,79; IC 95%: 0,58-1,08). Quando foram comparadas mulheres que fizeram uso de CO no passado com aquelas que nunca usaram, o OR foi de 0,73 (IC 95%: 0,49-1,08).

Na MA conduzida por Spector & Hochberg (1990), foi concluído sobre a existência de um efeito protetor no uso de CO sobre a ocorrência de AR. Nessa MA encontrou-se um OR combinado estatisticamente significativo (OR = 0,60; IC 95%: 0,48-0,75) para os estudos caso-controle, mas não para os estudos de coorte (OR = 0,88; IC 95%: 0,70-1,12). Seguindo o protocolo proposto, os autores analisaram em separado os estudos que utilizaram casos vindos da população geral ou hospitalares, (independentemente da origem dos controles). Estudos que utilizaram casos hospitalares apresentaram efeito protetor em relação ao uso de CO (OR = 0,49; IC 95%: 0,39-0,63), o que não ocorreu com os casos obtidos da população geral (OR = 0,95; IC 95%: 0,78-1,16). Finalmente, a estimativa combinada dos estudos caso-controle para *uso presente* em relação a ausência de uso foi de 0,75 (IC 95%: 0,54-0,97), e para *uso passado* foi de 0,58 (IC 95%: 0,41-0,81).

Na MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996) foram encontrados os seguintes resultados: em relação a comparação de *qualquer uso* com a *ausência de uso* de CO, observou-se uma proteção conferida pelo CO apenas na medida combinada a partir dos estudos que usaram casos hospitalares (OR=0,54; IC 95%: 0,36-0,80); para as outras análises de sub-grupo (uso corrente *versus* ausência de uso e maior duração de uso *versus* ausência de uso) não houve efeito protetor estatisticamente significativo tanto quando foram combinados os estudos com casos hospitalares quanto os estudos com casos oriundos da população geral.

A ausência de consenso entre as MA conduzidas, assim como o aparecimento de novos estudos sobre a associação entre o uso de CO e o risco de AR parecem justificar esforços no sentido de uma nova MA sobre este tema polêmico.

## II) JUSTIFICATIVA

A artrite reumatóide (AR) é a doença auto-imune grave mais freqüente (Firestein, 1997), apesar de uma prevalência relativamente baixa de cerca de 1% (Hochberg, 1981). Além disto, esta enfermidade tem implicações importantes na saúde pública, devido aos seus impactos social e econômico. Como já citado na seção I.1.8 acima, um estudo realizado nos EUA (Wolfe & Cathey, 1991) mostrou que metade das pacientes com AR apresentaram perda funcional moderada nos primeiros dois anos, grave após dois a seis anos e, muito grave após dez anos, chamando atenção os importantes efeitos negativos em relação à qualidade de vida destes pacientes. Ressaltamos também que uma grande porcentagem (80%) dos pacientes torna-se fisicamente incapaz após 20 anos de doença, deixando de exercer atividade laborativa (Scott *et al.*, 1987). Estes indivíduos apresentam uma diminuição da expectativa de vida de três a dez anos (Alarcón, 1995). Em relação aos custos da AR, são gastos em média anualmente, 5919 dólares por caso, nos Estados Unidos da América (Yelin & Wanke, 1999) e 2600 libras, no Reino Unido (MacIntosh, 1996).

Até os últimos anos não havia evidências de formas de prevenir a ocorrência da AR, bem como de intervenções que alterassem seu curso de maneira definitiva, modificando seu prognóstico a longo prazo (Scott *et al.*, 1987). Contudo, além das terapias biológicas efetivas recentemente propostas (Choy & Panayi, 2001), alguns estudos sugeriram que o estrogênio e a progesterona, administrados por exemplo, pelo uso de contraceptivos orais (CO) (Vandenbroucke *et al.*, 1982; Hazes *et al.*, 1990a; Hazes *et al.*, 1990b e Jorgensen *et al.*, 1996) ou pela terapia de reposição hormonal (TRH) (Vandenbroucke *et al.*, 1986), possam reduzir o risco de início AR. Tais estudos, entretanto, apresentaram resultados diferentes de outros trabalhos (Linos *et al.*, 1983; del Junco *et al.*, 1984; Allebeck *et al.*, 1985; Vessey *et al.*, 1987 e Koepsell *et al.*, 1989), sendo esta ainda uma questão polêmica. Em 1984, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (*United States National Institute of Health*), estimulado pela potencial importância da questão, expressou interesse em financiar o que seria o estudo caso-controlado definitivo sobre o tema (Department of Health and Human Services, 1984, *cit. by* Silman, 1986). Este estudo foi iniciado por Koepsell *et al.* (1989), porém após seu seguimento, não foram encontrando resultados estatisticamente significativos (OR ajustado combinado = 0,89; IC 95%:0,68-1,17) (Koepsell, 2002).

Em 1989 ocorreu um simpósio internacional em Leiden, buscando-se um consenso sobre o assunto (Female Sex Hormones and Rheumatoid Arthritis, 1989, *cit. by* James, 1992). Contudo, este simpósio e outros encontros internacionais realizados desde então, não chegaram a um consenso em relação ao tema.

A AR é mais freqüente em mulheres, muitas delas em idade fértil, possivelmente necessitando métodos contraceptivos seguros. Os CO além de serem um dos métodos mais efetivos em relação à contracepção, possuem benefícios não contraceptivos como proteção contra gravidez ectópica, redução de risco de câncer de ovário, de endométrio e colo-retal, redução da incidência de tumores mamários benignos e proteção contra doença inflamatória pélvica (Burkman, 2001). Apesar disto, existem evidências de que os CO possam aumentar o risco de trombo-embolismo venoso e acidente vascular cerebral e ainda há controvérsias em relação ao aumento do risco de câncer de mama (Burkman, 2001). Deste modo, são necessários estudos sobre o tema para que se possa avaliar melhor os riscos e benefícios do uso de CO, principalmente naquelas mulheres que apresentem outros fatores de risco para AR.

Um outro aspecto referente a associação CO/AR, relaciona-se ao receio de que os mesmos poderiam estar associados a uma piora da atividade da doença (Spector & Silman, 1987, *cit. by* Silman, 2002).

Os principais fatores de risco para AR são idade, sexo feminino e suscetibilidade genética (Esdaile, 1989), e nenhum deles é modificável (Esdaile, 1989). Entretanto, a sugestão de que os CO possam proteger contra AR deve ser investigada por se tratar de uma exposição passível de controle.

Um aspecto pouco estudado, porém de relevância na prática clínica, consiste nos possíveis efeitos do uso de CO em mulheres com AR estabelecida (Silman, 2002). Nos últimos anos foram publicados pelo menos dois estudos sobre o tema, sendo ambos inconclusivos (Siegmeht *et al.*, 1996; Drossaers-Bakker *et al.*, 2002).

O primeiro foi um estudo retrospectivo no qual foram estudadas 434 mulheres com AR, tendo sido avaliados aspectos como número de partos e abortos, uso de CO e TRH e mudanças na atividade da doença durante a gravidez, após os partos e durante o uso de CO ou de TRH (Siegmeht *et al.*, 1996). A análise da evolução da doença em 51 mulheres pareadas quanto ao uso de CO, não apresentou diferenças significativas ( $p=0,495$ ) (Siegmeht *et al.*, 1996).

O segundo trabalho, recentemente publicado, foi um estudo prospectivo no qual foram acompanhadas 132 mulheres com AR, durante 12 anos (Drossaers-Bakker *et al.*, 2002). Observou-se entre as pacientes que utilizaram CO ou que engravidaram, a presença de menos danos radiológicos nas pequenas e grandes articulações em relação às mulheres que não engravidaram ou não usaram CO. Estas diferenças, contudo não foram estatisticamente significativas (Drossaers-Bakker *et al.*, 2002). Porém, ao ser avaliada a associação entre o uso de CO antes do início da AR e o escore de Larsen (*Larsen score / LS*) para grandes articulações, houve significância (Drossaers-Bakker *et al.*, 2002). A incapacidade física, medida pelo questionário de avaliação de saúde (*Health Assessment Questionnaire / HAQ*), também foi menor nas mulheres que engravidaram ou utilizaram CO, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa para o uso de CO (Drossaers-Bakker *et al.*, 2002). De acordo com Silman (2002) a ausência da significância estatística neste último estudo pode ser decorrente do baixo poder estatístico, secundário ao pequeno tamanho da amostra.

A importância do estudo da influência da TRH no risco de AR baseia-se tanto no uso difundido deste tipo de terapia, bem como no aumento da incidência de AR com a idade (Koepsell *et al.*, 1994). Assim, mesmo uma discreta alteração no risco de AR associado à TRH, poderia ser traduzida em um grande número de mulheres protegidas da doença (Koepsell *et al.*, 1994). Além disto, sabe-se que a TRH é um meio efetivo de tratar os sintomas da menopausa e prevenir a osteoporose (Julkunen, 2000), apesar de um estudo recente ter ressaltado os aumentos de riscos de eventos cardíacos e de câncer de mama pelo uso deste tipo de tratamento (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Assim, de forma análoga ao caso dos CO, é justificável que se investigue a presença de efeitos benéficos da TRH sobre a AR, para se avaliar adequadamente a relação custo-benefício de sua indicação.

Em relação à TRH como terapia adjuvante para pacientes com AR, destaca-se que estas pacientes apresentam maior risco de osteoporose, tanto pelo uso de medicações como corticoesteróides, bem como pelo fato da doença causar limitação funcional e sedentarismo (Julkunen, 2000). Não há, contudo, fortes evidências a respeito de piora ou melhora da atividade da AR com uso de TRH (Biljsma & van den Brink, 1992), de forma diferente do que ocorre em relação ao lúpus eritematoso sistêmico para o qual observou-se piora com a TRH (Sanchez-Guerreiro *et al.*, 1995). Desta maneira, justifica-se o interesse no estudo dos efeitos da TRH na atividade de doença da AR.



Por se tratar de uma avaliação sistemática e crítica da produção neste campo, o uso da meta-análise (MA) pode contribuir para esclarecer o papel dos CO e da TRH em relação ao risco e à atividade da AR. Além disto, pode permitir a compreensão das inconsistências observadas nos achados dos diferentes estudos.

Outro fato a ser destacado consiste na possibilidade de que o estudo dos efeitos da administração de estrogênio e progesterona na AR contribua para o melhor conhecimento da etiopatogênese desta doença, podendo a longo prazo viabilizar a elaboração de terapias mais efetivas.

Embora existam quatro MA (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996) abordando a questão da associação entre o uso de CO e a AR, seus resultados são controversos. A última MA foi publicada há sete anos e, desde então, novos estudos foram realizados.

Em relação à TRH, não temos conhecimento da publicação de nenhuma MA sobre o seu efeito no risco de desenvolver AR ou sobre a sua atividade.

### **III) OBJETIVOS**

Objetivo 1. Avaliar o efeito do uso dos contraceptivos orais (CO) sobre o risco de desenvolver artrite reumatóide (AR).

Objetivo 2. Avaliar o efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre o risco de desenvolver AR.

Objetivo 3. Avaliar o efeito da TRH sobre a atividade clínica da AR.

Objetivo 4. Investigar as fontes de possíveis inconsistências entre os resultados dos estudos individuais sobre uso de CO e TRH no risco e curso da AR

## **IV) METODOLOGIA**

### **IV.1) Desenho**

Foram realizadas três meta-análises (MA) para investigação dos quatro objetivos propostos no item III.

### **IV.2) Critérios para a seleção dos estudos**

#### **IV.2.1) Tipos de estudos**

Objetivos 1,2 e 3. Estudos observacionais (caso-controle e coorte) e ensaios clínicos.

#### **IV.2.2) Tipos de participantes**

Objetivo 1. Mulheres com mais de 16 anos de idade (visando excluir aquelas com artrite idiopática juvenil).

Objetivo 2. Mulheres em período peri ou pós-menopausa, tendo sido aceitas definições de peri-menopausa como período de dois a três anos durante o qual uma mulher apresenta sintomas relacionados à menopausa ou durante o qual houve início da interrupção dos catamênios. Considerou-se como pós-menopausa a interrupção completa dos catamênios por um período mínimo de seis meses, ou dependendo do estudo, um ano. Ooforectomia bilateral cirúrgica, histerectomia ou idade superior a 50 anos, assim como o uso de hormônios para sintomas de menopausa, também foram considerados como pós-menopausa.

Objetivo 3. Mulheres em período peri e pós-menopausa, com diagnóstico de artrite reumatóide (AR), de acordo com critérios especificados nos estudos.

### IV.2.3) Variáveis de interesse

#### a) Variável de exposição

Objetivo 1. Uso de contraceptivo oral, independente de tipo e dosagem.

Objetivos 2 e 3. Terapia de reposição hormonal, independente do tipo de hormônio, de sua dosagem ou da via de administração.

#### b) Variável de desfecho

Objetivos 1 e 2. Início de quadro clínico de AR (independentemente dos critérios utilizados para o seu diagnóstico).

Objetivo 3. Atividade de doença da AR, avaliada por parâmetros clínico-laboratoriais (exame físico, escalas visuais de avaliação de dor, provas de atividade inflamatória, etc.).

### IV.3) Estratégias de busca de estudos

#### IV.3.1) Busca eletrônica

As seguintes bases de dados foram pesquisadas, utilizando-se as combinações de termos citadas a seguir:

a) ***Biological Abstracts*** (janeiro de 1985 - junho de 2000): *"ARTHRITIS" AND ("ORAL CONTRACEPTIVE\*" OR "BIRTH CONTROL PILL" OR "OESTROGEN\* OR ESTROGEN\* OR PROGESTERON\*");*

b) ***Cinahl*** (janeiro de 1982 - agosto de 2000): *explode* (técnica utilizada para englobar um grupo termos *MeSH*) *"CONTRACEPTIVES-ORAL"/ all topic subheadings / all age subheadings OR "BIRTH CONTROL PILL" OR "OESTROGEN\* OR ESTROGEN\* OR*

*PROGESTERON\*" AND (explode "ARTHRITIS-RHEUMATOID"/ all topic subheadings / all age subheadings OR "ARTHRITIS").*

c) **Embase** (janeiro de 1980 - setembro de 2000): *explode "ORAL-CONTRACEPTIVE-AGENT"/ all topic subheadings / all age subheadings OR "ORAL CONTRACEPTIVE\*" OR "BIRTH CONTROL PILL" OR "OESTROGEN\* OR ESTROGEN\* OR PROGESTERON\*" AND (explode "RHEUMATOID-ARTHRITIS"/ all topic subheadings / all age subheadings OR "ARTHRITIS").*

d) **Medline** (janeiro de 1966 - novembro de 2002): *("HORMONE" OR (ORAL-CONTRACEPTIVE\*" OR "ORAL CONTRACEPTIVE AGENT") OR ("PILL\*" OR BIRTH CONTROL PILL) OR "ESTROGEN\*" OR "OESTROGEN\*" OR "PROGESTERON") AND "ARTHRITIS".*

e) **Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)** (janeiro de 1982 - novembro de 2002): *((("PILULA" OR "TRH") OR "HORMONIO") OR "ESTROGENIO" OR "ESTROGENIOS CONJUGADOS") OR " PROGESTINA") OR "PROGESTERONA" AND "ARTRITE".*

Observação: Destacamos que, dada a disponibilidade da base *Medline*, foi possível estender o período de busca durante a realização deste trabalho. A busca pela *Medline* foi realizada pelo autor (CAFA), enquanto as demais buscas eletrônicas foram pesquisadas por uma funcionária do *Cochrane Schizophrenia Group*.

#### **IV.3.2) Listas de referências**

As referências dos artigos selecionados foram pesquisadas à procura de mais estudos relevantes.

### **IV.3.3) Contatos com autores de estudos**

Os revisores também entraram em contato com alguns dos autores dos estudos para saber da possível existência de novos estudos não identificados pela estratégia de busca adotada.

### **IV.4) Seleção de estudos para as meta-análises**

A inspeção das citações identificadas pela busca descrita acima foi realizada de uma forma independente por dois revisores (CAFA e ESFC). Os casos nos quais houve divergência quanto à seleção dos estudos foram discutidos até que houvesse um consenso. Quando houve dúvidas sobre a possível relevância dos artigos, os revisores optaram por solicitar os mesmos.

### **IV.5) Extração de dados**

Também foi realizada de forma independente por dois revisores (CAFA e ESFC), após a obtenção dos estudos completos, utilizando-se um formulário para transcrição dos dados. Quando necessário, procurou-se contatar os autores para que fossem fornecidas informações adicionais. Alguns dados utilizados nestas MA não estavam disponíveis nos artigos, mas puderam ser obtidos por meio de cálculos com base nas informações existentes. A situação mais freqüente consistiu em consolidar dados que eram apresentados em sub-grupos. Para o cálculo das medidas de associação a partir de dados apresentados nos artigos, utilizou-se rotinas do programa estatístico Stata (2002). Quando necessário, também foi utilizada a rotina *combine*, do programa estatístico PEPI (Abramson & Gahlinger, 1999) para combinação de *odds ratios* (OR). Foi padronizada a escolha dos intervalos de confiança (IC) pela aproximação de Cornfield, apresentada no Stata (2002) e no PEPI (Abramson & Gahlinger, 1999).

Para que os dados pudessem ser analisados de uma forma coerente, as classificações quanto ao tipo de caso (prevalentes *versus* incidentes), origem do caso e origem dos

controles, foram revisadas. Em relação a estas duas características, além das categorias *populacional* e *hospitalar*, apresentadas nas outras MA (Spector & Hochberg, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996), foram criadas as seguintes: *ambulatório de reumatologia* e *outros ambulatórios*. Este procedimento foi realizado com o objetivo de separar casos e controles que possivelmente poderiam apresentar características distintas e que, de outro modo, estariam fazendo parte de uma única categoria (por exemplo: casos oriundos de ambulatórios de reumatologia podem apresentar quadro clínico muito diferente daqueles oriundos de ambulatórios gerais). Na classificação que foi criada nesta MA, os casos só eram considerados populacionais se fossem oriundos de triagens ou ambulatórios de médicos de família (*general practitioners / GP*).

## **IV.6) Análise de dados**

### **IV.6.1) Análise do viés de publicação**

Para a análise do viés de publicação foram utilizados *gráficos em funil*, propostos por Light & Pillemer (1984) (*cit. by Egger et al.*, 1997). O *gráfico em funil* baseia-se no fato de que a precisão na estimativa do efeito de um determinado tratamento aumenta junto com o tamanho das amostras dos estudos componentes da MA (Egger *et al.*, 1997). Os resultados dos estudos pequenos tendem a ficar dispersos difusamente na base do gráfico enquanto os resultados dos estudos maiores distribuem-se de uma forma mais estreita no topo da figura. Na ausência de viés de publicação o gráfico lembra um funil invertido simétrico. De modo contrário, se houver este tipo de viés, o gráfico será assimétrico. De acordo com a sugestão de Sterne & Egger (2001), foram registradas as estimativas de precisão (inverso do erro padrão do logaritmo natural da medida de associação) das medidas de associação no eixo vertical. No eixo horizontal foram registrados os logaritmos naturais das medidas de associação.

Para uma avaliação quantitativa da assimetria do *gráfico em funil*, foi utilizado o comando *metabias* (Steichten *et al.*, 1998) do Stata (2002). Com este comando verifica-se a presença de assimetria de duas maneiras: pelo *rank test* de correlação ajustado, proposto por Begg & Mazumdar (1994) e pelo teste de regressão linear, proposto por Egger *et al.* (1997).

No *rank test* de correlação de Begg & Mazumdar (que é um análogo direto do *gráfico em funil*), verifica-se a presença de uma correlação entre as estimativas de efeito e suas variâncias. Deve ser destacado que este teste de correlação apresenta baixo poder para detectar viés de publicação (Begg & Mazumdar, 1994).

No teste de regressão linear de Egger *et al.* (1997) é realizada uma regressão onde a variável dependente é representada pela razão entre a medida de associação (risco relativo (RR) ou OR) e o erro padrão (EP), e a variável independente pela precisão (inverso do erro padrão) (**medida de associação/erro padrão**) =  $\beta_0 + \beta_1 \times \text{precisão}$ ). Caso o *gráfico em funil* seja simétrico, o coeficiente de assimetria,  $\beta_0$ , apresentará valor nulo, significando que o intercepto não é significativamente desviado da origem (zero).

Pela utilização do comando *metabias* (Steichten *et al.*, 1998) também é gerado um gráfico de regressão de assimetria.

Como o teste de regressão de Egger *et al.* (1997), mesmo tendo mais poder do que o *rank test* de Begg & Mazumdar (1994), ainda apresenta baixo poder, foi utilizado um nível de significância de 10%, seguindo a recomendação de Egger *et al.* (1997).

#### **IV.6.2) Dados contínuos**

Este tipo de dados só foram analisados para o Objetivo 3, ou seja, o estudo do efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) em relação à atividade de doença da artrite reumatóide (AR). Empregou-se a rotina *combine*, do programa estatístico PEPI (Abranson & Gahlinger, 1999) para combinar médias de variações de parâmetros de atividade de doença, sendo utilizadas médias padronizadas pelo desvio-padrão. Quando os estudos não forneciam estimativas dos desvios-padrão, estes eram calculados a partir dos intervalos de confiança (IC) das médias.

#### **IV.6.3) Dados binários**

Com a utilização da rotina *meta* (Sharp & Sterne, 1999) do programa estatístico Stata (2002) foram calculadas as estimativas-sumário (combinadas) dos RR ou OR brutos (dependendo do tipo de estudo) para a associação entre AR e uso de contraceptivos orais (CO) ou TRH, e os seus respectivos IC de 95%. Esta rotina também gera gráficos nos



quais as estimativas de efeitos de cada estudo, a estimativa combinada e respectivos IC são convertidos para a escala logarítmica. O tamanho do símbolo utilizado para registrar as estimativas de cada estudo individual é proporcional ao inverso das variâncias das estimativas. Assim, as estimativas mais precisas, as quais mais influenciam a medida-sumário, apresentarão os maiores símbolos. Estes gráficos são denominados *forest plots*.

Quando os estudos apresentavam ajuste das estimativas por idade, bem como por outras variáveis, estas também foram combinadas, porém separadamente das medidas brutas. Como a idade era o fator mais frequentemente empregado para ajuste, procurou-se, sempre que possível, utilizar as estimativas ajustadas por idade. Quando o estudo simultaneamente ajustou por mais de uma variável (incluindo idade), optou-se por utilizar a estimativa com maior número de ajustes. Este procedimento tornou possível analisar o papel do número de ajustes em relação à heterogeneidade.

Uma situação muito freqüente nos artigos foi a apresentação de dados pareados, sem que os autores utilizassem os procedimentos de análise para estudos pareados. *Odds ratios* obtidos desta maneira estão sujeitos a apresentar um viés, no sentido da diminuição da magnitude da associação (Rothman & Greenland, 1998). No entanto, na maioria dos artigos, tal procedimento foi justificado alegando-se que as diferenças obtidas nos cálculos dos OR eram muito pequenas em relação aos dados brutos. Nesses casos, consideramos que estes OR eram ajustados pelo fator de pareamento (na maioria das vezes, idade das pacientes). Nos casos nos quais não foram apresentadas justificativas, não incluímos os estudos na MA por não ser possível saber se os dados apresentavam ou não viés.

Inicialmente as estimativas combinadas foram calculadas para os estudos de coorte e caso-controle separadamente. Posteriormente, para fins de comparação com outras MA sobre o mesmo tópico, os dados dos estudos de coorte e caso-controle foram combinados entre si.

#### **IV.6.4) Análise do efeito do tempo de duração de uso de contraceptivos orais**

*Odds ratios* foram comparados tanto para duas categorias de duração do uso de CO (menor do que cinco ou quatro anos de duração *versus* maior do que este período) quanto para três categorias de duração (menor do que um ano, entre um e quatro ou cinco anos, maior do que quatro/cinco anos uso de CO).

#### **IV.7) Avaliação da heterogeneidade**

A presença de heterogeneidade foi avaliada, para as várias situações de exposição, seguindo a metodologia proposta por Sutton *et al.* (2000) conforme será descrito a seguir.

##### **a) Teste padrão**

Foi utilizado o teste  $\chi^2$  para homogeneidade (estatística **Q**) proposto por Cochran (1954) (*cit. by Sutton et al.*, 2000), cuja a hipótese nula é de que os efeitos reais dos tratamentos são os mesmos em todos os estudos individuais ( $H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k$ , onde os  $\theta_i$ 's, são os efeitos dos tratamentos nos estudos correspondentes  $i = 1$  a  $k$ , e a hipótese alternativa de que o efeito de pelo menos um dos tratamentos ( $\theta_i$ ) seja diferente dos outros. A estatística **Q** é gerada pela rotina *meta* (Sharp & Sterne, 1999) do Stata (2002) e apresenta uma distribuição  $\chi^2$  em  $k - 1$  graus de liberdade sob  $H_0$ . De acordo com a recomendação de Fleiss (1986) um nível de significância menor do que 0,10, ao invés do 0,05 usual, foi interpretado como evidência de heterogeneidade. Para p-valores próximos deste valor, (ou seja,  $0,10 < p < 0,20$ ), os resultados foram analisados com cautela, devido ao baixo poder estatístico deste teste, que pode falhar em detectar um grau moderado de heterogeneidade genuína.

Quando houve heterogeneidade entre os estudos ( $p < 0,10$ ) a medida combinada foi obtida utilizando-se o modelo de efeitos aleatórios. Empregou-se o modelo de efeitos fixos quando não se rejeitou a hipótese de homogeneidade entre os estudos ( $p \geq 0,10$ ).

##### **b) Testes alternativos**

Quando houve heterogeneidade detectada pelo teste padrão, utilizou-se o algoritmo proposto por Fleiss (1993) para cálculo da estatística **Q** de cada estudo, com o objetivo de identificar aqueles que mais contribuíram para esta heterogeneidade. Foram eliminados sequencialmente os estudos com os maiores valores para a estatística **Q** até que as medidas de associação daqueles que permaneciam ficassem homogêneas.

Os testes de significância estatística para avaliar heterogeneidade costumam ter baixo poder por dependerem do número e da precisão das estimativas dos estudos. Por

esse motivo, a heterogeneidade também foi investigada pela utilização das estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>** propostas recentemente por Higgins & Thompson (2002). A estatística **H** pode ser interpretada como a razão entre os tamanhos dos IC obtidos pelo métodos de efeitos aleatórios e pelo método de efeitos fixos. A estatística **I<sup>2</sup>** descreve a percentagem da variabilidade total que é devida à heterogeneidade (variação inter-estudo). Deste modo, pode-se quantificar o grau de heterogeneidade na MA. Para esta quantificação, Higgins & Thompson (2002), ressaltando que nenhuma regra universal pode ser definida, sugerem que valores de **H** inferiores a 1,2 representariam heterogeneidade leve, valores intermediários entre 1,2 e 1,5, heterogeneidade moderada e, superiores a 1,5, um elevado grau de heterogeneidade. Em relação a estatística **I<sup>2</sup>**, valores inferiores a 30% representariam heterogeneidade leve, valores intermediários de 30% a 50% heterogeneidade moderada e, superiores a 50%, um elevado grau de heterogeneidade.

A fórmula abaixo, proposta por Higgins & Thompson (2002) foi utilizada para cálculo da estatística **H<sup>2</sup>** com o auxílio do programa Stata (2002):

$$\mathbf{H}^2 = \mathbf{Q}/(\mathbf{k} - 1)$$
 (onde **Q** é a estatística  $\chi^2$  já citada e **k** é o número de estudos)  
(caso  $\mathbf{Q} \leq \mathbf{k} - 1$ , atribui-se a **H** o valor unitário, ou seja, **H = 1**)

Para o cálculo de **I<sup>2</sup>**, foi utilizada a fórmula abaixo, proposta por Takkouche *et al.* (1999).

$$\mathbf{I}^2 = (\mathbf{H}^2 - 1) / \mathbf{H}^2$$

Para o cálculo dos IC de **H** e **I<sup>2</sup>** foram utilizadas as fórmulas abaixo, propostas por Higgins & Thompson (2002) e baseadas na significância estatística de **Q**:

**intervalo de confiança de H<sup>2</sup> = exponencial (ln H + / - 1,96 x EP (ln(H))** (onde EP é o erro padrão);

para  $\mathbf{Q} > \mathbf{k}$ :  $\text{EP}(\ln H) = 0,5 \times (\ln Q - \ln(k-1)) / ((2Q)^{1/2} - (2k-3)^{1/2})$ ;

para  $\mathbf{Q} \leq \mathbf{k}$ :  $\text{EP}(\ln H) = ( \{ (1/(2(k-2))) (1 - (1/(3(k-2)^2))) \} )^{1/2}$

**intervalo de confiança (IC) de I<sup>2</sup> = +/- (IC (H<sup>2</sup>) - 1)/IC (H<sup>2</sup>)**

Foram então aplicadas estas fórmulas para o cálculo de  $H$  e  $I^2$  nas várias situações de exposição.

### **c) Testes gráficos para investigação da heterogeneidade**

Ainda em função do baixo poder estatístico do teste  $Q$ , a literatura (Sutton *et al.*, 2000) recomenda que seja realizada uma análise exploratória gráfica. Inicialmente avaliamos os gráficos (*forest plots*) gerados pela rotina *meta* (Sharp & Sterne, 1999) do programa Stata (2002). A posição das estimativas pontuais de efeito, assim como a superposição dos IC foram usadas para avaliar a heterogeneidade entre os estudos.

Posteriormente foram construídos diagramas de Galbraith (Galbraith, 1988). Nestes gráficos as estimativas de cada estudo divididas pelo erro-padrão ( $EP_i$ ) são registradas contra a recíproca do erro padrão ( $1/EP_i$ ). A posição de cada estudo no eixo horizontal informa o seu peso na medida-sumário (combinada) (quanto maior o erro padrão, menor o peso e assim o estudo encontra-se mais próximo do eixo  $y$ ). Uma reta de regressão foi ajustada entre os pontos do gráfico, traçando-se também duas retas afastadas por dois erros padrão da reta ajustada (formando uma região de aproximadamente 95% de confiança). Os pontos que se situavam fora desses limites representam os estudos que mais contribuíram para a heterogeneidade.

### **d) Investigação das fontes de heterogeneidade pela *meta-regressão***

Foi realizada uma análise de regressão (*meta-regressão*) para identificar os fatores associados com a heterogeneidade entre os resultados dos estudos. Empregou-se a rotina *metareg* (Sharp, 1999) do Stata (2002).

Os seguintes fatores foram utilizadas para o ajuste destas regressões:

- a) país: europeus *versus* não europeus;
- b) tipos dos casos: incidentes *versus* prevalentes;
- c) origem dos casos, categorizada de quatro maneiras diferentes: populacionais *versus* outros; internados *versus* outros; oriundos de ambulatórios de reumatologia *versus* outros; provenientes de ambulatórios e populacionais *versus* internados;
- d) origem dos controles, categorizada de dois modos diferentes: populacionais *versus* outros; oriundos de ambulatórios de reumatologia *versus* outros.

- e) ano de publicação do estudo;
- f) critério de classificação de AR empregado: *American Rheumatism Association/ ARA-1957*; New York 1966 e *American College of Rheumatology / ACR-1987*. Neste caso foram categorizados de duas maneiras: estudos que consideravam o critério *AR provável versus* aqueles que excluíram esta categoria e, estudos que utilizaram o critério de 1987 *versus* aqueles que utilizaram outros critérios;
- g) número de variáveis usadas para ajustes.

Inicialmente os modelos foram ajustados utilizando uma variável de cada vez (análise bivariada). Aquelas variáveis cujo coeficiente angular apresentaram um p-valor inferior a 10% foram ajustadas num modelo com múltiplas variáveis para verificar quais eram os fatores mais importantes para heterogeneidade.

#### **IV.8) Análise de subgrupos**

Para definir em quais situações havia maior proteção contra AR pelo uso de CO ou de TRH, foi analisado o comportamento da associação nas categorias das variáveis selecionadas (estatisticamente significativas) através do uso da *meta-regressão*.

## V) EFEITO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE O RISCO DE DESENVOLVER ARTRITE REUMATÓIDE

### V.1) Resultados

Nesta seção serão apresentados os resultados da meta-análise (MA) realizada para investigação do Objetivo 1, ou seja, avaliar o efeito do uso dos contraceptivos orais (CO) sobre o risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (AR).

#### V.1.1) Estudos identificados

Foi realizada uma busca eletrônica única para os três objetivos citados no capítulo III. Utilizou-se os termos e bases citados no capítulo anterior (Metodologia) identificando-se um total de 6066 referências, distribuídas da seguinte maneira:

- i) *Biological Abstracts* - 173
- ii) *Cinahl* - 82
- iii) *Embase* - 528
- iv) *Medline* - 5272
- v) LILACS - 11

Após a análise dos títulos dos artigos e leitura dos seus resumos foram selecionados, inicialmente, 17 estudos para inclusão nesta MA. As demais referências foram excluídas por se tratarem de artigos de revisão, cartas, ou mesmo por não estarem relacionadas aos objetivos desta MA.

Nenhum dos trabalhos selecionados foi referido em apenas uma das bases de dados utilizadas. A base de dados *Cinahl* não foi útil para seleção de nenhum estudo desta MA. Todos os estudos identificados no *Biological Abstracts* e no *Embase*, também foram encontrados na busca restrita ao *Medline* (ou seja, na realidade para esta MA, a busca pelo *Medline* cobriu as outras bases eletrônicas).

Dois estudos (Sponzilli *et al.*, 1976 e Taillan *et al.*, 1986) posteriormente foram excluídos. O trabalho de Sponzilli *et al.* (1976) foi excluído por se tratar de um estudo no

qual foram avaliados os efeitos dos CO na prevalência do fator reumatóide. O estudo de Taillan *et al.* (1986) era um trabalho de revisão de literatura.

Em relação à busca pelas listas de referências, encontramos quatro trabalhos que deveriam ser incluídos na MA: Darwish & Armenian (1987), Hazes *et al.*, (1990b), Silman *et al.* (1992) e Deighton *et al.* (1993).

O estudo de Darwish & Armenian (1987) foi incluído em outras MA (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996), mas não foi encontrado pela busca eletrônica em nenhuma das bases de dados.

O estudo de Hazes *et al.* (1990b), apesar de identificado pela busca eletrônica, embora não incluído nas outras MA e não selecionado inicialmente pelos revisores, foi citado no artigo de Brennan *et al.* (1997).

O estudo de Silman *et al.* (1992) não foi encontrado pela busca eletrônica, e apesar de não selecionado nas outras MA, foi incluído no artigo de revisão de Brennan *et al.* (1997). Neste trabalho (Silman *et al.*, 1992), cujo interesse consistia no estudo da relação entre a época da gravidez e o início da AR, não se avaliou a relação entre os CO e a AR. Entretanto, o artigo apresentou uma tabela com esse dado, razão pela qual foi incluído nesta MA.

O trabalho de Deighton *et al.* (1993) não foi citado em nenhuma das MA, bem como nos artigos selecionados pela nossa busca, porém foi identificado em um trabalho sobre a relação entre amamentação e AR (Brun *et al.*, 1995). Cabe ressaltar que apesar de termos detectado este estudo na busca pelo *Medline*, o mesmo não havia sido inicialmente selecionado pelo seu resumo. O objetivo deste trabalho (Deighton *et al.*, 1993) foi a avaliação da relação entre AR, o *locus* do HLA e a idade na menarca. Apesar da relação entre AR e CO não ter sido analisada, os dados apresentados em uma das tabelas do artigo nos permitiram calcular o *odds ratio* para esta associação.

Houve ainda o trabalho Pope *et al.* (1999), elaborado para avaliar as relações entre a AR, nuliparidade e infertilidade, também não selecionado inicialmente, apesar de detectado pela busca eletrônica. Posteriormente, ao ser realizada uma revisão da busca, verificou-se que o mesmo também apresentava dados relativos à exposição aos CO.

Outro aspecto que devemos destacar consiste no fato de que muitos dos estudos selecionados foram publicados em mais de uma revista, muitas vezes com os mesmos pacientes, podendo inclusive apresentar o mesmo título. Além disto, em algumas ocasiões

um estudo era atualizado anos mais tarde, de modo que consideramos apenas a publicação mais recente. Quando necessário, foi relatada a existência de atualizações destes estudos.

### V.1.2) Análise do viés de publicação

Foi traçado um *gráfico em funil* incluindo estudos de coorte e caso-controle. Deste modo, RR e OR foram agrupados em uma medida única. Teoricamente, o OR não representa uma razão entre as taxas ou riscos (RR), mas uma razão entre as chances (*odds*). Mesmo reconhecendo esta distinção, optamos por agrupar RR e OR em uma medida única. Esta decisão pode ser tomada porque devido à baixa incidência da AR as estimativas de RR e OR apresentam valores pontuais praticamente idênticos. No caso dos estudos envolvidos nesta análise, as diferenças entre RR e OR ficaram restritas à segunda casa decimal. Por isso, nesta seção, RR e OR foram tratados genericamente como RR. Cabe ressaltar que outras MA sobre CO e AR, sem explicar os motivos expostos acima, utilizaram este mesmo procedimento (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector e Hochberg, 1990; Pladevall-Vila *et al.*, 1996).

Não foram apresentados *gráficos em funil* para as situações de uso presente e de uso passado CO pois, conforme será mencionado a seguir, para cada uma delas houve um número pequeno de estudos, dificultando a interpretação da simetria dos gráficos. Em relação aos dados brutos, também não foi possível elaborar o *gráfico em funil*, pois só havia dados disponíveis para dois estudos (Vandenbroucke *et al.*, 1982 e Jorgensen *et al.*, 1996).

No gráfico 1 é apresentado o *gráfico em funil* para os dados ajustados, para qualquer uso (presente ou passado) de CO. Apesar da presença de 17 pontos, foi difícil chegar a uma conclusão com base na inspeção visual deste gráfico. O *rank test* de Begg & Mazundar não rejeitou a hipótese de ausência de viés publicação ( $p = 0,50$ ), assim como o coeficiente  $\beta_0$  (intercepto) da regressão de Egger *et al.* (1997) não rejeitou a hipótese de simetria ( $p = 0,43$ ). No gráfico 2 é apresentado o gráfico da regressão para avaliar a assimetria.



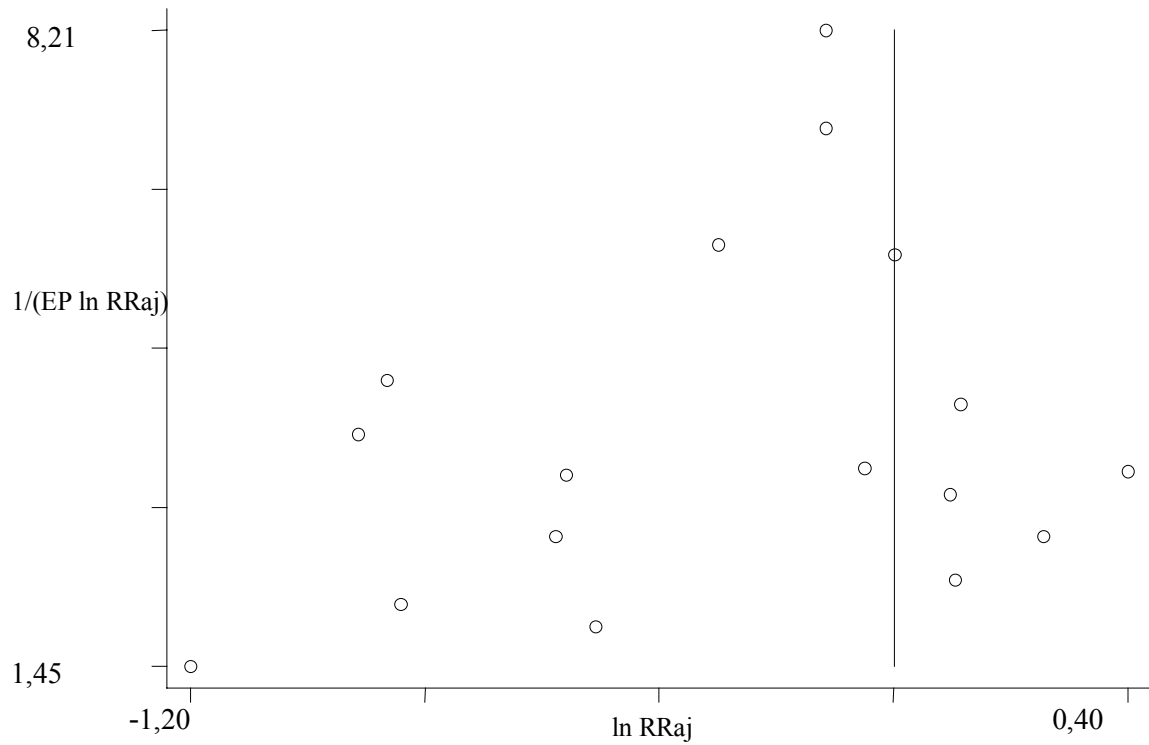


GRÁFICO 1 - *Gráfico em funil* para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando-se os estudos de coorte e caso-controle (dados ajustados).

Observações:

ln RRaj - logaritmo natural do risco relativo ajustado para a associação de qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

1/(EP ln RRaj) - inverso do erro padrão (EP) do ln RRaj.

A linha vertical representa o ln RRaj combinado obtido pelo modelo de efeitos fixos.

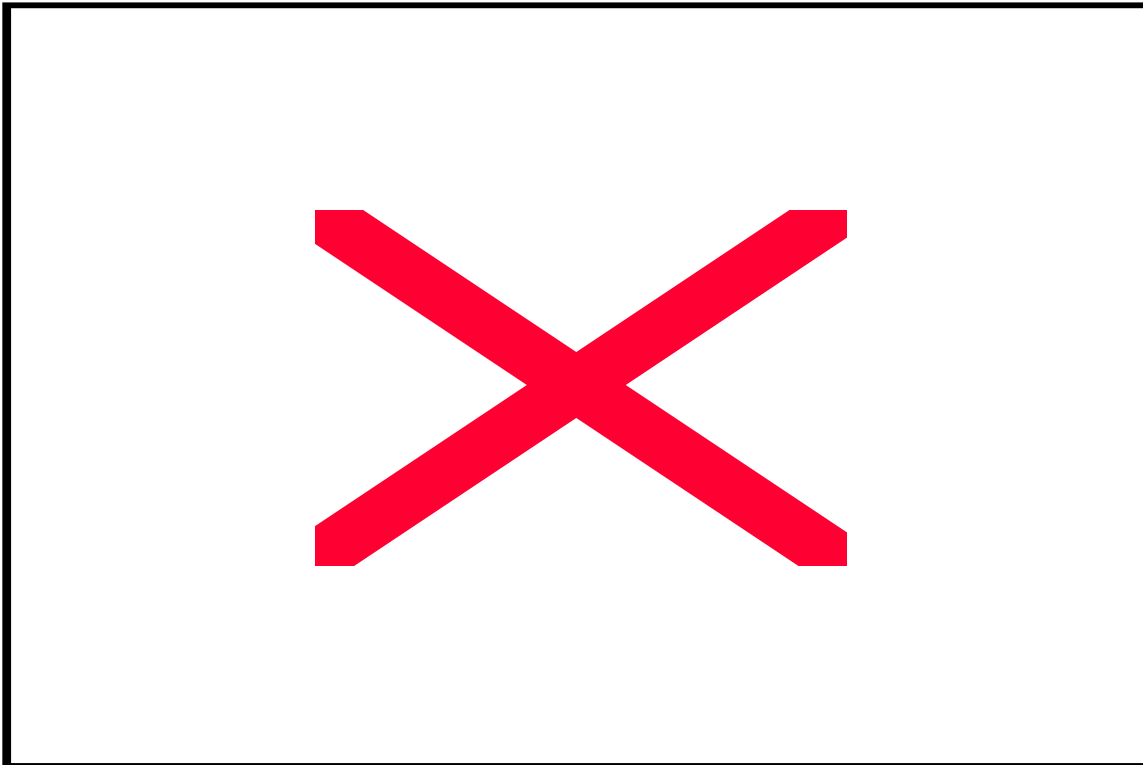


GRÁFICO 2 - Gráfico de regressão para avaliar a assimetria do *gráfico em funil* para associação de entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados considerando-se os estudos de coorte e caso-controle) (gráfico de Egger para avaliação do viés de publicação).

Observações:

Efeito padronizado - Razão entre o risco relativo e seu erro padrão.

Precisão - Inverso do erro padrão.

Os resultados para os estudos de coorte e caso-controle serão apresentados separadamente, considerando as três situações de exposição aos CO: qualquer uso (uso presente ou passado), uso presente e uso passado. Posteriormente, será apresentada uma análise do efeito da duração do uso de CO.

### **V.1.3) Estudos de coorte**

Foram encontrados apenas três estudos de coorte (número total de pacientes estudados -  $n = 575178$ ) (Vessey *et al.*, 1987; Hannaford *et al.*, 1990 e Hernandez-Avila *et al.*, 1990). Destaca-se que o artigo de Hannaford *et al.* (1990) é uma atualização do trabalho de Wingrave *et al.* (1978). Não houve acréscimo de nenhum estudo de coorte em relação à MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996). As principais características destes estudos encontram-se no anexo I.

Apesar das tentativas de obter com os autores dos estudos, informações adicionais referentes aos dados brutos, só foi possível calcularmos os RR ajustados combinados (RRajc). Embora a idade tenha sido utilizada como fator de ajuste nos três estudos, Vessey *et al.*, (1987) também ajustaram seus dados por tabagismo e peso, enquanto Hannaford *et al.* (1990) controlaram por paridade no momento do diagnóstico, classe social e tabagismo.

Os estudos apresentaram resultados semelhantes para as três situações, com valores próximos à unidade, não havendo proteção estatisticamente significativa contra AR pelo uso de CO em nenhuma delas (tabela 1)

Não foi rejeitada a hipótese de homogeneidade pela estatística **Q** em nenhuma das três situações (tabela 1).

Ao se utilizar as estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>**, propostas por Higgins & Thompson (2002), também obteve-se um valor consistente com a hipótese homogeneidade entre os estudos para qualquer uso de CO (tabela 1). Entretanto, para uso presente de CO, estas estatísticas sugeriram heterogeneidade mínima entre os três estudos (tabela 1).

Em relação à inspeção visual dos gráficos 3, 4 e 5, pode-se notar a presença de um grau de superposição entre os intervalos de confiança (IC), também sugerindo homogeneidade entre os estudos. Os diagramas de Galbraith dos gráficos 6, 7 e 8 confirmam esta impressão, pois nota-se que nestes gráficos os estudos são representados no interior da faixa de 95 % ao redor da estimativa combinada.

Como recomendado na literatura por Thompson & Higgins (2002), apesar de não ter sido detectada heterogeneidade entre os estudos pela estatística **Q**, foi realizada uma *meta-regressão*. Não houve fatores com coeficientes estatisticamente significativos, isto é  $p < 0,1$ , nesta regressão (dados não apresentados).

Para avaliar o efeito da duração de uso de CO sobre o risco de AR, os dados foram estratificados de acordo o tempo de uso de CO. Os dados disponíveis nos estudos de Vessey *et al.* (1987) e de Hernandez-Avila *et al.* (1990), permitiram estimar um ORaj combinado de 0,81 (IC 95%: 0,56–1,18) para duração de uso inferior à quatro/cinco anos e de 1,22 (IC 95%: 0,85–1,74) para duração de uso superior a este período.

TABELA 1 - Riscos-relativos ajustados (RRaj), RRaj combinados (RRajc), intervalos de confiança (IC) de 95% e testes de homogeneidade (**Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**) para associação entre contraceptivos orais e artrite reumatóide nas três situações de exposição aos contraceptivos orais: qualquer-uso (presente ou passado), uso-presente e uso-passado.

Estudo	Qualquer uso	Uso presente	Uso passado
	RRaj (IC 95%)	RRaj (IC 95%)	RRaj (IC 95%)
Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,12 (0,71-1,78)	1,33 (0,76-2,32)	1,00 (0,60-1,68)
Hannaford <i>et al.</i> (1990)	0,89 (0,70- 1,13)	0,82 (0,59-1,15)	0,94 (0,72-1,22)
Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,00 (0,6-1,40)	1,30 (0,30-6,50)	1,00 (0,60-1,40)
<b>RRajc</b>	<b>0,95 (0,78 – 1,15)</b> <b>p = 0,58</b>	<b>0,92 (0,71-1,25)</b> <b>p = 0,68</b>	<b>0,96 (0,78-1,18)</b> <b>p = 0,72</b>
Estatística <b>Q</b>	0,83; p = 0,65	2,30; p = 0,32	0,08; p = 0,96
Estatística <b>H</b> (IC 95%)	1,00 (1,00-3,10)	<b>1,07</b> (1,00-3,33)	1,00 (1,00 - 3,10)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b> (IC 95%)	0 % (0-89,60)	<b>13,04 %</b> (0-90,96)	0 % (0 - 89,60)

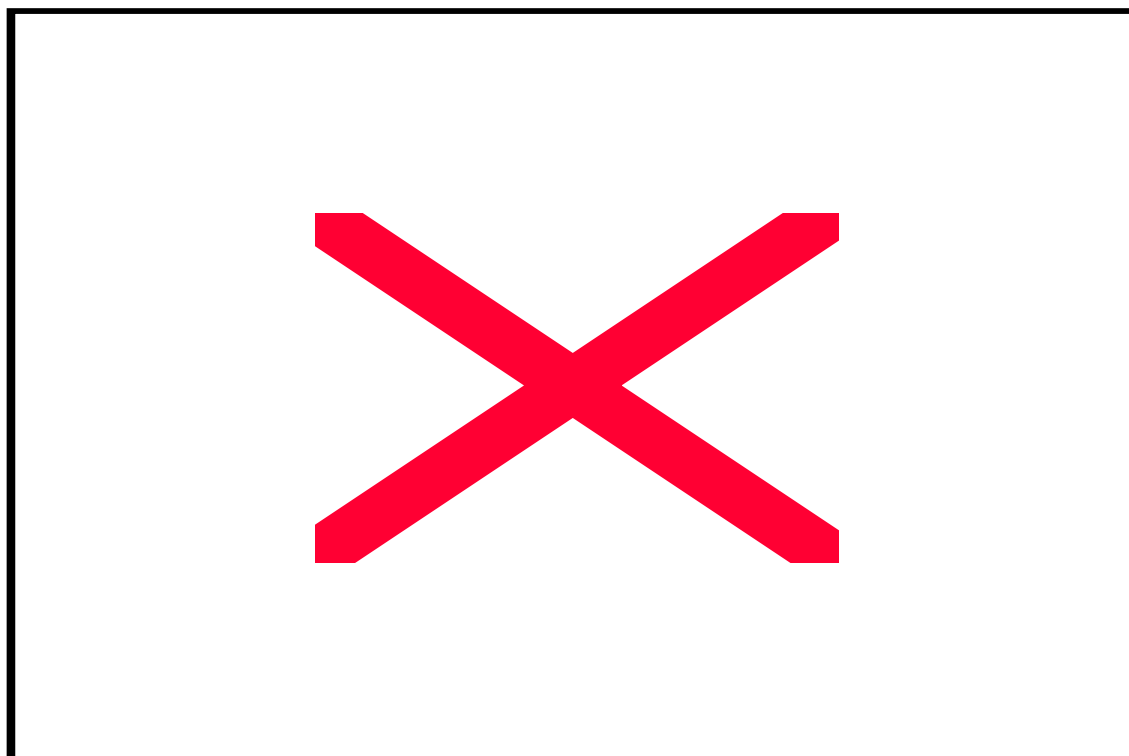


GRÁFICO 3 - Meta-análise para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coorte (dados ajustados).

Observações:

A escala do eixo horizontal é logarítmica.

RRaj - risco relativo ajustado para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

RRajc - RRaj combinado.

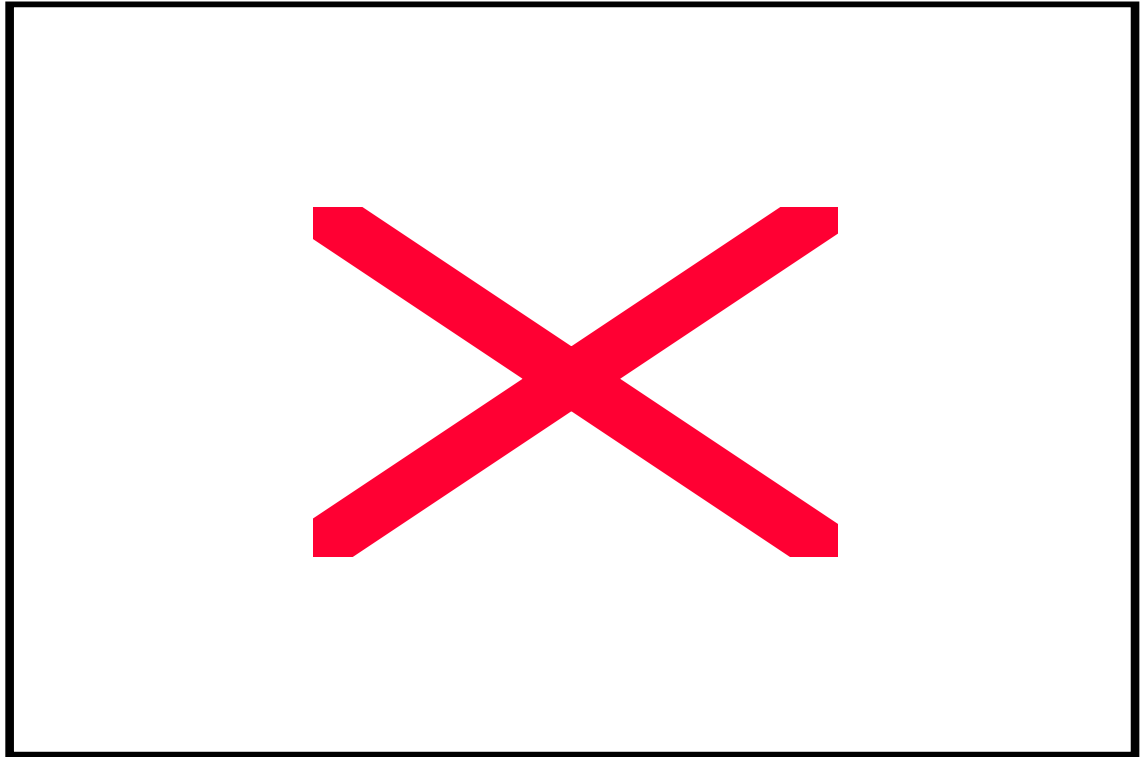


GRÁFICO 4 - Meta-análise para associação entre uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coorte (dados ajustados).

Observações:

A escala do eixo horizontal é logarítmica.

RRaj - risco relativo ajustado para associação entre o uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

RRajc - RRaj combinado.

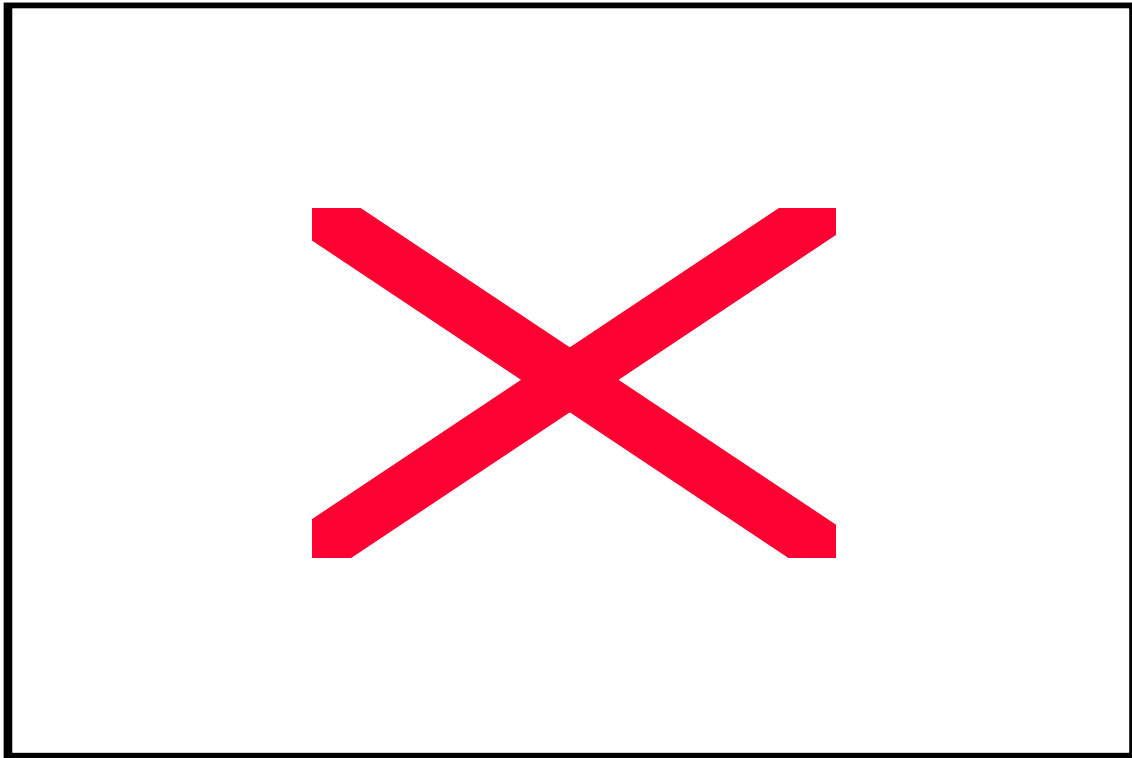


GRÁFICO 5 - Meta-análise para associação entre uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide para os estudos de coorte (dados ajustados).

Observações:

A escala do eixo horizontal é logarítmica.

RRaj - risco relativo ajustado para associação de uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

RRajc - RRaj combinado.

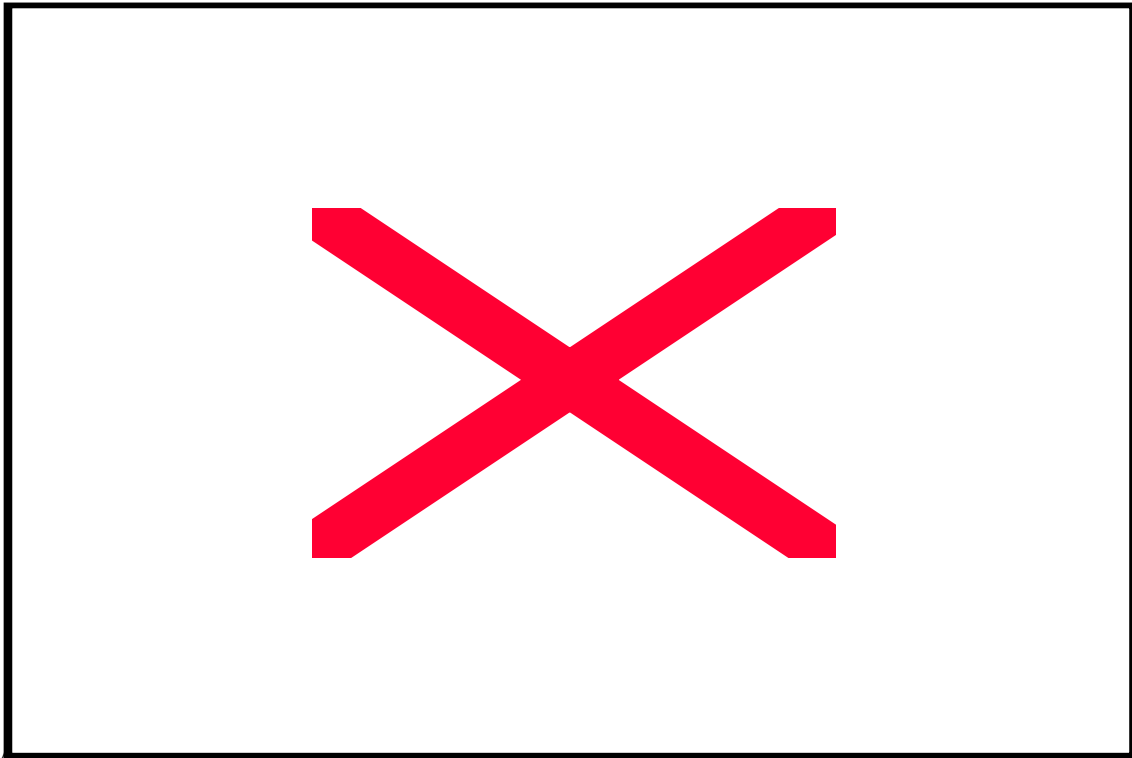


GRÁFICO 6 - Diagrama de Galbraith para qualquer uso de contraceptivos orais (CO).  
 $1/(\text{EP RRaj})$  - inverso do erro padrão (EP) do risco relativo ajustado (RRaj) para qualquer uso de CO.  
 $\ln \text{RRaj} / \text{EP RRaj}$  - relação entre o logaritmo natural e o EP do RRaj para qualquer uso de CO

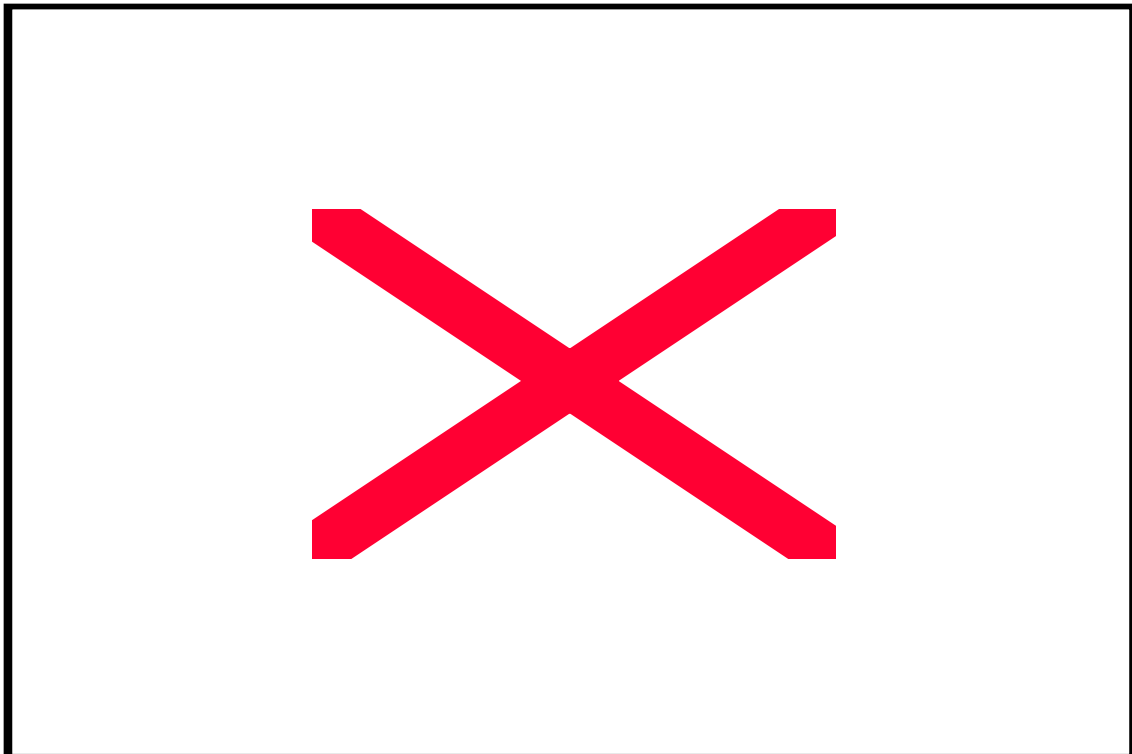


GRÁFICO 7 - Diagrama de Galbraith para uso presente de contraceptivos orais (CO).  
 $1/(\text{EP RRaj})$  - inverso do erro padrão (EP) do risco relativo ajustado (RRaj) para uso presente de CO.  
 $\ln \text{RRaj} / \text{EP RRaj}$  - relação entre o logaritmo natural e o EP do RRaj para uso presente de CO.

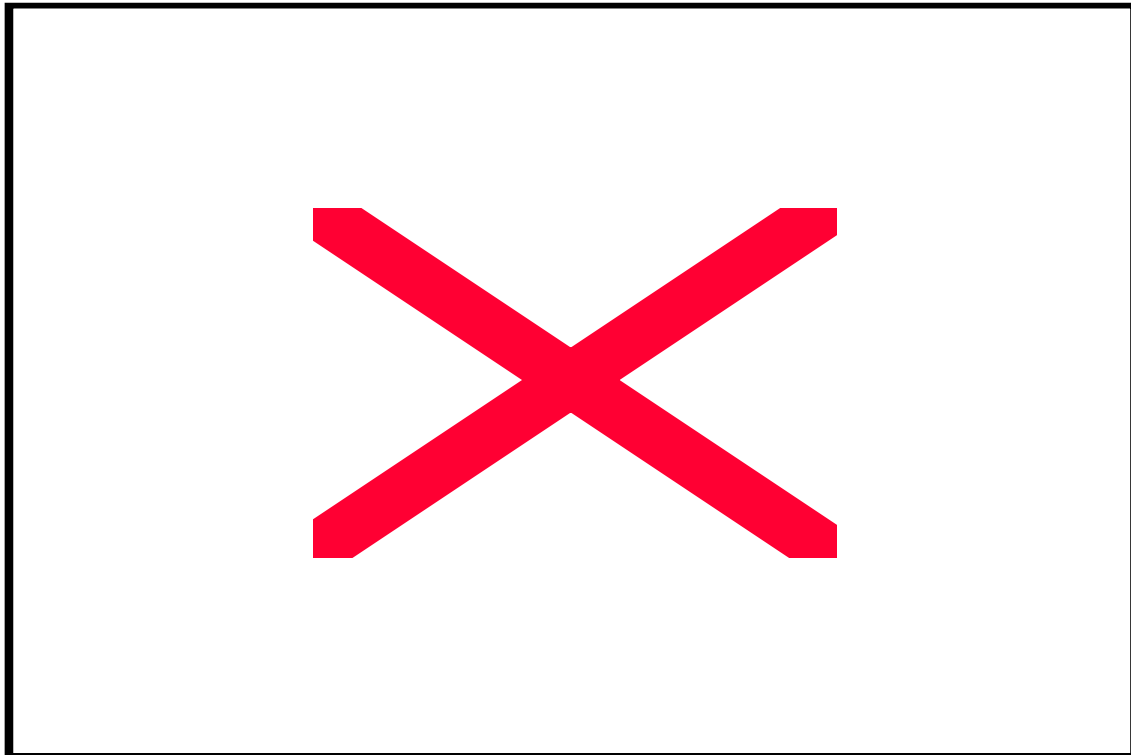


GRÁFICO 8 - Diagrama de Galbraith para uso passado de contraceptivos orais (CO).  
 $1/(EP \text{ RRaj})$  - inverso do erro padrão do risco relativo ajustado (RRaj) para uso passado de CO.  
 $\ln \text{ RRaj} / EP (\text{RRaj})$  - relação entre o logaritmo natural e o EP do RRaj para uso passado de CO.



#### **V.1.4) Estudos caso-control**

Foram encontrados 17 estudos caso-control, dez a mais do que na última MA, publicada por Pladevall-Vila *et al.* (1996). Este autor (Pladevall-Vila *et al.*, 1996) utilizou o *Medline* e o *Science Citation Index* e incluiu na sua MA artigos publicados até 1993. Os dez estudos adicionais foram: Vandenbroucke *et al.* (1986), Koepsell *et al.* (1989), Linos *et al.* (1989), Hazes *et al.* (1990b), Silman *et al.* (1992), Deighton *et al.* (1993), Brennan *et al.* (1994), Jorgensen *et al.* (1996), Brennan *et al.* (1997) e Pope *et al.* (1999).

As principais características dos trabalhos selecionados para as MA anteriores sobre o mesmo assunto (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996) encontram-se nos anexos II e III.

Destaca-se que apenas quatro destes trabalhos (Brennan *et al.*, 1994; Jorgensen *et al.*, 1996; Brennan *et al.*, 1997 e Pope *et al.*, 1999) foram publicados após a busca realizada por Pladevall-Vila *et al.* (1996), ou seja, os outros seis estudos não foram incluídos na MA deste autor, apesar de publicados no seu período de busca.

Os artigos de Koepsell *et al.* (1989) e de Linos *et al.* (1989) foram publicados apenas sob forma de resumo (*abstract*), com resultados preliminares. Os autores foram contatados, mas somente um deles respondeu (Koepsell, 2002), fornecendo dados mais atualizados em relação à publicação.

Para os estudos caso-control foi possível obter estimativas de *odds ratios* (*OR*) brutos e ajustados para as três situações de exposição: qualquer uso (presente ou passado) de contraceptivos orais (CO), uso presente e uso passado de CO. Os resultados para cada uma das situações serão apresentados separadamente. Posteriormente também será realizada uma análise do efeito da duração de utilização de CO no risco de AR.

##### **V.1.4.1) Uso presente ou passado (qualquer uso) de contraceptivos orais**

###### **A) Dados brutos**

Foi possível obter dados brutos para esta situação de exposição de apenas cinco estudos: Vandenbroucke *et al.* (1982), Linos *et al.* (1989), Silman *et al.* (1992), Jorgensen *et al.* (1996) e Pope *et al.* (1999). Contudo, deve-se ressaltar que os dados de Linos *et al.* (1989), Silman *et al.* (1992) e Pope *et al.* (1999) eram pareados por idade, sem que o

pareamento fosse considerado pelos autores na obtenção dos OR brutos (ORb). Como este procedimento pode fazer com que as estimativas obtidas apresentem um viés no sentido de reduzir a magnitude da associação, optou-se por considerá-los separadamente, excluindo-os da MA. Estes estudos apresentaram ORb sem significância estatística ( $p > 0,05$ ). Para o estudo de Silman *et al.* (1992) obteve-se um ORb de 0,82 (IC 95%: 0,42-1,59). Para o estudo de Linos *et al.* (1989), o valor calculado para o ORb foi de 0,90 (IC 95%: 0,36-2,27). Para o estudo de Pope *et al.* (1999) obteve-se um ORb de 0,60 (IC 95%: 0,1-3,1).

A medida combinada, ORb combinado (ORbc) para os outros dois estudos que permaneceram (Vandenbroucke *et al.*, 1982 e Jorgensen *et al.*, 1996) mostrou proteção significativa contra AR (tabela 2).

Utilizando-se a estatística **Q** não se pode rejeitar a hipótese de homogeneidade entre os resultados dos dois estudos (tabela 2). Entretanto, ao se utilizar as estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>**, foi evidenciado um grau moderado de heterogeneidade entre os mesmos (tabela 2).

A inspeção visual do gráfico 9 sugere a existência de homogeneidade entre os estudos, face a superposição entre os seus IC e a estimativa do ORbc.

As características dos estudos analisados nesta seção encontram-se na tabela 3.

TABELA 2 - Odds ratios brutos (ORb), intervalos de confiança (IC) de 95%, ORb combinados (ORbc), testes de homogeneidade (**Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise.</b>	<b>ORb (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,36 (0,25 - 0,52)
Jorgensen <i>et al.</i> (1996)	0,54 (0,34 - 0,85) #
<b>ORbc</b>	<b>0,42 (0,32 - 0,56); p =0,00</b>
Estatística <b>Q</b>	1,84 ; <b>p = 0,18</b>
Estatística <b>H</b>	1,35 (1,00 - 2,60)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	45,65% (0% - 85,21%)

# - ORb e IC calculados pois estes dados não foram apresentados no artigo.

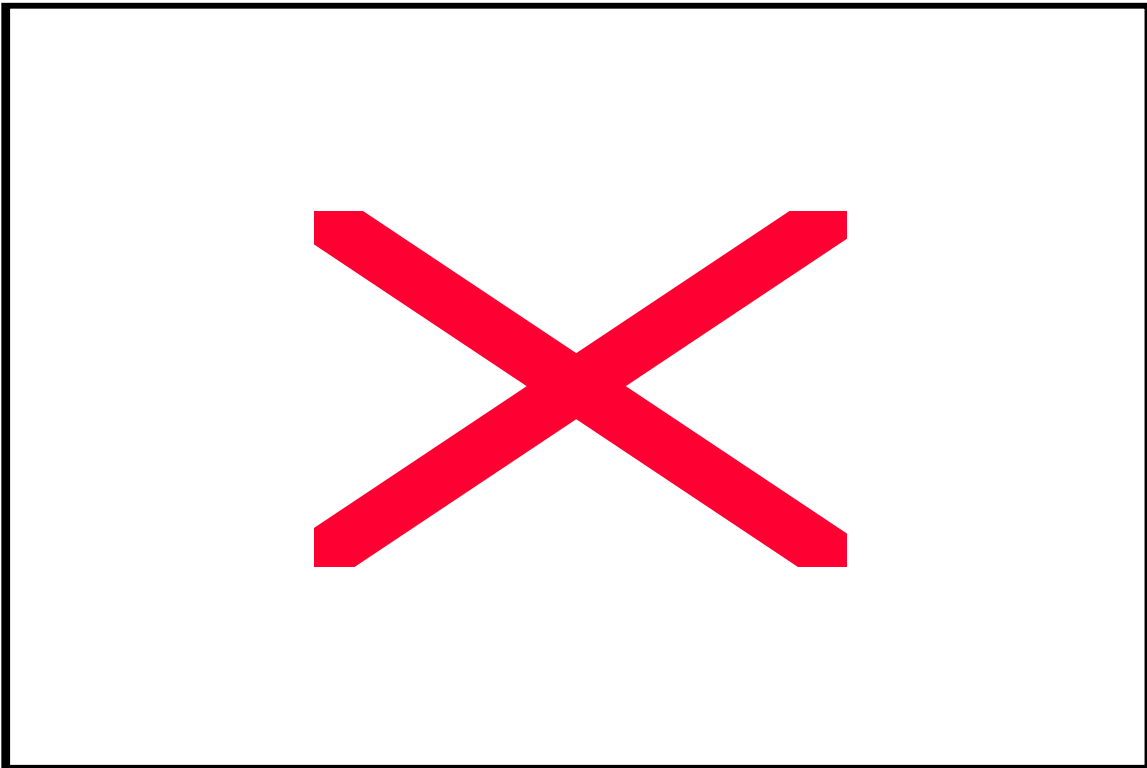


GRÁFICO 9. Meta-análise para a associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

Observações:

A escala horizontal é logarítmica.

ORb - *Odds ratio* bruto para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

ORbc – ORb combinado para os dois estudos.

TABELA 3 - Características dos estudos para qualquer uso de contraceptivos orais (dados brutos).

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise</b>	<b>País onde o estudo foi realizado</b>	<b>Tipo de caso</b>	<b>Origem do caso</b>	<b>Origem do controle</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982) #	Holanda	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	Ambulatório de reumatologia
Linos <i>et al.</i> (1989)	Grécia	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	Ambulatório de reumatologia
Silman <i>et al.</i> (1992)	Reino Unido	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População
Jorgensen <i>et al.</i> (1996) #	França	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População
Pope <i>et al.</i> (1999)	Canadá	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População

# - Estudos considerados para o cálculo da estimativa combinada.

## B) Dados ajustados

Para os dados ajustados foram obtidas informações de 14 estudos (n = 5734): Vandembroucke *et al.* (1982), Allebeck *et al.* (1984), del Junco *et al.* (1985), Vandembroucke *et al.* (1986), Koepsell *et al.* (1989), Darwih & Armenian (1987), Hazes *et al.* (1990a), Hazes *et al.* (1990b), Moskowitz *et al.* (1990), Spector *et al.* (1990), Deighton *et al.* (1993), Brennan *et al.* (1994), Jorgensen *et al.* (1996) e Brennan *et al.* (1997). Deve-se ressaltar que o estudo de Spector *et al.* (1990) apresentou dois grupos de controles (um deles com pacientes da população geral e o outro com pacientes ambulatoriais com osteoartrite). Deste modo, foram realizadas MA separadas para cada uma destas situações. De maneira semelhante as outras três MA sobre CO e AR (Vandembroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989 e Spector & Hochberg, 1990), nas quais só foi considerado o controle ambulatorial para o estudo de Spector *et al.* (1990), optamos por apresentar os dados referentes a este tipo de controle.

Observa-se, como no caso dos dados brutos, que foi mantida proteção significativa contra AR pelo uso de CO, embora a magnitude desta associação tenha reduzido (tabela 4). Os OR ajustados combinados (ORajc) apresentaram uma diferença restrita à segunda casa decimal ao escolhermos o controle ambulatorial ou populacional para o estudo de Spector *et al.* (1990) (ORajc<sub>Spector *et al.* - controle ambulatorial</sub> = 0,73; ORajc<sub>Spector *et al.* - controle populacional</sub> = 0,74).

Ao considerarmos apenas os dois estudos para os quais foi obtida uma medida-sumário para os dados brutos, ou seja, Vandembroucke *et al.* (1982) e Jorgensen *et al.* (1996), esta proteção também permaneceu estatisticamente significativa (ORajc = 0,57; IC 95%: 0,33-0,99).

Utilizando-se a estatística **Q**, verifica-se importante heterogeneidade entre os resultados dos 14 estudos, independentemente dos controles utilizados no trabalho de Spector *et al.* (1990) (tabela 4). O mesmo foi encontrado em relação às estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>** (tabela 4).

De acordo com a análise da partição da estatística **Q**, os estudos que mais contribuíram para heterogeneidade foram Vandembroucke *et al.* (1982) e Hazes *et al.* (1990a), qualquer que fosse o tipo de controle empregado no estudo de Spector *et al.* (1990) (tabela 5). Quando estes estudos não eram incluídos na MA, deixava de haver

heterogeneidade entre os restantes, mantendo-se o efeito protetor estatisticamente significativo.

A inspeção visual do gráfico 10 sugere a existência de heterogeneidade entre os resultados dos estudos. Os principais responsáveis por esta heterogeneidade, de acordo com o diagrama de Galbraith (gráfico 11), foram os estudos de Vandembroucke *et al.* (1982), Moskowitz *et al.* (1987) e Hazes *et al.* (1990a). Ao utilizar as informações da tabela 5 e do gráfico 11, os principais responsáveis pela heterogeneidade seriam os estudos de Vandembroucke *et al.* (1982) e Hazes *et al.* (1990a).

Como pode-se observar na tabela 6, os fatores identificados pela *meta-regressão* como associados com a heterogeneidade foram: o país onde o estudo foi conduzido, as origens do caso e do controle e o número de variáveis utilizadas no ajuste do ORaj. Ao ser realizada a *meta-regressão* com os três fatores simultaneamente, apenas o coeficiente angular da variável origem do caso permaneceu estatisticamente significativo (- 0,50; p= 0,03). Os demais apresentaram p-valores superiores a 0,42.

Ao realizar a análise de subgrupos, observamos que separando-se os estudos em relação ao país onde foram realizados, formaram-se grupos homogêneos. Considerando o grupo dos estudos conduzidos nos países europeus, houve proteção estatisticamente significativa contra AR, diferentemente do ocorrido com àqueles realizados em outros países. Quanto à origem dos casos, o grupo dos estudos que utilizaram pacientes oriundos de ambulatórios de reumatologia mostrou proteção estatisticamente significativa contra AR, o mesmo não ocorrendo com aqueles estudos que utilizaram casos com outras origens. Estudos com controles acompanhados em ambulatórios de reumatologia também apresentaram resultados indicando proteção maior contra AR do que os estudos com controles de outras origens. Finalmente, trabalhos utilizando um número superior a dois ajustes, também apresentaram resultados sugerindo maior proteção contra AR (dados não apresentados). As tabelas 7 e 8 apresentam os estudos segundo as características avaliadas pela *meta-regressão*.

TABELA 4 - *Odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, ORaj combinados (ORajc), teste de homogeneidade (Q, H e I<sup>2</sup>) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise (14 estudos).</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,42 (0,27 - 0,65)
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,95 (0,55 - 1,65) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,60 - 2,00) *
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,57 (0,32 - 1,00)
Darwish & Armenian (1987)	1,29 (0,64 - 2,58)
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,89 (0,68 - 1,17)
Hazes <i>et al.</i> (Holanda) (1990)	0,40 (0,23 - 0,66)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	1,49 (0,85 - 2,60) #
Hazes <i>et al.</i> (Reino Unido) (1990)	0,60 (0,21 - 1,71)
Spector <i>et al.</i> (1990) (controle ambulatorial)	0,56 (0,29 - 1,12)
Spector <i>et al.</i> (1990) (controle populacional)	0,60 (0,30 - 1,17)
Deighton <i>et al.</i> (1993)	0,30 (0,05 - 1,16) #
Brennan <i>et al.</i> (1994)	0,43 (0,17 - 1,09)
Jorgensen <i>et al.</i> (1996)	0,74 (0,53 - 1,03)
Brennan <i>et al.</i> (1997)	1,11 (0,48 - 2,54)
<b>ORajc Spector <i>et al.</i> com controle ambulatorial</b>	<b>0,73 (0,58-0,92); p = 0,008</b>
Estatística Q	29,39; p = 0,006
Estatística H	1,50 (1,11-2,03)
Estatística I <sup>2</sup>	55,8% (19,44%-75,71%)

# - *Odds ratios* ajustados (ORaj) calculados a partir de dados apresentados nos estudos.

\* - Estimativa apresentada no estudo considerando o início dos sintomas ao invés do diagnóstico de artrite reumatóide.

TABELA 5 - Estatística **Q** e respectivos p-valores considerando os 14 estudos e após a retirada daqueles responsáveis pela heterogeneidade para qualquer uso de contraceptivos orais (dados ajustados).

<b>Qualquer uso de contraceptivos orais</b>	<b>Spector <i>et al.</i> (1990) (controle ambulatorial)</b>	<b>Spector <i>et al.</i> (1990) (controle populacional)</b>
Com todos os estudos	<b>Q = 29,39; p= 0,006</b>	<b>Q = 29,09; p = 0,006</b>
Sem o estudo de Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	<b>Q = 21,98; p = 0,038</b>	<b>Q =21,60; p = 0,042</b>
Sem os estudos de Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982) e de Hazes <i>et al.</i> (1990a)	<b>Q =14,81; p = 0,19</b> <b>ORajc=0,85(0,72-0,99);p=0,03</b>	<b>Q =14,36; p = 0,21</b> <b>ORajc=0,85(0,73-0,99);p= 0,03</b>

ORajc- *Odds ratio* ajustado combinado para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e risco de artrite reumatóide. Apresentado o intervalo de confiança de 95% e o p-valor para o ORajc.

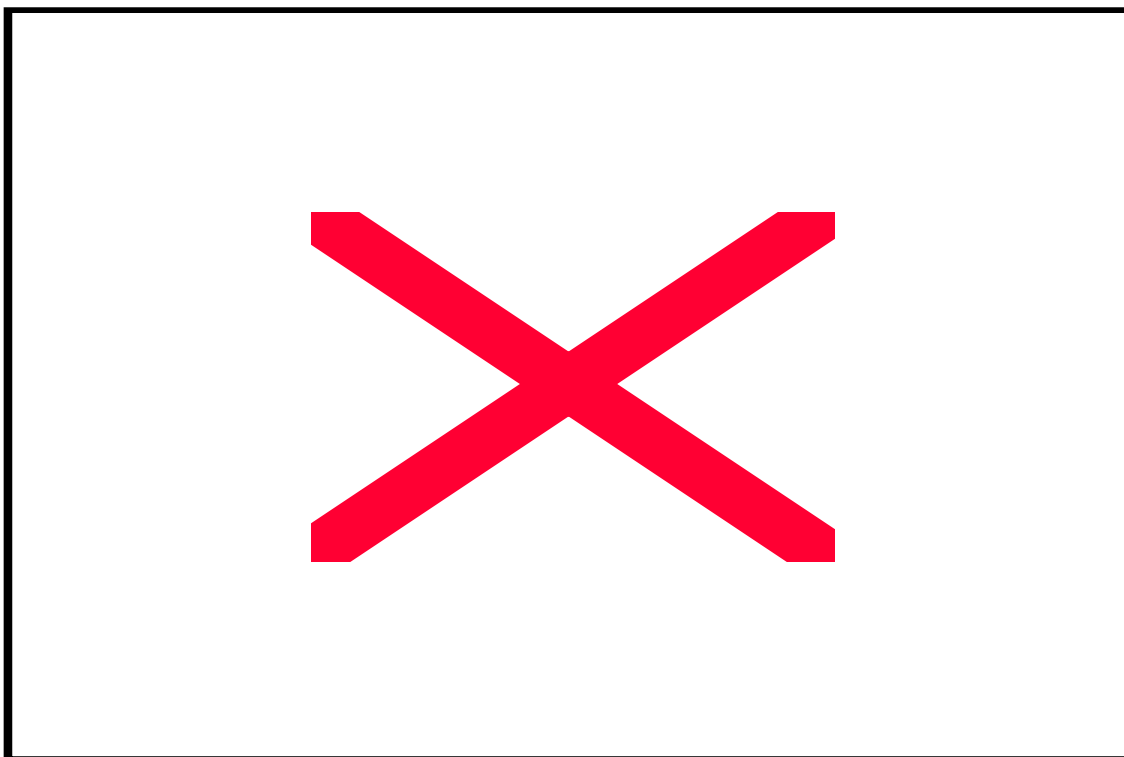


GRÁFICO 10 - Meta-análise para os estudos caso-controle para dados ajustados (qualquer uso de contraceptivos orais) (Estudo de Spector *et al.* (1990) com controle ambulatorial).

Observações:

A escala do eixo horizontal é logarítmica.

ORaj- *Odds ratio* ajustado para associação entre qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

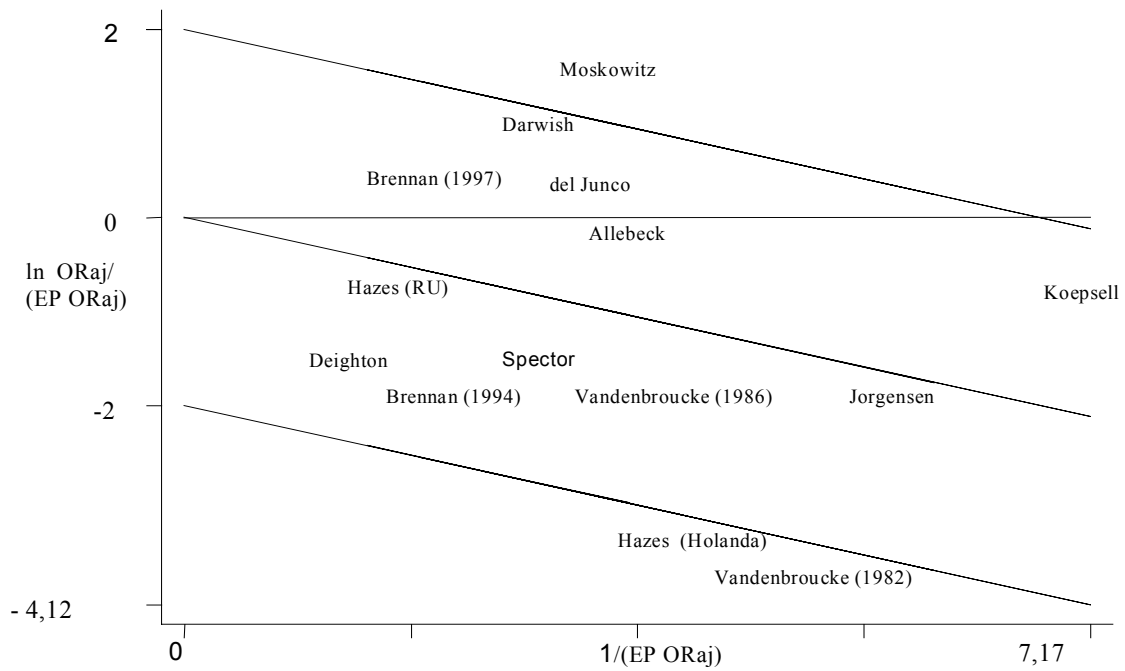


GRÁFICO 11 - Diagrama de Galbraith para qualquer uso de contraceptivos orais para os estudos caso-controle (dados ajustados) (Estudo de Spector *et al.* (1990) com grupo controle ambulatorial).

$\ln OR_{aj} / (EP OR_{aj})$  – razão entre o logaritmo natural do *odds ratio* ajustado para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide e seu erro padrão.

$1/(EP OR_{aj})$  – inverso do erro padrão do *odds ratio* ajustado.



TABELA 6 - Coeficientes obtidos pela *meta-regressão* para qualquer uso de contraceptivos orais (dados ajustados) (Estudo de Spector *et al.* (1990) com controle ambulatorial) (14 estudos).

<b>Fatores testados na <i>meta-regressão</i></b>	<b><math>\beta_1</math> (p-valor)</b>	<b><math>\beta_0</math> (p-valor)</b>
Ano de publicação do estudo	0,003 (0,93)	- 0,34 (0,22)
<b>País</b> (USA e Líbano =1;*europa=2;)	- 0,62 ( <b>0,001</b> )	- 0,70 ( <b>0,03</b> )
Código de ano do critério de classificação de AR empregado no estudo (1958 e 1966=1; 1987=2)	- 0,002 (1,00)	- 0,32 (0,42)
Código de critério (incluindo AR <i>provável</i> =1; sem incluir AR <i>provável</i> =2)	- 0,16 (0,52)	- 0,06 (0,88)
Tipo de caso ( prevalente = 1; incidente = 2)	0,23 (0,39)	- 0,62 (0,10)
<b>Origem do caso</b> (outros ambulatórios, internados, ambulatório/internados e populacionais=1; *ambulatório de reumatologia=2)	- 0,68 ( <b>0,00</b> )	0,73 ( <b>0,01</b> )
<b>Origem do controle</b> (população geral, ambulatório/internado, outros ambulatórios = 1; *ambulatório de reumatologia = 2)	- 0,5 ( <b>0,04</b> )	0,30 (0,35)
<b>Número de ajustes utilizados no estudo</b> (variável de 1 a 8; * proteção acima de dois ajustes)	-0,13 ( <b>0,000</b> )	0,09 (0,44)

\* - Categorias com proteção estatisticamente significativa ( $p < 0,10$ ) contra artrite reumatóide.

$\beta_1$  - Coeficiente angular.

$\beta_0$  - Coeficiente linear.

TABELA 7 - Características dos estudos para qualquer uso de contraceptivos orais.

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise</b>	<b>País no qual o estudo foi realizado</b>	<b>Tipo de caso</b>	<b>Origem do caso</b>	<b>Origem do controle</b>	<b>Número de ajustes realizados</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	Holanda	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	Ambulatório de reumatologia	5
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	Suécia	Prevalente	Internado	População	2
del Junco <i>et al.</i> (1985)	EUA	Prevalente	Outros ambulatórios	População	1
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	Holanda	Prevalente	Ambulatório especializado	Ambulatório especializado	2
Darwish & Armenian (1987)	Líbano	Prevalente	Ambulatório/internado	Ambulatório/Internado	1
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	EUA	Incidente	População	População	1
Hazes <i>et al.</i> (1990a)	Holanda	Incidente	Ambulatório de reumatologia	Outros ambulatórios	8
Hazes <i>et al.</i> (1990b)	Reino Unido	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População	7
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	EUA	Incidente	Ambulatório/internado	Outros ambulatórios	3
Spector <i>et al.</i> (1990) (controles ambulatoriais)	Reino Unido	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	Ambulatório de reumatologia	4
Deighton <i>et al.</i> (1993)	Reino Unido	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População	1
Brennan <i>et al.</i> (1994)	Reino Unido	Prevalente	População	População	1
Jorgensen <i>et al.</i> (1996)	França	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	População	3
Brennan <i>et al.</i> (1997)	Reino Unido	Incidente	Outros ambulatórios	População	4

EUA - Estados Unidos da América

TABELA 8 - *Odds ratios* ajustados combinados (ORajc), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e p-valores dos testes de heterogeneidade **Q**, para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados, origem dos casos e origens dos controles (qualquer uso de contraceptivos orais).

	País onde o estudo foi realizado		Origem do caso		Origem do controle	
	Europeus	Outros #	Ambulatório de reumatologia	Outros *	Outros *	Ambulatório de reumatologia
<b>ORajc</b>	<b>0,60</b>	1,02	<b>0,55</b>	1,02	0,84	<b>0,49</b>
<b>(IC)</b>	(0,50-0,72)	(0,83-1,27)	(0,45-0,67)	(0,84-1,24)	(0,72-0,98)	(0,36-0,67)
<b>p-valor</b>	<b>0,00</b>	0,84	<b>0,00</b>	0,86	0,02	<b>0,00</b>
<b>**</b>						
<b>p-valor</b>	0,19	0,36	0,45	0,65	<b>0,04</b>	0,64

# - Estados Unidos da América e Líbano.

\* - Internados, populacionais, outros ambulatórios e internados/outros ambulatórios.

\*\* - Teste de homogeneidade (**Q**).

#### V.1.4.2) Uso presente de contraceptivos orais

##### A) Dados brutos

Nesta situação foram consideradas as mulheres que utilizavam CO no início dos sintomas de AR ou, dependendo do estudo, no momento do diagnóstico da doença. Para esta exposição foram obtidos dados de apenas dois estudos (Vandenbroucke *et al.*, 1982 e Silman *et al.*, 1992). O primeiro apresentou uma medida estatisticamente significativa sugerindo proteção (ORb = 0,46; IC 95%: 0,30 - 0,70). Já o estudo de Silman *et al.* (1992) não foi incluído na MA, pelo risco de apresentar resultados subestimados, pelos motivos já explicados no item V.4.1.1. De modo semelhante ao primeiro estudo (Vandenbroucke *et al.*, 1982), em Silman *et al.* (1992) houve sugestão de proteção contra AR pelo uso de CO, porém de significância estatística limítrofe (ORb = 0,52; IC 95%: 0,27 - 1,00). Na tabela 3, apresentada anteriormente, encontram-se as principais características destes estudos.

## B) Dados ajustados

Para os dados ajustados (pelo menos por idade) foram obtidos dados referentes a sete estudos (Vandenbroucke *et al.*, 1982; Allebeck *et al.*, 1984; del Junco *et al.*, 1985; Koepsell *et al.*, 1989; Hazes *et al.*, 1990a; Moskowitz *et al.*, 1990 e Brennan *et al.*, 1997), não se observando proteção significativa para sua medida-sumário (tabela 9). Assim como ocorreu no caso de qualquer uso de CO, observou-se heterogeneidade entre os achados dos estudos pela estatística **Q**, o que foi também observado pela análise das estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>**, que sugerem que a magnitude da heterogeneidade é elevada (tabela 9).

A tabela 10, baseada na partição da estatística **Q**, indica que os estudos de Moskowitz *et al.* (1990), Vandenbroucke *et al.* (1982), Allebeck *et al.* (1984) e de del Junco *et al.* (1985) foram os responsáveis pela heterogeneidade, pois esta deixava de existir quando os mesmos não foram considerados na MA. Mesmo após a exclusão destes estudos, foi mantida proteção estatisticamente significativa contra AR.

A inspeção visual do gráfico 12, entretanto, sugere que houve heterogeneidade entre os estudos. O diagrama de Galbraith (gráfico 13) indica que apenas os dois primeiros dos estudos acima causem a heterogeneidade. Se considerarmos a tabela 10 e o gráfico 13, os principais responsáveis pela heterogeneidade seriam os estudos de Vandenbroucke *et al.* (1982) e Moskowitz *et al.* (1985).

Através da *meta-regressão* identificou-se que apenas o fator origem do caso foi responsável pela variabilidade dos ORaj (tabela 11). Para esta última variável foram criadas duas categorias: casos acompanhados em ambulatórios de reumatologia e casos de outras origens (outros ambulatórios, internados, outros ambulatórios/internados e população). A tabela 12 apresenta os estudos segundo os fatores avaliados na *meta-regressão*.

Apesar do país onde o estudo foi realizado não ter sido considerado pela *meta-regressão* optamos por analisá-lo pois este foi um dos fatores responsáveis pela heterogeneidade em outras MA (Vandenbroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg *et al.*, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996). A análise de subgrupos mostrou que estudos conduzidos nos países europeus, além de serem homogêneos, apresentaram proteção estatisticamente significativa contra AR pelo uso de CO, diferentemente dos norte-americanos (tabelas 12 e 13). Em relação a origem dos casos, o grupo de estudos

com casos oriundos de ambulatórios de reumatologia apresentou proteção estatisticamente significativa contra AR.

TABELA 9 - *Odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, ORaj combinado (ORajc), testes de homogeneidade (**Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**) para uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise</b>	<b>OR ajustado (ORaj ) (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al</i> (1982)	0,45 (0,28 - 0,75)
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	1,33 (0,63 - 2,80) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,20 (0,60 - 2,40) *
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,66 (0,36 - 1,20) ¶
Hazes <i>et al.</i> (1990a)	0,32 (0,32 - 1,04)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	2,00 (0,97 - 4,20)
Brennan <i>et al.</i> (1997)	0,15 (0,10 - 2,30)
<b>ORajc</b>	<b>0,78 (0,48-1,26); p = 0,30</b>
Estatística <b>Q</b>	19,998; <b>p =0,003</b>
Estatística <b>H</b>	1,83 (1,23 – 2,70)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	70,00% (34,25% - 86,31%)

# - ORaj calculados a partir de dados apresentados no estudo.

\* - Utilizado ORaj baseado na data de início dos sintomas (apresentado no artigo).

¶ - ORaj atualizados obtidos diretamente com autor do estudo.

TABELA 10 - Valores da estatística **Q** e p-valor do teste de homogeneidade considerando os sete estudos e após a eliminação daqueles responsáveis pela heterogeneidade para associação do uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados).

<b>Uso presente de contraceptivos orais.</b>	
Considerando todos os estudos incluídos nesta etapa da meta-análise.	<b>Q = 19,998; p = 0,003</b>
Sem o estudo de Moskowitz <i>et al.</i> (1990).	<b>Q = 12,185; p = 0,032</b>
Sem os estudos de Moskowitz <i>et al.</i> (1990) e Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982).	<b>Q = 8,959; p = 0,062</b>
Sem os estudos de Moskowitz <i>et al.</i> (1990), Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982) e Allebeck <i>et al.</i> (1984).	<b>Q = 6,439; p = 0,092</b>
Sem os estudos de Moskowitz <i>et al.</i> (1990), Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982), Allebeck <i>et al.</i> (1984) e del Junco <i>et al.</i> (1985).	<b>Q = 3,012; p = 0,222</b> <b>ORajc = 0,56 (0,37-0,84); p=0,01</b>

ORajc- *Odds ratio* ajustado combinado para associação entre uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide. Apresentado o intervalo de confiança de 95% e o p-valor para o ORajc.

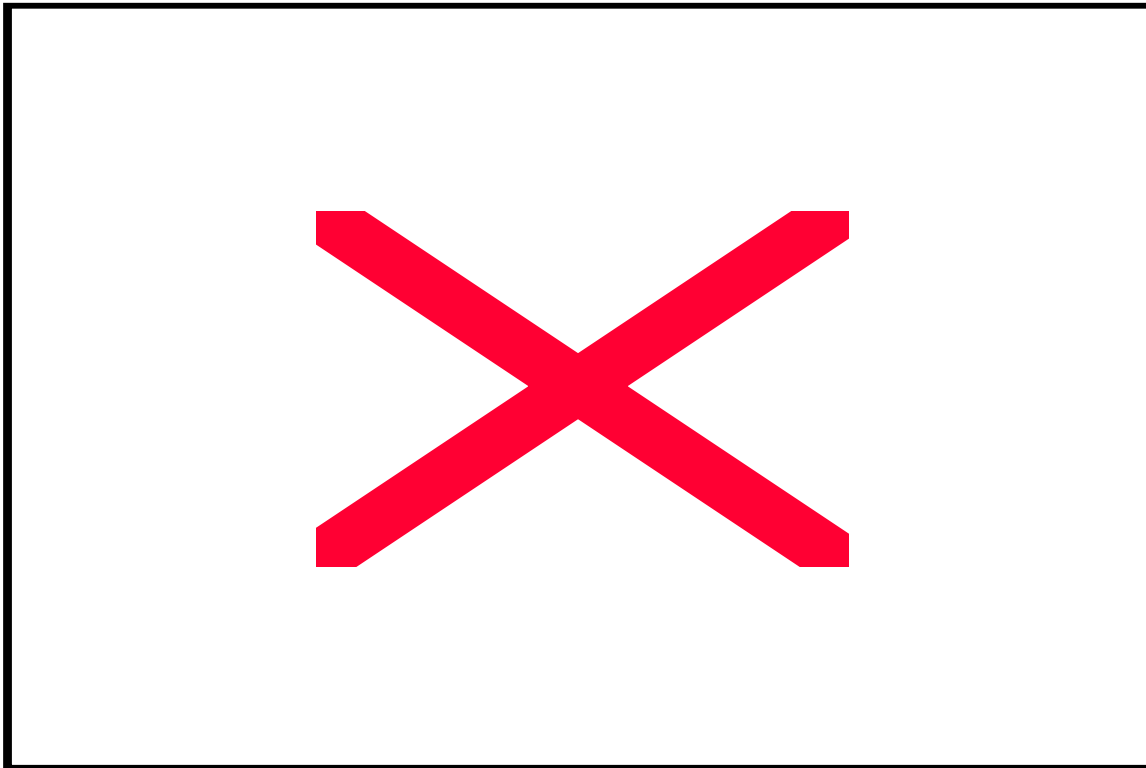


GRÁFICO 12 - Meta-análise para os estudos caso-controle para associação do uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados).

Observações:

A escala horizontal é logarítmica

ORaj – *odds ratio* ajustado para uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

ORajc – ORaj combinado

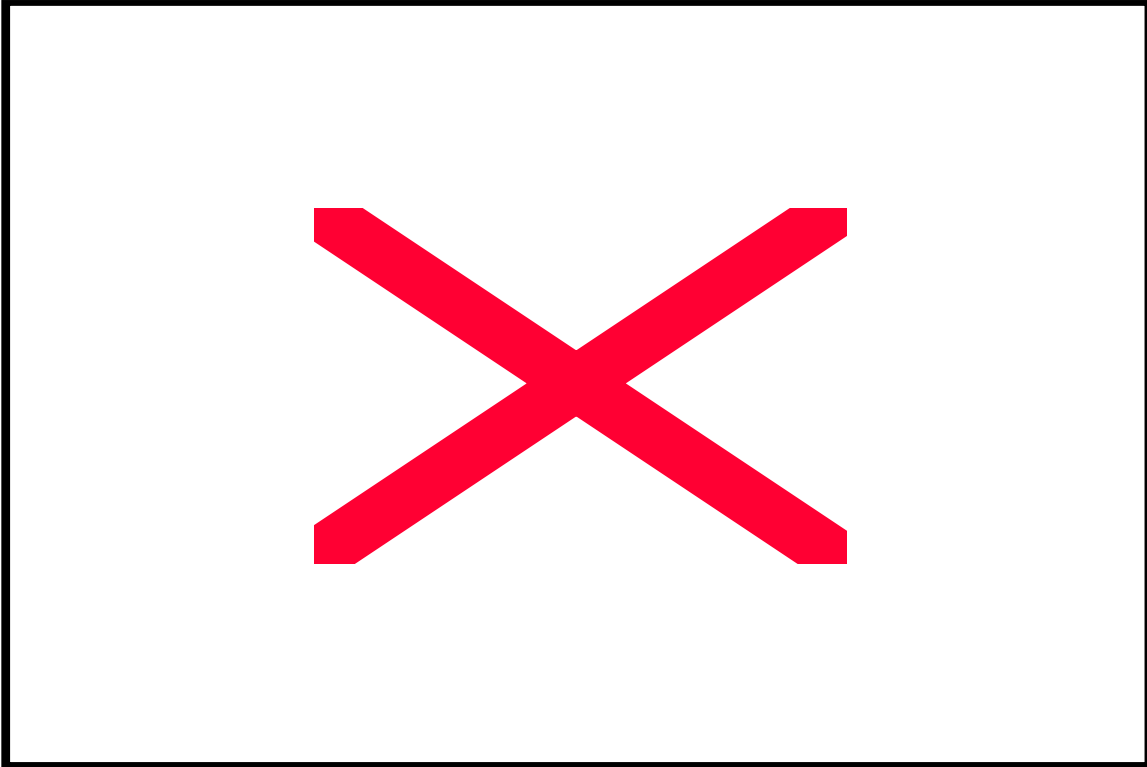


GRÁFICO 13 - Diagrama de Galbraith para uso presente de contraceptivos orais para os estudos caso-controle (dados ajustados).

$1/ (EP \text{ ORaj})$  - inverso do erro padrão (EP) do *odds ratio* ajustado (ORaj) para uso presente de CO.

$\ln \text{ORaj} / EP \text{ ORaj}$  - relação entre o logaritmo natural e o EP do ORaj para uso presente de CO.



TABELA 11 - Coeficientes obtidos pela *meta-regressão* para uso presente de contraceptivos orais (dados ajustados) (analisados sete estudos).

Fatores testados na <i>meta-regressão</i>	$\beta_1$ (p-valor)	$\beta_0$ (p-valor)
Ano de publicação do estudo	- 0,02 (0,84)	- 0,10 (0,85)
País (EUA=1; Europa =2)	- 0,59 (0,71)	0,17 (0,30)
Código de ano de critério (1958 e 1966=1; 1987=2)	0,19 (0,58)	- 0,43 (0,39)
Código de critério (podendo incluir AR "provável" = 1; sem incluir AR "provável" = 2)	- 0,18 (0,74)	0,05 (0,95)
Tipo de caso (prevalente=1, incidente=2)	- 0,07 (0,89)	- 0,08 (0,92)
<b>Origem do caso</b> (população, outros ambulatorios, ambulatorio/internado e internado = 1; *ambulatorio de reumatologia = 2)	- 0,78 ( <b>0,01</b> )	0,01( <b>0,06</b> )
Origem do controle (população ou outros ambulatorios =1 ; ambulatorio de reumatologia = 2)	- 0,75 (0,13)	0,70 (0,26)
Número de ajustes (variável de 1 a 5)	- 0,12 (0,14)	0,24 (0,26)

\* - proteção estatisticamente significativa ( $p < 0,10$ ) contra artrite reumatóide

$\beta_1$  - Coeficiente angular /  $\beta_0$  - Coeficiente linear.

TABELA 12 - Características dos estudos para uso corrente de contraceptivos orais (dados ajustados).

Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise	País onde se realizou o estudo	Tipo de caso	Origem do caso	Origem do controle	Número de ajustes realizados
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	Holanda	Prevalente	Ambulatório de reumatologia	Ambulatório de reumatologia	5
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	Suécia	Prevalente	Internado	População	2
del Junco <i>et al.</i> (1985)	EUA	Prevalente	Outros ambulatorios	População	1
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	EUA	Incidente	População	População	1
Hazes <i>et al.</i> (1990a)	Holanda	Incidente	Ambulatório de reumatologia	Outros ambulatorios	8
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	EUA	Incidente	Outros ambulatorios/internado	Outros ambulatorios	3
Brennan <i>et al.</i> (1997)	Reino Unido	Incidente	Outros ambulatorios	População	4

EUA - Estados Unidos da América

TABELA 13 - *Odds ratios* ajustados combinados (ORbc), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e p-valores dos testes de heterogeneidade *Q*, para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados e origem dos casos (uso corrente de contraceptivos orais).

	Origem do caso		País no qual o estudo foi realizado	
	Ambulatório de reumatologia *	Outros #	Europeus	Estados Unidos da América
ORajc (IC 95%)	0,50 (0,34 - 0,73)	0,96 (0,55 - 1,76)	0,57 (0,31-1,05)	1,14 (0,60-2,15)
p-valor	<b>0,00</b>	0,90	0,07	0,70
p-valor do teste de heterogeneidade	0,52	<b>0,02</b>	0,04	0,07

\* - Apenas um estudo na categoria

# - Populacional, outros ambulatórios, internados e ambulatórios/internados.

### V.1.4.3) Uso passado de contraceptivos orais

#### A) Dados brutos

Esta exposição é caracterizada pelo início e interrupção do uso de CO antes do diagnóstico ou do início dos sintomas de AR. Para esta situação foram obtidos dados de apenas dois estudos: Vandembroucke *et al.* (1982) e Silman *et al.* (1992). O primeiro estudo apresentou uma estimativa estatisticamente significativa sugerindo proteção contra AR pelo uso de CO (ORb = 0,26; IC 95%: 0,16-0,42). Pela possibilidade dos resultados obtidos no artigo de Silman *et al.* (1992) apresentarem viés, como já comentado nos itens anteriores, estes apenas foram descritos, sem combinar sua estimativa. De forma distinta do trabalho de Vandembroucke *et al.* (1982), este estudo não sugere proteção contra AR (ORb = 0,98; IC 95%: 0,49-1,95). As características destes estudos encontram-se na tabela 3, apresentada anteriormente.

#### B) Dados ajustados

Nesta situação obtivemos dados referentes a seis estudos: Vandembroucke *et al.* (1982), Allebeck *et al.* (1984), del Junco *et al.* (1985), Moskowitz *et al.* (1987), Koepsell *et al.* (1989) e Hazes *et al.* (1990a). A medida combinada sugere proteção contra AR pelo uso de contraceptivos orais, com significância estatística limítrofe (tabela 14).

Da mesma forma que ocorreu nas outras situações de exposição aos CO, ou seja, qualquer uso e uso presente, também foi detectada presença de heterogeneidade em relação aos estudos para uso passado pela estatística **Q** (tabela 14 e gráfico 14). As estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>** confirmam este achado, sugerindo que a heterogeneidade entre os estudos foi de magnitude elevada. De acordo com a tabela 15, os estudos de Vandembroucke *et al.* (1982) e de Hazes *et al.* (1990a) foram os principais responsáveis pela heterogeneidade. Após sua exclusão da análise foi obtido um OR não significativo. Contudo, pelo diagrama de Galbraith observa-se que apenas o estudo de Vandembroucke *et al.* (1982) situou-se fora da faixa de 95%, caracterizando-o com responsável pela heterogeneidade (gráfico 15).

A *meta-regressão* identificou quatro fatores como responsáveis pela heterogeneidade dos OR: o país onde este foi realizado, a origem do caso, a origem do controle e o número de ajustes empregados (tabela 16). As características dos estudos avaliados pela *meta-regressão* encontram-se na tabela 17.

O conjunto de trabalhos conduzidos nos países europeus sugeriu proteção estatisticamente significativa contra AR, diferentemente daqueles conduzidos em outros países (tabela 18).

Em relação à origem dos casos, só houve proteção estatisticamente significativa contra AR para os estudos com casos oriundos de ambulatórios de reumatologia.

Em relação aos controles, apenas o estudo com controles oriundos de ambulatórios de reumatologia (Vandembroucke *et al.*, 1982) apresentou proteção estatisticamente significativa contra AR.

Os estudos onde foi empregado um número superior a seis fatores de ajuste apresentaram proteção estatisticamente significativa contra AR (tabela 18).

Ao ser realizada a *meta-regressão* incluindo os fatores simultaneamente, o modelo só apresentou significância estatística em duas ocasiões: origem do caso com a origem do controle (coeficiente angular = - 1,06; p-valor = 0,03) e origem do caso com o país onde o estudo foi conduzido (coeficiente angular = - 0,71; p-valor = 0,09) (dados não apresentados).

TABELA 14 - Odds ratios ajustados (OR ajustados), intervalos de confiança (IC) de 95%, OR combinados (ORc), estatística Q e testes de homogeneidade (Q, H e I<sup>2</sup>) para uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide (dados ajustados).

Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise.	OR ajustado(IC 95%)
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,40 (0,22 - 0,72)
Allebeck <i>et al.</i> (1985)	0,76 (0,40 - 1,47) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,50 - 2,30) *
Moskowiz <i>et al.</i> (1987)	1,00 (0,40 - 2,20)
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,92 (0,72 - 1,18) ¶
Hazes <i>et al.</i> (1990)	0,32 (0,19 - 0,81) #
<b>ORajc</b>	<b>0,69 (0,46 - 1,02); p = 0,06</b>
Estatística Q	13,505; <b>p = 0,019</b>
Estatística H	1,64 (1,06 - 2,56)
Estatística I <sup>2</sup>	62,98% (10,17% - 84,74%)

# - ORaj calculados a partir de dados apresentados no estudo.

\*- Utilizado ORaj baseado na data de início dos sintomas (apresentado no artigo).

¶ - ORaj atualizados obtidos diretamente com o autor principal do estudo.

TABELA 15 - Valores da estatística Q e p-valor do teste de homogeneidade com os seis estudos e após a eliminação dos estudos responsáveis pela heterogeneidade para uso passado de contraceptivos orais (dados ajustados).

Uso passado de contraceptivos orais	
Com todos os estudos	Q = 13,505 p = 0,019
Sem o estudo de Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	Q = 8,057 p = 0,090
Sem os estudos de Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982) e de Hazes <i>et al.</i> (1990a)	Q = 0,578 <b>p = 0.901</b> <b>ORajc = 0,92 (0,74-1,14); p=0,44</b>

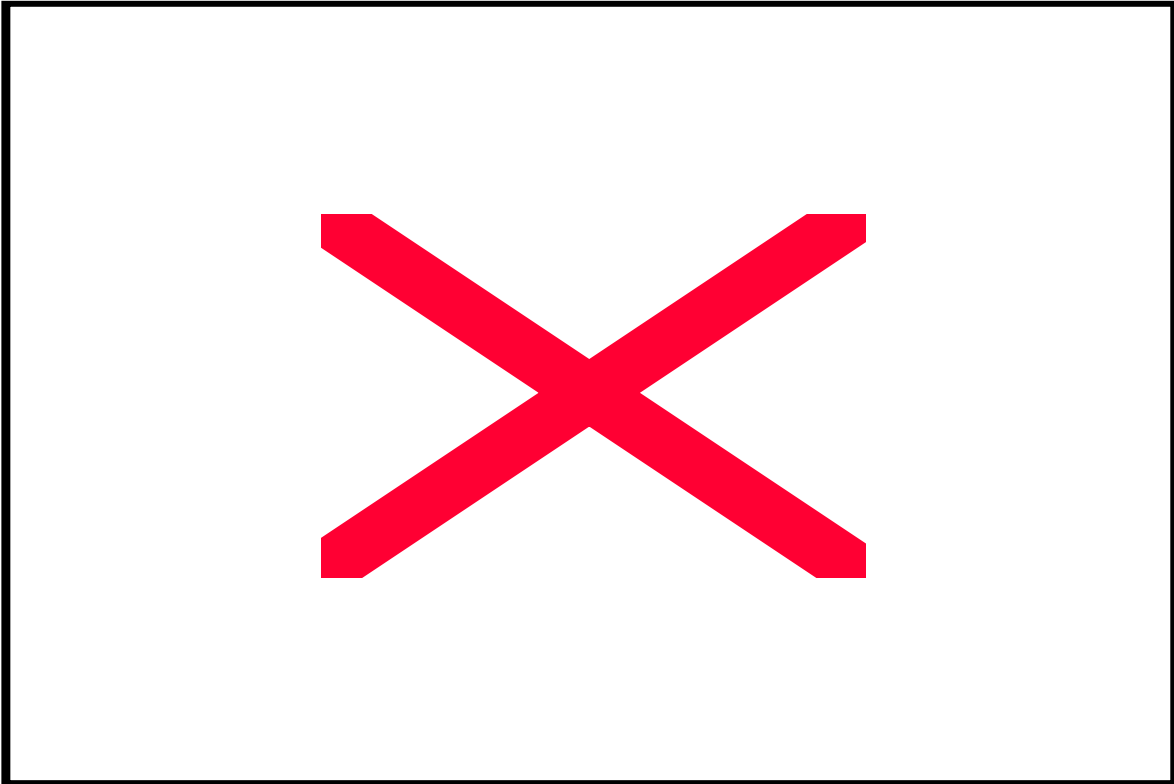


GRÁFICO 14 - Meta-análise para os estudos caso-controle para dados ajustados (uso passado de contraceptivos orais).  
ORajc - *odds ratio* ajustado combinado para uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide.

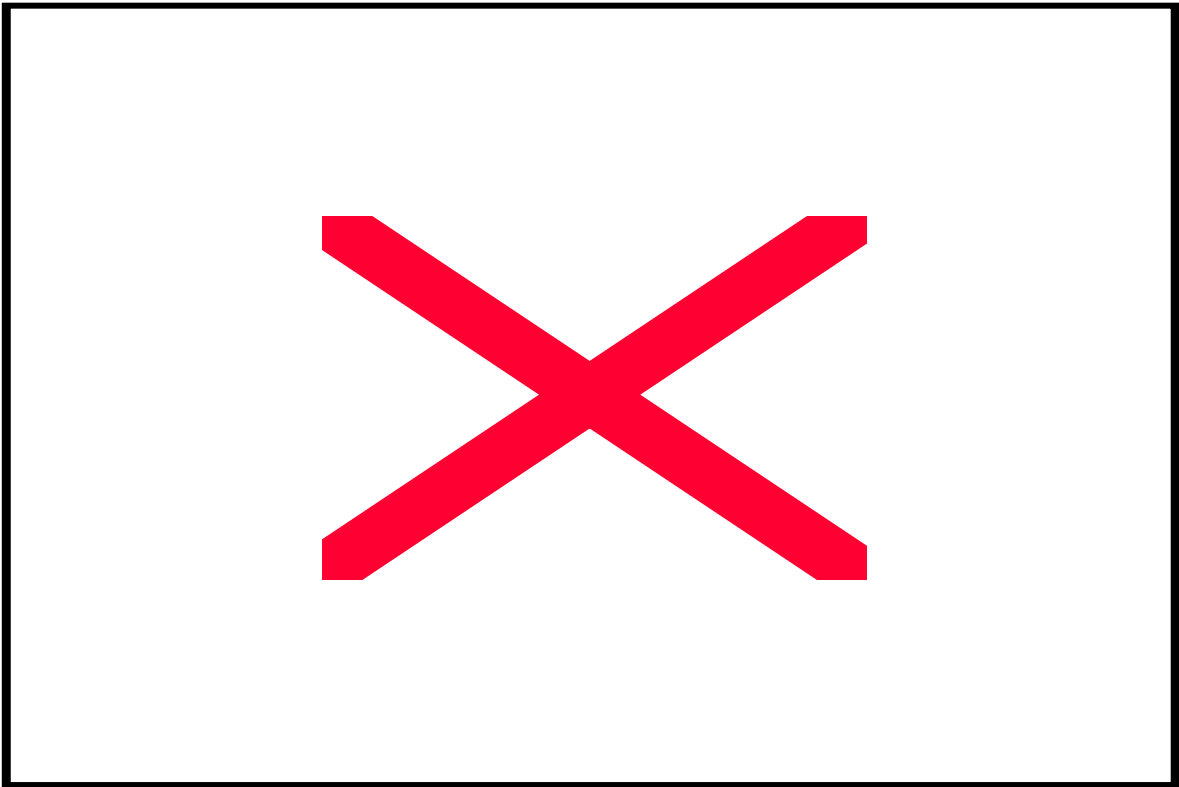


GRÁFICO 15 - Diagrama de Galbraith para uso passado de contraceptivos orais (dados ajustados).  
1/ (EP ORaj) - inverso do erro padrão (EP) do *odds ratio* ajustado (ORaj) para uso passado de CO.  
 $\ln$  ORaj / EP ORaj - relação entre o logaritmo natural e o EP do ORaj para uso passado de CO

TABELA 16 - Coeficientes obtidos pela *meta-regressão* para uso passado de contraceptivos orais (dados ajustados) (analisados seis estudos).

<b>Fatores testados na meta regressão</b>	<b><math>\beta_1</math> (p-valor)</b>	<b><math>\beta_0</math> (p-valor)</b>
Ano de publicação do estudo	0,06 (0,55)	- 0,57 (0,18)
<b>País</b> (EUA=1; *Europa =2)	- 0,67 ( <b>0,004</b> )	0,61( <b>0,049</b> )
Código de ano de critério (1958 e 1966=1; 1987=2)	0,04 (0,88)	- 0,41 (0,35)
Código de critério (podendo incluir AR "provável" = 1; sem incluir AR "provável" = 2)	- 0,39 (0,38)	0,15 (0,80)
Tipo de caso ( prevalente=1, incidente=2)	0,10 (0,81)	0,50 (0,45)
<b>Origem do caso</b> (população, outros ambulatorios, ambulatorio/internado e internado = 1; *ambulatorio de reumatologia = 2)	0,90 ( <b>0,001</b> )	0,82 ( <b>0,015</b> )
<b>Origem do controle</b> (população ou outros ambulatorios =1 ; ambulatorio de reumatologia = 2)	- 0,78 ( <b>0,014</b> )	0,65 ( <b>0,08</b> )
<b>Número de ajustes</b> ( variável de 1 a 8) (* mais do que 5 ajustes)	- 0,17 ( <b>0,002</b> )	0,12 (0,41)

EUA - Estados Unidos da América.

\* - proteção estatisticamente significativa ( $p < 0,10$ ) contra artrite reumatóide.

$\beta_1$  - Coeficiente angular /  $\beta_0$  - Coeficiente linear.

TABELA 17 - Características dos estudos para uso passado de contraceptivos orais.

<b>Estudos incluídos nesta etapa da meta-análise</b>	<b>País onde se realizou o estudo</b>	<b>Tipo De Caso</b>	<b>Origem do caso</b>	<b>Origem do controle</b>	<b>Número de ajustes realizados</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	Holanda	Prevalente	Ambulatório de Reumatologia	Ambulatório de reumatologia	5
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	Suécia	Prevalente	Internado	População	2
Del Junco <i>et al.</i> (1985)	EUA	Prevalente	Outros ambulatorios	População	1
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	EUA	Incidente	População	População	1
Hazes <i>et al.</i> (1990a)	Holanda	Incidente	Ambulatório de reumatologia	Outros ambulatorios	8
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	EUA	Incidente	Outros ambulatorios/ internado	Outros ambulatorios	3

TABELA 18 - *Odds ratios* ajustados combinados (ORajc), intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e p-valores dos testes de homogeneidade **Q**, para as análises de subgrupo realizadas em relação aos países onde os estudos foram realizados, origem dos casos e origens dos controles (uso passado de contraceptivos orais).

	País onde o estudo foi realizado		Origem do caso		Origem do controle	
	Europeus	Outros #	Ambulatório de Reumatologia	Outros *	Outros *	Ambulatório¶ de reumatologia
<b>ORajc</b>	<b>0,47</b>	0,94	<b>0,37</b>	0,92	0,78	<b>0,40</b>
<b>(IC) 95%</b>	<b>(0,32-0,68)</b>	(0,75-1,80)	<b>(0,23-0,98)</b>	(0,74-1,40)	(0,53-1,13)	(0,22-0,72)
<b>p-valor</b>	<b>0,00</b>	0,59	<b>0,00</b>	0,44	0,02	<b>0,00</b>
<b>p-valor</b> <b>**</b>	0,18	0,90	0,64	0,90	<b>0,09</b>	¶

# - Estados Unidos da América e Líbano

\* - internados, populacionais, outros ambulatórios e internados/outros ambulatórios

\*\* - teste de heterogeneidade (**Q**)

¶ - apenas um estudo (Vandenbroucke *et al.*, 1982) nesta categoria.

#### V.1.4.4) Análise dos efeitos da duração do uso dos contraceptivos orais sobre o risco de artrite reumatóide

Esta análise foi realizada com o objetivo de investigar se havia um efeito dose-resposta na associação entre o uso de CO e a AR.

Foi possível obter dados brutos apenas do estudo de Jorgensen *et al.* (1996). Para um período de exposição aos CO inferior a cinco anos o ORb foi 0,50 (IC 95%: 0,29-0,87), e para um período superior a cinco anos o ORb foi 0,60 (IC 95%: 0,33-1,10), não caracterizando efeito dose resposta.

Em relação aos dados ajustados, seis estudos apresentaram informações a partir das quais pode-se calcular ORaj: Allebeck *et al.*(1984), del Junco *et al.* (1985), Hazes *et al.* (1990a), Moskowitz *et al.* (1987), Spector *et al.* (1990) e Jorgensen *et al.* (1996),. Em dois destes (Moskowitz *et al.*, 1987 e Spector *et al.*, 1990) o período máximo para o qual foram apresentados dados foi de quatro anos, enquanto nos outros quatro estudos este período foi de cinco anos. Para que dados de um número maior de estudos pudessem ser combinados, optou-se por agrupá-los em relação a um período máximo de quatro/cinco anos, ou seja, considerar a maior duração de uso de CO possível.



Como na categoria em que o tempo de uso de CO era superior a quatro/cinco anos havia dois estudos (Hazes *et al.*, 1990a e Jorgensen *et al.*, 1996) que não apresentaram dados que permitissem que fossem calculados os ORaj para incluí-los nas demais categorias, optou-se por retirá-los da MA e recalculá-los sem os mesmos e para comparação posterior dos resultados.

Na tabela 19 estão apresentados os ORaj de acordo com quatro categorias de duração de uso de CO. Observa-se que ao passarmos das categorias de maior para as de menor duração, o ORaj que apontava para uma proteção contra AR pelo uso de CO, passa a sugerir um aumento do risco. A retirada dos estudos de Hazes *et al.* (1990a) e de Jorgensen *et al.* (1996) provocou um aumento do ORajc de 0,71 para 0,95, sugerindo que estes estudos fossem os principais responsáveis pela proteção contra AR observada. Em relação a heterogeneidade, pela estatística **Q**, não se pode descartar a hipótese de homogeneidade entre os estudos para as exposições inferiores a um ano e superiores a cinco/quatro anos. Pelas estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>**, isto ocorre apenas para exposição inferior a um ano (tabela 19).

Nos gráficos 16, 17 e 18, estão apresentadas respectivamente as situações de exposição aos CO inferior a um ano, intermediária entre um e quatro/cinco anos e superior a quatro/cinco anos.

TABELA 19- *Odds ratios* ajustados (ORaj) com intervalos de confiança (IC) de 95% para os estudos que apresentaram dados sobre a duração do uso de contraceptivos orais, ORaj combinados (ORajc) com os IC de 95% para cada período de uso e p-valores dos testes **Q** de heterogeneidade aplicados.

Duração de uso de contraceptivos orais.	≤ 1 ano	1 a 4/5 anos	< 4/5 anos (combinação das duas colunas anteriores)	> 4/5 anos
ESTUDO	ORaj (IC 95%)	ORaj (IC 95%)	ORaj (IC 95%)	ORaj (IC 95%)
Allebeck <i>et al.</i> (1984)#	1,79 (0,74-4,32)*	0,44 (0,21-0,96)*	0,73 (0,40-1,36)	1,95 (0,81-4,64)
del Junco <i>et al.</i> (1985)#	1,03 (0,55-1,92)*	1,35 (0,74-2,49)*	1,18 (0,77-1,83)*	0,90 (0,35-2,32)*
Hazes <i>et al.</i> (1990a)#	NA	NA	0,26 (0,15-0,47)	0,46 (0,27-0,78)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)¶	2,6 (0,8-8,2)	2,60 (0,70-9,20)	2,60 (1,10-6,17)*	1,00 (0,20-5,00)
Spector <i>et al.</i> (1990) ¶ (controle ambulatorial)	1,70 (0,48-5,98)	0,88 (0,39-1,99)	1,07 (0,54-2,12)*	0,49 (0,21-1,13)
Jorgensen <i>et al.</i> (1996)#	NA	NA	0,71 (0,41-1,25)	0,76 (0,50-1,14)
ORajc (considerando todos estudos possíveis)	<b>1,43 (0,92-2,2)‡</b>	<b>1,00 (0,52-1,91)†</b>	<b>0,85 (0,49-1,48)†</b>	<b>0,71(0,55-0,94)‡</b>
ORajc (sem considerar os estudos de Hazes <i>et al.</i> e de Jorgensen <i>et al.</i> )	NA	NA	1,14 (0,85-1,53)	0,95(0,58-1,54) †
Estatística <b>Q</b>	2,394; <b>p = 0,50</b>	7,337; p = 0,06	26,089; p = 0,00 <b>p=0,14 §</b>	9,058; <b>p = 0,107</b> <b>p = 0,17 §</b>
Estatística <b>H</b>	<b>1,00 (1,00-2,56)</b>	1,56 (1,00-2,71)	2,28 (1,56-3,35)	1,35 (1,00-2,14)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	<b>0% (0-84,4%)</b>	59,1%(0-86,4%)	80,8%(58,7-91,1%)	44,8% (0-78,2%)

NA - Dados não apresentados por não terem sido apresentados nos artigos.

# - Estudos que apresentaram dados em relação a um período máximo do uso de contraceptivos orais de 5 anos.

¶ - Estudos que apresentaram dados em relação a um período máximo de contraceptivos orais de 4 anos.

\* - ORaj calculados por não terem sido apresentados nos artigos.

† - Cálculo do ORajc pelo modelo de efeitos fixos.

‡ - Cálculo do ORajc pelo modelo de efeitos aleatórios.

§ - p-valor do teste de heterogeneidade (**Q**) para o ORajc obtido após a exclusão dos estudos de Hazes *et al.* (1990) e de Jorgensen *et al.* (1996).

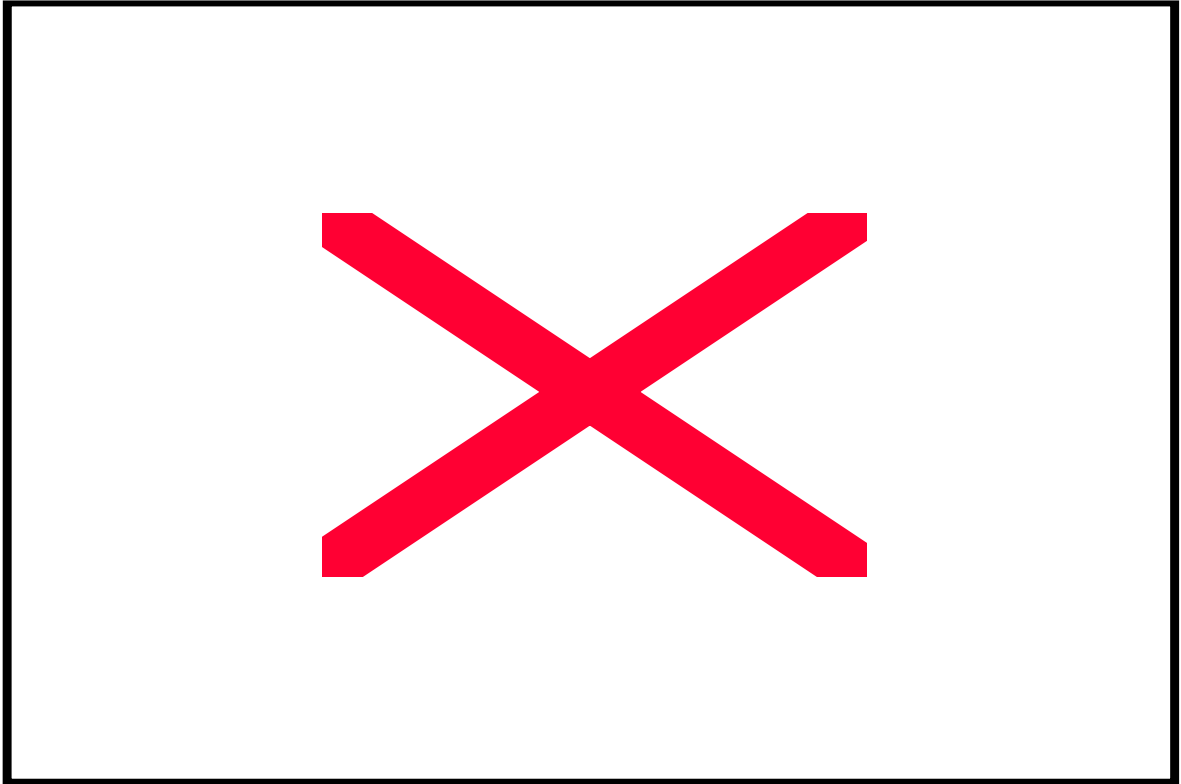


GRÁFICO 16- Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período inferior a um ano e artrite reumatóide para os estudos caso-controle (dados ajustados).

ORaj - *Odds ratio* ajustado

ORajc - *Odds ratio* ajustado combinado

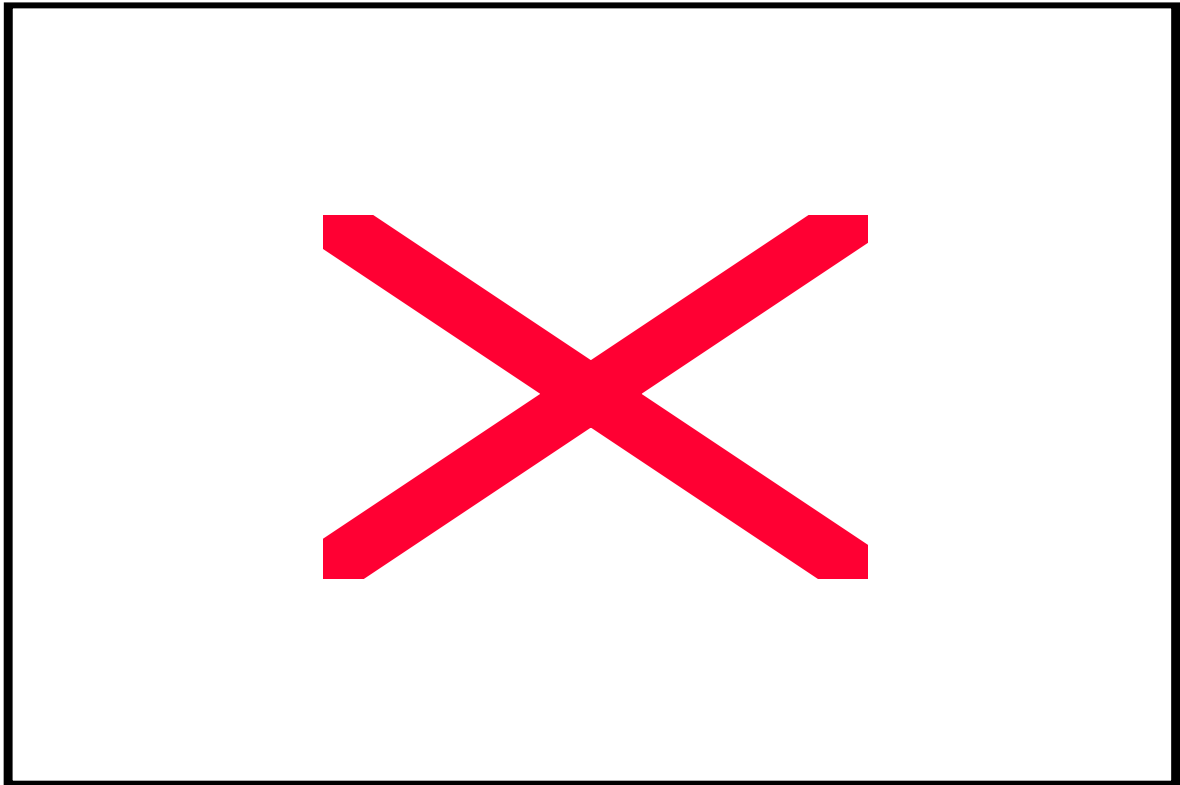


GRÁFICO 17 - Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período intermediário entre um ano e quatro/cinco anos e artrite reumatóide para os estudos caso-controlle (dados ajustados).

ORaj - *Odds ratio* ajustado

ORajc - *Odds ratio* ajustado combinado

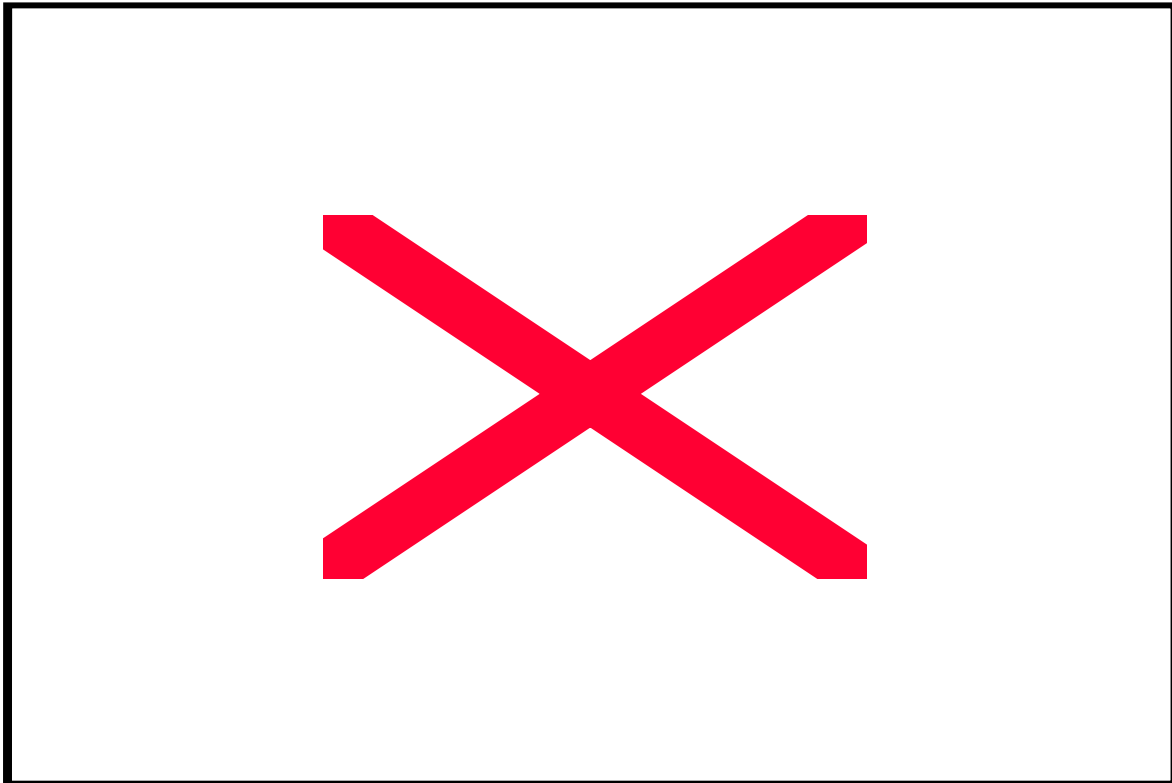


GRÁFICO 18- Meta-análise para a relação entre uso de contraceptivos orais por período superior quatro/cinco anos e artrite reumatóide para os estudos caso-controlle (dados ajustados).

ORaj - *Odds ratio* ajustado

ORajc - *Odds ratio* ajustado combinado

### **V.1.5) Análise conjunta dos estudos de coorte e caso-controlle**

Optou-se pela combinação dos resultados dos estudos caso-controlle com os de coorte, apesar destes últimos apresentarem um padrão bastante distinto dos primeiros, para permitir a comparação com as outras MA (Spector & Hochberg, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996). Relembramos, como já explicado no item V.1.2, que a combinação de RR e OR é um procedimento que só pode ser realizado pelo fato da AR ser uma doença de prevalência baixa. Como para os dados brutos não foram obtidas medidas de associação para os estudos de coorte, este procedimento foi realizado considerando apenas dados ajustados. Foram analisadas as três situações de exposição: qualquer uso, uso presente e uso passado de CO e o efeito da duração do seu uso.

### V.1.5.1) Qualquer uso de contraceptivos orais

Ao considerarmos os estudos de coorte e caso-controle simultaneamente teremos um total de 17 estudos (n = 580912 mulheres) para a situação de qualquer uso de CO.

Como a utilização dos dois tipos de controles (hospitalar e populacional) no estudo de Spector *et al.* (1990) não resultou em diferenças importantes na medida-sumário da MA, optou-se por realizar esta análise considerando apenas o controle hospitalar. Os resultados estão apresentados no gráfico 19 e na tabela 20.

Verifica-se que os estudos de coorte apresentaram realmente um comportamento distinto da maior parte dos estudos caso-controle, com estimativas pontuais próximas da unidade e que este padrão também é apresentado pelos estudos de Allebeck *et al.* (1984), del Junco *et al.* (1985), Koepsell *et al.* (1989) e Brennan *et al.* (1997) (gráfico 19). Houve uma diminuição discreta do efeito protetor em relação à análise dos estudos caso-controle isoladamente ( $OR_{ajc_{\text{caso-controle}}} = 0,73$  e  $RR_{ajc_{\text{coorte e caso-controle}}} = 0,79$ ), porém este manteve-se estatisticamente significativo. Pelas estatísticas **Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**, permaneceu um grau elevado de heterogeneidade entre os estudos (tabela 20).

TABELA 20 - Riscos relativos ajustados (RRaj), *odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de homogeneidade (estatísticas **Q**, **I** e **H**) para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando os estudos de coorte e caso-controle separados e em conjunto.

<b>Estudos de coorte</b>	<b>RRaj (IC 95%)</b>
Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,12 (0,71-1,78) #
Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,0 (0,6-1,4)
Hannaford <i>et al.</i> (1990)	0,89 (0,70-1,13) #
<b>RRaj combinado (RRajc) (IC 95%)</b>	<b>0,95 (0,78-1,15); p = 0,58</b>
<b>Estudos caso-controle (14 estudos)</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,42 (0,27-0,65)
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,95 (0,55-1,65) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,60-2,00)
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,57 (0,32-1,00)
Darwish & Armenian (1987)	1,29 (0,64-2,58)
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,89 (0,68-1,17)
Hazes <i>et al.</i> (Holanda) (1990a)	0,40 (0,23-0,66)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	1,49 (0,85-2,60) #
Hazes <i>et al.</i> (UK) (1990)	0,60 (0,21-1,71)
Spector <i>et al.</i> (1990) (controle ambulatorial)	0,56 (0,29-1,12)
Deighton <i>et al.</i> (1993)	0,30 (0,05-1,16) #
Brennan <i>et al.</i> (1994)	0,43 (0,17-1,09) #
Jorgensen <i>et al.</i> (1996)	0,74 (0,53-1,03) #
Brennan <i>et al.</i> (1997)	1,11 (0,48-2,54)
<b>ORajc combinado (IC 95%)</b>	<b>0,73 (0,58-0,92); p = 0,008</b>
<b>RRaj<sub>estudos de coorte e caso-controle</sub> (IC 95%) (17 estudos)</b>	<b>0,79 (0,66-0,95); p = 0,01</b>
Estatística <b>Q</b>	34,05; <b>p = 0,005</b>
Estatística <b>H</b>	1,46 (1,11-1,92)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	53,02%(18,45%-72,90%)

# - *Odds ratios* ajustados (ORaj) e riscos relativos ajustados (RRaj) calculados a partir de dados apresentados nos estudos.

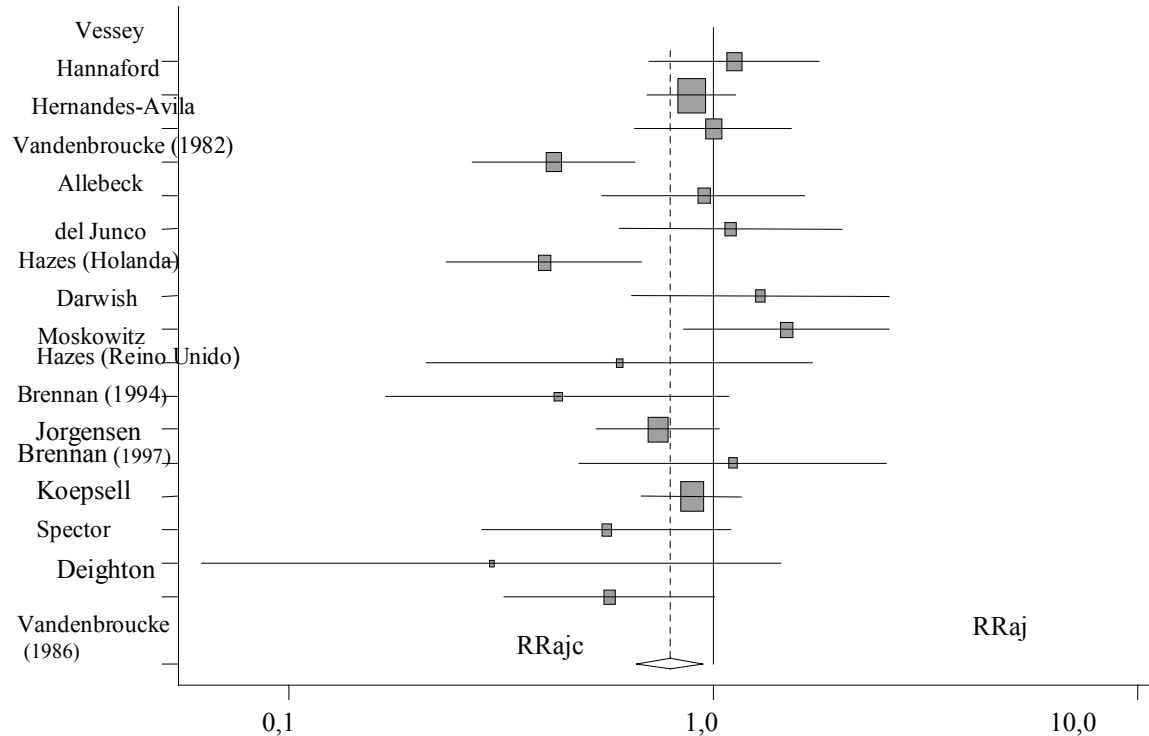


GRÁFICO 19 - Meta-análise para associação de qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coorte e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).

RRaj = Risco relativo ajustado.

RRajc = Risco relativo ajustado combinado.

### V.1.5.2) Uso presente de contraceptivos orais

Considerando os estudos de coorte e caso controle simultaneamente teremos dez estudos para esta situação de exposição. Os resultados desta análise encontram-se na gráfico 20 e na tabela 21.

Novamente observa-se um padrão diferente, mais próximo da unidade, dos resultados nos estudos de coorte e nos estudos de Allebeck *et al.* (1984) e de del Junco *et al.* (1985) (gráfico 20). Para esta situação também permaneceram as mesmas características em relação à análise isolada dos estudos caso-controle, ou seja, foi mantida uma estimativa pontual de proteção discreta, porém sem significância estatística. Permaneceu, ainda, a heterogeneidade entre os estudos (tabela 21).



TABELA 21 - Riscos relativos ajustados (RRaj), *odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de homogeneidade (estatísticas **Q**, **I** e **H**) para uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando os estudos de coorte e caso-controle separados e em conjunto.

<b>Estudos de coorte</b>	<b>RR ajustado (RRaj) (IC 95%)</b>
Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,33 (0,76-2,32) #
Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,30 (0,30-6,50)
Hannaford <i>et al.</i> (1990)	0,82 (0,59-2,32) #
<b>RRaj combinado (RRajc)(IC 95%)</b>	<b>0,92 (0,71-1,25); p = 0,68</b>
<b>Estudos caso-controle (sete estudos)</b>	<b>OR ajustado (ORaj) (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,45 (0,28-0,75)
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	1,33 (0,63-2,80) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,20 (0,60-2,40) *
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,66 (0,36-1,20) ¶
Hazes <i>et al.</i> (Holanda)(1990a)	0,32 (0,32-1,04)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	2,00 (0,97-4,20)
Brennan <i>et al.</i> (1997)	0,15 (0,10-2,30)
<b>ORaj combinado (ORajc) (IC 95%)</b>	<b>0,78 (0,48-1,26); p = 0,30</b>
<b>RRajc<sub>estudos de coorte e caso-controle</sub> (IC 95%)</b>	<b>0,86 (0,61-1,20); p = 0,36</b>
Estatística <b>Q</b>	23,71; <b>p = 0,005</b>
Estatística <b>H</b>	1,62 (1,15-2,29)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	62,0% (24,6%-80,9%)

# - ORaj calculados a partir de dados apresentados no estudo.

\* - Utilizado ORaj baseado na data de início dos sintomas (apresentado no artigo).

¶ - ORaj atualizados obtidos diretamente com autor do estudo.

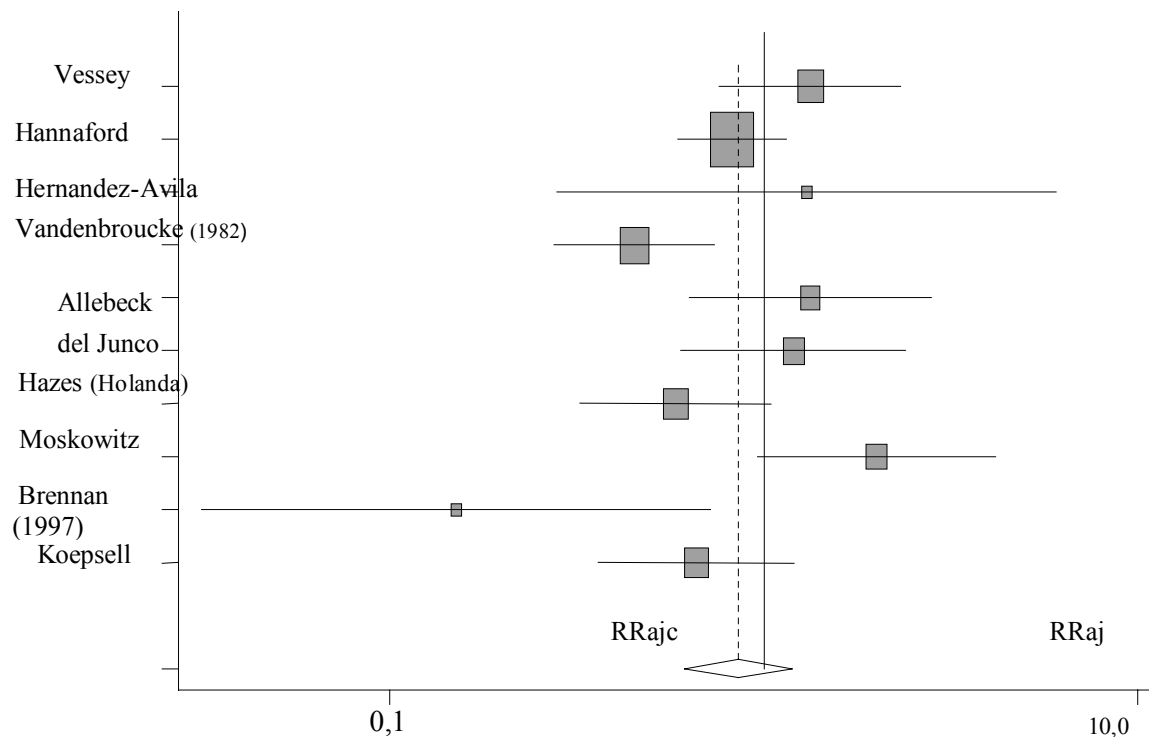


GRÁFICO 20 - Meta-análise para associação de uso presente de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coorte e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).

RRaj = Risco relativo ajustado.

RRajc = Risco relativo ajustado combinado.

### V.1.5.3) Uso passado de contraceptivos orais

Considerando os estudos de coorte e caso-controle simultaneamente teremos nove estudos que abordaram a exposição aos CO no passado. Os resultados encontram-se no gráfico 21 e tabela 22.

Observa-se, neste caso, que há uma tendência para ausência de proteção pelos CO, tanto pelos estudos de coorte, quanto pela maior parte dos caso-controle (com exceção de Vandenbroucke *et al.*, 1982 e de Hazes *et al.* 1990a). A medida de efeito combinada não alcançou significância estatística. Novamente os testes apontam para heterogeneidade entre os estudos (tabela 22).

TABELA 22 - Riscos relativos ajustados (RRaj), *odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de heterogeneidade (estatísticas **Q**, **I** e **H**) para uso passado de contraceptivos orais e artrite, considerando os estudos de coorte e caso-controle separados e em conjunto.

<b>Estudos de coorte</b>	<b>RRaj (IC 95 %)</b>
Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,00 (0,60-1,68) #
Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,00 (0,60-1,40)
Hannaford <i>et al.</i> (1990)	0,94 (0,72-1,22) #
<b>RRaj combinados (RRajc) (IC 95 %)</b>	<b>0,96 (0,72 - 1,18); p = 0,72</b>
<b>Estudos caso-controle</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,40 (0,22-0,72)
Allebeck <i>et al.</i> (1985)	0,76 (0,40-1,47) #
del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,50-2,30) *
Moskowiz <i>et al.</i> (1987)	1,00 (0,40-2,20)
Koepsell <i>et al.</i> (1989)	0,92 (0,72-1,18) ¶
Hazes <i>et al.</i> (1990)	0,32 (0,19-0,81) #
<b>ORaj combinado (ORajc) (IC 95 %)</b>	<b>0,69 (0,46-1,02); p = 0,06</b>
<b>RRajc estudos de coorte e caso-controle</b>	<b>0,81 (0,65-1,02); p = 0,07</b>
Estatística <b>Q</b>	15,75; p = <b>0,046</b>
Estatística <b>H</b>	1,40 (1,00 - 2,05)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	49,2 % (0 - 76,3%)

# - ORaj calculados a partir de dados apresentados no estudo.

\* - Utilizado ORaj baseado na data de início dos sintomas (apresentado no artigo).

¶ - ORaj atualizados obtidos diretamente com o autor principal do estudo.

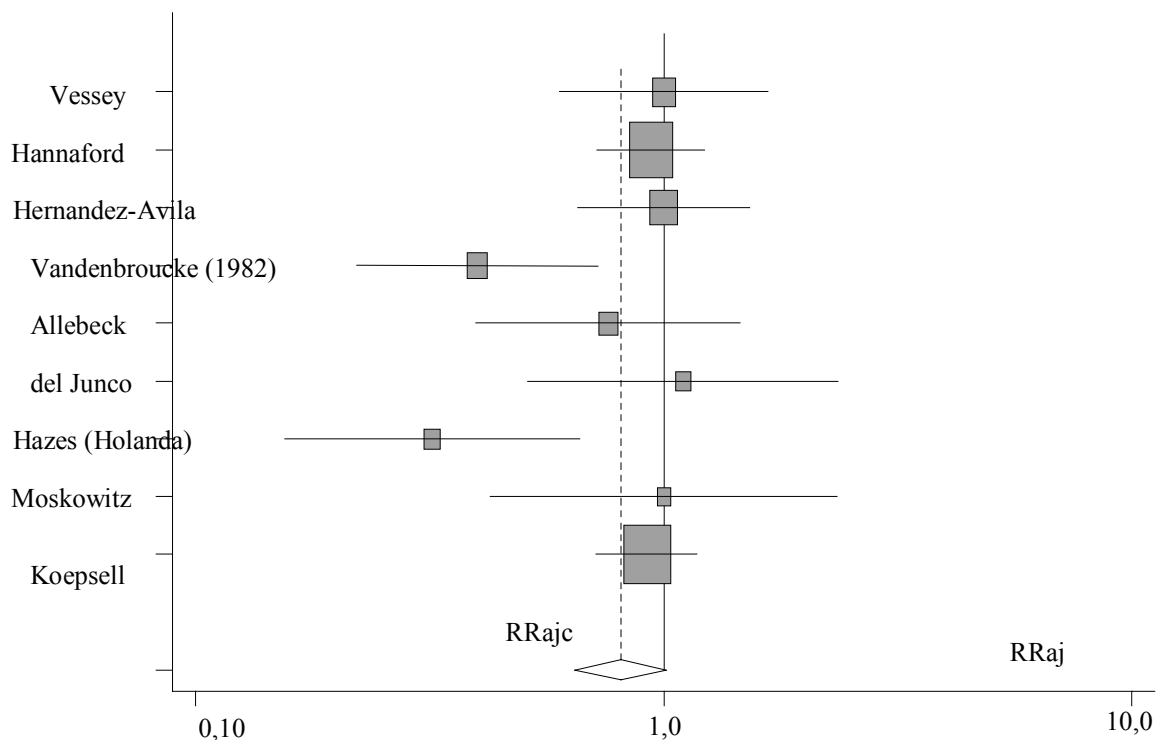


GRÁFICO 21 - Meta-análise para associação de uso passado de contraceptivos orais e artrite reumatóide considerando estudos de coorte e caso-controle simultaneamente (dados ajustados).  
 RRaj = Risco relativo ajustado.  
 RRajc = Risco relativo ajustado combinado.

#### V.1.5.4) Efeito da duração do uso de contraceptivos orais

Considerando os estudos de coorte e caso-controle para esta situação, teremos oito estudos. Estes resultados encontram-se na tabela 23 e gráficos 22 e 23.

Para esta análise, foram considerados oitos estudos. Só foram levadas em conta exposições aos CO superiores e inferiores a quatro/cinco anos, pois nenhum dos estudos de cortes onde foi analisado este efeito permitiram que fossem obtidos RR para os outros período.

Observa-se novamente que para situação de uso inferior a quatro/cinco anos houve, para todos estudos independente do tipo, com exceção de Moskowitz *et al.* (1990), uma ausência de proteção contra AR (gráfico 22). Entretanto, para a situação de uso de CO superior a quatro/cinco anos os estudos de coorte apresentaram uma tendência a valores

próximos da unidade, o que ocorre também com os estudos de del Junco *et al.* (1985) e Moskowitz *et al.* (1990) (gráfico 23).

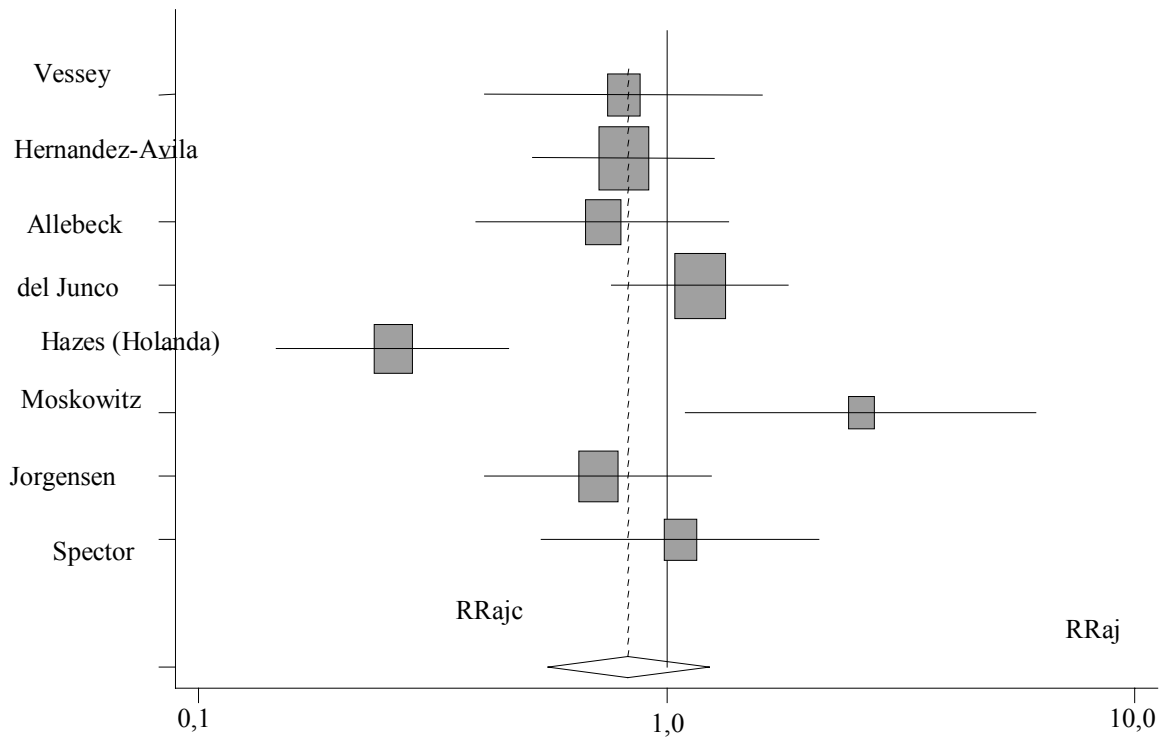


GRÁFICO 22- Meta-análise para associação do uso inferior a quatro/cinco anos de contraceptivos orais e artrite reumatóide, considerando todos os estudos de coorte e caso-controlé possíveis, simultaneamente (dados ajustados).

RRaj = Risco relativo ajustado.

RRajc = Risco relativo ajustado combinado.

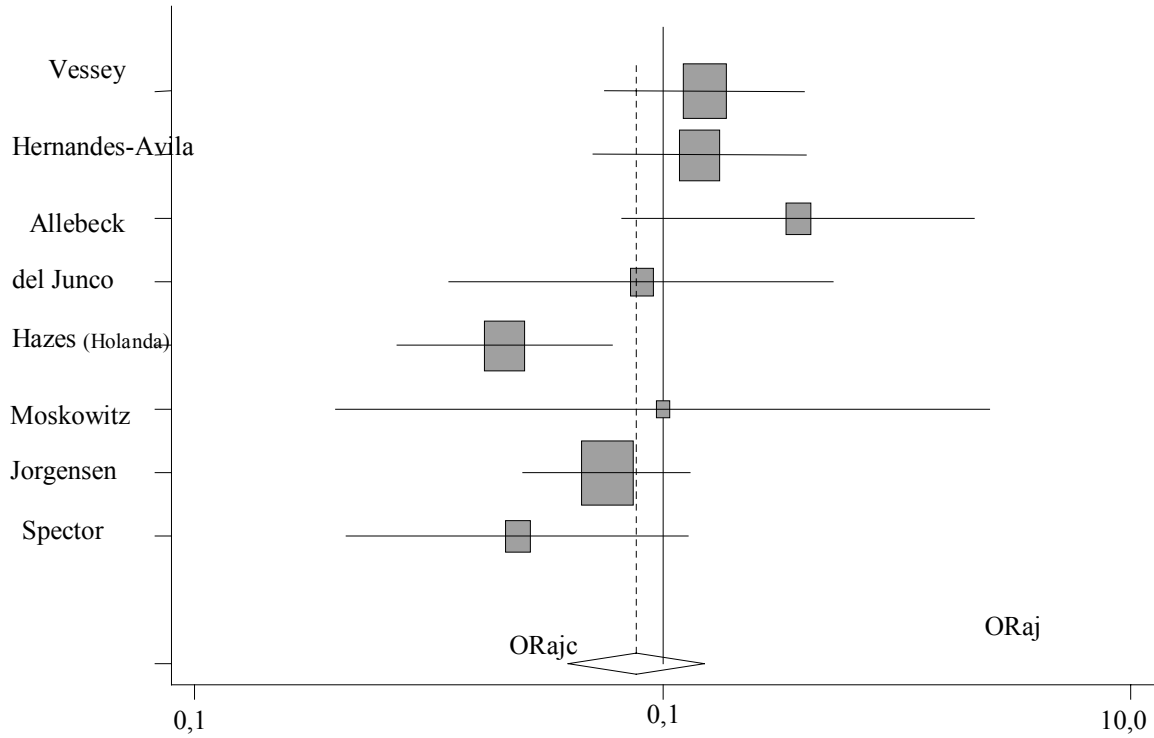


GRÁFICO 23 - Meta-análise para associação do uso de contraceptivos orais por período superior a quatro/cinco anos e artrite reumatóide considerando todos os estudos de coorte e caso-controle possíveis, simultaneamente (dados ajustados).

RRaj = Risco relativo ajustado.

RRajc = Risco relativo ajustado combinado.

TABELA 23 - Riscos relativos ajustados (RRaj), *odds ratios* ajustados (ORaj), intervalos de confiança (IC) de 95%, RRaj combinado (RRajc), ORaj combinado (ORajc) e testes de heterogeneidade (estatísticas **Q**, **I** e **H**) para durações do uso de contraceptivos orais inferiores e superiores a quatro/cinco anos, considerando os estudos de coorte e caso-controlado separados e em conjunto.

<b>Duração do uso de contraceptivos orais.</b>	<b>&lt; 4/5 anos</b>	<b>&gt; 4/5 anos</b>
<b>Estudos de coorte</b>	<b>RRaj (IC 95%)</b>	<b>RRaj (IC 95%)</b>
Vessey <i>et al.</i> (1987)	0,81 (0,41-1,60)	1,23 (0,75-2,00)
Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	0,81(0,52-1,27)	1,2 (0,7-2,0)
<b>RRaj combinado (RRajc) (IC 95%)</b>	<b>0,81 (0,56-1,18)</b>	<b>1,22 (0,85-1,74)</b>
<b>Estudos caso-controlado</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Allebeck <i>et al.</i> (1984) #	0,73 (0,40-1,36)	1,95 (0,81-4,64)
del Junco <i>et al.</i> (1985) #	1,18 (0,77-1,83)*	0,90 (0,35-2,32)*
Hazes <i>et al.</i> (1990) #	0,26 (0,15-0,47)	0,46 (0,27-0,78)
Moskowitz <i>et al.</i> (1990) ¶	2,60 (1,10-6,17)*	1,00 (0,20-5,00)
Spector <i>et al.</i> (1990) ¶ (controlado ambulatorial)	1,07 (0,54-2,12)*	0,49 (0,21-1,13)
Jorgensen <i>et al.</i> (1996) #	0,71 (0,41-1,25)	0,76 (0,50-1,14)
<b>ORaj combinado (ORajc) (IC 95%)</b>	<b>0,85 (0,49-1,48)†</b>	<b>0,71 (0,55-0,94)‡</b>
<b>ORajc (sem considerar os estudos de Hazes <i>et al.</i>, 1990a e de Jorgensen <i>et al.</i>, 1996)</b>	<b>1,14 (0,85-1,53)†</b>	<b>0,95 (0,58-1,54)†</b>
<b>RRajc estudos de coorte e caso-controlado (considerando todos estudos possíveis)</b>	<b>0,83 (0,56-1,23)‡</b>	<b>0,88(0,63-1,23)‡</b>
<b>RRajc estudos de coorte e caso-controlado (sem considerar os estudos de Hazes <i>et al.</i>, 1990a e de Jorgensen <i>et al.</i>, 1996)</b>	<b>1,00 (0,79-1,26)†</b>	<b>1,11(0,83-1,49)†</b>
Estatística <b>Q</b>	26,089; p = 0,00 <b>p = 0,15 §</b>	14,467; p = 0,04 <b>p = 0,34 §</b>
Estatística <b>H</b>	1,93 (1,35-2,76)	1,44 (1,00-2,15)
Estatística <b>I<sup>2</sup></b>	73,2%(45,3-86,8%)	51,6% (0-7-8,3%)

NA - Dados não apresentados por não terem sido apresentados nos artigos.

# - Estudos que apresentaram dados em relação a um período máximo do uso de contraceptivos orais de 5 anos.

¶ - Estudos que apresentaram dados em relação a um período máximo de contraceptivos orais de 4 anos.

\* - ORaj calculados por não terem sido apresentados nos artigos.

† - Cálculo do ORajc pelo modelo de efeitos fixos.

‡ - Cálculo do ORajc pelo modelo de efeitos aleatórios.

§ - p-valor do teste de heterogeneidade (**Q**) para o ORajc obtido após a exclusão dos estudos de Hazes *et al.* (1990) e de Jorgensen *et al.* (1996).

## V.2) Discussão

O principal objetivo desta meta-análise (MA) foi investigar a relação entre a utilização dos contraceptivos orais (CO) e o risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (AR). Este assunto ainda permanece polêmico, havendo diferenças importantes entre os resultados da grande quantidade de artigos publicados sobre o tema. Deste modo, o objetivo secundário foi destacar o alto grau de heterogeneidade entre os estudos.

Os resultados obtidos nesta MA sugerem, de uma maneira geral, um efeito protetor de magnitude moderada dos CO contra o risco de AR. Ressalta-se que a chance de que tais achados sejam decorrentes de um viés de publicação, apesar de possível, é baixa, dada a abrangência da busca e o contato com autores.

Como houve variedade de situações em relação aos resultados, com o objetivo de organizar de uma maneira melhor as informações, optamos por apresentar a discussão em tópicos.

Quando possível, serão feitas comparações dos resultados desta MA com os apresentados nas MA já publicadas sobre o mesmo assunto. As diferenças encontradas em relação às outras MA sobre o mesmo tema devem-se, entre outros fatores, à inclusão de novos estudos, bem como ao modo pelo qual as informações foram extraídas e classificadas.

Apesar da existência da recomendação de que na presença de heterogeneidade, não devam ser apresentadas medidas-sumário (Greenland, 1994; Thompson, 1995), optamos por apresentá-las, discutindo suas possíveis causas e comparando com resultados de outras MA sobre o tema.

De modo diferente da MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996), na qual foi utilizado um questionário para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, não empregamos esta estratégia pois não há consenso sobre a validade do uso de métodos de incorporação de qualidade em MA (Greenland, 1994; Olkin, 1994). Um dos riscos da utilização destes métodos é referente a possibilidade de introdução de viés pela eliminação de alguns estudos (Hunter, 1990, *cit. by* Pladevall-Vila *et al.*, 1996).



### V.2.1) Estudos identificados

Não houve identificação de estudos de coorte adicionais em relação à última MA sobre este tópico (Pladevall-Vila *et al.*, 1996).

Em relação aos estudos caso-controle destacamos o fato de na presente MA terem sido incluídos dez estudos além dos sete utilizados na última MA sobre o assunto (Pladevall-Vila *et al.*, 1996). Além disto, ressaltamos o achado de quatro estudos identificados por esta MA, publicados no período da busca da MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996), porém não incluídos na mesma. Fica evidente a importância da busca ser realizada de uma forma muito abrangente e da leitura detalhada dos artigos relacionadas ao tema de uma MA. Em alguns casos, os termos utilizados para a busca podem não estar descritos no título ou no resumo, estando presentes apenas nos texto dos artigos, os quais não são avaliados pela busca eletrônica. Um exemplo deste fato ocorreu com o estudo de Darwish & Armenian (1987), cujo resumo não cita termos como: *pílula anticoncepcional*, *contraceptivos orais*, *estrogênio* ou *progesterona*. Além disto, a identificação dos resumos ou das tabelas com dados pertinentes para esta MA em estudos que não estavam investigando especificamente a associação entre CO e AR, reforça a importância da avaliação cautelosa dos resumos após a busca e, em alguns casos, da obtenção e consulta dos artigos.

Devemos salientar a possibilidade, sempre presente, do viés de publicação. Dois estudos incluídos nesta MA só haviam sido publicados sobre a forma de resumo (Linos *et al.*, 1989; Koepsell *et al.*, 1989). O segundo destes autores comentou que não conseguiu publicar os resultados finais do seu trabalho, apesar da tentativa de publicá-lo em quatro revistas indexadas (Koepsell, 2002). As outras MA realizadas sobre a associação entre CO e AR sofreram este viés por não terem utilizado dados deste estudo.

Outro aspecto a ser destacado, consiste na composição dos CO. Esta não foi analisada devido à ausência de informações referentes a este aspecto nos artigos avaliados. Como os diferentes hormônios empregados nos CO poderiam apresentar efeitos diferentes, o fato de não analisarmos a composição dos mesmos, dificulta a interpretação dos resultados obtidos.

Da mesma forma que na MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996), na presente MA algumas decisões foram tomadas em relação à seleção dos artigos. Optou-se pela utilização apenas do artigo de del Junco *et al.* (1985) além do estudo de Linos *et al.*

(1983), pois o primeiro foi de uma atualização do último, com maior número de pacientes. Todavia, em relação aos trabalhos de Vandembroucke *et al.* (1982, 1986), nesta MA foram utilizados ambos, pois o apesar do segundo ter sido elaborado para estudar o efeito de hormônios não-contraceptivos sobre o risco de AR, foi também analisado, em uma etapa adicional, o uso de CO.

### **V.2.2) Estudos de coorte**

As estimativas combinadas para os estudos de coorte não apresentaram resultados significativos nas três situações de exposição e todos os RR ajustados combinados (RRajc) foram muito próximos da unidade. Estes resultados foram semelhantes aos obtidos nas MA anteriores (Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg, 1990 e Pladevall-Vila *et al.*, 1996).

Na MA de Romieu *et al.* (1989), embora tenha sido relatada ausência de efeito protetor dos CO contra AR, as medidas combinadas não foram apresentadas, impedindo uma comparação quantitativa com nossos resultados.

Na MA de Spector & Hochberg (1990) foi utilizado o estudo de coorte de Wingrave *et al.* (1978), atualizado por Hannaford *et al.* (1990). Apesar deste último estudo ter sido incluído na presente MA, a medida combinada para qualquer uso de CO obtida foi semelhante à apresentada por Spector & Hochberg (1990).

A MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996) fez uso dos mesmos estudos de coorte analisados na nossa MA, o que levou a resultados idênticos.

Apesar dos estudos de coorte não sugerirem uma proteção para AR conferida pelo uso de CO, algumas características destes estudos podem ter contribuído para este achado.

Deve-se lembrar que mulheres com AR poderiam, inadvertidamente, ter sido incluídas no início dos estudos, já que não houve triagem para exclusão destes casos, podendo então diluir os efeitos dos CO na AR (Spector & Hochberg, 1990).

Outro aspecto é a possibilidade de ocorrência de viés protopático no estudo de Hannaford *et al.* (1990). Este tipo de viés é caracterizado pela situação na qual as manifestações iniciais de uma doença, antes do seu diagnóstico ser realizado, causam uma mudança no tratamento, a qual está associada com a doença em questão. No caso do trabalho de Hannaford *et al.* (1990), algumas usuárias de CO passaram a ser ex-usuárias, devido aos sintomas iniciais da AR, levando seus médicos a suspenderem os CO,

*modificando* o tratamento. Deste modo, o viés protopático poderia explicar em parte os achados negativos deste estudo (Esdaile & Horwitz, 1986).

Hernandez-Avila *et al.* (1990) levantaram a possibilidade de que o número pequeno de pacientes usuárias-corrente de CO no seu estudo, acarretando um poder estatístico baixo, possa ter impedido a observação de alguma possível associação entre uso presente de AR e CO.

Em relação ao diagnóstico da AR, deve-se ressaltar que apenas um dos estudos (Hernandez-Avila *et al.*, 1990) fez uso sistemático de um critério de classificação (ACR - 1987). Deste modo, a ocorrência de erros de classificação de diagnósticos não diferenciais poderia enfraquecer uma associação real entre CO e AR. Ainda em relação ao diagnóstico, destacamos que as usuárias de CO poderiam manter maior contato com seus médicos, e este fato facilitaria o diagnóstico dos casos de AR, anulando ou enfraquecendo uma possível associação protetora entre AR e CO (viés de vigilância).

Também devemos considerar que um número pequeno de estudos, ou seja, apenas três, pode ter contribuído para o baixo poder estatístico da MA, tendo como resultado a não identificação de uma possível associação entre AR e contraceptivos orais.

Observou-se que os resultados dos estudos eram homogêneos, ainda que, para o uso presente do CO, houvesse sugestão de algum grau de heterogeneidade. Este aspecto, de ausência de heterogeneidade, de certa forma, reforça a hipótese de ausência de proteção contra AR pelos CO, sobretudo porque estes estudos foram realizados em populações de países distintos.

### **V.2.3) Estudos caso-control**

Em relação aos estudos caso-control destacam-se principalmente dois fatos:

- uma tendência a um efeito protetor dos CO contra AR observada neste tipo de estudos e,
- a presença de um elevado grau de heterogeneidade entre os seus resultados.

Outro aspecto a ser destacado consiste nas diferenças quanto à caracterização dos casos e dos controles adotada nesta MA, em relação àquelas utilizadas por Spector & Hochberg (1990) e Pladevall-Vila *et al.* (1996) (anexo III). Este fato deve ser considerado na identificação das possíveis fontes de heterogeneidade observadas entre os resultados dos estudos.

Outras fontes de divergências entre esta MA e as anteriores podem ter sido determinadas por fatores como:

a) Estudos incluídos

O estudo de Vandembroucke *et al.* (1986), para avaliar a relação entre hormônios não contraceptivos foi incluído nesta MA e nas MA de Vandembroucke *et al.* (1989), Romieu *et al.* (1989) e Spector & Hochberg (1990), porém Pladevall-Vila *et al.* (1996) excluíram este estudo. Por outro lado, tanto a presente MA, quanto a MA publicada por Pladevall-Vila *et al.* (1986) incluíram o estudo de Darwish & Armenian (1987), ausentes das MA de Vandembroucke *et al.* (1989), Romieu *et al.* (1989) e de Spector & Hochberg (1990), mas excluíram os estudos de Linos *et al.* (1983).

b) Erros na seleção e cálculo de estimativas

Na MA de Vandembroucke *et al.* (1989) foi utilizada a estimativa para uso presente de CO para o estudo de Wingrave *et al.* (1978) ao invés da estimativa de qualquer uso.

Na MA de Spector & Hochberg (1990) foram utilizadas as estimativas pontuais e IC de uso passado de CO, ao invés daquelas para qualquer uso para o estudo de Vandembroucke *et al.* (1982).

Para duas situações foram apresentados valores pontuais idênticos aos nossos, porém com IC de 95% diferentes: nas quatro MA (Vandembroucke *et al.*, 1989; Romieu *et al.*, 1989; Spector & Hochberg (1990) e Pladevall-Vila *et al.*, 1996) foi utilizado o IC de 95% apresentado no estudo de Hernandez-Avila considerando AR e poliartrite indiferenciada simultaneamente e, para as mesmas quatro MA foi utilizado o IC apresentado no artigo de del Junco (1985) levando em conta a data do diagnóstico de AR ao invés do início dos sintomas.

c) Critério para definir ausência de exposição

As MA de Vandembroucke *et al.* (1989) e de Spector & Hochberg (1990) utilizaram a estimativa que considerava as pacientes com menos de um ano de exposição aos CO como não usuárias no estudo de Allebeck *et al.* (1984).

#### d) Uso de informação

As MA de Romieu et al. (1989) e de Spector & Hochberg (1990) combinaram as estimativas do estudo de Spector et al.(1990) para os controles hospitalares e populacionais, enquanto na MA de Pladevall-Vila et al. (1996) a estimativa considerando controles populacionais foi desprezada, dado seu elevado percentual de perdas (50,8%). Em nossa MA foram calculadas duas estimativas separadas, cada uma considerando um tipo de controle.

Cabe ainda assinalar que em vários estudos caso-controle pareados, os autores apresentaram dados em tabelas com estratificações que desfaziam o pareamento original. No entanto, esses autores justificaram este procedimento alegando não haver diferença entre a estimativa obtida considerando ou não o pareamento.

#### **V.2.3.1) Uso presente ou passado (qualquer uso) de contraceptivos orais**

Como apresentado no item V.1.4.1, a medida bruta combinada mostrou nesta MA uma proteção estatisticamente significativa contra AR pelo uso de CO. Todavia, apenas a MA de Spector & Hochberg (1990) apresentou uma estimativa combinada para dados brutos, tendo sido obtidos resultados semelhantes aos nossos.

Ao utilizarmos OR ajustados no mínimo por idade, nota-se que houve uma redução importante (42,5%) da magnitude da proteção contra AR conferida pelo uso de CO, ainda que esta permanecesse estatisticamente significativa. Como houve diminuição da proteção contra AR após o ajuste por idade, podemos supor que o fato das mulheres mais jovens serem aquelas que fazem mais uso de CO e apresentam menor risco de AR, pode ter causado uma superestimação da proteção pelo o OR bruto.

A magnitude desse OR ajustado por idade combinado (ORajc) foi muito próxima àquela observada na MA de Romieu *et al.* (1989), embora tenha sido inferior àquela de Spector & Hochberg (1990) (ORajc<sub>esta MA</sub> = 0,73; ORajc<sub>Romieu et al.</sub> = 0,79; ORajc<sub>Spector & Hochberg</sub> = 0,80). Pladevall-Vila *et al.* (1996) só apresentaram uma estimativa combinada considerando os estudos de coorte em conjunto com os caso-controle. Ao adotarmos esse procedimento, os resultados apresentaram estimativas pontuais muito semelhantes, com exceção do fato de que nesta MA eles permaneceram estatisticamente significativos (ORajc<sub>esta MA</sub> = 0,79; IC 95%: 0,66-0,95; ORajc<sub>Pladevall-Vila et al.</sub> = 0,84; IC 95%: 0,66-1,08).

Em relação à heterogeneidade, ficou evidente sua importância, refletida pela estatística **Q** e quantificada pelas estatísticas **H** e **I<sup>2</sup>**. Após considerar os resultados da partição de **Q** e a análise visual do diagrama de Galbraith, os principais responsáveis pela heterogeneidade foram estudos de Vandembroucke *et al.* (1982) e de Hazes *et al.* (1990a), ambos apontando para um efeito protetor dos CO na AR. Entre os motivos que podem originar os OR de magnitude inferior causando esta heterogeneidade, destaca-se o viés de lembrança (Esdaile & Horwitz, 1986). Caso houvesse uma maior lembrança do uso de CO pelos controles do que pelos casos, como já sugerido na literatura (Stolley *et al.*, 1978; Rosenberg *et al.*, 1983), seria estimado um OR menor do que um, isto é, um OR compatível com proteção contra AR. Esta hipótese foi contestada pelo fato de que no estudo de Vandembroucke *et al.* (1982), casos e controles apresentavam doenças reumáticas e seria improvável que a lembrança da exposição aos CO ocorresse de forma diferenciada entre os dois grupos. O estudo de Vandembroucke *et al.* (1982) pode ser criticado pelo uso de controles com osteoartrite ou reumatismos de partes moles. Caso haja alguma associação desconhecida entre estas doenças e uso de CO, poderiam ocorrer distorções na análise dos resultados. Esdaile & Horwitz (1986) criticaram o estudo de Hazes *et al.* (1990a) citando que o mesmo apresentava além da possibilidade do viés de lembrança, uma taxa de retorno de menos de 80 % dos questionários e a utilização do critério *AR provável*. Estes aspectos poderiam sugerir incorretamente, neste estudo, a presença de um efeito protetor para os CO. Ressalta-se que mesmo com a exclusão dos estudos de Vandembroucke *et al.* (1982) e de Hazes *et al.* (1990a), permanece a proteção estatisticamente significativa ( $p = 0,03$ ) pelo uso dos CO.

A *meta-regressão* para os dados ajustados mostrou que o país do estudo e a origem dos casos e dos controles associou-se com a heterogeneidade dos OR.

Em relação a origem dos casos e dos controles, em estudos com pacientes e respectivos controles oriundas de ambulatórios de reumatologia, ficou bastante evidente o caráter protetor pelo uso de CO contra AR. Este achado poderia estar relacionado a dois fatores distintos.

Em primeiro lugar, uma possível maior gravidade de doença destas pacientes. Deste modo, os CO apresentariam efeito protetor nos casos mais graves de AR, corroborando as conclusões de Pladevall-Vila *et al.* (1996), Spector & Hochberg (1990) e Van Zeben *et al.* (1990). Neste último trabalho, estudando 121 pacientes com *AR definida* e 378 controles, os autores encontraram uma proteção estatisticamente significativa apenas nas formas graves

(OR = 0,33; IC 95%: 0,19-0,57). Há relato de que a AR apresenta um curso clínico diferente ao comparar pacientes oriundos de hospitais com aqueles identificados em estudos populacionais (Hochberg, 1981). Pacientes de origem hospitalar geralmente exibem uma doença mais grave do que os oriundos da população geral (Hochberg, 1981). Deste modo, os CO só atuariam naqueles casos potencialmente mais graves, podendo justificar a ausência de proteção apresentada nos outros estudos.

Outra possibilidade para o efeito protetor encontrado em estudos com pacientes oriundas de ambulatórios de reumatologia, seria a uma possível redução de ocorrência de viés de diagnóstico. Deve-se lembrar que a AR representa apenas uma pequena proporção das doenças reumatológicas passível de ser diagnosticada em qualquer grupo de pacientes. Nos grupos mais jovens, artrites reativas, lúpus eritematoso sistêmico e hepatites virais podem apresentar-se inicialmente, com um quadro de poliartrite indistinguível da AR (Esdaile, 1989). No grupo de pacientes idosas, a osteoartrite e a polimialgia reumática, exibem características semelhantes à AR (Esdaile, 1989). De acordo com O'Sullivan & Cathcart (1972) (*cit. by* Esdaile, 1989) apenas 15% dos casos de *AR provável* permanecem com o diagnóstico de AR três a cinco anos após. A presença de médicos com mais experiência no diagnóstico de AR, ou a possível maior gravidade dos casos (mais facilmente reconhecidos), poderia reduzir as chances de erros diagnósticos e a conseqüente subestimação de um efeito protetor dos CO para a AR.

Como observado na primeira MA realizada por Vandenbroucke *et al.* (1989), destaca-se nesta MA a tendência à ocorrência de um efeito protetor nos estudos europeus. Esta poderia ser causada por características intrínsecas da população nos países europeus, bem como pela composição dos CO nestes países.

Em relação à população, nota-se na tabela 7 que entre os dez trabalhos que foram realizados em países europeus, sete utilizaram casos oriundos de ambulatórios de reumatologia. Também observa-se que os três estudos que utilizaram controles oriundos de ambulatórios de reumatologia também eram europeus. Por outro lado, entre os quatro estudos realizados nos outros países (EUA e Líbano), não havia nenhum que utilizasse casos ou controles oriundos de ambulatórios de reumatologia.

Assim, uma das hipóteses a ser levantada seria a de que a maior proteção contra AR encontrada nos trabalhos realizados nos países europeus, decorreria do fato de que nestes trabalhos seria mais comum a presença de casos e controles oriundos de clínicas reumatológicas.

Ainda em relação às características populacionais dos EUA, Hannaford *et al.*(1990) sugeriram que a queda diferenciada na taxa de incidência de AR, pudesse explicar a tendência de maior proteção contra AR nos países europeus em comparação com os EUA. No caso dos EUA, onde a incidência de AR teria reduzido mais do que nos outros países, os CO talvez não tivessem como aumentar esta redução. Entretanto, esta hipótese é difícil de ser avaliada com os dados que dispomos, pois a maioria dos estudos é do tipo caso-controle, nos quais não é possível obter a incidência de AR. A tentativa de usar o ano de publicação do estudo como indicativo tanto de incidências de AR quanto de diferentes composições dos CO, não revelou nenhuma tendência de proteção consistente no padrão de associação entre CO e AR (dados não apresentados).

A *meta-regressão* não identificou os critérios diagnósticos (de classificação) utilizados nos estudos e o tipo de caso (prevalente *versus* incidente) como fatores responsáveis pela heterogeneidade dos resultados entre os estudos.

Para interpretação dos dados da presente MA, ressaltamos que embora a qualidade do diagnóstico possa influenciar os resultados dos estudos selecionados, parece que mais importante do que a utilização dos critérios, é a característica dos serviços onde eles são aplicados.

Em relação à utilização do critério diagnóstico *AR provável*, ao separarmos os estudos quanto ao uso deste critério, não houve evidência de proteção pelo uso de CO (ORaj = 0,80; p=0,29) para aqueles que incluíram casos com este diagnóstico (Vandenbroucke *et al.*, 1982; del Junco *et al.*, 1985; Vandenbroucke *et al.*, 1986; Koepsell *et al.*, 1989 e Moskowitz *et al.*, 1990), havendo porém, proteção estatisticamente significativa para o grupo que não incluiu este diagnóstico (ORaj = 0,70; p=0,001). Como pacientes com *AR provável* tendem a apresentar uma doença mais branda, este é mais um fato que corrobora que o papel protetor dos CO ocorra apenas nos casos mais graves de AR.

Esdaile (1989) relatou a possibilidade de problemas metodológicos em relação a precedência temporal, determinada pela utilização de casos incidentes. Nos estudos caso-controle este problema ocorre duplamente, pois o investigador necessita verificar a época de início da doença e a da exposição. Como a AR tem um curso insidioso e o seu diagnóstico é feito geralmente em meses e, mais raramente, em anos, há dificuldades na definição dos casos.



Existe na literatura (Breiner *et al.*, 1991) uma crítica em relação aos estudos caso-controle de doenças que apresentam determinantes genéticos e ambientais. Como estas doenças só ocorrem quando um genótipo vulnerável é exposto aos fatores ambientais causais da doença, ao ser comparada à exposição entre os casos, que podem apresentar um genótipo suscetível, com os controles que podem não apresentá-lo, seriam causadas distorções. Estas ocorreriam no sentido de atribuir significância a um fator ambiental que na realidade poderia não apresentá-la. Deve-se destacar em relação aos resultados do estudos caso-controle analisados nesta MA, que os estudos de Hazes *et al.* (1990b), Deighton *et al.* (1993) e Brennan *et al.* (1994), foram realizados em gêmeos e apontaram para proteção contra AR, apesar da falta de significância estatística (ORajc Hazes *et al.* (1990b), Deighton *et al.* (1993) e Brennan *et al.* (1994) = 0,46; IC 95%: 0,24-0,87, p = 0,02).

### V.2.3.2) Uso presente de contraceptivos orais

A medida ajustada combinada apresentada na tabela 9, não mostrou uma proteção estatisticamente significativa contra AR pelo uso de CO.

Como as MA de Romieu *et al.* (1989), Spector & Hochberg (1990) e Pladevall-Vila *et al.* (1996) utilizaram critérios diferentes e compilações incorretas de dados para obtenção das medidas combinadas, a comparação com os nossos resultados não pode ser feita para dados brutos e ajustados. Da mesma forma que ocorreu em relação a qualquer uso de CO, nestas MA foram combinadas indiferentemente, estimativas de dados brutos e ajustados para uso presente de CO. Além disso, foram utilizados os seguintes procedimentos:

- Na MA de Romieu *et al.* (1989) para o estudo de Hazes *et al.* (1990a) foi utilizada a estimativa de qualquer uso ao invés da estimativa de uso corrente.
- Na MA de Spector & Hochberg (1990) para o estudo de Allebeck *et al.* (1985), foi utilizada uma estimativa apresentada considerando pacientes que fizeram uso de CO por período menor ou igual a um ano como não usuárias.

Evidenciou-se pelas estatísticas **Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**, um grau importante de heterogeneidade entre os estudos para uso presente de CO. De forma diferente do caso da exposição a

qualquer uso de CO, para uso presente foi necessário que quatro de sete estudos fossem excluídos para eliminar a heterogeneidade.

Com exceção do estudo de Vandembroucke *et al.* (1982), que indicou proteção contra AR, todos os outros três (Allebeck *et al.*, 1984; del Junco *et al.*, 1985 e Moskowitz *et al.*, 1990) apontaram para um aumento no risco, porém sem significância estatística. Entre as explicações para a ausência de obtenção de um efeito protetor contra AR nestes estudos, devem ser consideradas inicialmente, a utilização do critério de diagnóstico *AR provável* e o pequeno tamanho das amostras nos três estudos.

Com a *meta-regressão* foi evidenciado o papel da origem dos casos na proteção contra o risco de AR com a utilização de CO (tabelas 11 a 13).

Do mesmo modo que na análise realizada em relação a qualquer uso de CO, destaca-se a aparente proteção contra AR causada pelo fato das pacientes serem oriundas de ambulatórios de reumatologia. Provavelmente este achado influencia a maior proteção observada em relação aos países europeus. As explicações para este fato são as mesmas dadas acima, em relação a qualquer uso de CO.

Koepsell *et al.* (1989) sugeriram em uma publicação de resultados preliminares que o uso corrente de CO teria um maior efeito protetor contra AR do que o uso passado (para uso corrente ORajc = 0,27; IC 95%: 0,06-0,97 e para uso passado ORajc = 0,81; IC 95%: 0,49-1,34). Porém, posteriormente estes resultados não foram comprovados (comunicação pessoal com o autor) (uso corrente ORajc = 0,66; IC 95%: 0,36-1,20 e para uso passado ORajc = 0,89; IC 95%: 0,68-1,17). Um das hipóteses deste autor, seria a de que apenas durante o uso dos CO, haveria proteção contra AR.

Como os estudos utilizados para cálculo das medidas combinadas de uso corrente e qualquer uso são bastante diferentes, comparações entre estas situações devem ser feitas com cautela. Se calcularmos o ORajc para dados ajustados relativos a qualquer uso dos sete estudos para os quais também há dados relativos ao uso passado de CO, teremos o seguinte resultado: ORajc = 0,79; IC 95% (0,56-1,10); p=0,16, mostrando alteração da significância estatística em relação ao ORajc utilizando todos os estudos (utilizando todos os estudos teríamos: ORajc = 0,73; p=0,008).

O fato de existirem dados relativos a muito poucos estudos (apenas um para dados brutos e sete para dados ajustados) para uso corrente de CO dificulta a realização de análises mais profundas.

### **V.2.3.3) Uso passado de contraceptivos orais**

Para esta situação houve proteção discreta (cerca de 31%) com significância estatística limítrofe ( $p = 0,06$ ), conforme já apresentado na tabela 14.

Mais uma vez foi detectada presença de heterogeneidade entre os estudos pela estatísticas **Q**, **H** e **I<sup>2</sup>**. Da mesma forma que para a situação de qualquer uso de CO, os estudos de Vandembroucke *et al.* (1982) e de Hazes *et al.* (1990a), foram os principais responsáveis pela heterogeneidade. As explicações são as mesmas apresentadas anteriormente.

Novamente a *meta-regressão* evidenciou a importância da origem do caso e do país como fatores protetores contra AR. As explicações também são as mesmas já apresentadas. Neste caso também foram detectados os papéis da origem dos controles e do número de ajustes empregados, como determinantes da proteção contra AR. Em relação à origem dos controles, pode-se supor que a utilização de pacientes com outras doenças reumáticas possa estar associada ao achado de proteção nos casos. Possivelmente pela associação entre estas doenças e a exposição. Em relação ao número de ajustes, já foi citado na literatura (Sutton *et al.*, 2000) que quanto maior o número de ajustes utilizados, maiores as chances de detecção de um determinado efeito.

Da mesma forma que no item anterior este resultado deve ser interpretado com cautela, pois foram obtidos ORaj para apenas seis dos 13 estudos. Com o cálculo do ORajc para qualquer uso considerando apenas os seis estudos para o qual obtivemos ORaj para uso passado, foi obtido o seguinte resultado: 0,85; IC 95% (0,59-1,22). Deste modo, há indícios de que os efeitos diferentes entre os três tipos de exposição (qualquer uso, uso presente e uso passado), deve-se principalmente aos estudos incluídos na análise e não à exposição em si.

### **V.2.3.4) Efeito da duração do uso de contraceptivos orais**

Esta análise apresentou resultados sugerindo um efeito da duração do uso de CO, com uma tendência a um maior efeito protetor para um período superior há quatro/cinco anos de uso, o que poderia trazer maior plausibilidade aos resultados obtidos para qualquer uso de CO. Contudo, ressaltamos que apesar de haver esta tendência à proteção

contra AR pelo uso de CO, quando a duração deste uso aumenta, este efeito protetor apresenta significância estatística apenas para uma duração superior a quatro/cinco anos de CO. Mais uma vez deve-se destacar que a presença de dados de apenas seis estudos diminui a importância destes resultados.

### **V.2.3.5) Análise combinada dos estudos de coorte e caso-controle**

Para a análise combinada dos estudos de coorte e caso-controle não houve mudanças em relação às medidas combinadas para cada uma das situações de exposição. Contudo, ao compararmos os nossos resultados com aqueles obtidos por Pladevall-Vila *et al.* (1996), obtivemos uma proteção estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) para qualquer uso de CO ( $RRajc_{esta MA} = 0,79$ ; IC 95%: 0,66-0,95 e  $RRajc_{Pladevall-Vila et al.} = 0,84$ ; IC 95%: 0,66-1,08). Estas diferenças provavelmente devem-se tanto aos novos estudos incluídos nesta MA, bem como as utilização de dados diferentes dos mesmos estudos. Apesar da inclusão dos estudos de coorte ter acarretado uma diminuição da proteção conferida pelos CO, o efeito conjunto de todos os estudos ainda foi de proteção estatisticamente significativa, devido ao peso dos estudos caso-controle.

Em relação ao efeito do tempo de uso de CO, da mesma forma do que na MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996), na presente MA não houve proteção estatisticamente significativa ao serem considerados simultaneamente os estudos de coorte e caso-controle ( $RRajc_{esta MA} = 0,88$ , IC 95%: 0,63-1,23;  $RRajc_{Pladevall-Vila et al.} = 0,91$ ; IC 95%: 0,58-1,42).

Resumindo, caso sejam considerados os estudos de coorte e caso-controle, na presente MA foi encontrada proteção significativa contra AR apenas para a situação de qualquer uso de CO.

## **VI) EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE O RISCO DE DESENVOLVER ARTRITE REUMATÓIDE**

Como já citado nos capítulos de introdução (seção I.1.8) e na justificativa, (capítulo II), elaboramos esta meta-análise (MA) motivados pelas discordâncias existentes entre estudos publicados sobre o efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) sobre o risco de desenvolver artrite reumatóide (Linos *et al.*, 1983; Vandenbroucke *et al.*, 1986). O fato da AR ser uma doença cuja incidência é aumentada na menopausa e as polêmicas em relação ao uso da TRH reforçam a importância do assunto.

Os resultados serão apresentados separadamente para os dois tipos de estudos, considerando diferentes tipos de exposição, avaliadas em relação aos hormônios utilizados (estrogênio e progesterona) e em relação ao período em que esta ocorreu (uso presente, uso passado ou qualquer uso).

### **VI.1) Resultados**

#### **VI.1.1) Identificação de estudos**

A busca de estudos para avaliação do efeito TRH sobre o risco de desenvolvimento de AR foi realizada juntamente com a busca do capítulo anterior (capítulo V) referente aos contraceptivos orais, ou seja, foi realizada uma única busca. Da mesma forma do que no capítulo anterior, o *Medline*, foi suficiente para identificação dos artigos relevantes, ou seja, não houve artigos identificados nos outros bancos, sem terem sido também identificados no *Medline*. Foram identificados inicialmente seis estudos, sendo dois de coorte e quatro caso-controle. Um destes estudos (Sahyoun *et al.*, 1999) apesar de selecionado pelo título e pelo resumo, foi excluído por tratar-se de um trabalho sobre efeitos da TRH na osteoartrite. Posteriormente, foi identificado um estudo adicional (Carrete *et al.*, 1989) na lista de referência do trabalho de Spector *et al.* (1991), selecionado pela busca eletrônica.

## VI.1.2) Estudos de coorte

Os estudos de coorte encontrados foram: Hernandez-Avila *et al.* (1990) e Spector *et al.* (1991). Em que pese a tentativa de obter informações adicionais com os autores, os dados só permitiram o cálculo de riscos relativos ajustados por idade combinados para aquelas mulheres que utilizaram, em algum momento, estrogênio associado ou não a progesterona, excluindo as que utilizaram progesterona isoladamente. Individualmente os estudos apresentaram resultados bastante diferentes: no caso de Hernandez-Avila *et al.* (1990) o risco relativo ajustado por idade (RRaj) foi de 0,70 (IC 95%: 0,40-1,10) e no de Spector *et al.* (1991) o RRaj foi de 1,31 (IC 95%: 0,43-4,01). Apesar da diferença entre as estimativas pontuais, o teste **Q** para heterogeneidade não rejeitou a hipótese de que os estudos eram homogêneos ( $p=0,32$ ). A homogeneidade foi confirmada pelas estatísticas **H** (1,00; IC 95%: 0,14-7,1) e **I<sup>2</sup>** (0,4%; IC 95%: 0-2,2%). Observa-se no gráfico 24 que o IC da estimativa de Hernandez-Avila *et al.* (1990) engloba o RRaj do estudo de Spector *et al.* (1991).

A estimativa do RRaj combinado (RRajc) apontou para uma redução de 22% no risco de desenvolver AR, mas tal redução não foi estatisticamente significativa (RRajc = 0,78; IC 95%: 0,49-1,24;  $p=0,29$ ).

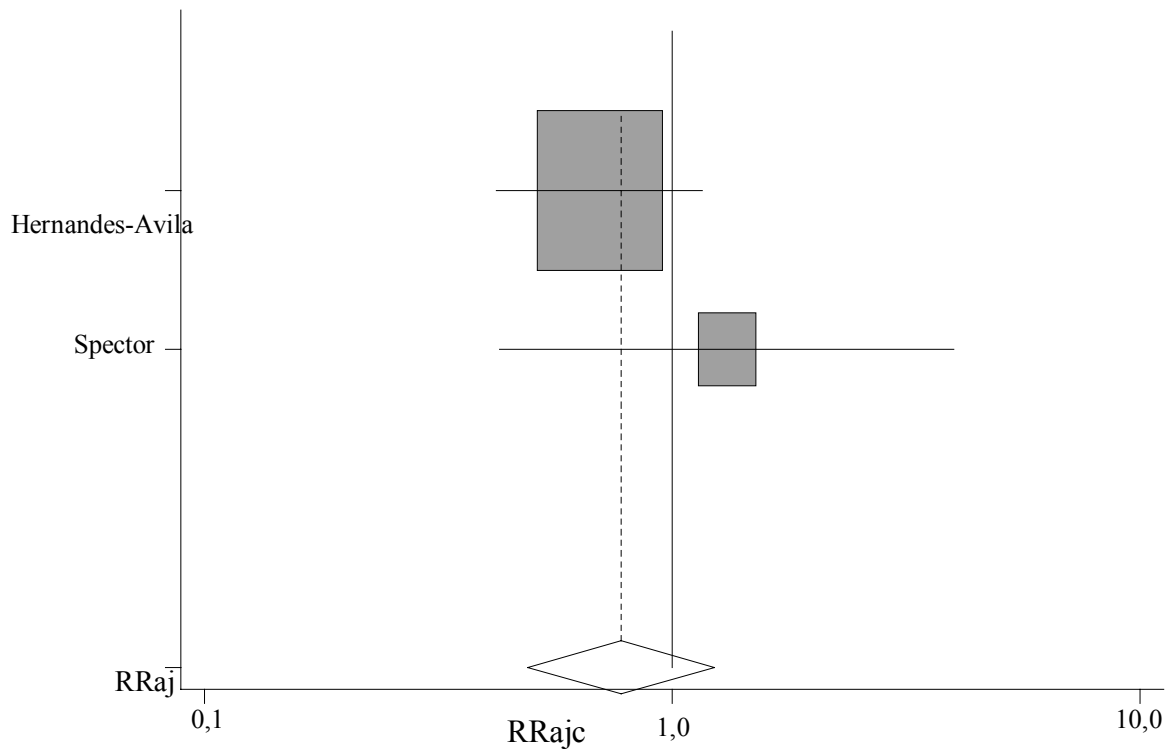


GRÁFICO 24 - Meta-análise para associação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer estrogênio (associado ou não a progesterona) e artrite reumatóide, para os estudos de coorte (dados ajustados por idade).

RRaj - Risco relativo ajustado; RRajc - Risco relativo ajustado combinado.

### VI.1.3) Estudos caso-controle

Em relação aos estudos caso-controle, apesar de em algumas vezes os OR serem apresentados em dois ou três dos quatro estudos analisados, apenas foi possível combiná-los no caso de qualquer uso de estrogênio, pois os estudos apresentavam características muito diferentes. Deste modo, nas outras situações de exposição, discutiremos individualmente os resultados de cada um dos estudos.

#### V.1.3.1) Uso de qualquer hormônio

Esta exposição inclui aquelas mulheres que utilizaram estrogênio ou progesterona, associados ou não. Ressalta-se que apesar da TRH não ser realizada com progesterona isolada, como nos artigos avaliados os dados foram apresentados considerando este tipo de informação, optou-se por não desprezá-la.

Só foram obtidos dados para a situação caracterizada pelo uso de estrogênio ou progesterona, associados ou não, em algum momento, passado ou presente (qualquer uso).

Apenas os estudos de Vandembroucke *et al.* (1986) e de Koepsell *et al.* (1994) apresentaram dados brutos para esta situação. Todavia, os dados não puderam ser combinados, pois no trabalho de Vandembroucke *et al.* (1986) casos e controles foram pareados pelo ano de nascimento.

Linos *et al.* (1983), Vandembroucke *et al.* (1986) e Koepsell *et al.* (1994) investigaram o efeito de qualquer uso de qualquer hormônio, apresentando dados ajustados. Encontrou-se uma importante heterogeneidade entre os resultados, conforme pode ser observado pelas estimativas pontuais da tabela 24, pelo gráfico 25 e pelo teste de heterogeneidade  $Q$  ( $p = 0,07$ ). O diagrama de Galbraith (gráfico 26) mostrou que o estudo de Vandembroucke *et al.* (1986) foi o responsável pela heterogeneidade observada. O ORaj obtido usando-se o modelo de efeitos aleatórios foi de 0,76, não tendo alcançado significância estatística ( $p = 0,43$ ).

Cabe também assinalar que para o estudo de Linos *et al.* (1983) os ORaj foram apresentados separadamente para mulheres na peri-menopausa (ORaj = 2,2) e na pós-menopausa (ORaj = 0,80) e foram combinados nesta MA para que ambas situações fossem consideradas. Caso nos restringíssemos ao ORaj referente ao período de pós-menopausa, a medida combinada passaria de 0,76 a 0,62 (tabela 24). Entretanto, esta subdivisão não pode ser realizada nos estudos de Koepsell *et al.* (1994), que apresentou em conjunto os dados de ambas as situações, e de Vandembroucke *et al.* (1986), que apresentou dados apenas para pós-menopausa.

Caso seja considerado o ajuste pelo uso de contraceptivos orais apresentado no Koepsell *et al.* (1994) obtém-se um ORaj com valor discretamente inferior. Koepsell *et al.* (1994) também investigaram os possíveis efeitos da definição utilizada de AR e da positividade em relação ao fator reumatóide. Foi obtido um ORaj de 0,86 (IC 95%: 0,62-1,18) para AR definida/clássica (*American Rheumatism Association/ARA-1958*) de 1,31 (IC 95%: 0,49-3,53) para AR provável (*ARA-1958*). Em relação à positividade do fator reumatóide (FR), o ORaj obtido para pacientes com FR positivo foi de 0,80 (IC 95%: 0,54-1,19) e para pacientes com FR negativo foi de 0,99 (IC 95%: 0,63-1,54). Embora as estimativas dos OR não sejam estatisticamente significativas, ambos resultados apresentaram uma magnitude maior no caso de maior certeza de AR, isto é, FR positivo e classificação de AR definida/clássica.



As situações de uso presente e de uso passado de qualquer hormônio não puderam ser analisadas por falta de dados.

TABELA 24 – Odds ratios bruto (ORb), OR ajustados (ORaj), ORaj combinados (ORajc) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio e artrite reumatóide.

<b>Estudo</b>	<b>ORb (IC 95%)</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Linós <i>et al.</i> (1983)	NCFD	0,8 (0,3-2,1) * 1,44 (0,77-2,70) **
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,18 (0,04-0,81)	0,32 (0,16-0,63)
Koepsell <i>et al.</i> (1994)	0,64 (0,39-1,08) #	0,87 (0,64-1,19) #
<b>ORajc</b>	NDSC	<b>0,62 (0,32-1,21); p = 0,16 ¶</b> <b>0,76 (0,37-1,53); p = 0,43 ¶¶</b>
<b>Estatística Q</b>	NDSC	6,82; p = 0,033 ¶ 10,48; p = 0,065 ¶¶
<b>Estatística H</b>	NDSC	1,85 (1,00-3,41) ¶ 2,29 (1,29-4,05) ¶¶
<b>Estatística I<sup>2</sup></b>	NDSC	70,7% (7,4-91,4%) ¶ 80,9% (40,3-93,9%) ¶¶

NCFD - Não calculado por falta de dados.

NDSC - Não devem ser combinados (vide razões no texto).

\* - Considerando apenas uso pós-menopausa.

\*\* - Considerando a combinação dos ORaj para uso peri e pós-menopausa.

¶ - Considerando a estimativa do ORaj do trabalho de Linós *et al.* (1983) para pré-menopausa.

¶¶ - Considerando a combinação dos ORaj para peri e pós menopausa do trabalho de Linós *et al.* (1983).

# - OR calculados a partir de dados apresentados no artigo.

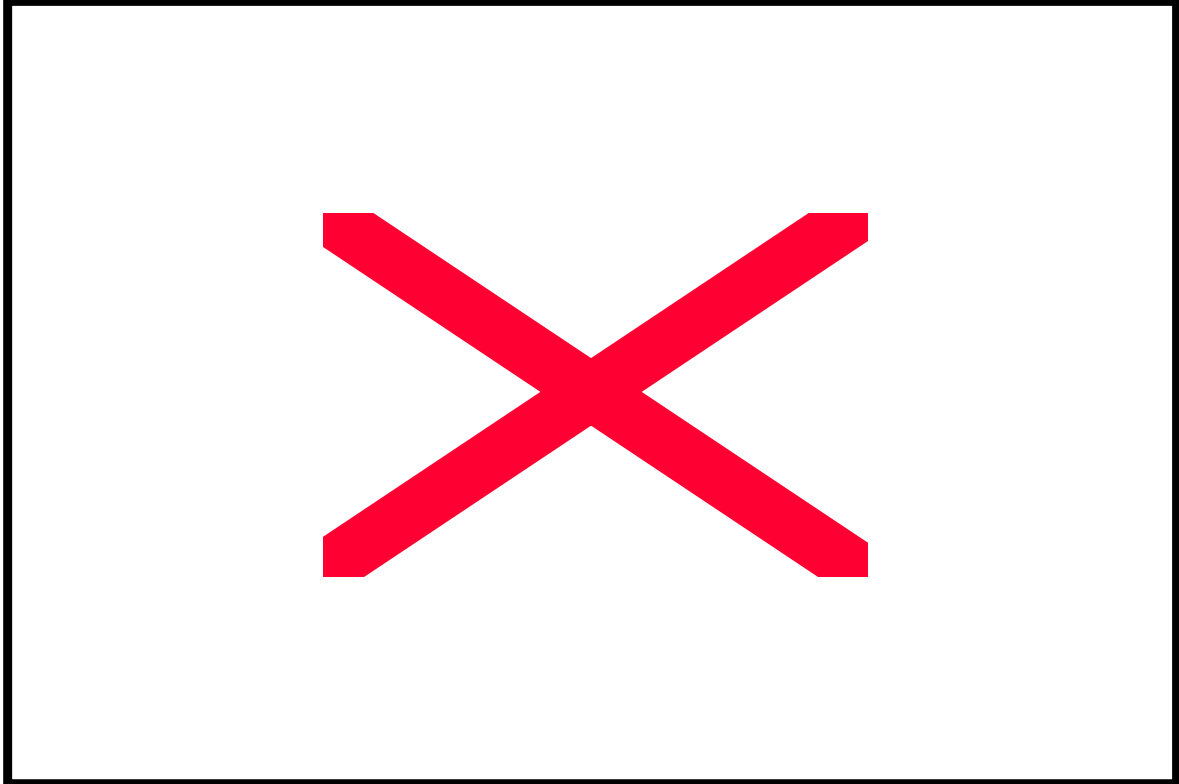


GRÁFICO 25 - Meta-análise para relação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio (estrogênio, progesterona ou sua associação) e artrite reumatóide (dados ajustados), considerando peri e pós-menopausa, para os estudos caso-controle.

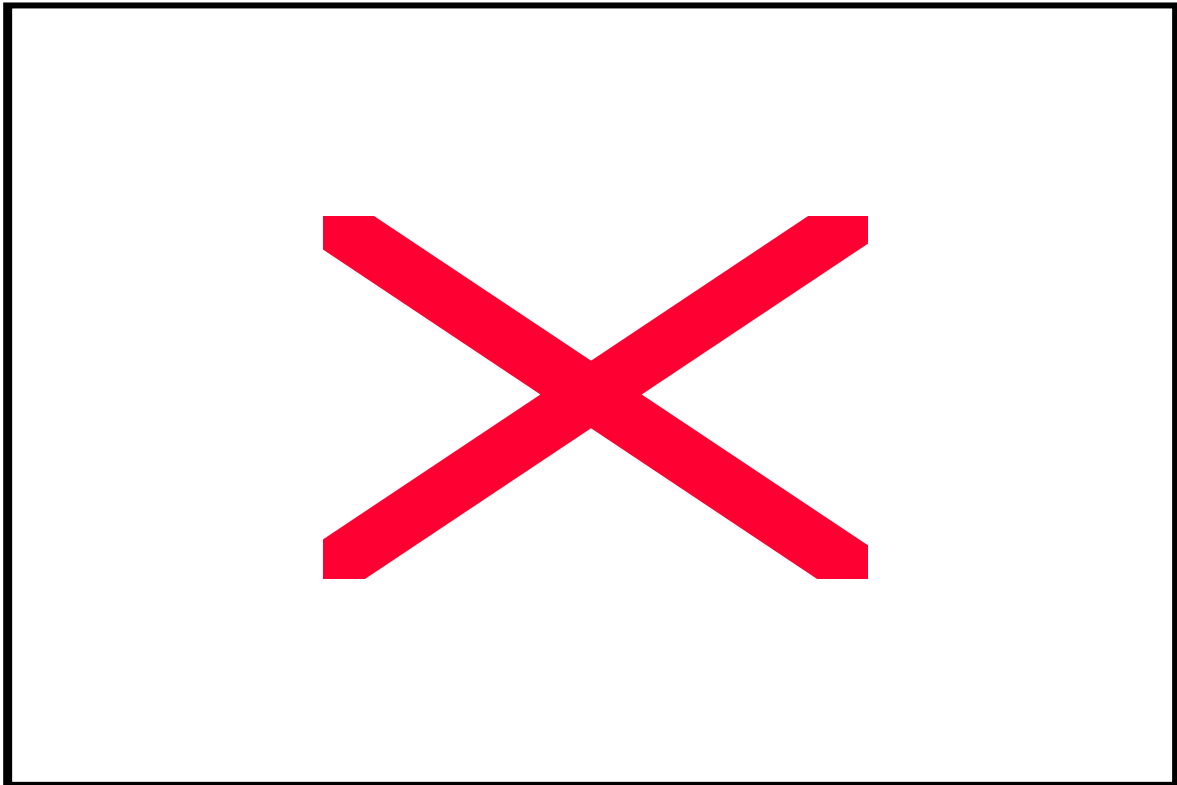


Gráfico 26 – Diagrama de Galbraith para relação entre qualquer uso (presente ou passado) de qualquer hormônio (estrogênio, progesterona ou sua associação) e artrite reumatóide (dados ajustados), considerando peri e pós-menopausa, para os estudos caso-controle.

Observações:

$\ln OR_{aj} / (EP OR_{aj})$  – razão entre o logaritmo natural do *odds ratio* ajustado para qualquer uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide e seu erro padrão.

$1/(EP OR_{aj})$  – inverso do erro padrão do *odds ratio* ajustado.

### **VI.1.3.2) Uso de qualquer estrogênio**

Neste caso apenas estão incluídas as mulheres que fizeram uso de estrogênio associado ou não à progesterona, diferentemente do item VI.2.1, onde poderiam estar incluídas aquelas que utilizaram progesterona isoladamente.

#### **A) Uso presente ou passado (qualquer uso) de qualquer estrogênio**

Os dados referentes a qualquer uso de estrogênio associado ou não à progesterona encontram-se na tabela 25. A combinação dos OR não foi realizada dada a grande diferença entre as características muito diferentes destes estudo. Enquanto em de Carrete

*et al.* (1992) o grupo controle referia-se a mulheres que não utilizavam qualquer hormônio, no estudo de Koepsell *et al.* (1994) o grupo controle poderia incluir mulheres que faziam uso de progesterona sem estrogênio. Deve-se também ressaltar que no estudo de Carrete *et al.* (1989) foi apresentado um ajuste por número de gestações e residência, enquanto os dados dos outros estudos foram ajustados por idade.

No caso do OR bruto apresentado no estudo de Vandembroucke *et al.* (1986) deve chamar atenção novamente o fato de ter sido calculado sem considerar o pareamento do desenho do estudo. Quanto aos OR ajustados, deve-se assinalar que os estudos analisados ajustaram nas estimativas por fatores diferentes como já mencionado anteriormente.

TABELA 25. *Odds ratios* brutos (ORb), OR ajustados (ORaj) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso presente ou passado (qualquer uso) de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide, para os estudos caso-controle.

<b>Estudo</b>	<b>ORb (IC 95%)</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Vandembroucke <i>et al.</i> (1986)	0,18 (0,04-0,81)	0,20 (0,05-0,74)
Carrete <i>et al.</i> (1989)	0,88 (0,57-1,36)	0,90 (0,56-1,44) †
Koepsell <i>et al.</i> (1994)	0,73 (0,43-1,24) #	1,04 (0,70-1,55)

# - OR calculados a partir de dados apresentados no artigo.

† - ORaj: *Odds ratios* ajustados por número de gestações e residência.

## **B) Uso presente de qualquer estrogênio**

Neste caso encontram-se as mulheres que estavam utilizando estrogênio associado ou não à progesterona no início dos sintomas da AR. Na tabela 26 são apresentados os resultados dos estudos que analisaram esta situação. Assim como no caso da tabela anterior, optou-se por não combinar os OR pois os estudos apresentavam características muito distintas. Valem os comentários já feitos sobre os trabalhos de Carrete *et al.* (1989), Koepsell *et al.* (1994) e Vandembroucke *et al.* (1986).

TABELA 26. *Odds ratios* brutos (ORb), ORb combinados (ORbc) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso presente de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide.

<b>Estudo</b>	<b>ORb IC 95%</b>	<b>ORaj IC 95 %</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,13 (0,02-1,02) *	NCFD
Carette <i>et al.</i> (1989)	0,82 (0,46-1,44)	0,89 (0,49-1,63) †
Koepsell <i>et al.</i> (1994)	0,64 (0,37-1,13) #	0,91 (0,63-1,30) #

NCFD - Não calculado por falta de dados.

\* - IC obtidos por correspondência com os autores (Vandenbrouck & Witteman, 2001)

# - OR calculados a partir de dados apresentados no artigo.

† - OR ajustados por número de gestações e residência.

### **C) Uso passado de qualquer estrogênio**

Esta situação caracteriza-se pelo uso de estrogênio associado ou não a progesterona antes do início dos sintomas da AR. Os dados para esta situação encontram-se na tabela 27. Não foram calculadas medidas combinadas para os OR pelos mesmos motivos citados nos itens acima.

#### **V.1.3.3) Qualquer uso de progesterona**

Esta situação, ou seja, o uso de isolado de progesterona, em qualquer época da vida da paciente, só foi apresentada no estudo de Koepsell *et al.* (1994). O ORb, calculado a partir de dados apresentados no artigo e o ORaj por idade apresentado pelos autores, foram muito semelhantes e sugerem proteção discreta contra AR, com significância estatística limítrofe (ORb = 0,66; IC 95 %: 0,40-1,08 e ORaj = 0,66; IC 95%: 0,41-1,08).

TABELA 27. *Odds ratios* brutos (ORb), OR ajustados (ORaj) e intervalos de confiança (IC) de 95% para a associação entre uso passado de estrogênio associado ou não à progesterona e artrite reumatóide.

<b>Estudo</b>	<b>ORb (IC 95%)</b>	<b>ORaj (IC 95%)</b>
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,38 (0,04-3,70)*	NCFD
Carette <i>et al.</i> (1989)	0,97 (0,59-1,60)	0,95 (0,56-1,60)
Koepsell <i>et al.</i> (1994)	0,89 (0,49-1,64) #	NCFD

NCFD - Não calculado por falta de dados.

\* - IC obtidos por correspondência com os autores (Vandenbroucke *et al.* e Witteman *et al.*, 2001)

# - OR calculados a partir de dados apresentados no artigo.

## VI.2) Discussão

O objetivo principal deste trabalho foi investigar a associação entre a terapia de reposição hormonal (TRH) e o risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (AR). Como os seis estudos que analisaram esta exposição avaliaram separadamente os efeitos do estrogênio e da progesterona de forma associada e isolada, para situações de uso presente, uso passado e qualquer uso (presente ou passado) dos mesmos, permaneceu um número muito pequeno de estudos para ser analisado em cada uma das situações. Além disto, como já mencionado nas seções anteriores, as características distintas dos estudos, como por exemplo, os fatores utilizados para ajuste dos *odds ratios* (OR) e as diferenças entre os grupos controles empregados, impediram que fossem obtidas medidas sumário para a maioria das situações de exposição.

Devemos inicialmente ressaltar que para maior parte das situações não há evidências de proteção ou risco de desenvolvimento de AR pelo uso da TRH. A seguir, serão discutidos separadamente os resultados dos estudos de coorte e caso-controle.

### VI.2.1) Estudos de coorte

A análise da combinação dos estudos de coorte foi muito prejudicada pelo fato de serem apenas dois estudos que investigaram apenas o efeito de qualquer uso de estrogênio associado ou não à progesterona. O risco relativo combinado (RRc) e respectivo intervalo de confiança (IC) não permitem concluir a favor ou contra o uso estrogênio associado ou não a progesterona na prevenção da artrite reumatóide (AR). No entanto, tal conclusão

necessita ser avaliada com cautela pois a medida de efeito obtida é muito imprecisa. Além disso, ainda que não se tenha observado uma heterogeneidade estatística entre os resultados dos estudos, as estimativas pontuais dos RR são opostas. Cabe ainda ressaltar que os testes de heterogeneidade costumam ter baixo poder estatístico.

A presença de um viés de seleção foi levantada por Spector *et al.* (1991) para explicar um RR acima de 1 em seu estudo. Pelo fato de uma proporção muito pequena de mulheres na Inglaterra, na época do estudo, serem atendidas em clínicas especializadas em menopausa, o grupo do qual foi retirada a coorte de expostas poderia ser altamente selecionado. Como alguns estudos (Neugarten & Kraines, 1965; Hall *et al.*, 1990) mostraram que os sintomas músculo-esqueléticos inespecíficos podem estar presentes na sintomatologia inicial da menopausa, havendo um risco de que pacientes de AR, em estágio inicial, fossem procurar atendimento nessas clínicas. O quadro clínico da AR estabelecida só estaria evidente após o início da TRH, levando a um possível aumento de portadores de AR no grupo exposto a TRH. Este problema é conhecido como viés protopático.

## **VI.2.2) Estudos caso-controle**

Em relação aos estudos caso-controle, devemos ressaltar que para a maioria das situações não foi possível obter estimativas combinadas. Além disto, considerando individualmente cada um dos estudos, não houve significância estatística em relação à maior parte dos OR apresentados. Outro aspecto que nos chama atenção é a heterogeneidade observada entre os resultados dos estudos, geralmente causada pelos resultados obtidos por Vandembroucke *et al.* (1986) sugerindo elevada proteção contra AR.

A única situação para qual obteve-se uma estimativa combinada foi qualquer uso de qualquer hormônio, dados ajustados, para a qual não houve significância estatística, ocorrendo heterogeneidade entre os estudos. Observa-se na tabela 1 que houve um efeito protetor importante para o estudo de Vandembroucke *et al.* (1986), diferente de Linos *et al.* (1983) e de Koepsell *et al.* (1994) para os quais houve ausência de efeito.

Outro aspecto que deve ser ressaltado consiste na grande discrepância do estudo de Linos *et al.* em relação aos demais. Características populacionais diferentes poderiam

explicar a ausência de efeito protetor neste estudo contrastando com os resultados de Vandembroucke *et al.* (1986) e Koepsell *et al.* (1994). A gravidade da doença nos pacientes avaliados em Linos *et al.* (1983) parece ser menor. Este fato nos é sugerido pela menor taxa de mortalidade nestes pacientes em relação àqueles estudados por Vandembroucke *et al.* (1986). Na meta-análise (MA) sobre o efeito do anticoncepcional oral sobre a AR, de Pladevall-Vila *et al.* (1996), é sugerido que a proteção poderia estar associada aos casos mais graves. Portanto, assim como no caso do anticoncepcional oral, é possível que a TRH seja mais eficaz nos casos mais graves de AR, seja por uma característica específica desses casos, seja por uma melhor acurácia diagnóstica.

De maneira diferente da MA sobre o efeito dos contraceptivos orais na AR, apresentada no capítulo anterior, nesta MA não foi realizada uma *meta-regressão*, devido ao fato de terem sido combinados apenas três estudos. Contudo, como explicado acima, o papel da origem dos casos, relacionado de forma indireta à sua gravidade, aparentemente exerce influência nos resultados. O país onde o estudo foi realizado, entretanto, não influenciou os resultados.

Outro fato que deve ser destacado é a combinação entre os OR ajustados (ORaj) para a situação de peri e pós-menopausa apresentados no estudo de Linos *et al.* (1983). Esta estimativa combinada (ORaj = 1,44) é bastante superior àquela apresentada para uso pós-menopausa (ORaj = 0,8). Todavia, quando os dados dos três estudos foram combinados, não houve diferenças importantes em relação aos OR combinados obtidos quando se utilizou os dados apenas das mulheres na pós-menopausa ou aqueles sem considerar a distinção entre peri e pós-menopausa.

Em relação ao uso de estrogênio associado ou não à progesterona, conforme apresentado na tabela 2, apenas o estudo de Vandembroucke *et al.* (1986) mostrou um efeito protetor, mesmo quando foi realizado o ajuste por idade. Uma possível explicação para as diferenças entre os resultados de Vandembroucke *et al.* (1986), Carrete *et al.* (1989) e Koepsell *et al.* (1994) seria a menor proporção de menopausa cirúrgica no primeiro estudo. Carrete *et al.* (1989) destacam a menor frequência de menopausa cirúrgica nos pacientes de Vandembroucke *et al.* (1986), e comentam que este fato poderia também explicar parcialmente as diferenças encontradas entre esses estudos (caso o tipo de menopausa influenciasse a relação entre AR e TRH). Porém, tal explicação apresenta problemas. Aparentemente não há uma justificativa biológica adequada para a TRH proteger de forma diferenciada mulheres submetidas a menopausa cirúrgica. A única hipótese que poderia



explicar este fato seria a de que a presença dos ovários, mesmo na menopausa, permitiria uma liberação mínima de hormônios, estes, associados a TRH, poderiam exercer seu efeito protetor.

Com relação à categoria uso presente de estrogênio associado ou não à progesterona, houve proteção de cerca de 87% de significância limítrofe, apenas no trabalho de Vandembroucke *et al.* (1986). Os motivos para estas diferenças são os mesmos já apresentados para o caso de qualquer uso de estrogênio.

A administração isolada de progesterona foi avaliada apenas no estudo de Koepsell *et al.* (1994), onde foi obtida uma proteção de significância estatística limítrofe. Deste modo, este deste resultado não pode ser discutido.

Em resumo, apenas o estudo de Vandembroucke *et al.* (1986) sugeriu proteção contra AR pela TRH. No entanto, as medidas sumário obtidas na MA não apontam proteção ou risco. Novos estudos, com desenhos mais homogêneos, são necessários para aumentar o poder estatístico de uma MA sobre este tópico, levando a conclusões mais robustas.

## **VII) EFEITO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL SOBRE A ATIVIDADE DA ARTRITE REUMATÓIDE**

### **VII.1) Resultados**

Dados de estudos epidemiológicos (Pladevall-Vila *et al.*, 1996; Jorgensen *et al.*, 1996 e Brennan *et al.*, 1997) e laboratoriais (Straub & Cutolo, 2001; Masi *et al.*, 1995; Cutolo & Wilder, 2000) têm sugerido que hormônios sexuais femininos podem influenciar tanto a etiologia quanto o curso da artrite reumatóide (AR). Com o objetivo de verificar se estes efeitos ocorrem foram realizadas duas meta-análises (MA) nos capítulos anteriores. A primeira delas para avaliar os efeitos dos contraceptivos orais (CO) no risco de desenvolvimento de AR, e a segunda, para investigar o efeito da terapia de reposição hormonal (TRH) também no risco de AR. Nesta seção será apresentada uma MA realizada com o objetivo de estudar o efeito da TRH na atividade de doença da AR.

#### **VII.1.1) Identificação e seleção de estudos**

A busca eletrônica referente à esta MA identificou cinco ensaios clínicos: um estudo *cross-over* (Bijlsma *et al.*, 1987), três ensaios clínicos controlados por placebo (ECCP) (van den Brink *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1994 e MacDonald *et al.*, 1994). Após a pesquisa nos resumos de um congresso europeu realizado em Estocolmo em 2002 (*European League Against Rheumatism / EULAR*) foi encontrado um ensaio clínico randomizado (Forsblad *et al.*, 2002), porém sem controle por placebo. Devido às características extremamente diferentes do estudo de Bijlsma *et al.* (1987), o mesmo não pode ser incluído nesta MA.

#### **VII.1.2) Características dos estudos selecionados**

As principais características dos estudos selecionados encontram-se na tabela 28. Pode-se observar nesta tabela que os estudos apresentaram medidas de atividade de doença diferentes, avaliadas em intervalos de tempo distintos. Este fato impediu que a

maior parte dos dados fosse combinada em uma medida sumário, porém os resultados qualitativos serão apresentados a seguir.

Um dos estudos (MacDonald *et al.*, 1994) apresentou médias sem intervalos de confiança, desvios-padrão ou erros-padrão. Apesar de ter sido realizado contato com o autor principal deste estudo (MacDonald, 2002), o mesmo não pode fornecer estes dados que seriam essenciais para a combinação com os resultados dos outros estudos selecionados. Os parâmetros apresentados considerando o início do estudo e intervalos de 12, 24 e 48 semanas foram: Índice de Ritchie, escala visual de dor, escala de bem estar, duração da rigidez matinal, dosagem da hemoglobina e da proteína-C-reativa, avaliação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e escores do *Nottingham Health Profile*. Neste estudo foi permitido o uso de drogas anti-reumáticas modificadoras de doença (DARMD) e o ajuste de suas doses de acordo com as necessidades das pacientes.

No artigo de van den Brink *et al.* (1993) foram avaliados, em seis e doze meses, os Índices de Ritchie e de Thompson, a medida obtida pela escala visual de dor, o escore obtido pela aplicação da versão holandesa validada do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) e a velocidade de hemossedimentação (VHS). Foram apresentadas médias das variações destes parâmetros com intervalos de confiança (IC) de 95% entre o início do estudo, seis meses e doze meses de acompanhamento. Neste estudo não foram incluídas pacientes que estivessem utilizando córtico-esteróides. Quando alguma delas fazia uso de drogas anti-reumáticas modificadoras de doença, a dose era mantida constante por três meses antes do início e no decorrer do estudo.

No trabalho de Hall *et al.* (1994) foram avaliados, em três e seis meses, o Índice de Ritchie, a VHS, a duração da rigidez matinal, as medidas obtidas pela escala visual de dor e escala visual de melhora. Neste caso, foram apresentadas médias das variações destes parâmetros com erros padrão entre o início do estudo, três meses e seis meses. Neste estudo foi permitido o uso de córtico-esteróides, o que ocorreu com 21% das pacientes. Em relação à utilização de DARMD, foi permitido que fossem realizadas alterações nas suas prescrições pelo clínico (que não era o pesquisador) que acompanhava as pacientes. O uso de DARMD foi feito por 68,8% das pacientes que foram alocadas para tratamento com TRH e por 62,6% daquelas desinadas para tratamento com placebo. Neste trabalho os níveis séricos de estradiol foram medidos para confirmar a aderência ao tratamento pelas pacientes.

No estudo de Forsblad *et al.* (2002) foram avaliadas, durante dois anos, 88 mulheres em período pós menopausa com AR, sendo aleatoriamente distribuídas para receber a associação de estradiol e noretisterona com cálcio e vitamina D ou apenas cálcio e vitamina D isoladamente. Foram avaliados o VHS, o *Disease Activity Score (DAS)*, a VHS e a concentração da hemoglobina.

Como apenas as avaliações aos seis meses para a VHS, Índice de Ritchie e escala visual de dor, foram comuns aos dois estudos (van den Brink *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1994), só foi possível combinar estas medidas.

Para utilizar o programa estatístico PEPI (1999) para cálculo das medidas sumário, foi necessário calcular os IC de 95% para os dados de Hall *et al.* (1994), a partir das médias e erros padrão.

TABELA 28 - Características dos estudos selecionados para meta-análise sobre o efeito da terapia de reposição hormonal na atividade de doença da artrite reumatóide.

Estudo	Exposição	Desenho	Seguimento	Parâmetros de atividade de doença	População de estudo
Van den Brink <i>et al.</i> (1993).	Valerato de estradiol e progesterona via oral (para ambos os grupos)	Ensaio clínico duplo cego randomizado controlado por placebo	52 semanas (avaliações aos seis e 12 meses)	Escala visual de dor (EVD), índices de Ritchie e de Thompson (IR e IT), <i>Health Assessment Questionnaire (HAQ)</i> e velocidade de hemossedimentação (VHS).	40 mulheres na pós-menopausa (20 em cada grupo) com critérios para AR
Hall <i>et al.</i> (1994).	Estradiol transdérmico e noretisterona oral (para as tratadas)	Ensaio clínico randomizado cego ( <i>single</i> ) Randomização em bloco	6 meses (avaliações aos três e seis meses)	EVD e EV melhora, duração da rigidez matinal, IR e VHS	200 mulheres pós-menopausa com AR
MacDonald <i>et al.</i> (1994)	Estradiol transdérmico e estradiona (apenas para 82% do grupo tratado)	Ensaio clínico duplo cego randomizado controlado por placebo	48 semanas (avaliações no início, em 12, 24 e 48 semanas)	IR, EVD, escore de bem estar, duração da rigidez matinal, VHS, proteína C reativa, hemoglobina, respostas ao <i>Nottingham Health Profile</i>	62 mulheres na pós-menopausa com AR (22 com placebo e 40 com tratamento)
Forsblad <i>et al.</i> (2002)	Estradiol associado a acetato de noretisterona	Ensaio clínico randomizado comparando a associação de cálcio e vitamina D, com cálcio e vitamina D	Dois anos	Disease Activity Score 28 (DAS 28), VHS e hemoglobina	88 mulheres com diagnóstico de AR

### VII.1.3) Análise dos resultados

Na tabela 29 estão apresentadas as medidas combinadas dos resultados avaliados após seis meses de utilização da TRH, obtidos dos estudos de van den Brink *et al.* (1993) e de Hall *et al.* (1994). Para efeito de cálculo foram consideradas as diferenças entre as

médias das variações dos três parâmetros de atividade de doença (VHS, Índice de Ritchie e escala visual de dor) entre o grupo tratado com TRH e o grupo com placebo.

TABELA 29 - Médias das variações da velocidade de hemossedimentação (VHS), Índice de Ritchie e escala visual de dor entre o início do estudo e após seis meses de tratamento, com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Estão apresentadas também as medidas da variação destes parâmetros combinadas (**MedVarComb**) entre os estudos e a estatística **Q** para avaliação da heterogeneidade.

Estudo	Parâmetro					
	Média da variação da VHS (IC 95%)		Média da variação do Índice de Ritchie (IC 95%)		Média da variação da escala visual de dor (IC 95%)	
	Tratadas com TRH	Placebo	Tratadas com TRH	Placebo	Tratadas com TRH	Placebo
Van den Brink <i>et al.</i> (1993)	6 * (-2; 14)	2 * (-11; 6)	0,1 * (3,7; 4,0)	- 0,8 * (-5,5; 4,0)	10 * (-3; 22)	0 * (-1; 1)
Hall <i>et al.</i> (1994)	- 0,8 * (6,09;4,49)	0,6 * (3,71;4,71)	-1,7 * (-3,27; -0,13)	- 0,4 * (-1,97; 1,17)	- 0,5 * (-1,09; 0,09)	0 * (-0,59; 0,59)
<b>MedVarComb</b>	<b>0,02 (- 0,25; 0,30)</b> <b>p= 0,86†</b>		<b>0,13 (- 0,40; 0,15)</b> <b>p = 0,36 †</b>		<b>0,14 (- 0,60; 0,88)</b> <b>p = 0,71 #</b>	
<b>Estatística Q</b>	0,86; p = 0,36		0,54; p = 0,46		4,23; <b>p = 0,04</b>	

TRH - Terapia de reposição hormonal

\* - Ausência de diferença estatisticamente significativa entre o grupo de mulheres tratadas com TRH e com placebo ( $p > 0,05$ ).

† - Empregado modelo de efeitos fixos (Fleiss)

# - Empregado modelo de efeitos aleatórios (Der Simonian e Laird).

Deve-se destacar que os dados apresentados na tabela 29 refletem uma ausência de diferença entre as medidas de atividade de doença analisadas, tanto entre os grupos, como entre o início do estudo e o intervalo de seis meses de tratamento. Considerando a combinação dos resultados dos dois estudos (van den Brink *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1994) também não houve variação estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) da atividade de doença entre o início do tratamento e o intervalo de seis meses.

Na tabela 30 encontram-se os principais resultados dos três estudos (van den Brink *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1994 e MacDonald *et al.*, 1994). Como já relatado anteriormente, não foi possível combinar estes dados e o objetivo de sua apresentação foi apenas a realização de uma avaliação qualitativa. Em que pesem as tentativas de comunicação com os autores, o estudo de Forsblad *et al.* (2002) também não pode ser combinado, pelas suas

diferentes características. Destaca-se que este trabalho sugeriu que a TRH causa uma supressão da atividade inflamatória. Entre seus resultados podem ser citados: a redução da VHS ( $p=0,025$ ), do DAS 28 ( $p=0,036$ ) e da concentração da hemoglobina ( $p=0,007$ ).

Como pode-se observar na tabela 30, de uma maneira geral, não houve diferenças estatisticamente significativas em relação às mediadas de atividade de doença entre o grupo em tratamento com TRH e o grupo em uso de placebo. A exceção foi a melhora apresentada após três meses em relação à escala visual de dor (EVD) para as pacientes que participaram do estudo de Hall *et al.* (1994) e da melhora após 48 semanas do escore de bem estar e dos componentes de nível emocional e sono do *Nottingham Health Profile* para as pacientes que participaram do estudo de MacDonald *et al.* (1994); só houve melhora de vários índices de atividade de doença, para as pacientes que apresentaram maior aderência ao tratamento, avaliada pela dosagem de estradiol.

TABELA 30 - Variação das médias dos índices de atividade de doença entre os grupos em tratamento com hormônios e com placebo

ESTUDOS							
Índices	Van den Brink <i>et al.</i> (1993) #		Hall <i>et al.</i> (1994) #		MacDonald <i>et al.</i> (1994) #		
	6 meses	12 meses	3 meses	6 meses	12 semanas	24 semanas	48 semanas
Índice de Ritchie	0,9; p=0,76	1,5; p=0,56	- 0,8; p=0,30 - 2,7; p=0,006*	- 1,3; p=0,30 - 3,5; p=0,004*	- 17	- 21	- 5
Índice de Thompson	33; p=0,37	21; p=0,54	NA	NA	NA	NA	NA
Escala visual de dor (cm)	10; p=0,20	14; p=0,01	- 0,7; p=0,07 - 1,2; p=0,004*	- 0,5; p=0,30 - 1,0; p=0,04*	0	1,9	- 1,0
Escala visual de melhora (cm)	NA	NA	0,17; p=0,4 0,22; p=0,3*	0,37; p= 0,20 0,52; p=0,07*	NA	NA	NA
Escala de bem estar (cm)	NA	NA	NA	NA	1,2	1,1	2,4 ¶
Duração da rigidez matinal (min)	NA	NA	12,0; p=0,10 12,6; p=0,30	3,3; p=0,6 - 27,2; p=0,2	- 15	0	0
Versão validada para o Holandês do HAQ	2; p=0,45	3; p=0,27	NA	NA	NA	NA	NA
VHS (mm/hora)	4; p=0,54	5; p=0,56	2,6; p=0,20 - 7,7; p=0,04*	- 1,4; p=0,70 - 3,4; p=0,40*	- 9	- 5	- 7
Hemoglobina (g/l)	NA	NA	NA	NA	3	- 5	- 2
Proteína-C-reativa	NA	NA	NA	NA	6,5	- 1,5	0
NHP - Nivel emocional	NA	NA	NA	NA	- 12	- 8,4	- 10,6¶
NHP- sono	NA	NA	NA	NA	- 40,2	- 5,6	- 37,1¶

# - Dados retirados dos estudos.

\* - Dados para as pacientes com maior aderência ao tratamento, verificada pela dosagem de estradiol sérico.

¶ - Diferença estatisticamente entre o grupo tratado com hormônio e o grupo tratado com placebo (p < 0,5).

NHP - Nottingham Health Profile ; HAQ - Health Assessment Questionnaire

VHS- velocidade de hemossedimentação



## VII.2) Discussão

O objetivo desta MA foi investigar o efeito da TRH na atividade da AR. As principais dificuldades encontradas para atingir este objetivo foram: o número restrito de estudos (apenas quatro) incluídos e as diferenças entre os seus desenhos, principalmente em relação às medidas de desfecho e aos tempos de duração e períodos de avaliação. Apesar da ausência de informações que permitisse combinar os resultados o dados individuais sugerem que, de um modo geral, a TRH não apresenta efeitos marcantes em relação à atividade da AR.

Na década de 1960 alguns estudos (Blais *et al.*, 1962, *cit. by* van den Brink *et al.*, 1993; Waine *et al.*, 1963, *cit. by* van den Brink *et al.*, 1993; Gilbert *et al.*, 1964, *cit. by* van den Brink *et al.*, 1993) avaliaram os efeitos de uma combinação noretinodril com mestranol (Enovid®) em pacientes com AR, obtendo resultados contraditórios. Demmers *et al.* (1966) avaliaram a resposta de 44 pacientes com AR ao tratamento com esta combinação de hormônios, relatando melhora da atividade da doença naquelas que puderam tolerá-la.

Mais recentemente, Bijlsma *et al.* (1987) relataram em um ensaio clínico com estudo *cross-over* e 12 semanas de duração, os efeitos do etiniloestradiol na doença de 10 mulheres com AR. Houve apenas melhora significativas do tempo de caminhada de 30 metros e dos níveis de hemoglobina. Apesar ter ocorrido uma redução do número de articulações edemaciadas, houve um aumento do número de articulações dolorosas.

Hazes *et al.* (1989) investigaram o efeito da associação de linestrenol com etiniloestradiol em um estudo aberto com seis meses de duração, realizado com 10 mulheres pré-menopausa. Houve piora do VHS e exceto pela diminuição do número de articulações dolorosas e edemaciadas, não houve melhora de nenhum outro parâmetro de doença clínica.

A escolha de estudar o efeito da TRH na atividade da AR foi feita pelo fato de que os níveis séricos de estrogênios em mulheres pós-menopausa são baixos e se houvesse um efeito benéfico dos hormônios femininos em relação à AR, o mesmo seria mais aparente nas mulheres pós-menopausa (van den Brink *et al.*, 1993).

Outro aspecto importante refere-se aos efeitos protetores comprovados da TRH na osteoporose (Lindsay *et al.*, 1980; Weiss *et al.*, 1980). Tanto a presença da AR, bem como o seu tratamento com glico-corticóides, acelera o processo de perda óssea. Deste modo,

mesmo que não haja um efeito benéfico da TRH em relação à atividade da AR, o fato de que a mesma não provoque piora do quadro clínico, pode ser relevante para o uso naquelas pacientes que não apresentem contra-indicações.

Um fato que chama atenção consiste na grande diferença de efeitos entre as pacientes que apresentaram maior aderência comparados com aquelas com menor aderência observada por Hall *et al.* (1994). Como nesse estudo foi permitido que os pacientes utilizassem outras medicações para AR, estas poderiam encobrir o um possível efeito benéfico na AR. Outro aspecto seria o fato de que as pacientes com baixa aderência para a TRH poderiam apresentar uma tendência para não responder a TRH (a baixa aderência seria então um marcador para algum outro fenômeno).

Também deve ser citada a possibilidade de viés causado pelo fato de um dos estudos ser cego *single* (Hall *et al.*, 1994). As pacientes podem ter apresentado melhora do quadro geral por conhecerem efeitos da TRH no humor e no sono, de forma que esta pode ser uma causa parcial para melhora nas medidas subjetivas, principalmente das escalas de dor e da rigidez matinal. Estes aspectos foram corroborados na análise dos dados do estudo de MacDonald *et al.* (1994), onde houve uma melhora estatisticamente significativa da escala visual de bem estar, nível emocional e do sono. As medidas laboratoriais não podem a princípio ser explicadas por este tipo de viés, porém só ocorreram para as pacientes com níveis mais altos de estradiol no estudo de Hall *et al.* (1994) e no estudo de Forsblad *et al.* (2002).

Em relação aos resultados do trabalho de Forsblad *et al.* (2002), deve ser comentado que as diferenças dos seus achados podem ser explicadas pelo maior período de duração, ou seja, duas a quatro vezes mais longo. Pode-se levantar a hipótese de que os efeitos na atividade da doença necessitem de períodos superiores de exposição. Outros aspectos são as características clínicas destas pacientes, bem como a composição da TRH.

## VIII) CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo deste trabalho foi a avaliação dos efeitos dos contraceptivos orais (CO) e da terapia de reposição hormonal (TRH) no risco de desenvolvimento de artrite reumatóide (AR), bem como o efeito da TRH na atividade desta doença. Nos capítulos anteriores foram apresentadas três meta-análises (MA), elaboradas para alcançar estes objetivos e as respectivas discussões dos resultados obtidos em cada uma delas. Estas discussões enfocaram, principalmente, aspectos epidemiológicos dos achados e comparações com outras MA. Como os mecanismos imunológicos envolvidos nas três situações aparentemente são semelhantes, optamos por apresentá-los em conjunto neste capítulo, no final do qual faremos sugestões para estudos futuros.

Apesar dos estudos realizados para avaliar os efeitos da progesterona e dos estrogênios no desencadeamento e/ou na atividade clínica da AR, até hoje este fenômeno ainda não foi claramente explicado (Bijlsma & van den Brink, 1992; Masi *et al.*, 1995; Cutolo & Wilder, 2000).

O fato das mulheres serem mais suscetíveis do que os homens à maioria das doenças autoimunes, inclusive a própria AR, é um dos principais argumentos para um papel dos fatores relacionados ao gênero no desenvolvimento destas doenças (Olsen & Kovacs, 2002). Porém, outras doenças auto-imunes apresentam uma predominância feminina mais marcante do que a ocorrida na AR (Olsen & Kovacs, 1996). Podem ser citadas as relações entre as prevalências feminina/masculina nas seguintes doenças: lúpus eritematoso sistêmico, 9:1, esclerose sistêmica progressiva, 5:1 e tireodite de *Hashimoto*, 5:1 (Olsen & Kovacs, 1996). Embora a AR e o lúpus afetem principalmente as mulheres, a idade de início destas doenças geralmente é diferente (Olsen & Kovacs, 2002). A incidência da AR é baixa nas mulheres jovens, aumentando da quinta à sexta décadas de vida, especialmente na época da menopausa (Linos *et al.*, 1980) enquanto o lúpus, tem seu pico de incidência em mulheres jovens (Wallace & Metzger, 1997, *cit. by* Olsen & Kovacs, 2002). Deste modo, a queda dos níveis séricos do estrogênio na menopausa foi considerado um fator predisponente ao aumento da incidência da AR nesta fase. Contudo, neste trabalho, estimulado entre outros motivos pela freqüente melhora do quadro clínico da AR durante a gravidez e sua piora no pós-parto, foram pesquisados os possíveis efeitos protetores do estrogênio na AR. Assim, nota-se um paradoxo, pois se um dos fatos que

explicaria a maior incidência de doenças auto-imunes nas mulheres, consiste na presença de níveis séricos mais elevados de estrogênios pelas mesmas, o aumento de sua concentração durante a gravidez deveria acarretar uma piora da atividade das doenças auto-imunes. Apesar desta piora ocorrer em doenças como o lúpus eritematoso sistêmico, na AR, aparentemente há um efeito inverso (Olsen & Kovacs, 2002). Um outro aspecto sugerido pela observação das diferenças de incidência entre a AR e o lúpus, durante a gravidez e a menopausa, que realça a complexidade destas associações, consiste no fato de que apesar das duas doenças apresentarem maior incidência nas mulheres, aparentemente o estrogênio exerce efeitos opostos em ambas. Deste modo, o estrogênio aumenta a predisposição e/ou piora a atividade do lúpus, porém, aparentemente diminui a atividade/suscetibilidade da AR. Se extrapolarmos os dados referentes à associação entre estrogênios e AR, poderíamos esperar que os homens, apresentando níveis séricos de estrogênio mais baixos do que as mulheres, seriam mais suscetíveis a desenvolver AR do que as mesmas, o que não é verdade (Olsen & Kovacs, 2002). Assim, qual seria a explicação para a maior prevalência feminina de ambas as doenças, se o estrogênio acarreta efeitos opostos nas mesmas (Olsen & Kovacs, 2002)? Uma das explicações seria a possibilidade de que, isoladamente, as concentrações séricas do estrogênio não seriam responsáveis pela modulação destas doenças (Olsen & Kovacs, 2002). Na realidade, uma interação entre uma série de hormônios sexuais, outros mediadores da autoimunidade e fatores ambientais, seriam responsável por esta modulação. Todavia, há justificativas imunológicas para os diferentes efeitos do estrogênio nestas doenças, as quais serão lembradas a seguir.

A AR é uma doença caracterizada pela resposta Th-1, ou seja, associada às citocinas pró-inflamatórias (IL-2 e IFN-gama) (Wilder, 1995). Existem evidências de que a gravidez está associada à resposta Th-2, ou seja, às citocinas antiinflamatórias (IL-4 e IL-10) (Wegmann *et al.*, 1993; Chaouat *et al.*, 1997). Há também evidências de que a progesterona (Miler & Hunt, 1998) e o estrogênio (Srivastava *et al.*, 1999) inibam a produção do TNF-alfa pelos macrófagos. Um dos mecanismos propostos para a melhora da AR durante a gravidez está relacionado ao desvio de perfil de citocinas de Th1 para Th2 (Østensen, 1999), secundário aos aumentos das concentrações séricas destes hormônios. Assim, níveis séricos diminuídos de estrogênio podem causar doenças auto-imunes mediadas pela imunidade celular como a AR (Wilder & Elenkov, 1999).

A propriedade apresentada pelo estrogênio de deslocar o perfil de citocinas a favor da resposta Th2, também pode explicar a maior incidência de AR em mulheres após a menopausa, quando há queda dos níveis séricos deste hormônio, justificando o nosso interesse em estudar o efeito da TRH no risco de desenvolver AR nesta fase.

Os efeitos nos níveis séricos de estrogênio e progesterona, obtidos pela administração exógena destes hormônios pelo uso de CO são de magnitude inferior aos efeitos causados pela gravidez (Masi *et al.*, 1995). Deste modo, pode-se justificar as inconsistências encontradas na MA sobre os efeitos dos CO no risco de AR, onde apesar de haver sugestão de proteção estatisticamente significativa, ao ser analisado o efeito do tempo de duração de uso, não se observou significância estatística. Outros aspectos inconsistentes foram a ausência de proteção ao serem analisados apenas os estudos de coorte e o fato de que ao analisarmos separadamente o uso passado e o uso presente de CO, não observamos uma proteção estatisticamente significativa. Os trabalhos analisados mostraram, contudo, uma proteção discreta, de significância estatística limítrofe ( $p = 0,06$ ) para o uso passado de CO, sem ter sido evidenciada significância estatística na proteção conferida pelo uso de CO no momento do diagnóstico da AR (uso presente). Esta tendência de um efeito protetor no uso passado é no mínimo um fato curioso e já foi questionada por um dos autores (Vessey, 1989) de um dos estudos de coorte sobre AR e CO. Existe, inclusive, um trabalho mostrando um aumento da globulina ligada aos hormônios sexuais, durante o uso corrente de CO, porém relatando a sua queda aos níveis normais em um curto período de tempo (Key *et al.*, 1989).

Os estrogênios também exercem efeitos no sistema imunológico através de interações com outros sistemas regulatórios, especialmente pelo sistema de *stress*, composto pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e pelo sistema nervoso autônomo (Wilder, 1995). O cortisol produzido pelo córtex adrenal, a norepinefrina produzida no tronco cerebral e sistema nervoso autônomo e a epinefrina produzida na medula adrenal são os principais mediadores do sistema de *stress*, exercendo ações regulatórias diretas nos sistemas imunes inato e adquirido, estes interagem produzindo citocinas como IL-1, IL-6 e TNF-alfa (Sullivan, 1998, *cit. by* Cutolo & Wilder, 2000; Wilder, 1995).

A modulação exercida pelo estrogênio no sistema de *stress* já foi comprovada (Chrousos *et al.*, 1998). Mulheres com níveis normais de estrogênios apresentam respostas ao hormônio liberador de corticotrofina (*corticotropin releasing hormone / CRH*) e ao cortisol, mais intensas e prolongadas do que os homens (Gallucci *et al.*, 1998). Estes

dados são consistentes com as observações de que mulheres grávidas ou recebendo estrogênio exógeno, apresentam níveis plasmáticos mais elevados de cortisol do que controles (Lindholm & Shultz-Moller, 1973, *cit. by* Cutolo & Wilder, 2000). De modo contrário, a deficiência de estrogênio, como ocorre na menopausa e no período pós-parto, resulta em um eixo HHA com pouca resposta e com produções de cortisol e catecolaminas sub-ótimas (Cutolo & Wilder, 2000). Ou seja, níveis séricos baixos de cortisol estão associados ao desenvolvimento ou piora da AR enquanto níveis elevados deste suprimem ou inibem a atividade da doença (Wilder & Elenkov, 1999). A principal observação em relação ao cortisol na AR é a de que a maioria dos pacientes apresenta níveis séricos de cortisol relativamente *normais* quando encontram-se em uma fase inflamatória grave e crônica da doença (Wilder & Elenkov, 1999). Assim, de um modo geral, os pacientes com AR aparentemente têm níveis *inapropriadamente normais* de cortisol (Wilder & Elenkov, 1999). Como a produção de IL-1, a IL-6 e de TNF-alfa está aumentada nestes pacientes e como estas citocinas estimulam o eixo HHA e a produção de cortisol, seria esperado que houvesse um aumento da concentração de cortisol plasmático nestes pacientes (Wilder & Elenkov, 1999). Os dados disponíveis sugerem então que o eixo HHA está inibido nesta doença (Chikanza *et al.*, 1992, *cit. by* Wilder & Elenkov, 1999). Como o cortisol exerce efeitos antiinflamatórios, diminuindo o risco de início e/ou piora da atividade da AR, o efeito do estrogênio na inibição da atividade/risco desta doença poderia ser explicado pelo fato do estrogênio aumentar as concentrações do cortisol .

Outro mecanismo que deve ser lembrado para explicar o efeito benéfico dos estrogênios na AR relaciona-se ao metabolismo ósseo (Kanik & Wilder, 2000). Estudos recentes (Fujikawa *et al.*, 1996a; Fujikawa *et al.*, 1996b), sugeriram que os osteoclastos dos pacientes com AR, formados na sinóvia a partir de macrófagos, desempenham um papel importante na destruição óssea que ocorre nesta doença. As citocinas responsáveis pela reabsorção óssea como a IL-1, IL-6, IL-11 e o TNF-alfa, induzem a osteoclastogênese pelo aumento na concentração do ligante de osteoprotegerina (Yasuda *et al.*, 1998). A osteoclastogênese é, contudo, inibida pela osteoprotegerina, que é um membro da superfamília dos receptores de TNF, secretada pelos osteoblastos. O 17-beta-estradiol aumenta os níveis de osteoprotegerina, sugerindo um papel anti-reabsortivo dos estrogênios (Hofbauer *et al.*, 1999).

Uma explicação ainda não comprovada para um aparente efeito protetor dos CO em relação a AR foi elaborada por James (1993, 2001). Este autor sugeriu que os hormônios

gonadais atuassem como fatores de confusão (*confounding*) por estarem relacionados tanto à doença quanto ao comportamento das mulheres que fazem uso dos CO. Seriam então considerados marcadores de um determinado tipo de comportamento. No caso específico da AR, este autor (James, 2001) sugere que as mulheres que usam CO são buscadoras de sensações (*sensation seekers*) (Zuckerman, 1994, *cit. by* James, 2001), ou seja, expõem-se aos comportamentos *perigosos* tanto de escolha profissional, quanto de riscos sociais e sexuais. Este comportamento estaria associado aos altos níveis séricos de testosterona apresentados por estas pacientes. Este autor levantou esta hipótese em uma publicação anterior (James, 1993), sugerindo, inclusive, um mecanismo para os efeitos dos CO na AR. De acordo com James (1993), o uso de CO seria um marcador para concentrações séricas altas de androgênios. Assim, mulheres com níveis séricos elevados de androgênios seriam mais propensas a utilizarem os CO. Um efeito desta utilização seria a queda destes níveis (James, 1993). Sabe-se que as mulheres com AR apresentam níveis séricos mais baixos de testosterona do que controles (James, 1993). Deste modo, ao considerar que as observações realizadas em relação ao desenvolvimento de AR não estão relacionadas aos efeitos dos CO nas mulheres, mas retratam uma característica das mesmas, poderíamos explicar algumas das inconsistências entre os resultados obtidos nesta MA sobre os efeitos dos CO no risco de AR. Com já mencionado, estas inconsistências foram caracterizadas principalmente pela proteção sem significância estatística em termos de duração do uso de CO e pela maior proteção conferida pelo uso de CO no passado do que pelo seu uso no momento do diagnóstico de AR (uso presente).

Pode-se também sugerir que mudanças adquiridas do metabolismo dos hormônios sexuais possam desempenhar um papel em relação aos níveis periféricos dos hormônios sexuais, influenciando a atividade/risco de AR (Cutolo *et al.*, 2000). Este fato pode ser exemplificado pelo aumento da relação estrogênio/androgênio decorrente da maior atividade da enzima aromatase, induzido localmente pelas citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-alfa) (Cutolo *et al.*, 2000). Conseqüentemente, níveis altos de metabólitos do estrogênio são encontrados no líquido sinovial dos pacientes com AR (Masi *et al.*, 1999, *cit. by* Cutolo *et al.*, 2000)

Um achado interessante das duas primeiras MA aqui apresentadas, foi a maior proteção conferida contra o risco de casos mais graves de AR, tanto pelos CO quanto pela TRH. Este achado é consistente com o de estudo de van Zeben *et al.* (1990) e das MA de Spector & Hochberg (1990) e de Pladevall-Vila *et al.* (1996). Uma das hipóteses para

explicar este achado seria a seguinte: mulheres que optam por utilizar CO são sexualmente ativas e representam um grupo de melhor prognóstico entre aquelas pacientes com AR mais grave (Silman, 2002). De outro modo, contrastando com esta hipótese, mulheres com AR mais grave têm uma probabilidade maior de optar pelo uso dos CO, devido ao receio das conseqüências da gravidez, inclusive de lidar com crianças (Silman, 2002). No entanto, é difícil sabermos quais destas situações é verdadeira.

A ausência de resultados consistentes em relação ao efeito dos CO sobre o risco de AR estimula a realização de propostas futuras de continuação deste trabalho. Ensaios clínicos randomizados poderiam contornar algumas das questões levantadas como possíveis fontes de viés e de confusão nos estudos observacionais aqui discutidos. No entanto, há uma série de implicações éticas e práticas em relação a um estudo experimental aplicado neste contexto.

Uma sugestão mais viável seria a investigação do efeito dos CO na AR através de estudos prospectivos, visando evitar ou minimizar as principais falhas e possíveis vieses discutidos na seção V.2

Atenção especial deveria ser dada a acurácia diagnóstica e ao nível de gravidade da doença, fatores que se mostraram associados com a inconsistência dos resultados observados por diferentes estudos. Assim, apesar das dificuldades inerentes aos estudos observacionais, a aplicação rigorosa do critério de classificação de AR do Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology / ACR - 1987*), preferencialmente por reumatologistas experientes, realizando reavaliações freqüentes em um número elevado de mulheres, diminuiria os problemas relacionados à definição do desfecho. No caso de serem conduzidos estudos do tipo caso-controle deveria ser evitado o uso de controles ambulatoriais com outras doenças reumatológicas, como por exemplo, a osteoartrite, que pode estar relacionada à exposição aos CO (von Muhlen *et al.*, 2002). Obviamente, um estudo realizado desta maneira, englobaria casos mais graves, gerando resultados específicos para uma determinada população. O uso de gêmeas como controle também poderia contribuir para o avanço do conhecimento nessa área por evitar a presença de fatores de confusão genéticos predisponentes à doença.

Estudos multicêntricos, em populações de raças e nacionalidades diferentes, com metodologia padronizada, também seriam de grande ajuda na medida em que estudos conduzidos em populações de países europeus com freqüência encontraram resultados distintos dos estudos com populações americanas.



Um outro aspecto importante refere-se à melhor definição da exposição, que pode ter sido uma das principais falhas metodológicas da maior parte dos estudos realizados até o momento. A composição dos CO, tanto em relação às substâncias utilizadas na sua formulação, bem como sua dosagem, podem ocasionar alterações importantes dos resultados.

A duração do uso de CO e as dosagens séricas hormonais deveriam também ser investigadas detalhadamente, contribuindo para uma melhor compreensão dos resultados.

Em função da teoria proposta por James (1993; 2001) e citada acima, segundo a qual os hormônios gonadais atuariam como fatores de confusão, seria importante que fossem dosados os níveis séricos de androgênios nos participantes do estudo. Além disso, deveria ser testado se o efeito de melhora da gravidez que ocorre na gestação seria maior com a geração de fetos masculinos (devido ao androgênio adicional secretado pelos seus testículos) (James, 1993). Seria também interessante que fossem realizados mais ensaios clínicos em homens, avaliando o efeito da reposição de androgênios (James, 1993).

Em relação à terapia de reposição hormonal (TRH) para investigação do seu efeito no risco de AR, sugerimos que os estudos observacionais façam uma avaliação adequada da sua composição, preferencialmente com dosagens hormonais séricas.

Para investigação dos efeitos da TRH em relação à atividade da AR, estudos mais longos, com períodos superiores a dois anos seriam recomendados para avaliar a presença de efeitos a longo prazo.

Como na nossa MA foram incluídos dez estudos além dos dez presentes na MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996) e elaboramos mais duas MA sobre os efeitos da TRH, esperávamos concluir este trabalho com algum resultado de maior impacto. Infelizmente isto não foi possível. Nas MA relacionadas à TRH não foi possível chegar a nenhuma conclusão. No nosso principal resultado, ou seja, a proteção contra o risco de desenvolver AR observada na primeira MA apresentada (capítulo V), apesar da significância estatística alcançada, a presença da heterogeneidade e a discreta magnitude da proteção conferida pelos CO, e os possíveis efeitos colaterais dos CO, nos impedem de recomendar com convicção, sua prescrição a mulheres jovens para que as mesmas posteriormente não desenvolvam AR.

Talvez o conjunto dos efeitos de tantos mediadores inflamatórios e sua associação com os fatores hormonais, bem como com características individuais de pacientes com AR, sejam tão complexos que seria muita pretensão tentar extrapolar dados das

observações realizadas de forma controlada, principalmente nos modelos animais, para a situação clínica real em seres humanos. Esta extrapolação é ainda mais dificultada principalmente pela utilização de estudos observacionais, sintetizados na MA, que é uma metodologia útil, mas limitada e ainda sujeita a críticas. Contudo, acreditamos que ao darmos prosseguimento ao estudo da relação entre AR e hormônios sexuais exógenos, ampliando uma MA realizada há sete anos (Pladevall-Vila *et al.*, 1996) e realizando duas MA inéditas, contribuímos com uma minúscula parcela para construção do conhecimento dos mecanismos a respeito de uma doença cuja etiologia ainda é um dos grandes mistérios da medicina. Outra contribuição nossa é a de acabar com uma preocupação, atualmente não muito discutida, porém já levantada, quanto ao possível aumento do risco de desenvolver AR pela utilização de CO. Deste modo, também podemos sugerir que, caso não haja contra-indicações para o uso de CO, como os mesmos não aumentam o risco de desenvolvimento de AR e até podem proteger algumas pacientes do surgimento da AR.

## IX) CONCLUSÕES

1. Os trabalhos analisados sugerem, de um modo geral, uma tendência à proteção contra artrite reumatóide (AR) pelo uso de contraceptivos orais (CO). No entanto, esta proteção decorre apenas dos estudos caso-controle. Esta tendência à proteção não apresenta significância estatística ao analisarmos o efeito do tempo de duração da utilização dos CO, nos períodos de uso inferiores à quatro/cinco anos. Apesar da proteção contra o risco de AR ter apresentado significância estatística para a situação de qualquer uso (uso presente ou uso passado) de CO, não se observou proteção com significância estatística ao considerarmos isoladamente as situações de uso passado ou uso presente de CO
2. Houve um grau elevado de heterogeneidade entre os estudos que avaliaram os efeitos dos CO na AR. Esta heterogeneidade foi causada pelos seguintes fatores: país onde o estudo foi conduzido, origem dos casos, origem dos controles e pelo número de variáveis utilizadas para ajuste.
3. Os estudos caso-controle que utilizaram casos provenientes dos ambulatórios de reumatologia foram aqueles nos quais foi observada a maior proteção sobre o risco de AR causada pelo uso de CO. Tal fato pode ser uma consequência da melhor resposta nos pacientes com uma doença mais grave ou da maior certeza do diagnóstico nestes casos.
4. Os estudos analisados não sugerem evidências de proteção ou risco de AR pela utilização da terapia de reposição hormonal (TRH). Contudo, um dos aspectos que dificultou a obtenção de resultados significativos foi a presença de um número pequeno de estudos sobre o assunto, os quais apresentavam características muito distintas em relação às situações de exposição, impedindo sua combinação.
5. Ao considerarmos a situação de qualquer uso (uso presente ou passado) de estrogênio ou progesterona, observou-se heterogeneidade entre os estudos que investigaram os efeitos da TRH no risco de desenvolver AR.

6. De um modo geral, os estudos avaliados não sugerem efeitos positivos ou negativos da TRH na atividade de doença da AR. Um dos estudos evidenciou diminuição da atividade da AR, de maneira significativa. Este porém, adotou um tempo de seguimento de dois anos, de maneira diferente dos outros, nos quais o tempo máximo foi de um ano. Embora o número pequeno de estudos não permita conclusões mais sólidas, é possível que o efeito benéfico na atividade da AR só possa ser observado após o uso prolongado da intervenção.

## X) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMSON, J. H. & GAHLINGER, P. M., 1999. Computers programs for epidemiologists: PEPI version 3. Brixton Books, London, UK; or Stone Mountain, Georgia, USA.

AHO, K; KOSKENVUO, M; TUOMINEN, J & KAPRIO, J., 1986. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *The Journal of Rheumatology*, 13:899-902.

ALARCÓN, G. S., 1995. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 21(3):589-633.

ALLEBECK, P.; AHLBLOM, A.; LJUNGSTRÖM, K.; & ALLANDER, E., 1984. Do oral contraceptives reduce the incidence of rheumatoid arthritis? *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 13:140-146.

ALSPAUGH, M. A. & TAN, E. M., 1975. Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome (abstract). *Journal of Clinical Investigation*, 55(5):1067-1073.

ANDERSON, J. J.; FELSON, D. T.; MEENAN; R. F. & WILLIAMS, H. J., 1989. Wich traditional measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? *Arthritis & Rheumatism*, 32:1093-1099.

AREND, W. P. & DAYER, J.-M., 1993. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis & Rheumatism*, 38:151-160.

BANGERT-DROWNS, R.L., 1986. Review of developments in meta-analytic methods. *Psychological Bulletin*, 99:388-399.

BARRET, J. H.; BRENNAN, P.; FIDDLER, M. & SILMAN, A. J., 1999. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? *Arthritis & Rheumatism*, 42(6):1219-1277.

BEECHER, H. K., 1955. The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*, 156:1602-1606.

BEGG, C. B. & MAZUMDAR, M., 1994. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*, 50:1088-1099.

BIJLSMA, J. W. J.; HUBER-BRUNING, O. & THIJSEN, J. H. H., 1987. Effect of oestrogen treatment on clinical and laboratory manifestations of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 46:777-779.

BIJLSMA, J. W. J. & VAN DEN BRINK, H. R., 1992. Estrogens and rheumatoid arthritis. *American Journal of reproductive Immunology*, 28:231-234.

BOLE-FEYSOT, C.; GOFFIN, V.; EDERY, M.; BINART, N. & KELLY, P. A., 1998. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocroly Reviews*, 19(3):225-268.

BRENNAN, F. M.; MAINI, R. N. & FELDMANN, M., 1992. TNF-alpha - a pivotal role in rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology*, 31:293-298.

BRENNAN, P. & SILMAN, A. J., 1990. An investigation of gene-interaction in the etiology of rheumatoid arthritis. *American Journal of Epidemiology*, 140(5):453-60.

BRENNAN, P. & SILMAN, A., 1994. Breast feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 35:152-155.

BRENNAN, P.; BANKHEAD, C.; SILMAN, A. & SYMMONS, D., 1997. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 26(6):817-23.

BRESNIHAM, B., 1999. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 26:717-719.

BRUN, J. G.; NILSSEN, S. & KVÅLE, G., 1995. Breast feeding, other reproductive factors and rheumatoid arthritis. A prospective study. *British Journal of Rheumatology*, 34:542-546.

BURKMAN, R. T., 2001. Oral contraceptives: current status. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 44(1):62-72.

BURMESTER, G. R.; STUHLMULLER, B; KEYSZER, G. & KINNE, R. W., 1997. Mononuclear phagocytes and rheumatoid arthritis. Mastermind or workhorse in arthritis (abstract)? *Arthritis & Rheumatism*, 40:5-18.

BUTLER, D. M.; MAINI, R. N.; FELDMANN, M. & BRENNAN, F. M., 1995. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- $\alpha$  antibody with interleukin-1 receptor antagonist (abstract). *European Cytokine Network*, 6:225-230.

CARRETE, S.; MARCOUX, S. & GINGRAS, S., 1989. Postmenopausal hormones and the incidence of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 16:911-913.

CHALMERS, T. C; MATTA, R. J.; SMITH, J. R. H & KUNZLER, A. M., 1977. Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 297:1091-1096.

CHAOUAT, G.; TRANCHOT DIALLO, J.; VOLUMENIE, J. L.; MENU, E.; GRAS, G.; DELAGE, G. & MOGNETTI, B., 1997. Immune suppression and Th1/Th2 balance in pregnancy revisited: a (very) personal tribute to Tom Wegmann. *Am J Reprod Immunol* 37(6):427-434.

CHIN, J. E.; WINTERROWD, G. E.; KRZESICKI, R. F. & SANDERS, M. E., 1990. Role of cytokines in inflammatory synovitis: the coordinate regulation of intercellular adhesion molecule I and HLA class I and class II antigens in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis & Rheumatism*, 33: 1776-1786.

CHOMARAT, P.; VANNIER, F.; DECHANET, J.; RISSOAN, M. C.; BARCCHEREAU, J. & DINARELLO, C. A., 1995. Balance of IL-1 receptor antagonist/ IL-1- $\beta$  in rheumatoid synovium and its regulation by IL-4 and IL-10 (abstract). *Journal of Immunology*, 154:1432-1439.

CHOY, E. H. S. & PANAYI, G. S., 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 344(12):907-916.

CHROUSOS, G. P.; TORPY, D. J. & GOLD, P. W., 1998. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications (abstract). *Annals of Internal Medicine*, 129:229-240.

COLOTTA, F.; RE, F.; MUZIO, M.; BERTINI, R.; POLENTARUTTI, N.; SIRONI, M.; GIRI, J. G.; DOWER, S. K.; SIMS, J. E. & MANTOVANI, A., 1993. Interleukin-1 type II receptor: a decoy target for IL-1 that is regulated by IL-1 (abstract). *Science* 23;261(5120):472-475.

CUTOLO, M., 2000. Sex hormone adjuvant therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26(4):881-895.

CUTOLO, M. & WILDER, 2000. Different roles for androgens and estrogens in the susceptibility to autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26(4):825-839.

DARWISH, M. J. & ARMENIAN, H. K., 1987. A case control study of rheumatoid arthritis in Lebanon. *International Journal of Epidemiology*, 16(3):420-424.



DA SILVA, J. A. P, 1995. Sex hormones, glucocorticoids and autoimmunity: facts and hypotheses. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54:6-16.

DEIGHTON, C. M.; GREY, J. & BINT, A. J., 1992. Specificity of the Proteus antibody response in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(11):1206-1207.

DEIGHTON, C. M.; SYKES, H. & WALKER, D. J., 1993. Rheumatoid arthritis, HLA identity, and age at menarche. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52:322-326.

DEL JUNCO, D. J.; ANNEGERS, J. F.; LUTHRA, H. S.; COULAM, C. B., KURLAND, L.T., 1985. Do oral contraceptives prevent rheumatoid arthritis? *Journal of the American Medical Academy*, 254(14):1938-1941.

DEL PUENTE, A.; KNOWLER, W. C.; PETTITI, D. J. & BENNET, PH, 1989. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *American Journal of Epidemiology*, 129:1170-1178.

DICKERSIN, K & BERLIN J. A., 1992. Meta-analysis: state-of-the-science. *Epidemiologic Reviews*, 14:154-176.

DONADI, E. A., 2001. Aspectos moleculares do complexo principal de histocompatibilidade: como entender a associação entre o sistema HLA e as doenças reumáticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 41(4):225-236.

DROSSAERS-BAKKER, K. W.; ZWINDERMAN, A. H.; VAN ZEBEN, D.; BREEDVELD, F. C. & HAZES, J. M. W., 2002. Pregnancy and oral contraceptive use do not significantly influence outcome in long term rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61:405-408.

EGGER, M. & SMITH, G. D., 1997: Meta-analysis: potentials and promise. *British Medical Journal*, 315:1371-1374.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M. & MINDER, C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal*, 315:629-634.

EGGER, M.; SMITH, G. D. & PHILLIPS, A. N., 1997. Meta-analysis: Principles and procedures. *British Medical Journal*, 315:1533-1537.

EGGER, M; SCHNEIDER, M & SMITH, G. D., 1998. Meta-analysis: Spurious precision? Meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal*, 316:140-4.

ESDAILE, J. M., 1989. Exogenous female hormones and rheumatoid arthritis: a methodological view of the contradictions in the literature. *British Journal of Rheumatology*, 28(Suppl. I):4-10.

ESDAILE, J. M. & HORWITZ, R. I., 1986. Observational studies of cause-effect relationships: an analysis of methodologic problems as illustrated by the conflicting data for the role of oral contraceptives in the etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Chronic Diseases*, 39(10):841-852.

EYSENCK, H. J., 1995. Problems with meta-analysis. In: (Chalmers I, Altman DG.) *Systematic Reviews*. London: BMJ Publishing Group.

FEINSTEIN, A.R., 1995. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21<sup>st</sup> century. *Journal of Clinical Epidemiology*, 41:71-79.

FELDMANN, M.; BRENNAN, F. M. & MAINI, R. N., 1996. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology*, 14:397-440.

FIRESTEIN, G. S., 1996. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors. *Arthritis & Rheumatism*, 39:1781-1790.

FIRESTEIN, G. S., 1997. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelley, W. N.; Harris, E. D.; Ruddy, S.; Sledge, C. B., eds. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, P. A. W. B. Saunders:851-897.

FLEISS, J. L., 1986. Analysis of data from multiclinic trials. *Controlled Clinical Trials*, 7(4):267-275.

FLEISS, J. L., 1993. The statistical basis of meta-analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, 2:121-145.

FORSBLAD, H.; LARSEN, A.; MATTSSON, L.; WALTBRAND, E.; KVIST, G.; MELLSTRÖM, D.; SAXNE, T.; OHLSSON, C.; NORDBORG, E. & CARLSTEN, H., 2002. Beneficial effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis. *European League Against Rheumatism (EULAR) Congress* ([www.eular.org](http://www.eular.org)).

FRASER, K. J., 1982. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 41:335-343.

FUJIKAWA, Y.; SHINGU, M.; TORISU, T., ITONAGA, I. & MASUMI, S., 1996 (a). Bone resorption by tartrate-resistant acid phosphatase-positive multinuclear cells isolated from rheumatoid synovium. *British Journal of Rheumatology*, 35(3):213-217.

FUJIKAWA, Y.; SABOKBAR, A.; NEALE, S. & ATHANASOU, N. A., 1996 (b). Human osteoclast formation and bone resorption by monocytes and synovial macrophages in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(11):816-822.

GALBRAITH, R. F., 1988. A note on graphical presentation of estimated odds ratios from several clinical trials. *Statistics in Medicine*, 7:889-894.

GALLUCCI, W. T.; BAUM, A.; LAUE, L.; RABIN, D. S., CHROUSOS, G. P.; GOLD, P. W. & KLING, M. A., Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Health Psychology* (5):420-425.

GIRASOLE, G.; JILKA, R. L.; PASSERI, G.; BOSWELL, S.; BODER, G.; WILLIAMS, D. C. & MANOLAGAS, S. C., 1992. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *Journal of Clinical Investigation*, 89(3):883-891.

GIRASOLE, G.; PASSERY, G.; JILKA, R. L. & MANOLAGAS, S. C., 1994. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development. *Journal of Clinical Investigation*, 93:1516-1524.

GORDON, D. A. & HASTINGS, D. E., 1998. Rheumatoid arthritis: Clinical features of early, progressive and late disease. In: *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> Edition. (J. H. Klippel & P. A. Dieppe). Mosby International. London. UK.

GREENLAND, S., 1994. Invited commentary: a critical look at some popular meta-analytic methods. *American Journal of Epidemiology*, 140:290-296.

GREENLAND, S., 1997. Quantitative methods in the review of epidemiologic literature. *Epidemiologic Reviews*, 9:1-30.

GREENLAND, S., 1998. Meta-analysis. In: *Modern Epidemiology* (Rothman, K. J. & Greenland, S.). 2<sup>nd</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.

GREGERSEN, P. K.; SILVER, J & WINCHESTER, R. J., 1987. The shared epitope hypothesis: an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 30:1205-1213.

HAAS, D. A. & GEORGE, S. R., 1989. Estradiol or ovariectomy decreases CRF synthesis in hypothalamus. *Brain Research Bulletin*, 23(3):215-218.

HALBERG, P., 1998. Rheumatoid arthritis: history. In: *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> Edition. (J. H. Klippel & P. A. Dieppe). Mosby International. London. UK.

HALL, G. M.; DANIELS, M.; HUSKISSON, E. C. & SPECTOR, T. D., 1994. A randomized controlled clinical trial of the effect of hormone replacement therapy on disease activity in postmenopausal rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53:112-116.

HALL, G. M.; SPECTOR, T. D.; STUDD, J. W. W. & HUSKISSON, E. C., 1990. Rheumatic symptoms at the menopause (abstract). *British Journal of Rheumatology*, 29 (Suppl II):61.

HANNAFORD, P. C.; KAY, C. R. & HIRSCH, S., 1990. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: new data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 49:744-746.

HARRIS, E. D. JR., 1990. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis-pathophysiology and implications for therapy. *New England Journal of Medicine*, 322: 1277-1289.

HARRIS, E. D. JR., 2000. Risk factors for and possible causes of rheumatoid arthritis. *UpToDate*, 8.2.

HAZES, J. M. W.; DIJKMANS, B. A. C.; VANDENBROUCKE, J. P. & CATS, A., 1989. Oral contraceptive treatment for rheumatoid arthritis: an open study in 10 female patients. *British Journal of Rheumatology*, 28(Suppl. I):28-30.

HAZES, J. M. W.; DIJKMANS, B. A. C.; VANDENBROUCKE, J. P.; DE VRIES, R. R. P. & CATS, ARNOLD, 1990 (a). Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives. *Arthritis & Rheumatism*, 33(2):173-179.

HAZES, J. M. W.; SILMAN, A. J.; BRAND, R.; SPECTOR, T. D.; WALKER, D. J. & VANDENBROUCKE, J. P., 1990 (b). Influence of oral contraception on the occurrence of rheumatoid arthritis in female sibs. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 19:306-310.

HAZES, J. M. W.; DIJKMANS, B. A. C.; VANDENBROUCKE, J. P.; DE VRIES, R. R. P. & CATS, ARNOLD, 1990 (c). Pregnancy and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 33(12):1770-1775.

HELIÖVAARA, M.; AHO, K.; AROMAA, A.; KNEKT, P. & REUNANEN, A., 1993. Smoking and risk of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 20(11):1830-1835.

HELIÖVAARA, M.; AHO, K.; AROMAA, A.; REUNANEN, A.; KNEKT, P. & AROMAA, A., 1995. Parity and the risk of rheumatoid arthritis in Finnish women. *British Journal of Rheumatology*, 34:625-628.

HERNANDEZ-AVILA, M.; LIANG, M. H.; WILLETT, W. C.; STAMPFER, M. J.; COLDITZ, G. A.; ROSNER, B.; CHANG, R. W.; HENNEKENS, C. H. & SPEIZER, F. E., 1990. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 33(7):947-953.

HIGGINS, J. P. T. & THOMPSON, S. G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, 21:1539-1558.

HOCHBERG, M. C., 1981. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current and epidemiologic concepts. *Epidemiologic Reviews*, 3: 27-44.

HOFBAUER, L. C.; KHOSLA, S.; DUNSTAN, C. R.; LACEY, D. L.; SPELSBERG, T. C. & RIGGS, B. L., 1999. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology*, 140(9):4367-4370.

HUNT, M., 1997. *How Science Takes Stock. The Story of Meta-Analysis*. New York: Russel Sage Foundation.

ISOMÄKI, P & PUNNONEM, J., 1997. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis (abstract). *Annals of Medicine*, 29:499-507.

JAMES, W. H., 1993. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill, and androgens. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52:470-474.

JAMES, W. H., 2001. Hypothesis, gonadal hormones act as confounders in epidemiological studies of the associations between some behavioural risk factors and some pathological conditions. *Journal of Theoretical Biology*, 209:97-102.

JORGENSEN, C.; PICOT, M. C.; BOLOGNA, C. & SANY, J., 1996. Oral contraception, parity, breast feeding, and severity of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55:94-98.

JULKUNEN, H., 2000. Hormone replacement therapy in women with rheumatic diseases. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 29:143-156.

KANIK, K. S. & WILDER, R. L., 2000. Hormonal alterations in rheumatoid arthritis, including the effects of pregnancy. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 26(4): 805-823.

KARLSON, E. W.; LEE, J. M.; COOK, N. R.; MANSON, J. E.; BURING, J. E. & HENNEKENS, C. H., 1999. A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis & Rheumatism*, 42:910-917.

KEY, T. J. A.; PIKE, M. C.; MOORE, J. W.; BULBROOK, R. D.; CLARK, G. M. G.; ALLEN, D. S. & WANG, D. Y., 1989. The relationships of SBHG with current and previous use of oral contraceptives and oestrogen replacement therapy. *Contraception*, 39(2): 179-185.

KINCADE, P. W.; MEDINA, K. L.; SMITHSON G. & SCOTT, D. C., 1994. Pregnancy: a clue to normal regulation of B lymphopoiesis. *Immunology Today*, 15(11):539-544

KOCH, A. E.; KUNKEL, S. L. & STRIETER, R. M., 1995. Cytokines in rheumatoid arthritis (abstract). *The Journal of Investigative Medicine*, 43:28-38.

KOEPSSELL, T., 2002. Comunicação pessoal (por e-mail).

KOEPSSELL, T.; DUGOWSON, C.; VOIGT, L.; BLEY, L.; NELSON, J. L.; DALING, J.; SETTERHOLM, D.; STEPHENS, C.; URE, C.; BALLARD, J. & PETERSON, A., 1989. Preliminary findings from a case-control study of the risk of rheumatoid arthritis in relation to oral contraceptive use (abstract). *British Journal of Rheumatology*, 28 (Suppl. I):41.

KOEPSSELL, T. D.; DUGOWSON, C. E.; NELSON, J. L., VOIGT, L. F. & DALING, J. R., 1994. Non-contraceptive hormones and the risk of rheumatoid arthritis in menopausal women. *International Journal of Epidemiology*, 23(6):1248-1255.

LAU, E.; SYMMONS, D; BANKHEAD, C.; MACGREGOR, A.; DONNAN, S. & SILMAN, 1993. Low prevalence of rheumatoid arthritis in the urbanized Chinese of Hong Kong (abstract). *The Journal of Rheumatology*, 20:1133-1137.

LEIGH, J. P. & FRIES, J. F., 1991. Mortality prediction among patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 18:1307-1312.

LEIGH, J. P.; FRIES, J. F. & PARIKH, N., 1992. Severity of disease in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 19:1906-1911.

LINDSAY, R.; HART, D. M.; FORREST, C. & BAIRD, C., 1980. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women (abstract). *Lancet*, ii: 1151-1154.

LINOS, A.; KAKLAMANIS, E.; KONTOMERKOS, A.; VAGIOPOULOS, G.; TJONOU, A. & KAKALAMANIS, P., 1989. Rheumatoid arthritis and oral contraceptives in the greek female population: a case-control study (abstract). *British Journal of Rheumatology*, 28(Suppl. I):37.

LINOS, A.; KAKLAMANIS, V. G.; KAKLAMANIS, E.; KOUMANTAKI, Y; GIZIAKI, E.; PAPAZOGLU, S. & MANTZOROS, C. S., 1999. Dietary factors in relation to



rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables? *American Journal of Clinical Nutrition*, 70:1077-1082.

LINOS, A.; WORTHINGTON, J. W.; O'FALLON, W. M. & KURLAND, L. T., 1980. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota: a study of the incidence, prevalence and mortality. *American Journal of Epidemiology*, 111: 87-98.

LINOS, A.; WORTHINGTON, J. W.; O'FALLON, W. M. & KURLAND, L. T., 1983. Case-control study of rheumatoid arthritis and prior use of oral contraceptives. *The Lancet*, 1:1299-1300.

MACDONALD, A. G.; MURPHY, E. A.; CAPELL, H. A.; BANKOWSKA, U. Z. & RALSTON, S. H., 1994. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53:54-57.

MACGREGOR, A. J. & SILMAN, A. J., 1998. Rheumatoid arthritis: classification and epidemiology. In: *Rheumatology*. 2<sup>nd</sup> Edition. (J. H. Klippel & P. A. Dieppe). Mosby International. London. UK.

MACINTOSH, E., 1996. The cost of rheumatoid arthritis (abstract). *British Journal of Rheumatology*, 35:781-790.

MACNAUL, K. L.; CHARTRAIN, N.; LARK, M.; TOCCI, M. J., HUTCHINSON, N. I. J., 1990. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *Biological Chemistry*, 265(28):17238-17245.

MAINI, R.; ST CLAIR, E. W.; BREEDVELD, F.; FURST, D.; KALDEN, J.; WEISMAN, M.; SMOLEN, J.; EMERY, P.; HARRIMAN, G.; FELDMANN, M. & LIPSKY, P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*, 354(9194):1932-1939.

MASI, A. T.; FEIGENBAUM, S. L. & CHATTERTON, R. T., 1995. Integrated hormonal-immunological vascular (H-I-V) systems interactions in the rheumatic diseases. *Clinical Experimental Rheumatology*, 13:203-208.

MASI, A. T.; CHATTERTON, R. T. & ALDAG, J. C., 1999. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876:53-63.

MILKUS, T.R.; CERHAN, J.R.; CRISWELL, L. A.; MERLINO, L.; MUDANO, A. S.; BURMA, M.; FOLSOM, A. R. & SAAG, K. G., 2002. Coffee, tea, and caffeine consumption and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study (abstract). *Arthritis & Rheumatism*, 46(1):83-91.

MILLER, L. & HUNT, J. S., 1998. Regulation of TNF-alpha production in activated mouse macrophages by progesterone. *Journal of Immunology*, 160(10):5098-5104.

MORRIS, W. I., 1969. Pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus (abstract). *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 9(3):136-144.

MOSKOWITZ, M. A.; JICK, S. S.; BURNSIDE, S; WALLIS, W. J.; DICKSON, J. F.; HUNTER, J. R. & JICK, H., 1990. The relationship of oral contraceptive use to rheumatoid arthritis. *Epidemiology*, 1(2):153-156.

NELSON, J. L.; HUGHES, K. A.; SMITH, A. G.; NISPEROS, B. B.; BRANCHAUD, A. M. & HANSEN, J. A., 1993 (a). Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy-induced amelioration of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 329(7):466-471.

NELSON, J. L.; KOEPESELL, T. D.; DUGOWSON, C. E.; VOIGT, L. F.; DALING, J. R. & HANSEN, J. A., 1993 (b). Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 36(1):7-14.

NELSON, J. L. & ØSTENSEN, M., 1997. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 23(1):195-212.

NEUGARTEN, B. L. & KRAINES, R. J., 1965. "Menopausal symptoms" in women of various ages. *Psychosomatic Medicine*, 27(3):266-273.

OKA, M. & VAINIO, U., 1966. Effect of pregnancy on the prognosis and serology of the rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatologica Scandinavica*, 12:47-52.

OKUYAMA, R.; ABO, T.; SEKI, S.; OHTEKI, T; SUGIURA, K.; KUSUMI, A. & KUMAGAI, K., 1992. Estrogen administration activates extrathymic T cell differentiation in the liver. *Journal of Experimental Medicine*, 175(3):661-669.

OLKIN, I., 1995. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48:133-146.

OLSEN, N. J. & KOVACS, W. J., 2002. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *The Journal of Gender-Specific Medicine*, 5(4):28-37.

OLSEN, N. J.; CALLAHAN, L. F.; BROOKS, R. H.; NANCE, E. P.; KAYE, J. J.; STASTNY, P. & PINCUS, T., 1988. Associations of HLA-DR4 with rheumatoid factor and radiographic severity in rheumatoid arthritis (abstract). *American Journal of Medicine*, 84(2):257-264

O'MALLEY, B. W. & TSAI, M. J., 1992. Molecular pathways of steroid receptor action (abstract). *Biology of Reproduction*, 46(2):163-167.

ØSTENSEN, M., 1999. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876:131-144.

PETITTI, D. B., 1994. Of babies and bathwater. *American Journal of Epidemiology*, 140:779-782.

PINCUS, T.; CALLAHAN, L. F.; BROOKS, R. H.; BROOKS, R. H.; FUCHS, H. A.; OLSEN, N. J. & KAYE, J. J., 1989. Self-report questionnaire scores in rheumatoid arthritis compared with traditional physical, radiographic, and laboratory measures (abstract). *Annals of Internal Medicine*, 110:259-266.

PLADEVALL-VILA, M.; DELCLOS, G. L.; VARAS, C.; GUYER, H.; BRUGUÉS-TARRADELAS, J. & ANGLADA-ARISA, A., 1996. Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis on analysis of heterogeneity. *American Journal of Epidemiology*, 144(1):1-14.

POPE, J. E.; BELLAMY, N. & STEVENS, A., 1999. The lack of associations between rheumatoid arthritis and both nulliparity and infertility. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28(5):342-350.

PRITCHARD, M. H., 1992. An examination of the role of female hormones and pregnancy as risk factors for rheumatoid arthritis, using a male population as control group. *British Journal of Rheumatology*, 31:395-399.

ROMIEU, I.; HERNANDES-AVILA, M.; LIANG, M. H., 1989. Oral contraceptives and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis of a conflicting literature. *British Journal of Rheumatology*, 28(Suppl I):13-17.

ROSENBERG, M. J.; LAYDE, P. M.; ORY, H. W.; STRAUSS, L. T.; ROOKS, J. B. & RUBIN, G. L., 1983. Agreement between women's histories of oral contraceptives use and physician records. *International Journal of Epidemiology*, 12(1):84-87.

ROTHMAN, K. J. & GREENLAND, S., 1998. Case-control studies. In: *Modern Epidemiology*. 2<sup>nd</sup> Edition (Rothman, K. J. & Greenland, S.). pp 93-116, Lippincott-Raven.

SAHYOUN, N. R.; BRETT, K. M.; HOCHBERG, M. C. & PAMUK, E. R., 1999. Estrogen replacement therapy and the incidence of self-reported physician-diagnosed arthritis. *Preventive Medicine*, 28(5):458-464.

SANCHEZ-GUERREIRO, J.; LIANG, M. H.; KARLSON, E. W.; HUNTER, D. J. & COLDITZ, G. A., 1995. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 112:430-433.

SCOTT, D. L.; SYMMONS, D. P.; COULTON, B. L.; POPERT, A. J., 1987. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years (abstract). *Lancet*, 1: 1108-1111.

SHAPIRO, S., 1994 (a). Meta-analysis/Shmeta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 140:771-778.

SHAPIRO, S., 1994 (b). Is there is or is there ain't no baby? Dr Shapiro replies to Drs Petiti and Greenland. *American Journal of Epidemiology*, 140:788-791.

SHARP, S. & STERNE, J., 1999. Stata Technical Bulletin 38 ([www.stata.com](http://www.stata.com)).

SHINGU, M.; NAGAI, Y.; ISAYAMA, T.; NAONO, T.; NOBUNAGA, M. & NAGAI, Y., 1993. The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells (abstract). *Clinical and Experimental Immunology*, 94(1):145-149.

SIEGMETH, W.; FELLMANNBAUER, A. & NAHLER, G., 1996. Rheumatoid arthritis in females: Influence of the hormonal situation on symptoms and progression of the disease (abstract). *Acta Medica Austriaca*, 23(4):124-128.

SILMAN, A. J., 2002. Contraceptives, pregnancy, and RA. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61:383.

SILMAN, A. J.; OLLIER, W.; HOLLIGAN, S.; BIRREL, F.; ADEBAGO, A.; ASUZU, M. C., THOMPSON, W. & PEPPER, L, 1993. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *The Journal of Rheumatology*, 20:618-622.

SILMAN, A.; KAY, A. & BRENNAN, P., 1992. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 37:808-813.

SIMS, J. E.; MARCH, C. J.; COSMAN, D.; WIDMER, M. B.; MACDONALD, H. R.; MCMAHAN, C. J.; GRUBIN, C. E.; WIGNALL, J. M.; JACKSON, J. L. & CALL S. M., 1988. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily (abstract). *Science*, 241:585-589.

SIMS, J.; GAYLE, M.; SLACK, J. L.; ALDERSON, M. R.; BIRD, T. A.; GIRI, J. G.; COLOTTA, F; RE, F; MANTOVANI, A; SHANEBECK, K; GRABSTEIN, K. H. & DOWER, S. K, 1993. Interleukin 1 signaling occurs exclusively via the type I receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of the America* 90 (13): 6155–6159.

SPECTOR, T. D.; BRENNAN, P.; HARRIS, P; STUDD, J. W. W. & SILMAN, A. J., 1991. Does estrogen replacement therapy protect against rheumatoid arthritis? *Journal of Rheumatology*, 18:1473-1476.

SPECTOR, T. D. & HOCHBERG, M. C., 1990. The protective effect of the oral contraceptive pill on the rheumatoid arthritis: an overview of the analytic epidemiological studies using meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(11):1221-1230.

SPECTOR, T. D.; ROMAN, E. & SILMAN, A. J., 1990. The pill, parity, and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 33(6):782-789.

SPONZILLI, E. E.; RAMCHARAM, S. & WINGRED, J., 1976. Rheumatoid factor (antigammaglobulin) in women. *Arthritis & Rheumatism*, 19(3):602-606.

SRIVASTAVA, S.; WEITZMANN, M. N.; CENCI, S.; ROSS, F. P.; ADLER, S. & PACIF, R., 1999. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *Journal of Clinical Investigation*, 104(4):503-513.

STATACORP (2002). Stata Statistical Software: release 7.0 (se). Stata Corporation, College Station, TX. Data Analysis.

STEICHEN, T.J., EGGER, M. & STERNE, J., 1998. Tests for publication bias in meta-analysis. *Stata Technical Bulletin*. 44:3-4.

STERNE, J.A.C. & EGGER, M., 2001. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54:1046-1055.

STOLLEY, P. D.; TONSACIA, J. A.; SARTWELL, P. E.; TOCKMAN, M. S.; TONASCIA, S; RUTLEDGE, A. & SCHINNAR, R., 1978. Agreement rates between oral contraceptive users and prescribers in relation to drug use histories. *American Journal of Epidemiology*, 107(3):226-235.

STRAUB, R. H. & CUTOLO, M., 2001. Involvement of the hypothalamic-pituitary-arenal/gonadal axis and the peripheral nervous system in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 44(3):493-507.

SUNYER, T.; LEWIS, J.; COLLIN-OSDOBY, P. & OSDOBY, P., 1999. Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. *Clinical Investigation* 15;103(10):1409-1418.

SUTTON, A. J.; ABRAMS, K. R.; JONES, D. R.; SHELDON, T. A. & SONG, F., 2000. Assessing between study heterogeneity. In: *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*, pp. 37-56. John Wiley & Sons.

SYMMONS, D. P. M.; BARRET, E. M.; BANKHEAD, C. R., SCOTT, D. G. I. & SILMAN, A. J., 1994. The occurrence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *British Journal of Rheumatology*, 33:735-9.

SZEREDAY, L.; VARGA P. & SZEKERES-BARTHO, J., 1997 Cytokine production by lymphocytes in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*,38(6):418-422.

SZEKERES-BARTHO, J.; FAUST, Z.; VARGA, P.; SZEREDAY, L. & KELEMEN, K., 1996. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production (abstract). *American Journal of Reproductive Immunology*, 35(4):348-351.

TAILLAN, B.; JULLIEN, J. P.; COMMMANDRE, F.; EULLER-ZIEGLER, L. & ZIEGLER, G., 1986. Contraceptifs oraux et maladies rhumatismales (abstract). *Rhumatologie*, 38(5):153-156.

TAKAHASHI, Y.; MURAI, C.; SHIBATA, S.; MUNAKATA, Y; ISHII, K; SAITOH, T; SAWAI, T.; SUGAMURA, K. & SASAKI, T., 1998. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis (abstract). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(14):8227-8232.

TAKEDA, T.; MIZUGAKI, Y.; MATSUBARA, L.; IMAI, S.; KOIKE, T. & TAKADA, K., 2000. Lytic Epstein-Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 43(6):1218-1225.

TAKKOUCHE, B.; CARDAROSUREZ, C. & SPIEGELMAN, D., 1999. Evaluation of old and new tests of heterogeneity in epidemiologic meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, 150:206-215.

THOMPSON, S. G., 1995. Why sources of heterogeneity in meta-analysis should be investigated. In: *Systematic Reviews*. (Chalmers I, Altman D. G.) London: BMJ Publishing Group.



UNGER, A.; KAY, A.; GRIFFIN, A. J. & PANAYI, G. S., 1983. Disease activity and pregnancy associated alfa<sub>2</sub>-glycoprotein in rheumatoid arthritis during pregnancy. *British Medical Journal*, 286:750-752.

VAN DEN BRINK, H., R.; VAN EVERDINGEN, A. A.; VAN WIJK, M. J. G.; JACOBS, J. W. G. & BIJLSMA, J. W. J., 1993. Adjuvant oestrogen therapy does not improve disease activity in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52:862-865.

VAN DER HEIJDE, D. M. ; VAN RIEL, P. L.; VAN LEEUWEN, M. A.; VAN 'T HOF, M. A.; VAN RIJSWIJK, M. H.; VAN DE PUTTE, L. B., 1991. Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, 18:1285-1289.

VAN ROON, J. A. G.; VAN ROY, J. L. A. M.; DUIJS, A.; LAFEBER, F. P. J. G. & BIJLSMA, J. W. J., 1995. Proinflammatory cytokine production and cartilage damage due to rheumatoid synovial T helper-1 activation is inhibited by interleukin-4 (abstract). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54:836-840.

VAN ROON, J. A. G.; VAN ROY, J. L. A. M.; GMELIG-MEYLING, F. H. J.; LAFEBER, F. P. J. G. & BIJLSMA, J. W. J., 1995. Prevention and reversal of cartilage degradation in rheumatoid arthritis by interleukin-10 and interleukin-4 (abstract). *Arthritis & Rheumatism*, 39:829-835.

VAN ZEBEN, D. & BREEDVELD, F. C., 1996. Prognostic factors in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 23(suppl 44):31-33.

VAN ZEBEN, D.; HAZES, J. M. W.; VANDENBROUCKE, J. P.; DIJKMANS, B. A. & CATS, A., 1990. Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis & Rheumatism*, 33:1462-1464.

VANDENBROUCKE, J. P.; WITTEMAN, J. C. M.; VALKENBURG, H. A., BOERSMA, J. W.; CATS, A; FESTEN, J. J. M.; HARTMAN, A. P.; HUBER-BRUNING, O.; RASKER, J. J. & WEBER, J, 1986. Noncontraceptives hormones and rheumatoid arthritis in perimenopausal and postmenopausal women. *Journal of the American Medical Academy*, 255:1299-1303.

VANDENBROUCKE, J. P. & WITTEMAN, J. C. M., 2001. Comunicação pessoal (por e-mail).

VANDENBROUCKE, J. P.; VALKENBOURG, H. A.; BOERSMA, J. W.; CATS, A.; FESTEN, J. J. M.; HUBER-BRUNING, O., RASKER, J. J.,1982. Oral contraceptives and rheumatoid arthritis: further evidence for a preventive effect . *The Lancet*, 2:839-842.

VAMVAKOPOULOS, N. C. & CHROUSOS, G. P., 1993. Evidence of direct estrogenic regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression. Potential implications for the sexual dimorphism of the stress response and immune/inflammatory reaction. *Journal of Clinical Investigation*, 92(4):1896-1902.

VERTHELYI, D. & ANSAR, A. S., 1997. Characterization of strogen-induced autoantibodies to cardiolipin in non-autoimmune mice (abstract). *Journal of Autoimmunity*, 10(2):115-125.

VESSEY, M. P., 1989. Discussion. *British Journal of Rheumatology*, 28(Suppl. I):42-45.

VESSEY, M. P.; VILLARD-MACKINTOSH, D. & YEATES, D, 1987. Oral contraceptives, cigarretes smoking and other factors in relation to arthritis. *Contraception*, 35(5):457-464.

VON MUHLEN, D; MORTON, D.; VON MUHLEN, C. A. & BARRET-CONNOR, E., 2002. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women (abstract). *Journal of Women's Health Gender Based Medicine*, 11(6):511-518.

WEGMANN, T. G.; LIN, H.; GUILBERT, L. & MOSMANN T. R., 1993. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon (abstract)? *Immunol Today* ;14(7):353-6 Related Articles, Links

WEISS, N. S.; URE, C. L.; WILLIAMS, A. R. & DALING, J. R., 1980. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with post-menopausal use of oestrogen (abstract). *The New England Journal of Medicine*, 303:1195-1198.

WILDER, R. L. & ELENKOV, I. J., 1999. Hormonal regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleucine-12 and interleucine-10 production by activated macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 876:14-31.

WILDER, R. L., 1993. Rheumatoid Arthritis – A. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: *Primer on the Rheumatic Diseases* (Schumacher, H. R. Jr.,org), pp.86-89, 10<sup>th</sup> Edition. Atlantic GA. Arthritis Foundation.

WILDER, R. L., 1995. Neuroendocrine-immune interactions and autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 13:307-338.

WILDER, R. L., 1996. Adrenal and gonadal steroid hormone deficiency in the in the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 23(suppl):1-4.

WINGRAVE, S. J. & KAY, C. R., 1978. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *The Lancet*, 1:569-571.

WOLFE, F., 2000. The effect of smoking on clinical laboratory and radiographic status in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 27:630-637.

WOLFE, F. & CATHEY, M. A., 1991. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis (abstract). *Journal of Rheumatology*, 18:1298-1306.

WOLFE, F.; KLEINHEKSEL, S. M.; CATHEY, M. A.; HAWLEY, D. J.; SPITZ, P. W.; FRIES, J. F., 1988. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire

Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis (abstract). *Journal of Rheumatology*, 15:1480-1488.

WOLFE, F.; MITCHELL, D. M.; SIBLEY, J. T.; FRIES, J. F.; BLOCH, D. A.; WILLIAMS, C. A.; SPITZ, P. W.; HAGA, M.; KLEINHEKSEL, S. M. & CATHEY M. A., 1994. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 37:481-494.

WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, 288(3): 321-333.

YASUDA, H.; SHIMA, N.; NAKAGAWA, N.; YAMAGUCHI, K.; KINOSAKI, M.; MOCHIZUKI, S.; TOMOYASU, A.; YANO, K.; GOTO, M.; MURAKAMI, A.; TSUDA, E.; MORINAGA, T.; HIGASHIO, K.; UDAGAWA, N.; TAKAHASHI, N. & SUDA, T., 1988. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of the America*, 95(7):3597-3602.

YELIN, E. & WANKE, L. A., 1999. An assessment of the annual and long-term direct costs: the impact of poor function and functional decline (abstract). *Arthritis & Rheumatism*, 42: 1209-1218.

# **ANEXOS**

## XI) ANEXOS

**XI.1) ANEXO I** - Principais características dos estudos de coortes sobre contraceptivos orais e artrite reumatóide incluídos nesta meta-análise e nas outras quatro realizadas por outros autores.

AUTOR	PAÍS	CASOS	COORTE	ANO DE NASCIMENTO	FATORES DE AJUSTE	CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO EMPREGADO
Wingrave & Kay (1978) #	Reino Unido	94	46000	1923-1953	Idade, paridade, tabagismo e classe social	Nenhum
Vessey <i>et al.</i> (1987) *	Reino Unido	78	17032	1929-1949	Idade, paridade, tabagismo e peso	Nenhum
Hernandez -Avila <i>et al.</i> (1990) *	Estados Unidos da América	217	116779	1925-1946	Idade, tabagismo, obesidade e paridade	ARA-1958 Clássica ou definida
Hannaford <i>et al.</i> (1990) ¶	Reino Unido	276	441367	1923-1953	Idade, paridade, tabagismo e classe social	Nenhum

# - Incluído apenas nas meta-análises (MA) de Vandembroucke *et al.* (1989), Romieu *et al.* (1989) e de Spetor & Hochberg (1990)

\* - Incluídos nas cinco MA.

¶ - Continuação do estudo de Wingrave & Kay (1978). Incluído na MA de Pladevall-Vila *et al.* (1996) e nesta MA.

ARA - *American Rheumatism Association* (Associação Americana de Reumatismo)

**XI.2) ANEXO II** - Principais características dos estudos caso-controle incluídos nas meta-análises sobre contraceptivos orais e artrite reumatóide (utilizadas classificações apresentadas nas meta-análises de Romieu *et al.*, 1989 e Spector & Hochberg, 1990).

AUTOR	PAÍS	CASOS	CONTROLES	FONTE e TIPO dos CASOS	FONTE dos CONTROLES	FATORES de AJUSTE e OBSERVAÇÕES	CRITÉRIO
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	Holanda	228	302	Hospitalar, prevalente	Hospitalar	Idade, ano de início, estado marital, estado menopausal e clínica Método: pareamento	ARA-58 D ou P
Linos <i>et al.</i> (1983)	Estados Unidos da América	229 #	458	Populacional ¶	Populacional	Idade Método: pareamento	ARA-58 D ou P
Allebeck <i>et al.</i> (1984)	Suécia	76	152	Hospitalar, incidente	Populacional	Idade de início. Método: estratificação em intervalos de 10 anos	CNY (3 +) *
Del Junco <i>et al.</i> (1985)	Estados Unidos da América	182	182	Populacional, prevalente	Populacional	Duração do uso de contraceptivos orais, idade no início, idade no diagnóstico, data do diagnóstico e fator reumatóide Método: pareamento e estratificação	ARA-58 D, P ou C
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	Holanda	246	323	Hospitalar ¶	Hospitalar	Ano de nascimento, ano e idade do início dos sintomas, idade na menarca, idade e ano e tipo de menopausa Método: pareamento	ARA-58 D ou P
Darwish & Armenian (1987)	Líbano	100	100	Populacional, prevalente	Populacional	Controles pareados com casos pelo sexo e idade	ARA-58 C ou D
Spector <i>et al.</i> (1990)	Reino Unido	150	337	Hospitalar, prevalente	Hospitalar/ populacional	Ano de nascimento, estado marital e idade na menarca Método: regressão logística	ARA-58 D
Moskowitz <i>et al.</i> (1990) #	Estados Unidos da América	71	280	Populacional, incidente	Populacional	Pareamento pela idade, primeiro dígito do registro médico	ARA-58 P, C e D
Hazes <i>et al.</i> (1990)	Holanda	134	365	Hospitalar, incidente	Hospitalar		

¶ - Classificação do tipo de caso não apresentada nas meta-análises.

ARA - *American Rheumatism Association* (Associação Americana de Reumatismo)

C - Clássica; D - Definida; P - Provável

CNY (3 +) - Três dos critérios de Nova Iorque positivos

**XI.3) ANEXO III - Resumo das principais características das meta-análises sobre os estudos da associação entre uso de contraceptivos orais e artrite reumatóide (qualquer uso *versus* ausência de uso) (dados ajustados).**

AUTOR	PAÍS	ESTUDOS	RR ou OR (IC 95%)	MEDIDA-COMBINADA (IC 95%)
Vandenbroucke <i>et al.</i> (1989)	Holanda	Caso-controle		Não fornecida.
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,42 (0,27-0,65)	Estimativas pontuais e IC de 95 % de cada estudo apresentados apenas graficamente.  Houve evidência de heterogeneidade, avaliada graficamente.
		Linos <i>et al.</i> (1983)	1,70 (0,80-3,50)	
		Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,70 (0,40-1,24)	
		del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,70-1,70)	
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,57 (0,32-1,00)	
		Spector <i>et al.</i> (1990)	0,56 (0,29-1,12)	
Hazes <i>et al.</i> (1990)	0,39 (0,24-0,63)			
	Coortes			
	Wingrave (1978)	0,49 (0,28-0,88)		
	Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,12 (0,79-1,79)		
	Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,00 (0,70-1,30)		
Romieu <i>et al.</i> (1989)	Estados Unidos da America	Caso-controle		<b>0,79 (0,58-1,08)</b>
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,42 (0,27-0,65)	Apenas para os estudos caso-controle  Foi utilizado o método dos efeitos aleatórios, porém não foi fornecido o p-valor para heterogeneidade.
		Linos <i>et al.</i> (1983)	1,70 (0,80-3,50)	
		Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,95 (0,55-1,62)	
		del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,70-1,70)	
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,57 (0,32-1,00)	
		Darwih & Armenian (1987) #	1,29 (0,64-2,58)	
Spector <i>et al.</i> (1987) #	0,58 (0,30-1,12)			
Hazes <i>et al.</i> (1987) #	0,49 (0,33-0,72)			
Moskowitz <i>et al.</i> (1989) #	1,47 (0,75-2,90)			
	Coortes			
	Wingrave & Kay (1978)	0,68 (0,45-1,03)		
	Vessey <i>et al.</i> (1987)	NF		
	Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,00 (0,70- 1,30)		
Spector & Hochberg (1990)	Reino Unido	Caso-controle		<b>0,73 (0,61-0,85) (Coortes e caso-controle)</b>
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,40 (0,22-0,72)	0,60 (0,48-0,75) (Apenas caso-controle)  Heterogeneidade presente (p<0,001), analisada pelo método de <i>odd man out</i> .
		Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,70 (0,40-1,24)	
		del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,70-1,70)	
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1986)	0,55 (0,31-0,97)	
		Spector <i>et al.</i> (1990)	0,55 (0,30-1,01) #	
		Hazes <i>et al.</i> (1990)	0,39 (0,25-0,63)	
	Coortes			
	Wingrave & Kay (1978)	0,68 (0,45-1,03)	0,81 (0,66-0,99) #	
	Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,12 (0,79-1,79)	0,88 (0,70-1,12)	
	Hernandez-Avila <i>et al.</i> (1990)	1,00 (0,70-1,30)	Estudos de coorte	
Pladevall-Vila <i>et al.</i> (1996)	Espanha	Caso-controle		<b>0,84 (0,66-1,08)</b>
		Vandenbroucke <i>et al.</i> (1982)	0,42 (0,27-0,65)	<b>Estudos de coortes e caso-controle</b>  Heterogeneidade presente (p<0,001), analisada pelo método de <i>odd man out</i> .
		Allebeck <i>et al.</i> (1984)	0,95 (0,55-1,62)	
		del Junco <i>et al.</i> (1985)	1,10 (0,70-1,70)	
		Spector <i>et al.</i> (1990)	0,56 (0,29-1,12)	
		Hazes <i>et al.</i> (1990)	0,40 (0,23-0,66)	
		Darwih & Armenian (1987)	1,29 (0,64-2,58)	
Moskowitz <i>et al.</i> (1990)	1,44 (0,34-2,50)			
	Coortes		0,95 (0,81-1,12)	
	Hannaford <i>et al.</i> (1990)	0,88 (0,69-1,12)	Estudos de coortes	
	Vessey <i>et al.</i> (1987)	1,12 (0,79-1,79)		
	Hernandez-Avila (1990)	1,00 (0,70-1,30)		

IC- intervalo de confiança; RR - risco relativo; OR - *odds ratio*  
# - RR para dados brutos