

**KARINA DE SOUZA GIASSI**

**USO DE ANTI-TNF NA ARTRITE REUMATÓIDE E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM AUTOANTICORPOS E DOENÇA  
AUTO-IMUNE**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2008**

**KARINA DE SOUZA GIASSI**

**USO DE ANTI-TNF NA ARTRITE REUMATÓIDE E O  
APARECIMENTO DE AUTOANTICORPOS E DOENÇA  
AUTO-IMUNE**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina, para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira.**

**Orientador: Dr. Marcelino Osmar Vieira.**

**Co-orientador: Dr. Ivânio Alves Pereira.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2008**

## AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ivânio Alves Pereira, pela excelente orientação prestada desde o projeto deste trabalho, em 2006. Agradeço por cada palavra de incentivo e de compreensão durante estes anos que trabalhamos juntos. Fico extremamente honrada em tê-lo como mentor neste tempo, e me espelho em você como modelo de profissional a seguir no futuro, não só pelo domínio teórico de sua especialidade, mas pela sua ética e sua habilidade em conduzir sua profissão.

Ao Dr. Marcelino Osmar Vieira, por aceitar a nomeação para orientação deste trabalho. Estou extremamente agradecida pela ajuda prestada, não somente pela colaboração neste trabalho, mas também pelos momentos preciosos e enriquecedores de conversa durante as aulas da disciplina de Raciocínio Clínico.

A Wilson Furlanetto Junior, que atualmente representa para mim muito mais que um namorado, muito mais que um companheiro. A você devo todo meu amor e gratidão por cada passo que dei na minha formação médica. A você agradeço por fazer mágico cada dia que vivemos.

Às amigas, Denise, Marianna, Monique e Túlia, por me proporcionarem nestes cinco anos e meio de convivência momentos de intensa alegria. Devo a vocês gratidão por compartilharem comigo os bons e os maus momentos da minha vida.

Aos grandes amigos, Jefferson, Oswaldo e Rodrigo. Cada um ao seu modo ocupa um espaço reservado no meu coração.

Ao time de vôlei feminino da medicina. Fernanda, Mariana, Aline, Gabrielle, Marcela, Camila e Luciana, por cada jogo, cada treino, cada risada e cada trapalhada deste time maravilhoso que marcou minha faculdade.

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar se há associação entre uso de anti-TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral) e evidência clínica e laboratorial de auto-imunidade.

**Métodos:** Cinquenta e cinco pacientes com diagnóstico de AR foram selecionados para o estudo e divididos em dois grupos: 24 pacientes que estavam em uso de anti-TNF- $\alpha$  por pelo menos quatro meses e 31 pacientes que nunca fizeram uso desta medicação. A pesquisa de auto-imunidade foi realizada através de questionário de busca de sinais e sintomas de doença auto-imune, assim como a realização de extensa avaliação de autoanticorpos, tais como: FAN, anti-RO, anti-LA anti-SM, anti-RNP, anticardiolipina (IgG e IgM), anticoagulante lúpico e VDRL. Avaliou-se a associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e os parâmetros avaliados. Considerou-se estatisticamente significativa um  $p < 0,05$ .

**Resultados:** O uso de anti-TNF- $\alpha$  correlacionou-se significativamente ( $p < 0,05$ ) com as manifestações clínicas de alopecia e rash malar. Houve maior prevalência de autoanticorpos e de doença auto-imune no grupo que usava anti-TNF- $\alpha$ , porém sem significância estatística ( $p > 0,05$ ). O FAN foi o autoanticorpo mais prevalente dentre os testados e esteve mais prevalente no grupo que fez uso de anti-TNF- $\alpha$ . Não foi encontrado anti-DNA em nenhum dos pacientes.

**Conclusão:** Existe tendência a uma maior prevalência de autoanticorpos e de evidências clínicas de auto-imunidade em pacientes com AR que usam anti-TNF- $\alpha$ . porém, não há associação estatística para a maioria dos achados neste estudo.

## ABSTRACT

**Objective:** To verify the association between the use of anti-TNF-  $\alpha$  and clinical and laboratorial evidence of autoimmunity.

**Method:** Fifty-five patients diagnosed with rheumatoid arthritis (RA) were selected for the study and were divided into two groups: (i) 24 patients were using anti-TNF- $\alpha$  for at least four months, and (ii) 31 patients who had never used of this medicine. The autoimmunity research was carried out by a questionnaire searching for signals and symptoms of autoimmune disease and also by an extensive evaluation of autoantibodies, such as: ANA, anti-RO, anti-LA anti-SM, anti-RNP, anticardiolipin (IgG and IgM), lupic anticoagulant and VDRL. The association between the use of anti-TNF- $\alpha$  and the evaluated parameters were observed. We considered  $p < 0,05$  as statistically significant.

**Results:** The use of anti-TNF- $\alpha$  correlated significantly ( $p < 0,05$ ) with alopecia and malar rash. There was a higher prevalence of autoantibodies and of autoimmune disease in the group using anti-TNF-  $\alpha$ ; however, it was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). ANA was the autoantibody which predominated within the tested group and it was more prevalent in the group using anti-TNF- $\alpha$ . There was no evidence of anti-DNA in any patient.

**Conclusion:** There was a strong trend for prevalence of autoantibodies and of clinical evidences of autoimmunity in patients with RA who make use of anti-TNF- $\alpha$ , nevertheless, there was no statistical association for the majority of the findings of the present study.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American college of rheumatology
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos
AR	Artrite reumatóide
AVC	Acidente vascular cerebral
DMARDS	Drogas anti-reumáticas modificadoras da doença
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
FAN	Fator anti-núcleo
HAQ	Questionário de avaliação de saúde
HU/UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IFI	Imunoflorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral- $\alpha$
VAS	Escala análogo visual
VDRL	Veneral disease research laboratory
VHS	Velocidade de hemossedimentação

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Número e frequência das variáveis gerais de identificação investigadas em pacientes com artrite reumatóide atendidos no ambulatório de AR do HU/UFSC ( $n=55$ ).....12
- Tabela 2** – Análise das características gerais de acordo com a distribuição nos Grupos 1 e 2 de pacientes com artrite reumatóide atendidos no HU/UFSC.....13
- Tabela 3** – Comparação das manifestações clínicas de doença auto-imune entre os Grupos 1 e 2 dos pacientes com AR e associação entre manifestações clínicas e uso de anti-TNF- $\alpha$ . Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.....14
- Tabela 4** – Frequência de aparecimento de doença auto-imune nos pacientes com AR e associação entre doença auto-imune e uso de anti-TNF- $\alpha$ . Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.....15
- Tabela 5** – Associação entre uso de anti-TNF- $\alpha$  e autoanticorpos em pacientes com AR. Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.....18
- Tabela 6** – Correlação entre uso de anti-TNF- $\alpha$ , doença auto-imune, manifestações clínicas e presença de autoanticorpo em pacientes com AR. Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.....19
- Tabela 7** – Frequências de autoanticorpos em pacientes com AR após o uso de anti-TNF- $\alpha$ .....22

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO</b> .....	i
<b>FOLHA DE ROSTO</b> .....	ii
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	iii
<b>RESUMO</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	vi
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	vii
<b>SUMÁRIO</b> .....	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
<b>1.1 O papel do TNF-<math>\alpha</math> na inflamação reumatóide</b> .....	01
<b>1.2 Novos paradigmas do tratamento da AR</b> .....	03
<b>1.3 Anti-TNF-<math>\alpha</math> na artrite reumatóide</b> .....	04
<b>1.4 Anti-TNF-<math>\alpha</math>: efeitos adversos e relação com auto-imunidade humoral</b> .....	05
<b>2 OBJETIVO</b> .....	08
<b>3 MÉTODOS</b> .....	09
<b>3.1 Delineamento do estudo</b> .....	09
<b>3.2 Local</b> .....	09
<b>3.3 Amostra</b> .....	09
<b>3.4 Recrutamento dos dados</b> .....	09
<b>3.5 Protocolo de Pesquisa</b> .....	09
<b>3.6 Critérios de exclusão</b> .....	10
<b>3.7 Análise estatística</b> .....	11
<b>3.8 Aspectos éticos</b> .....	11
<b>4. RESULTADOS</b> .....	12
<b>4.1 Visão geral da amostra</b> .....	12
<b>4.2 Distribuição nos grupos e características gerais</b> .....	12
<b>4.3 Surgimento de manifestações clínicas de doença auto-imune nos pacientes com AR</b> .....	13
<b>4.4 Anti-TNF-<math>\alpha</math> e o aparecimento de doença auto-imune</b> .....	15



<b>4.5</b>	<b>Uso de anti-TNF-<math>\alpha</math> e a associação com os autoanticorpos testados.....</b>	<b>15</b>
<b>4.6</b>	<b>Relação entre manifestações clínicas, doença auto-imune e autoanticorpos.....</b>	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>26</b>
	<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>33</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença destrutiva e inflamatória, crônica, de etiologia até hoje não esclarecida, que acarreta severas conseqüências a quem porta tal patologia. O dano articular progressivo, característica marcante da doença, pode levar à perda da qualidade de vida e da capacidade laborativa ao longo dos anos, fato que traz prejuízos sociais e econômicos ao doente e à sociedade.

A característica típica da AR é a sinovite inflamatória persistente, que geralmente acomete as articulações periféricas em distribuição simétrica<sup>1</sup>. O processo inflamatório que acomete a membrana sinovial articular dos pacientes com AR caracteriza-se por uma série de alterações fisiopatológicas: hiperplasia, aumento da vascularização local e um infiltrado de células inflamatórias, principalmente linfócitos T CD4+, células estas que atuam mediando a resposta imune celular<sup>2</sup>.

A inflamação reumatóide inicia-se por algum antígeno artritogênico que leva à ativação de linfócitos T CD4+. Estas células ativadas estimulam monócitos, macrófagos e fibroblastos que já estão presentes nas articulações. A partir deste ponto, inicia-se um aumento da produção local de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Os linfócitos T CD4+ também acabam por estimular estas mesmas células a produzirem metaloproteinasas da matriz e promoverem a angiogênese no tecido sinovial. Estas citocinas, como será visto a seguir, formam a base do processo inflamatório na AR.

### 1.1 O papel do TNF- $\alpha$ na inflamação reumatóide

TNF- $\alpha$  é uma citocina potente que exerce uma série de efeitos, principalmente pró-inflamatórios. Atua estimulando uma grande variedade de células do organismo, perpetuando estados inflamatórios crônicos. Origina-se de monócitos e macrófagos, mas também pode ser sintetizado por linfócitos T, linfócitos B e por fibroblastos. O TNF- $\alpha$  tem como uma de suas funções induzir a secreção de outras citocinas inflamatórias de forma parácrina, como a IL-1 e IL-6<sup>3, 4, 5</sup>. Além disso, potencializa a sua secreção de forma autócrina, de tal maneira que, em se tratando de AR, a presença do TNF- $\alpha$  em altas concentrações no líquido sinovial induz a sua própria produção pelos monócitos e macrófagos. Esta citocina, junto da IL-1, é responsável por estimular fibroblastos, condrócitos e osteoclastos a liberarem

metaloproteinases da matriz que agem diretamente na destruição da cartilagem articular. O próprio TNF- $\alpha$  ainda inibe a produção de alguns mediadores teciduais que têm como função inativar as metaloproteinases da matriz. Assim, por esta dupla via de atuação, o TNF- $\alpha$  contribui para o aumento progressivo do dano articular.

O TNF- $\alpha$ , junto com a IL-1, age não somente perpetuando a inflamação reumatóide pela via das metaloproteinases da matriz, mas também de forma mais direta: Eles promovem a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais do tecido sinovial, que, por sua vez, promovem o recrutamento de neutrófilos para dentro das articulações. Estes neutrófilos liberam uma série de enzimas, como elastases e proteases, que degradam moléculas de proteoglicanos na superfície da cartilagem e expõem os condrócitos e fibroblastos – lembra-se aqui que estas células já estão previamente estimuladas pelo TNF- $\alpha$ . Esta cadeia de eventos culmina no dano articular intenso pela soma da produção aumentada de metaloproteinases da matriz e pelo recrutamento de polimorfonucleares que promovem a destruição da cartilagem articular e, por conseguinte, a erosão óssea.

As concentrações de TNF- $\alpha$  podem ser medidas quantitativamente em amostras de sangue e de líquido sinovial Este fato possibilitou a pesquisadores, em estudos experimentais, evidenciarem que o TNF- $\alpha$  encontra-se presente em altas concentrações no líquido sinovial de pacientes com AR <sup>6, 7</sup>. Por ser uma citocina com uma extensa variedade de alvos e de interações, os achados dos estudos mostram que a AR se trata de uma doença predominantemente articular, porém com importantes repercussões sistêmicas. Tendo estes dados como base, Neidel *et al*, em estudos posteriores, verificaram que o aumento da concentração do TNF- $\alpha$  na articulação é diretamente proporcional à erosão óssea observada nas radiografias de pacientes com AR<sup>8</sup>, ou seja: a análise clínica das articulações condiz com as descobertas sobre os mecanismos fisiopatológicos da AR.

O TNF- $\alpha$ , como já citado, possui um papel fundamental na patogênese da sinovite reumatóide. O seu envolvimento na inflamação reumatóide e as conseqüências moleculares do bloqueio desta citocina foram demonstrados há quase 20 anos, no estudo de Brennan *et al*. Estes pesquisadores, ao utilizarem culturas de células sinoviais cujas características de inflamação reumatóide eram evidentes, observaram que o uso de anticorpos anti-TNF- $\alpha$  nestas culturas reduziu a produção de outras citocinas pró-inflamatórias além do TNF- $\alpha$ . Entre as citocinas que obtiveram diminuição em sua concentração estavam IL-1, IL-6 e fator estimulador de colônias de macrófagos<sup>9</sup>, mediadores inflamatórios estes que também participam da patogênese da AR e também estão presentes em concentrações elevadas no líquido sinovial. Dessa forma, percebeu-se que o bloqueio do TNF- $\alpha$  não somente reduz a

inflamação reumatóide pela diminuição direta de seu efeito, mas também age bloqueando a atuação das outras citocinas inflamatórias que também têm papel importante na patogênese da AR, como a IL-1, por exemplo.

As conseqüências do bloqueio do TNF- $\alpha$  também foram avaliadas posteriormente em trabalhos utilizando modelos animais. Ao estudar ratos transgênicos com hiperexpressão de um gene TNF- $\alpha$  humano (com conseqüente produção aumentada de TNF- $\alpha$ ), observou-se que eles desenvolveram espontaneamente uma artropatia destrutiva e inflamatória semelhante à AR. Nesse estudo, um grupo destes modelos animais fez uso de anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  antes que a referida artropatia se desenvolvesse. Assim, observou-se que o uso destes anticorpos anti-TNF- $\alpha$ , neste estudo, preveniu o desenvolvimento da artropatia<sup>10</sup>.

## 1.2 Novos paradigmas do tratamento da AR

A AR, por ter como desfecho a destruição irreversível das articulações, exige uma série de medidas para que seja controlada. Embora seu manejo seja multidisciplinar, o tratamento medicamentoso com Drogas Anti-reumáticas Modificadoras da Doença (DMARDS) exerce um papel fundamental no manejo da doença. Contudo, estudos publicados no passado evidenciaram que estes medicamentos apresentavam limitações no que se referia a mudanças nos desfechos da doença<sup>11</sup>. Os ensaios clínicos apresentados ao longo dos anos mostram que a terapia com DMARDS reduz marcadores de inflamação como velocidade de hemossedimentação (VHS) e o número de articulações edemaciadas e dolorosas. Entretanto, muitos dos pacientes continuam a apresentar evolução da erosão óssea no decorrer do tratamento<sup>12</sup> e muitos destes pacientes têm resposta pobre ou inadequada às DMARDS. Soma-se a isto o fato de que drogas como metotrexate e leflunomida podem desencadear efeitos colaterais, como a elevação das transaminases, efeito este que é potencializado quando da combinação destas drogas<sup>13, 14, 15</sup>.

Estudos populacionais publicados na década de 80, antes do advento de novas terapias, apontavam para um mau prognóstico referente à evolução da AR: 80% dos pacientes afetados estavam incapacitados após 20 anos de doença<sup>16</sup>, cerca de metade dos pacientes não conseguiam mais trabalhar após 10 anos de doença<sup>17</sup> e a expectativa de vida era reduzida em média de 3 a 18 anos<sup>18</sup>.

Com as novas descobertas sobre a patogênese da AR, envolvendo a elucidação das funções do TNF- $\alpha$ , principalmente no que concerne ao seu papel central na inflamação reumatóide, uma série de novas terapias foram desenvolvidas na busca de se controlar de forma mais agressiva os sintomas da doença e de interromper a progressão do dano articular.

O desenvolvimento da terapia biológica, isto é, o tratamento baseado no bloqueio de citocinas inflamatórias, fez com que as perspectivas envolvendo a evolução clínica da doença se tornassem mais otimistas.

A terapia biológica envolve mecanismos complexos, pois o bloqueio de citocinas inflamatórias tem como consequência o fim de uma cascata inflamatória cuja multiplicidade de alvos e interações ainda está além do conhecimento adquirido ao longo dos anos. Entretanto, o uso da terapia com anticorpos anti-TNF- $\alpha$  modificou drasticamente o tratamento da AR e de outras condições inflamatórias crônicas, como espondilite anquilosante, psoríase e sarcoidose<sup>19,20</sup>.

Há duas estratégias principais empregadas para neutralizar o TNF- $\alpha$ : os anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  e o receptor solúvel para o TNF- $\alpha$ . Independente da via de bloqueio desta citocina, o objetivo consiste em evitar que ela se ligue ao seu receptor localizado na superfície celular, e, desta forma, bloqueie a cascata inflamatória decorrente deste estímulo. Os medicamentos clinicamente disponíveis para uso em humanos são os seguintes: Infliximabe, um anticorpo monoclonal quimérico que possui a porção que se liga ao antígeno derivada de camundongos e sua outra porção, constante, derivada de anticorpos humanos; Adalimumabe, anticorpo monoclonal recombinante totalmente humanizado que se liga ao TNF- $\alpha$  humano com alta afinidade e Etanercepte, que se trata de uma proteína de fusão que atua como receptor solúvel para o TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>.

### **1.3 Anti-TNF- $\alpha$ na artrite reumatóide**

A terapia biológica utilizada para o tratamento da AR iniciou-se na década passada e representou uma mudança significativa no tratamento da AR. O infliximabe foi o primeiro anti-TNF- $\alpha$  usado para o tratamento desta doença em um estudo aberto<sup>22</sup>. Nele foram selecionados pacientes com diagnóstico de AR de longa data em que todas as tentativas de terapias medicamentosas anteriores falharam. Neste estudo, os pacientes tratados com infliximabe inicialmente relataram melhora da dor, da rigidez matinal e do edema nas articulações acometidas, sintomas clássicos da AR que objetivamente foram avaliados pelo índice de Paulus. Os resultados desta pesquisa evidenciaram uma melhora clínica em curto prazo nos pacientes tratados com infliximabe em relação ao placebo, cuja análise mostrou significância estatística<sup>22</sup>. Em seguida, um grande número de ensaios clínicos randomizados<sup>23-27</sup> demonstrou que tanto infliximabe quanto etanercepte e adalimumabe são agentes efetivos no controle da AR. Tais medicamentos, quando comparados ao placebo, mostraram melhora significativa no Índice de resposta ao tratamento 20%, 50% e 70% do Colégio Americano de

Reumatologia (ACR20/50/70), que é um dos índices utilizados para avaliação da atividade da AR e da resposta ao tratamento<sup>28</sup>.

Os resultados envolvendo o tratamento com anti-TNF- $\alpha$  envolvem tanto a melhora da sintomatologia relatada pelos pacientes quanto a redução dos índices de atividade da doença. Todavia, seus efeitos não ficaram restritos a estes dois quesitos: atualmente, existem dados de estudos clínicos evidenciando que a terapia com imunobiológicos interrompe a progressão do dano articular observado na AR<sup>29</sup>.

Os estudos mostraram que os anti-TNF- $\alpha$  podem ser utilizados para o tratamento da AR não só em monoterapia, mas também em terapia combinada às demais DMARDS. Os dados envolvendo a combinação destas drogas são otimistas: Uma metanálise recente demonstrou que pacientes com AR tratados com biológicos, quando em terapia combinada com metotrexate, possuem resultados mais satisfatórios do que quando tratados em monoterapia com anti-TNF- $\alpha$ . Estas drogas, em combinação com metotrexate, também foram mais eficazes em pacientes que apresentaram resistência ao tratamento prévio com a DMARD supracitada<sup>30</sup>.

Os efeitos dos anti-TNF- $\alpha$  foram avaliados também em estudos de metodologia qualitativa. Marshall *et al* avaliaram as percepções de pacientes com AR em uso de terapia anti-TNF- $\alpha$ <sup>31</sup>. A maioria dos pacientes considerou o tratamento seguro e eficaz. Além disso, os relatos evidenciaram que os pacientes apresentaram uma melhor adaptação social após o tratamento, além de significativa melhora da rigidez matinal, da dor e da capacidade para realizar atividades físicas cotidianas. Alguns dos resultados se correlacionam aos avaliados rotineiramente em estudos quantitativos<sup>32, 33</sup>, como o estado funcional, que se avalia pelo Questionário de Avaliação da Saúde (HAQ) e a dor, que quantitativamente é avaliada por médicos pela Escala Análogo Visual (VAS).

#### **1.4 Anti-TNF- $\alpha$ : efeitos adversos e relação com auto-imunidade humoral**

O tempo de utilização dos imunobiológicos na AR permitiu que se avaliassem não apenas a sua eficácia clínica, mas também o surgimento de possíveis efeitos adversos relacionados ao tratamento a curto e longo prazo com estas drogas. Em curto prazo, os efeitos colaterais mais comuns dos anti-TNF- $\alpha$  são náuseas, dores de cabeça, infecções das vias aéreas superiores, infecções do trato urinário e reações relacionadas à infusão<sup>34</sup>. Tais efeitos, quando presentes, podem promover a descontinuação do medicamento. Somam-se aos já citados alguns efeitos adversos mais sérios, relatados em estudos internacionais, como infecções por microorganismos oportunistas (*Mycobacterium tuberculosis* e fungos)<sup>35</sup>, e o

desenvolvimento de neoplasias, entre elas o linfoma. Esta neoplasia normalmente possui maior prevalência na AR e tem relação com a atividade da doença, porém um estudo evidenciou associação apenas com o uso de altas doses de anti-TNF- $\alpha$  e por tempo prolongado de tratamento<sup>30</sup>.

Além dos efeitos adversos supracitados, observou-se também uma associação entre o uso dos anti-TNF- $\alpha$  o desenvolvimento de alguns autoanticorpos nos pacientes com AR e com outras doenças cujo uso clínico de anti-TNF- $\alpha$  está indicado, como espondilite anquilosante e Doença de Crohn. Durante os primeiros anos de uso dos imunobiológicos, já ocorreram relatos de positividade de autoanticorpos. Inicialmente, testaram-se nos pacientes anticorpos que rotineiramente surgem em portadores de Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), como fator anti-núcleo (FAN) e anticorpo anti-DNA. O primeiro estudo aberto que avaliou a eficácia do infliximabe relatou que 20 pacientes desenvolveram anticorpos anti-DNA durante o seguimento<sup>21</sup>.

A indução de autoanticorpos nos primeiros anos de uso dos anti-TNF- $\alpha$  motivou pesquisadores a desenvolverem trabalhos cujo objetivo seria avaliar o aumento da auto-imunidade humoral nos pacientes tratados com anti-TNF- $\alpha$ . Atualmente, observa-se que qualquer um dos três medicamentos imunobiológicos disponíveis para o uso clínico pode positivar autoanticorpos nos pacientes tratados. Além disso, o perfil de indução de autoanticorpos ainda não está estabelecido, mas observa-se que envolve não só FAN e anti-DNA, mas também anticorpos anticardiolipina, relacionados com a síndrome do anticorpo antifosfolípideo<sup>36</sup>. Na tentativa de ampliar o espectro de positividade de autoanticorpos, Caramaschi *et al* pesquisaram outros anticorpos relacionados com a auto-imunidade, tais como anticorpos anti-tireoidianos e anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA); porém, não ocorreram achados significantes para tais anticorpos neste estudo<sup>37</sup>.

A positividade de autoanticorpos nos pacientes tratados com anti-TNF- $\alpha$  alerta os médicos para a possibilidade de desenvolvimento de uma síndrome lúpus-símile induzida por estes medicamentos. A partir desta evidência, a dúvida que envolve este assunto leva em consideração se o aumento da auto-imunidade humoral nos pacientes tratados com anti-TNF- $\alpha$  tem como consequência o desenvolvimento de doença auto-imune. A literatura atual dispõe de alguns relatos de casos onde os pacientes que fizeram uso de anti-TNF- $\alpha$  desenvolveram sinais e sintomas de LES. Em todos os estudos os sintomas desapareceram após a descontinuação da droga.<sup>38, 39</sup> Além disso, o fato destes estudos não possuírem um nível de evidência forte não prova que o aumento da auto-imunidade humoral resulta em expressão clínica de doença auto-imune.

Recentemente, os anti-TNF- $\alpha$  foram utilizados para o tratamento do próprio LES, como mostra o estudo de Smolen *et al.* Os resultados obtidos no estudo evidenciam que os pacientes com LES tratados com infliximabe têm uma melhora da sintomatologia após o uso do medicamento. Estes pacientes apresentaram melhora clínica e também um aumento transitório de alguns dos autoanticorpos testados no estudo, entre eles os anticorpos anticardiolipina imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM), mas não mostraram expressão clínica de síndrome antifosfolípídeo<sup>40</sup>.

De acordo com o explicitado acima, infere-se que não há consenso sobre o aparecimento de autoanticorpos em pacientes tratados com anti-TNF- $\alpha$ , nem sobre a associação entre o desenvolvimento de autoanticorpos e a presença de manifestações clínicas de doença auto-imune. Soma-se a isto o fato de que não há nenhum estudo brasileiro que avalie a associação entre anti-TNF- $\alpha$ , autoanticorpos e desenvolvimento de doença auto-imune, o que justifica a realização deste estudo.



## 2. OBJETIVOS

Os objetivos do estudo são:

- Verificar se há associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e o surgimento de manifestações clínicas de doença auto-imune;
- Verificar se há associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e o desenvolvimento de doença auto-imune previamente definida na amostra estudada;
- Verificar se existe associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e a presença de autoanticorpos nos pacientes com AR que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$ .

## 3. MÉTODOS

### 3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e analítico.

### 3.2 Local

O estudo foi realizado no ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e no Setor de infusão de agentes biológicos, junto à unidade de aplicação de quimioterápicos do referido hospital. O ambulatório funciona como serviço de referência para o tratamento da AR no estado de Santa Catarina.

### 3.3 Amostra

A amostra foi composta por 55 pacientes, todos com diagnóstico de AR que preencheram os critérios diagnósticos para AR do American College of Rheumatology (ACR) revisados em 1987<sup>41</sup> e dividida em dois grupos distintos: dos que possuem tratamento atual com anti-TNF- $\alpha$  e de pacientes sem qualquer tratamento prévio com anti-TNF- $\alpha$ .

### 3.4 Recrutamento dos dados

Os pacientes selecionados foram entrevistados pelos pesquisadores responsáveis. A entrevista seguiu essencialmente o protocolo de pesquisa em anexo e abaixo descrito. A cada paciente selecionado foi solicitada a realização de coleta de sangue para exames laboratoriais: Fator Anti-núcleo (FAN), anti-RO, anti-LA, anti-SM, anti-RNP, anti-DNA, anticardiolipina IgG, anticardiolipina IgM, anti-coagulante lúpico e Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), cujos resultados foram anexados ao protocolo de pesquisa.

### 3.5 Protocolo de Pesquisa

Os pesquisadores responsáveis elaboraram um protocolo de pesquisa para a entrevista com cada paciente, contendo os seguintes itens:

- Dados gerais e de identificação do paciente: data de nascimento, gênero, cor, número de registro no HU/UFSC.
- Critérios diagnósticos para AR de acordo com o ACR.

- Tratamento atual para a AR: uso de terapia anti-TNF- $\alpha$  por mais de quatro meses, medicamento utilizado.
- Manifestações clínicas de doença auto-imune. Eventos prévios de: trombose, aborto, acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), alopecia, rash malar, lesões orais, derrame pleural, derrame pericárdico. As manifestações foram consideradas positivas apenas se surgiram após o diagnóstico de AR nos pacientes que não fizeram uso de anti-TNF- $\alpha$ . Nos pacientes que faziam uso de anti-TNF- $\alpha$ , foram consideradas positivas apenas as manifestações que surgiram após o início do tratamento.
- Doença auto-imune associada: Síndrome de Sjögren<sup>42</sup>, Lúpus Eritematoso Sistêmico<sup>43</sup>, Psoríase(diagnóstico por biópsia cutânea), Glomerulonefrite (diagnóstico por biópsia renal), Vasculite<sup>44</sup>, Síndrome Antifosfolípido. Foram consideradas positivas apenas as doenças que preenchiam critérios diagnósticos foram diagnosticadas após o aparecimento de AR nos pacientes que não fizeram uso de anti-TNF- $\alpha$  e as doenças que foram diagnosticadas após o início do tratamento com anti-TNF- $\alpha$  nos pacientes tratados com este medicamento.
- Exames Laboratoriais: fator anti-núcleo (FAN) (método: Imunofluorescência Indireta (IFI), com células Hep2), anti-RO, anti-LA, anti-SM, anti-RNP, anticardiolipina IgG e IgM pelo método Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), anti-DNA, por IFI, teste *Crithidia luciliae*, anti-coagulante lúpico (pelo tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de veneno de víbora de Russel e tempo de recalcificação de Kaolin), VDRL (floculação).

### 3.6 Critérios de exclusão

- Estar em tratamento com anti-TNF- $\alpha$  por menos de quatro meses;
- Possuir diagnóstico prévio de síndromes de superposição de AR com outras doenças auto-ímmunes, listadas a seguir: LES, dermatomiosite, polimiosite, síndrome do anticorpo antifosfolípido, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de Felty, cirrose biliar primária, hepatite auto-imune e sífilis.
- Fazer uso atual ou prévio de drogas que podem induzir LES ou os autoanticorpos testados no estudo<sup>45</sup>.

### **3.7 Análise estatística**

Os resultados dos exames laboratoriais solicitados, bem como os dados clínicos colhidos na entrevista, foram comparados entre os dois grupos. As variáveis mostradas foram descritas através de suas frequências absolutas e relativas (porcentagens). A análise estatística foi realizada pelo cálculo do Qui-Quadrado, considerando o Intervalo de Confiança 95% (IC95%). Um valor de  $p$  menor ou igual a 0.05 é considerado estatisticamente significativo.

### **3.8 Aspectos éticos**

Todos os pacientes foram informados da importância da pesquisa e bem elucidados sobre a manutenção do sigilo dos dados fornecidos aos pesquisadores. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (em anexo) e o trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob o número 291/07.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Visão geral da amostra

Foram selecionados para o estudo 55 pacientes com diagnóstico de AR. Todos os pacientes possuíam diagnóstico firmado de acordo com o ACR. A idade variou entre 28 e 84 anos, com média de 52,65 anos. A tabela 1 mostra dados de gênero, cor de pele e uso de anti-TNF- $\alpha$  dentre os pacientes selecionados. Observa-se que houve uma predominância do gênero feminino (87,27%) e da cor caucasiana (92,73%) entre os 55 indivíduos estudados.

**Tabela 1** – Número e frequência das variáveis gerais de identificação investigadas em pacientes com artrite reumatóide atendidos no ambulatório de AR do HU/UFSC ( $n=55$ ).

Variáveis	Distribuição na amostra	
	<i>n</i>	%
<b>Gênero</b>		
Masculino	7	12,73
Feminino	48	87,27
<b>Cor da pele</b>		
Caucasiana	51	92,73
Negra	4	7,27
<b>Uso de Anti-TNF</b>		
Sim	24	43,64
Não	31	56,36

### 4.2 Distribuição nos grupos e características gerais

Na amostra selecionada, 31 (56,36%) nunca realizaram tratamento com anti-TNF- $\alpha$  e 24 (43,64%) faziam uso de anti-TNF- $\alpha$ . Todas as análises a seguir mostram os grupos vistos separadamente quanto aos dados investigados no estudo. Para melhor compreensão das análises, padronizou-se a divisão da seguinte forma: o Grupo 1 ( $n= 24$ ) corresponde aos pacientes que realizavam tratamento com anti-TNF- $\alpha$  e o Grupo 2 ( $n= 31$ ) corresponde aos pacientes que não realizavam o tratamento com anti-TNF- $\alpha$ .

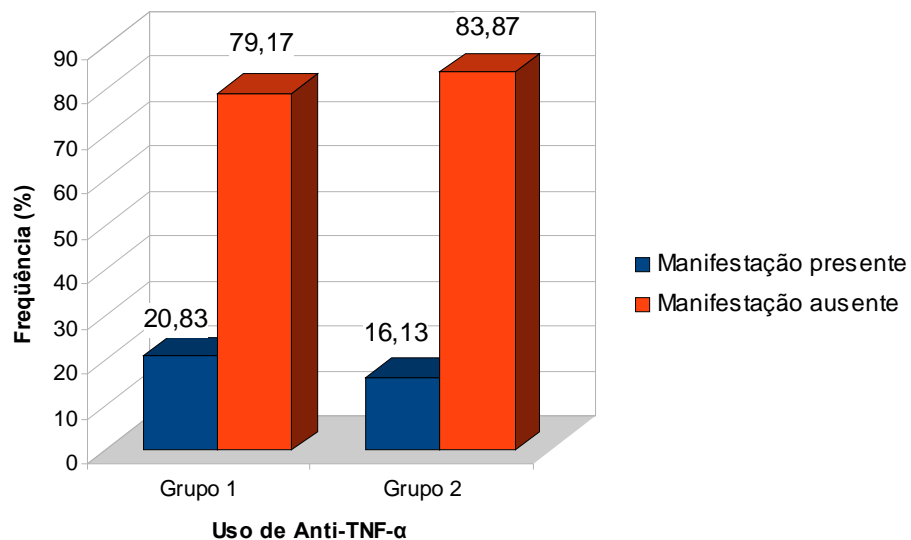
A idade dos pacientes variou de 28 a 72 anos no Grupo 1 ( $n= 24$ ) e entre 30 e 84 anos no Grupo 2 ( $n= 31$ ), com respectivas médias de 49,25 e 55,29 anos. A tabela 2 mostra os dados de gênero e cor da pele nos dois grupos estudados. Observa-se que a distribuição dos pacientes pelos parâmetros abaixo descritos é semelhante entre os dois grupos.

**Tabela 2.** Análise das características gerais de acordo com a distribuição nos Grupos 1 e 2 de pacientes com Artrite Reumatóide atendidos no HU/UFSC.

Variáveis	Distribuição na amostra			
	Grupo 1 (n=24)		Grupo 2 (n=31)	
	n	%	n	%
<b>Gênero</b>				
Masculino	3	12,50	4	12,90
Feminino	21	87,50	27	87,10
<b>Cor da pele</b>				
Caucasiana	22	91,67	29	93,55
Negra	2	8,33	2	6,45

#### 4.3 Surgimento de manifestações clínicas de doença auto-imune nos pacientes com AR

Das manifestações clínicas de doença auto-imune avaliadas, nenhum paciente apresentou as de coagulopatia adquirida como trombose, nem derrame pleural, derrame pericárdico ou IAM. A frequência de aparecimento do total de manifestações clínicas entre os grupos é mostrada na figura abaixo.



**Figura 1** – Comparação entre as frequências de aparecimento de manifestações clínicas totais entre os pacientes com AR.

Observa-se que, no total de pacientes que apresentaram algum tipo de manifestação clínica de doença auto-imune, 5 faziam uso de anti-TNF- $\alpha$  e 5 pacientes não faziam o uso, o

que corresponde em percentual a 20,83% entre os pacientes do Grupo 1 e a 16,13% do Grupo 2.

As manifestações clínicas específicas de doença auto-imune encontradas nos pacientes analisados pelo estudo foram aborto, alopecia, lesões orais e rash malar, como exposto na tabela 3.

Avaliou-se também a associação entre a presença de manifestações clínicas de doença auto-imune e o uso de anti-TNF- $\alpha$ . Foi encontrada associação estatística ( $p < 0.05$ ) para as manifestações de alopecia e rash malar, ambas apresentando um valor de  $p = 0.034$ . Não se encontrou significância estatística quando avaliado o total de manifestações clínicas, bem como quando avaliadas as manifestações de aborto e lesões orais.

**Tabela 3** - Comparação das manifestações clínicas de doença auto-imune entre os Grupos 1 e 2 dos pacientes com AR e associação entre manifestações clínicas e uso de anti-TNF- $\alpha$ . Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.

Manifestação clínica de doença auto-imune	Distribuição na amostra				<i>p</i> *
	Grupo 1 ( <i>n</i> =24)		Grupo 2 ( <i>n</i> =31)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Qualquer manifestação	5	20,83	5	16,13	0,201
Aborto	2	8,33	1	3,22	0,684
Alopecia	1	4,16	1	3,22	0,034
Lesões Oraís	1	4,16	2	6,45	0,137
Rash Malar	1	4,16	1	3,22	0,034

\* Valor de P-Teste Qui-Quadrado (intervalo de confiança de 95%; IC<sub>95%</sub>). Valores  $< 0.05$  são considerados como significância estatística.

Inferese-se na tabela acima que há uma tendência a um maior de aparecimento da manifestação clínica aborto em relação ao grupo que não fazia uso de anti-TNF- $\alpha$ . Entretanto, a análise não obteve significância estatística para esta variável. Além disso, verificou-se durante a realização da entrevista com os indivíduos mencionados que todos estes abortos ocorreram no primeiro trimestre de gestação, tanto nas pacientes que faziam uso de anti-TNF- $\alpha$  quanto na paciente do Grupo 2 que não o fazia.

#### 4.4 Anti-TNF- $\alpha$ e o aparecimento de doença auto-imune

Quando observadas as doenças avaliadas no protocolo previamente estabelecido, verificou-se que estiveram presentes entre os pacientes selecionados apenas LES e Síndrome de Sjögren. Nenhum paciente avaliado apresentou Psoríase, Glomerulonefrite, Vasculite ou Síndrome Antifosfolípido.

Dois pacientes pertencentes ao grupo que fazia uso de anti-TNF- $\alpha$  apresentaram Síndrome de Sjögren como doença auto-imune. No grupo que não fazia uso de anti-TNF- $\alpha$ , um paciente apresentou LES. Na tabela abaixo, avaliou-se a frequência de aparecimento de doença auto-imune entre os grupos e se houve associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e o aparecimento de doença auto-imune.

**Tabela 4** – Frequência de aparecimento de doença auto-imune nos pacientes com AR e associação entre doença auto-imune e uso de anti-TNF- $\alpha$ . Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.

Doença auto-imune	Distribuição na amostra				<i>p</i> *
	Grupo 1 ( <i>n</i> =24)		Grupo 2 ( <i>n</i> =31)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Qualquer doença	2	8,33	1	3,23	0,684
LES	-	-	1	3,23	0,789
Síndrome de Sjögren	2	8,33	-	-	2,681

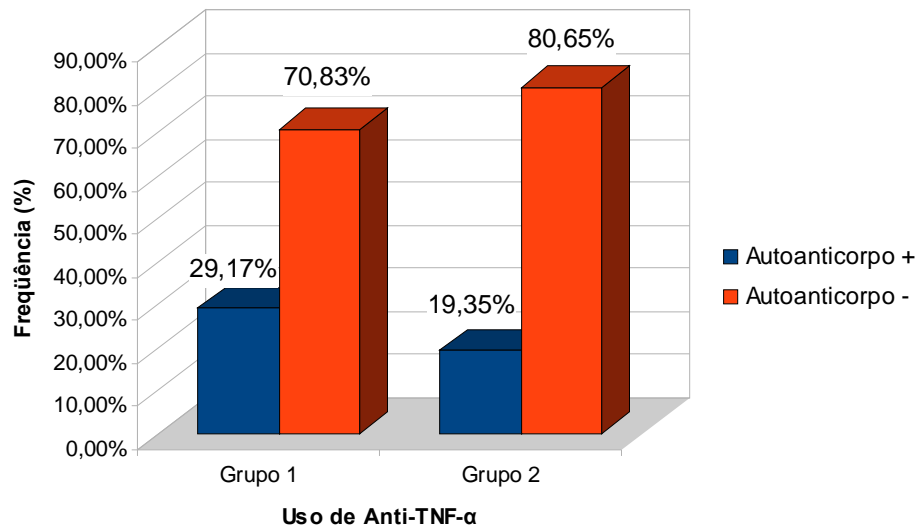
\* Valor de P-Teste Qui-Quadrado (intervalo de confiança de 95%; IC<sub>95%</sub>). Valores < 0.05 são considerados como significância estatística

A análise dos dados acima mostra que a frequência de doença auto-imune foi ligeiramente maior nos pacientes que fizeram uso de anti-TNF- $\alpha$  (8,33% contra 3,23%); porém, não houve associação estatística entre o a presença de doença auto-imune e o uso de anti-TNF- $\alpha$  (valores de  $p > 0.05$ ).

#### 4.5 Uso de anti-TNF- $\alpha$ e a associação com os autoanticorpos testados

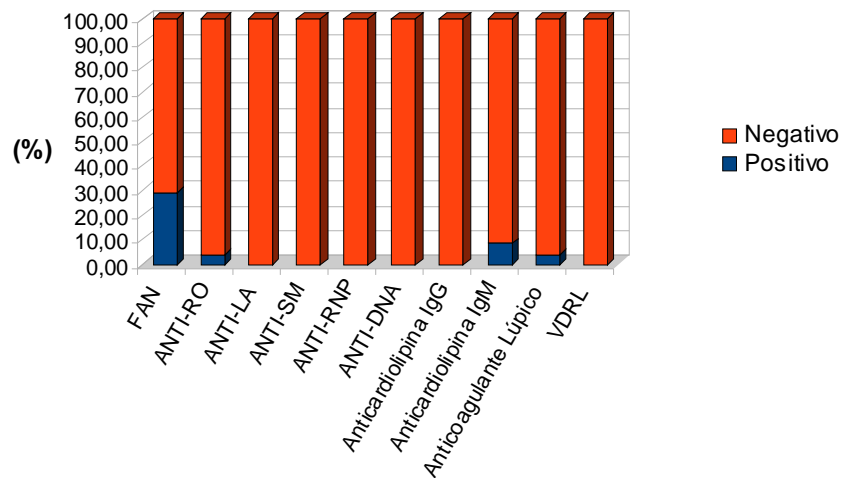
Um total de treze pacientes mostrou positividade de pelo menos um autoanticorpo no estudo. Destes pacientes, sete faziam parte do Grupo 1 e seis pacientes do Grupo 2. A frequência de aparecimento de autoanticorpos por grupo é expressa na figura abaixo. Observa-se que existe uma tendência a uma maior positividade de autoanticorpos no Grupo 1 (pacientes que faziam uso de anti-TNF- $\alpha$ ).



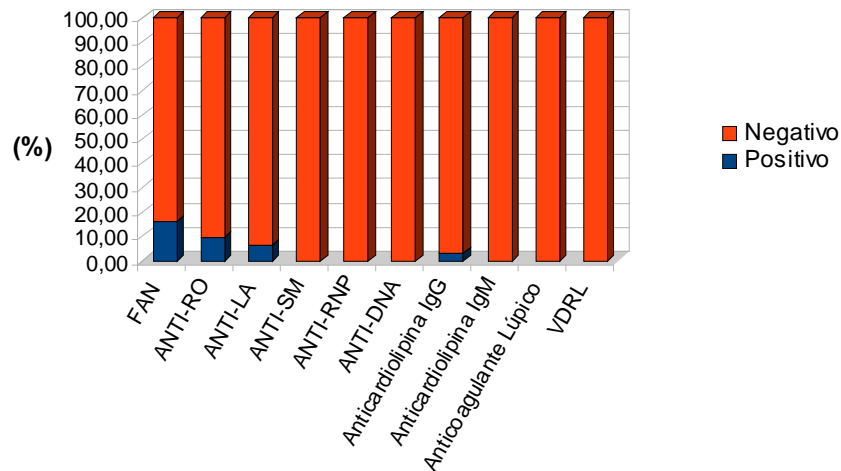


**Figura 2** – Frequência de pacientes que expressaram qualquer autoanticorpo nos Grupos 1 e 2. Pacientes atendidos no ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.

Em relação a cada um dos autoanticorpos testados, o Grupo 1 obteve um valor máximo de 29,17% (n=11) resultados positivos, enquanto o Grupo 2 obteve 19,35%, (n=11) resultados positivos. O exame laboratorial que apresentou a maior positividade entre os pacientes foi o FAN. Este foi encontrado em todos os sete pacientes que expressaram algum autoanticorpo dos pacientes do Grupo 1 e também entre cinco dos seis pacientes que positivaram autoanticorpo no Grupo 2. O anticorpo anti-RO esteve presente em um paciente do Grupo 1 e entre três pacientes do Grupo 2.



**Figura 3** - Frequência de exames positivos no Grupo 1 de pacientes com AR.



**Figura 4** - Frequência de exames positivos no Grupo 2 de pacientes com AR.

As figuras acima mostram a porcentagem de cada autoanticorpo que obteve positividade entre os pacientes dos Grupos 1 e 2. Observa-se que o autoanticorpo FAN consta como o exame que positivou pelo maior número de vezes em ambos os grupos quando se analisa a frequência de cada autoanticorpo expresso separadamente, apresentando 29,17% no Grupo 1 e 16,13% no Grupo 2. Vê-se também que alguns autoanticorpos positivaram no Grupo 1, mas não no Grupo 2, fato que ocorreu com os anticorpos anticardiolipina IgM e anticoagulante lúpico. O mesmo aconteceu com os anticorpos anti-LA e anticardiolipina IgG, que positivaram em pacientes do Grupo 2, mas não o fizeram nos do Grupo 1.

Alguns pacientes expressaram positividade de mais de um autoanticorpo. Isto ocorreu em um paciente do Grupo 1, que manifestou 3 anticorpos simultaneamente – FAN, anti-RO e anticardiolipina IgM. O mesmo aconteceu em dois pacientes do Grupo 2 (ambos apresentaram FAN, anti-RO, e anti-LA). O paciente do Grupo 1 que expressou os anticorpos acima descritos era do sexo feminino e também apresentou aborto como manifestação clínica.

Ainda em relação à quantidade de autoanticorpos por paciente, outros dois pacientes do Grupo 2 apresentaram positividade em dois anticorpos: um apresentou FAN e anti-RO, outro apresentou FAN e anticardiolipina IgG. Outros dois pacientes do Grupo 1 apresentaram positividade em dois anticorpos: FAN e anticardiolipina IgM e FAN e anticoagulante lúpico. Nenhum destes pacientes acima citados apresentou doença auto-imune ou manifestações clínicas desta.

Além das respectivas frequências de aparecimento, avaliou-se a associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e o aparecimento de autoanticorpos. Os resultados estão expressos na tabela abaixo.

**Tabela 5** – Associação entre uso de anti-TNF- $\alpha$  e autoanticorpos em pacientes com AR. Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.

Variáveis	Autoanticorpo presente		<i>p</i> *
	Grupo 1 (n=24)	Grupo 2 (n=31)	
Qualquer anticorpo	7	6	0,396
FAN	7	5	0,246
Anti-RO	1	3	0,453
Anti-LA	0	2	0,205
Anticardiolipina IgG	0	1	0,375
Anticardiolipina IgM	2	0	0,102
Anticoagulante Lúpico	1	0	0,151

\* Valor de P-Teste Qui-Quadrado (intervalo de confiança de 95%; IC<sub>95%</sub>). Valores < 0.05 são considerados como significância estatística

De acordo com a tabela acima exposta, nenhuma variável obteve associação com significância estatística. Além disso, alguns autoanticorpos obtiveram tendência a uma maior positividade em pacientes do Grupo 2. A variável “Qualquer anticorpo” levou em consideração apenas um autoanticorpo para cada paciente que possuiu positividade nos resultados dos exames.

#### 4.6 Relação entre manifestações clínicas, doença auto-imune e autoanticorpos

Os resultados abaixo descritos expressam alguma relação entre os três itens de avaliação deste estudo: as manifestações clínicas de doença auto-imune, doença auto-imune e autoanticorpos. Alguns dos resultados já foram elucidados em parágrafos anteriores; entretanto, o objetivo deste item é mostrar todas as associações obtidas neste estudo com relação aos parâmetros citados.

A tabela a seguir procura resumir de forma clara as correlações entre os pacientes que positivaram autoanticorpos, apresentaram doença auto-imune ou alguma manifestação clínica correspondente a esta. Para facilitar o entendimento das relações, atribuiu-se um número aleatório a cada paciente que apresentou correlação entre duas das três variáveis analisadas.

**Tabela 6** – Correlação entre uso de anti-TNF- $\alpha$ , doença auto-imune, manifestações clínicas e presença de autoanticorpo em pacientes com AR. Pacientes atendidos no Ambulatório de AR do Serviço de Reumatologia do HU-UFSC.

	<b>anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	<b>Manifestação</b>	<b>Doença auto-imune</b>	<b>Autoanticorpo</b>
P*1	+	Aborto	-	FAN, anti-RO, anticardiolipina IgG
P*2	+	Lesões orais	Sínd. de Sjögren	-
P*3	-	Lesões orais	-	FAN, anti-RO, anti-LA
P*4	-	Rash malar	LES	FAN, anti-RO

\* Paciente

Quando avaliados os treze pacientes que expressaram algum autoanticorpo, verifica-se que três pacientes apresentaram alguma manifestação clínica de doença auto-imune. As manifestações apresentadas foram lesões orais, aborto e rash malar. Destes pacientes, um pertencia ao Grupo 1 e dois pertenciam ao Grupo 2. O Paciente 1 positivou os anticorpos FAN, anti-RO e anticardiolipina IgM e manifestou aborto de primeiro trimestre, enquanto o Paciente 2 apresentou lesões orais e Síndrome de Sjögren.

Entre pacientes do Grupo 2, o que desenvolveu lesões orais (Paciente 3) apresentou positividade dos anticorpos FAN, anti-RO e anti-LA. Já o Paciente 4 manifestou rash malar e positivou os anticorpos FAN e anti-RO. Ainda em relação às manifestações clínicas, sete pacientes com alguma manifestação não obtiveram nenhuma positividade em autoanticorpo.

No que diz respeito à avaliação das correlações entre doença auto-imune, manifestações clínicas e positividade de anticorpos, mencionou-se acima o Paciente 4 que apresentou LES. Nenhum dos dois outros pacientes que apresentaram doença auto-imune obteve positividade de autoanticorpo; contudo, um paciente com Síndrome de Sjögren apresentou lesões orais como manifestação clínica associada.

## 5. DISCUSSÃO

Este estudo buscou avaliar a relação entre o uso da terapia biológica e o aparecimento de evidências de auto-imunidade em pacientes com AR dentro do Serviço de Reumatologia do HU/UFSC. Apesar da tendência a uma maior prevalência de doença auto-imune e de autoanticorpos, a análise da maioria das variáveis estudadas não encontrou significância estatística.

Mais de um milhão de pacientes tratam-se atualmente com um dos 3 agentes anti-TNF- $\alpha$  disponíveis para uso (adalimumabe, infliximabe ou etanercepte). As indicações para o tratamento com estas drogas estão distribuídas entre uma variedade de doenças auto-imunes reumáticas, dermatológicas ou digestivas<sup>46</sup>. Drogas como etanercepte e infliximabe foram exaustivamente estudadas desde a liberação para o uso clínico, e ambas demonstraram perfis de segurança e de eficácia aceitáveis<sup>47, 48, 49</sup>.

Os medicamentos anti-TNF- $\alpha$  possuem como objetivo bloquear citocinas inflamatórias, que possuem uma série de alvos e interações no organismo. No decorrer dos anos de uso destas drogas, conseguiu-se estabelecer um perfil de eficácia e segurança em longo prazo, que implica muitos benefícios aos pacientes que se utilizam do tratamento. Existem alguns efeitos adversos que podem estar relacionados ao tratamento com anti-TNF- $\alpha$ , que incluem infecções oportunistas, como tuberculose<sup>50</sup>, doenças desmielinizantes<sup>51</sup> e neoplasias linfoproliferativas<sup>52</sup> cujo aparecimento relacionado ao uso de anti-TNF- $\alpha$  é descrito, mas não há dados o suficiente para provar esta relação.

Também se investiga a associação entre o uso de anti-TNF- $\alpha$  e o aparecimento de evidências clínicas e laboratoriais de auto-imunidade desde o início da terapia biológica em humanos. Os primeiros trabalhos que avaliaram a eficácia destes medicamentos relataram o desenvolvimento de síndrome lúpus-símile em alguns pacientes durante o estudo e a positividade de autoanticorpos como FAN, anti-DNA e anticorpo anticardiolipina<sup>32</sup>. Além disso, observou-se que não há uma droga específica que seja responsável pela indução destas alterações; tanto infliximabe quanto etanercepte e adalimumabe poderiam estar relacionados ao aparecimento de autoanticorpos e de doença auto-imune<sup>22, 53, 54</sup>.

Apesar de existirem vários relatos que mostrem o surgimento de doença auto-imune induzida por imunobiológicos, existem poucos estudos que avaliem manifestações clínicas isoladas em pacientes com AR que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$ . De Bandt *et al*<sup>55</sup>, em um estudo

que avaliou 32 supostos casos de LES induzido por anti-TNF- $\alpha$  e suas manifestações clínicas específicas, concluiu que grande percentagem das suspeitas diagnósticas desta modalidade de Lúpus não são confirmadas. O autor considera que a maioria dos pacientes analisados neste estudo possuía manifestações clínicas restritas à pele num contexto de positividade de autoanticorpos, fenômeno relatado por ele como “toxicodermia”<sup>55</sup>. Acrescenta-se aqui que alguns médicos classificam tais manifestações como “Lúpus induzido por drogas limitado à pele”, o que pode se explicar pela presença de manifestações clínicas de LES em um indivíduo sem o cumprimento de pelo menos 4 critérios do ACR<sup>56,43</sup>.

Nós encontramos associação estatística para as variáveis de alopecia e rash malar, que representam justamente as manifestações cutâneas avaliadas pelo presente trabalho. Não se encontrou estudo que busque associação entre anti-TNF- $\alpha$  e manifestações clínicas de doença auto-imune; entretanto, o resultado aqui encontrado entra em concordância com a literatura no que diz respeito ao tipo de manifestação encontrada: Além da presença do suposto fenômeno de toxicodermia supracitado, existem séries de relatos de casos que reportam o desenvolvimento de lesões de pele após o uso de anti-TNF- $\alpha$ <sup>57, 58, 59, 60</sup>. As manifestações encontradas variam desde Lúpus subagudo até vasculites cutâneas e rash malar isolado.

Ramos-Casals *et al*<sup>61</sup>, ao analisarem manifestações clínicas de 72 pacientes com suspeita de LES induzido por anti-TNF- $\alpha$  encontraram manifestações cutâneas em 89% dos casos, enquanto sintomas gerais e articulares ocorreram em 29% e 39% destes pacientes, respectivamente. Dos indivíduos analisados, apenas 37 cumpriram 4 critérios para LES do ACR. Tal análise fala a favor da maior prevalência de manifestações predominantemente cutâneas encontradas nos trabalhos descritos após o uso de anti-TNF- $\alpha$ . Além disso, observa-se que a variabilidade das manifestações de pele notadas é considerável, o que não permite identificar um padrão específico de lesão induzida por anti-TNF- $\alpha$ .

Acrescenta-se aqui que a alopecia, apesar de se encaixar em uma das manifestações cutâneas relacionadas à doença auto-imune, pode ocorrer em diversas condições clínicas, incluindo causas hormonais e uso de medicamentos<sup>62</sup>, evidências que não foram avaliadas neste estudo. Apesar da metodologia desta pesquisa considerar como positivos apenas os casos de alopecia surgidos após o uso de anti-TNF- $\alpha$ , não se deve descartar a possibilidade de existirem outras causas para a manifestação citada que diferem do uso de terapia biológica, o que acarretaria um viés no estudo.

No que se refere ao surgimento de autoanticorpos e de doença auto-imune nos pacientes avaliados pelo estudo, obteve-se no Grupo 1 uma frequência de 29,17% de positividade de FAN e nenhuma positividade para anti-DNA, mas não houve significância

estatística para as variáveis. As frequências relatadas neste estudo diferem das encontradas em outros trabalhos que avaliam autoanticorpos, como colocado na tabela a seguir. Outros autores além dos citados abaixo também confirmam a indução frequente de autoanticorpos após o uso de anti-TNF- $\alpha$ <sup>63, 64</sup>.

**Tabela 7** – Frequências de autoanticorpos em pacientes com AR após o uso de anti-TNF- $\alpha$ .

Estudos	Autoanticorpos					
	FAN		Anti-DNA IgG		Anti-DNA IgM	
	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
Allanore <i>et al</i> <sup>65</sup>	69	<0.001	3*	NS	32*	<0.001
De Rycke <i>et al</i> <sup>66</sup>	82.3	<0.001	0†	NS	43†	<0.001
Eriksson <i>et al</i> <sup>67</sup>	69	<0.001	45†	<0.001	70†	<0.001
Ferraro-Peyret <i>et al</i> <sup>36</sup>	87,5	<0.0001	58*	<0.0001	-	-

\*Método: ELISA

†Método: IFI por *Chritidia Luciliae*

Nos trabalhos acima listados, é importante frisar que as metodologias diferem da utilizada neste estudo, justamente porque avaliam a frequência dos autoanticorpos em dois momentos diferentes: antes da terapia com anti-TNF- $\alpha$  e novamente após período predeterminado que varia de 30 a 54 semanas pós-tratamento. Logo, os valores expostos na tabela são referentes ao período após o uso de anti-TNF- $\alpha$ . Nós descrevemos apenas uma medida de avaliação laboratorial da auto-imunidade, que mostra uma menor prevalência de FAN em relação aos estudos mostrados na tabela. A diferença encontrada nestes valores não pode ser atribuída ao método de pesquisa do autoanticorpo, pois todos os estudos utilizam a IFI para a avaliação. Além disso, a metodologia deste trabalho não avalia a média de tempo de tratamento com anti-TNF- $\alpha$  nos pacientes do Grupo 1; contudo, sabe-se que todos os pacientes analisados possuem um tempo mínimo de 17 semanas de uso da droga, que corresponde aos 4 meses estabelecidos como critério de inclusão no estudo. Assim, torna-se difícil atribuir a diferença entre os valores obtidos ao tempo de uso do medicamento.

Em relação aos valores encontrados para anti-DNA, não houve positividade em nenhum paciente. A indução de anti-DNA é descrita em outros estudos além dos mostrados na tabela acima<sup>68, 69, 70</sup> e possui frequência relacionada ao método utilizado em laboratório para detecção do anticorpo<sup>70</sup>. Ressalta-se aqui que o valor prognóstico do anti-DNA permanece controverso, porque o anticorpo anti-DNA associado ao LES clássico pertence à classe IgG, enquanto anticorpos anti-DNA IgM ou IgA podem ocorrer em outras doenças como a própria AR, cirrose biliar primária, espondilite anquilosante<sup>70</sup>. Assim, apesar da

indução destes autoanticorpos estar confirmada em vários estudos, a aplicabilidade destes resultados ainda não está definida. Não se estabeleceu relação entre a indução de autoanticorpos e o surgimento de doença auto-imune e nem há conclusão sobre a recomendação da interrupção do tratamento quando da ocorrência destes anticorpos.

Apesar do desenvolvimento de autoanticorpos ocorrer em uma grande proporção dos pacientes com AR tratados com anti-TNF- $\alpha$ , a incidência de uma possível síndrome lúpus-símile é baixa<sup>71, 72</sup>. Neste estudo, nenhum paciente tratado com anti-TNF- $\alpha$  obteve diagnóstico de LES, apenas um paciente do Grupo 2 apresentou quatro critérios dos 11 estabelecidos pelo ACR<sup>43</sup>. Vários casos de síndrome lúpus-símile, associados ou não ao aparecimento de autoanticorpos, são descritos na literatura<sup>73-76</sup>, mas é difícil determinar se estes casos estão realmente relacionados ao tratamento com anti-TNF- $\alpha$  ou se existe outro evento relacionado ao surgimento desta síndrome<sup>70</sup>. Alguns pacientes desenvolvem manifestações clínicas indistinguíveis das ocorridas no LES idiopático. Nestes pacientes, é possível que a terapia biológica atue como um fator desencadeante de um lúpus previamente subclínico, o que poderia se assemelhar ao fenômeno que ocorre em gestações ou em exposições à luz<sup>61</sup>. A identificação de lúpus induzido por drogas em pacientes com AR é especialmente difícil devido à ocorrência de síndrome de superposição entre estas duas doenças. Acredita-se inclusive que este seja o fenômeno responsável pelo aparecimento de LES no paciente do Grupo 2.

Síndromes de vasculite constituem outra evidência clínica de auto-imunidade relacionada aos anti-TNF- $\alpha$ . Estão descritas na literatura como doença auto-imune induzida por biológicos. Em séries de relatos de casos, a maioria dos pacientes manifesta um padrão de vasculite leucocitoclástica, cuja etiologia esta relacionada ao uso de outras drogas além do anti-TNF- $\alpha$  em uma considerável proporção dos casos<sup>77, 78</sup>. Apenas uma minoria dos que desenvolve a doença cumpre critérios para vasculite sistêmica definidos pelo ACR<sup>78</sup>. O presente trabalho não achou qualquer evidência de vasculite na amostra estudada.

Os achados de doença auto-imune em pacientes que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$  neste estudo são limitados a dois indivíduos que apresentaram manifestações compatíveis com síndrome de Sjögren. Não há relatos que mostrem a indução desta síndrome após o uso de biológicos. Acrescenta-se ainda que os anti-TNF- $\alpha$  tem sido testados para o tratamento de síndrome de Sjögren primária, mas não há conclusão sobre o benefício do seu uso nesta doença<sup>79, 80</sup>. Não houve significância estatística para o achado neste trabalho; logo, o surgimento desta doença nestes pacientes pode ser atribuído à outra causa diferente da pesquisada, provavelmente uma síndrome de superposição. Os pacientes não positivaram



anticorpos anti-RO, fato que fala a favor de uma síndrome secundária provavelmente à AR, visto que pode ocorrer em até de 25% dos pacientes que nunca fizeram uso de medicamentos biológicos.

Além de todos os achados descritos, a AR também está comumente associada a um aumento na frequência de anticorpos anticardiolipina e de eventos trombóticos<sup>81, 82, 83</sup>. Recentemente, alguns relatos ligam o uso de infliximabe e etanercepte ao surgimento destes anticorpos<sup>84</sup> e relacionam tal evento a uma pior resposta clínica ao tratamento com anti-TNF- $\alpha$ <sup>85</sup>. Estas evidências são confrontadas por Visvanathan *et al*<sup>86</sup>, que comparou o aparecimento de anticorpos anticardiolipina em pacientes submetidos ao tratamento com anti-TNF- $\alpha$  em um ensaio clínico randomizado que comparava os efeitos do infliximabe e metotrexate ao metotrexate e placebo. O autor obteve como desfecho uma baixa incidência de anticorpos entre os dois grupos, sem encontrar significância estatística para os achados.

Reconhece-se que este estudo possui algumas limitações. A metodologia transversal utilizada não permite uma comparação entre valores de autoanticorpos pré e pós-tratamento com anti-TNF- $\alpha$ , o que dificulta uma comparação mais específica com os demais trabalhos observados na literatura. A amostra obtida, apesar de representativa, não é satisfatória o suficiente para uma análise que permita a extrapolação destes resultados para a população em geral. Entretanto, uma série de tentativas de redução de vieses foram utilizadas na metodologia, como a exclusão de pacientes que possuíam evidências de doença auto-imune antes do diagnóstico de AR ou do uso de anti-TNF- $\alpha$ . Por fim, sugere-se que este estudo continue com o recrutamento de novos pacientes para o conseqüente aumento da amostra, e, por conseguinte, contribua para uma melhoria da sua validade interna.

Diante dos resultados obtidos neste estudo, observa-se que os achados observados de uma maneira geral entram em concordância com a literatura internacional, principalmente no que se refere à ausência de aparecimento da doença sistêmica LES nos pacientes que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$ . Este estudo também reforça um perfil de segurança de uso de drogas anti-TNF- $\alpha$  em pacientes com AR em função da ausência de achados com significância estatística e pela baixa frequência de evidências de auto-imunidade, entre eles a baixa prevalência de autoanticorpos em relação aos demais estudos apresentados. Ressalta-se aqui que nenhum paciente pertencente ao estudo demonstrou algum efeito adverso que levasse à interrupção do tratamento. Assim, sugere-se que o benefício do uso de anti-TNF- $\alpha$  supere alguns possíveis riscos que são descritos em relatos de baixo nível de evidência na literatura.

## 6. CONCLUSÃO

De acordo com os achados deste estudo, infere-se o seguinte:

1. Há associação com significância estatística apenas para as manifestações clínicas de rash malar e alopecia nos pacientes que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$ . O presente trabalho sugere que a associação encontrada com a alopecia possa estar equivocada por existirem outras causas para este sinal que não foram avaliadas neste estudo.
2. Não há associação entre o aparecimento de doença auto-imune e o uso de anti-TNF- $\alpha$ .
3. Há uma tendência a uma maior frequência de autoanticorpos nos pacientes que fazem uso de anti-TNF- $\alpha$ , sem que exista associação estatística entre as variáveis.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Artrite reumatóide In: Lipsky PE, editor. Harrison medicina interna 16 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 2064-73.
2. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001;344(12):907-16.
3. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med*. 1986;163:1363-75.
4. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, Brennan FM. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures: comparison of monoclonal anti TNF- $\alpha$  antibody with interleukin-1 receptor antagonist. *Eur Cytokine Netw*. 1995;6:225-30.
5. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, Turner M, Maini RN, Feldmann M, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in rheumatoid arthritis: regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Eur J Immunol*. 1991;21:2575-9.
6. Saxne T, Palladino MA Jr, Heinegard D, Talal N, Wollheim FA. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1041-5.
7. Chu CQ, Field M, Feldmann M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1125-32.
8. Neidel J, Schulze M, Lindschau J. Association between degree of bone-erosion and synovial fluid-levels of tumor necrosis factor alpha in the knee-joints of patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Res*. 1995;44:217-21.
9. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini RM, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF  $\alpha$  antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1989;ii:244-7.
10. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslari E, Kioussis D, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J*. 1991;10:4025-31.
11. Brooks PM. Clinical management of rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1993;341:286-90.
12. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*. 2001; 358(9285):903-11.

13. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrel M, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1322-8.
14. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Cadwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137:726-33.
15. Weinblatt ME, Dixon JA, Falchuk KR. Serious liver disease in a patient receiving methotrexate and leflunomide. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2609-11.
16. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet.* 1987;1:1108-11.
17. Felts W, Yelin EH. The economic impact of the rheumatic diseases in the United States. *J Rheumatol.* 1989; 16:867-84.
18. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously — predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol.* 1986;13:841-5.
19. Mpofo S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF- $\alpha$  therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology.* 2005;44:271-73.
20. Serio RN. Infliximab treatment of sarcoidosis. *Ann Pharmacother.* 2003;37(4):577-81.
21. Olsen NJ, Stain M. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2167-79.
22. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1681-90.
23. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):478-86.
24. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. TEMPO study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;363:675-81.
25. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB, et al. Long-term safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1232-42.
26. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor*

- Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1594-602.
27. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3381-90.
  28. Seymour HE, Smith WJ, Thomas SH. Anti-TNF agents for rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51:201-8.
  29. Kolarz B, Targońska-Stepniak B, Darmochwał-Kolarz D, Majdan M. Autoimmune aspects of treatment with TNF-alpha inhibitors. *Postepy Hig Med Dosw*. 2007 Aug 28;61:478-84.
  30. Ruiz AA, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:52.
  31. N. J. Marshall, G. Wilson, K. Lapworth<sup>1</sup> and L. J. Kay. Patients' perceptions of treatment with anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: a qualitative study. *Rheumatology*. 2004;43:1034-8.
  32. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric antitumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet*. 1999;354:1932-9.
  33. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf*. 2002;25:173-97.
  34. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2000;59:1341-59.
  35. Keane J, Gershon S, Wise RP, Miraibile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098-104.
  36. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis- induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:R535-43.
  37. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A, et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Rheumatol Int*. 2006;26:209-14.

38. Jeudy G, Dutronc Y, Galliot-Reptak C, Dupuis J, Jolimoy G, Lambert D, et al. Infliximab-induced skin reaction with visceral manifestations and high levels of anti-DNA antibodies. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:268-71.
39. Favalli EG, Sinigaglia L, Varena M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus*. 2002;11:753-5.
40. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, Höfler E, Steiner CW, Smolen JS. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:274-9.
41. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31:315-24.
42. Vitali C, Bonbardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a Revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8. Review.
43. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725.
44. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990: criteria for the classification of vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1065-136.
45. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006;15:757-61.
46. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan L, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
47. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Withmore JB et al. Long-term safety, efficacy and radiographic outcomes with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;17:2041-4.
48. Lebowitz M, Gottlieb A, Wallis W, Zitnik R. Safety and efficacy of over 7 years of etanercept therapy in a global population of patients with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:195.
49. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1051-65.

50. Bleber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004;30:257-70.
51. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2862-69.
52. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.
53. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathioudaski S, Avgerinou G, Tsega A, Katsambas AD. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:150-3.
54. Swale VJ, Perrett CM, Denton CP, Black CM, Rustin MH. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:604-7.
55. De Bandt M, Sibilía J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:545-51.
56. Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology.* 2003;206:388-90.
57. Lebas D, Staumont-Sallé D, Solau-Gervais E, Flipo RM, Delaporte E. Cutaneous manifestations during treatment with TNF-alpha blockers: 11 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:337-42.
58. Bleumink GS, Ter Borg EJ, Ramselaar CG, Ch Stricker BH. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2001;40:1317-9.
59. Anandacoomasaramy A, Kannangara S, Barnsley L. Cutaneous vasculitis associated with infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Inter Med J.* 2005;35:638-40.
60. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, de Jong EM, Van de Kerkhof PC, Van Riel PL, et al. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:666-76.
61. Ramos-Casals M, Zeron PB, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolacinni L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine Baltimore.* 2007.
62. Piraccini BM, Iorizzo M, Rech G, Tosti A. Drug-induced hair disorders. *Curr Drug Saf.* 2006;1:301-5.
63. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles M. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol.* 2003;30:2557-62.

64. Antivalle M, Marrazza M, Randisi G. Long term treatment of rheumatoid arthritis with infliximab: efficacy, side effects and autoantibody induction [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2002;46 Suppl:534.
65. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Deslandre CJ, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22:756-8.
66. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IE, Van den Bossche N, Van den Bosch F et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1015-23.
67. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Dahlqvist SR. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF $\alpha$ . *Ann Rheum Dis.* 2005;64:403-7.
68. Ziolkowska M, Malinski W. Laboratory changes on anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:267-73.
69. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Arthritis Rheum.* 2000;43:2383-90.
70. Azteni F, Turiel M, Capsoni F, Doria A, Sarzi-Puttini P. Autoimmunity and anti-TNF- $\alpha$  agents. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:559-69.
71. De Bandt M. Lessons for lupus from tumour necrosis factor blockade. *Lupus.* 2006;15:762-7.
72. De Bandt MJ, Descamps V, Meyer O. Two cases of etanercept-induced systemic lupus erythematosus in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:175.
73. Shakoor N, Michalska M, Harris CA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet.* 2002;359:579-80.
74. Sarzi-Puttini PS, Ardizzone S, Manzionna G. Infliximab-induced lupus in Crohn's disease: a case report. *Dig Liver Dis.* 2003;35:814-7.
75. Haraoui B, Keystone E. Musculoskeletal manifestations and autoimmune diseases related to new biologic agents. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:96-100.
76. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology.* 2005;209:135-47.
77. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Pujol RM. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:56-61.



78. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M Brito-Zeron P, Bove A, Delgado G. Vasculitis in systemic lupus eritematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2006;85:95-104.
79. Steinfeld SD, Demols P, Appelboom T. Infliximab in primary Sjögren's syndrome: one-year followup. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3301-3.
80. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004;50:1270-6.
81. Seriola B, Cutolo M, Fasciolo D, DeCessari F, Accardo S. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis [letter]. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:100.
82. Fort JG, Cowchock FS, Abruzzo JL, Smith JB. Anticardiolipin antibodies in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 1987;30:752-60.
83. Seriola B, Accardo S, Garnerio A, Fasciolo D, Cutolo M. Anticardiolipin antibodies, free protein S levels and thrombosis: a survey in selected population of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology*. 1999;38:675-8.
84. Hamaguchi M, Kawahito Y, Ishino H, Yoshida M, Yoshikawa T. A case report of tumor necrosis factor-alpha antibody-induced thrombocytopenia associated with emerging IgM anticardiolipin antibody in patients with scleroderma overlap/rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:988-90.
85. Jonsdottir T, Forslid J, van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1075-8.
86. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, St Clair WE, Hegedus R, Baker D et al. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2840-4.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005 .

## ANEXO 1

### PROTOCOLO DE PESQUISA

#### USO DE ANTI-TNF NA ARTRITE REUMATÓIDE E O APARECIMENTO DE AUTOANTICORPOS E DOENÇA AUTO-IMUNE

Data do preenchimento: \_\_\_\_\_

Responsável pelo preenchimento: \_\_\_\_\_

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Iniciais: \_\_\_\_\_ Número do protocolo: \_\_\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_

Local de nascimento: \_\_\_\_\_

Registro do prontuário HU : \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Cor: \_\_\_\_\_

Critérios diagnósticos para Artrite Reumatóide preenchidos

Sim \_\_\_\_\_ Não \_\_\_\_\_

TRATAMENTO:

Anti TNF-  $\alpha$

Medicamento: \_\_\_\_\_

Tratamento por mais de 4 meses: ( ) Sim ( ) Não

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DE DOENÇAS AUTO-IMUNE:

- ( ) Aborto
- ( ) Acidente Vascular Cerebral (AVC)
- ( ) Alopecia
- ( ) Derrame pericárdico
- ( ) Derrame pleural
- ( ) Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)
- ( ) Lesões orais
- ( ) Rash malar
- ( ) Trombose
- ( ) Vasculite

DOENÇAS AUTO-IMUNE ASSOCIADAS:

- ( ) Glomerulonefrites
- ( ) Lupus Eritematoso Sistêmico
- ( ) Psoríase
- ( ) Síndrome Antifosfolípido
- ( ) Síndrome de Sjögren

## DADOS LABORATORIAIS:

Fator Anti-Núcleo (FAN): \_\_\_\_\_

anti-RO: \_\_\_\_\_

anti-LA: \_\_\_\_\_

anti-SM \_\_\_\_\_

ant-RNP \_\_\_\_\_

anti-DNA \_\_\_\_\_

anticardiolipina IgG \_\_\_\_\_

anticardiolipina IgM \_\_\_\_\_

anticoagulante lúpico \_\_\_\_\_

VDRL \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Pesquisador: Ivânio Alves Pereira , Médico reumatologista assistente do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário da UFSC. Coordenador do ambulatório de artrite reumatóide. Karina de Souza Giassi, acadêmica de medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

Título: USO DE ANTI-TNF NA ARTRITE REUMATÓIDE E O APARECIMENTO DE AUTOANTICORPOS E DOENÇA AUTO-IMUNE

Eu, \_\_\_\_\_, confirmo que o pesquisador me informou sobre o conteúdo deste estudo. Pude compreender que:

O estudo baseia-se na pesquisa de alterações laboratoriais que podem estar presentes nos pacientes portadores de artrite reumatóide, na população normal e em pessoas que estão sendo tratadas com infliximab.

Os objetivos deste estudo são: 1 – Analisar as alterações laboratoriais e manifestações dos pacientes que possuem artrite reumatóide, tratados ou não com infliximab; 2 – Analisar se as alterações encontradas estão relacionadas com a terapia com infliximab, e se este influencia na manifestação de doenças auto-imunes. Os resultados ajudarão os médicos a terem um entendimento maior destas alterações laboratoriais e poderão permitir que os pacientes sejam melhor tratados de forma preventiva a fim de não só melhorar a doença reumatóide, mas evitando complicações futuras.

Minha participação é voluntária e não é de forma alguma uma condição para que eu continue a receber o atendimento médico de rotina no ambulatório de reumatologia neste hospital. Por ser voluntária e sem interesse financeiro, eu não terei direito a nenhuma remuneração.

Se eu aceitar participar deste estudo, eu responderei a um questionário elaborado pelo pesquisador, serei examinado pelos médicos do ambulatório de artrite reumatóide do Hospital Universitário e me submeterei a realização de uma coleta simples de sangue para análise laboratorial. Não sofrerei riscos neste estudo, pois não tomarei nenhum remédio, nem farei nenhum exame diferente daqueles que meu médico habitualmente realiza.

Todas as informações registradas neste estudo serão consideradas confidenciais e usadas somente na pesquisa. Minha identidade será mantida em sigilo.

Se eu tiver mais dúvidas, posso telefonar para o pesquisador doutor Ivânio Alves Pereira pelo telefone 32223263, para maiores esclarecimentos, caso eu ache necessário. Após ter lido e/ ou recebido esclarecimento verbal (através da leitura total deste termo de consentimento livre), estou de acordo em participar deste projeto de pesquisa.

Participante: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_