REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br

Artigo de revisão

Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites

Licia Maria Henrique da Mota[a,*], *Bóris Afonso Cruz*[b], *Claiton Viegas Brenol*[c], *Daniel Feldman Pollak*[d], *Geraldo da Rocha Castelar Pinheiro*[e], *Ieda Maria Magalhães Laurindo*[f], *Ivânio Alves Pereira*[g], *Jozélio Freire de Carvalho*[h], *Manoel Barros Bertolo*[i], *Marcelo de Medeiros Pinheiro*[j], *Max Victor Carioca Freitas*[k], *Nilzio Antônio da Silva*[l], *Paulo Louzada-Júnior*[m], *Percival Degrava Sampaio-Barros*[n], *Rina Dalva Neubarth Giorgi*[o], *Rodrigo Aires Corrêa Lima*[p] *e Luis Eduardo Coelho Andrade*[q]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil*
[b] *Instituto BIOCOR, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil*
[d] *Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[f] *Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[g] *Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil*
[h] *Centro Médico Aliança, Salvador, BA, Brasil*
[i] *Faculdade de Ciências Médicas, Hospital de Clínicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil*
[j] *Ambulatório de Espondiloartrites e Osteoporose, Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[k] *Reumatologista, Fortaleza, CE, Brasil*
[l] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil*
[m] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[n] *Disciplina de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[o] *Seção de Diagnóstico e Terapêutica, Serviço de Reumatologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[p] *Hospital Universitário de Brasília, Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil*
[q] *Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

[*] *Autor para correspondência.*
E-mails: liciamhmota@gmail.com, jotafc@gmail.com (L.M.H. Mota).

http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.06.006

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:
Recebido em 25 de junho de 2013
Aceito em 30 de junho de 2014
On-line em 13 de outubro de 2014

Palavras-chave:
Artrite reumatoide
Espondiloartrites
Biológicos
Imunobiológicos
Segurança

RESUMO

O tratamento das doenças reumáticas autoimunes sofreu uma progressiva melhora ao longo da última metade do século passado, que foi expandida com a contribuição das terapias biológicas ou imunobiológicos. No entanto, há que se atentar para as possibilidades de efeitos indesejáveis advindos da utilização dessa classe de medicações. A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) elaborou um documento, baseado em ampla revisão da literatura, sobre os aspectos relativos à segurança dessa classe de fármacos, mais especificamente no que diz respeito ao tratamento da artrite reumatoide (AR) e das espondiloartrites. Os temas selecionados pelos especialistas participantes, sobre os quais foram estabelecidas considerações quanto à segurança do uso de drogas biológicas, foram: ocorrência de infecções (bacterianas, virais, tuberculose), reações infusionais, reações hematológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardiovasculares, ocorrências neoplásicas (neoplasias sólidas e da linhagem hematológica), imunogenicidade, outras ocorrências e reposta vacinal. Optou-se, por motivos didáticos, por se fazer um resumo da avaliação de segurança, de acordo com os tópicos anteriores, por classe de drogas/mecanismo de ação (antagonistas do fator de necrose tumoral, bloqueador da co-estimulação do linfócito T, depletor de linfócito B e bloqueador do receptor de interleucina-6). Em separado, foram tecidas considerações gerais sobre segurança do uso de biológicos na gravidez e na lactação. Esta revisão procura oferecer uma atualização ampla e equilibrada das experiências clínica e experimental acumuladas nas últimas duas décadas de uso de medicamentos imunobiológicos para o tratamento da AR e espondiloartrites.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritides

Keywords:
Rheumatoid arthritis
Spondyloarthritis
Biologicals
Immunobiologicals
Security

ABSTRACT

The treatment of autoimmune rheumatic diseases has gradually improved over the last half century, which has been expanded with the contribution of biological therapies or immunobiopharmaceuticals. However, we must be alert to the possibilities of undesirable effects from the use of this class of medications. The Brazilian Society of Rheumatology (Sociedade Brasileira de Reumatologia/SBR) produced a document based on a comprehensive literature review on the safety aspects of this class of drugs, specifically with regard to the treatment of rheumatoid arthritis (RA) and spondyloarthritides. The themes selected by the participating experts, on which considerations have been established as the safe use of biological drugs, were: occurrence of infections (bacterial, viral, tuberculosis), infusion reactions, hematological, neurological, gastrointestinal and cardiovascular reactions, neoplastic events (solid tumors and hematologic neoplasms), immunogenicity, other occurrences and vaccine response. For didactic reasons, we opted by elaborating a summary of safety assessment in accordance with the previous themes, by drug class/mechanism of action (tumor necrosis factor antagonists, T-cell co-stimulation blockers, B-cell depletors and interleukin-6 receptor blockers). Separately, general considerations on safety in the use of biologicals in pregnancy and lactation were proposed. This review seeks to provide a broad and balanced update of that clinical and experimental experience pooled over the last two decades of use of immunobiological drugs for RA and spondyloarthritides treatment.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

O tratamento das doenças reumáticas autoimunes sofreu uma progressiva melhora ao longo da última metade do século passado, que foi expandida com a contribuição das terapias biológicas ou imunobiológicos (também denominados agentes biológicos ou drogas modificadoras do curso da doença – DMCD-biológicas). Todo esse processo tem implicado na melhoria dos resultados terapêuticos e da qualidade de vida, bem como na redução na morbi-mortalidade dos pacientes.[1,2]

Concomitantemente, tem havido um fortalecimento proporcional da Reumatologia enquanto especialidade médica. Tal cenário é francamente favorável e sinaliza uma perspectiva alvissareira para os indivíduos que padecem de doenças reumáticas autoimunes. Os anticorpos monoclonais e moléculas recombinantes (ou proteínas de fusão) capazes de

interferir na sinalização dos processos celulares se multiplicam em ritmo acentuado e novas possibilidades terapêuticas serão progressivamente acrescentadas.[3–5]No entanto, como ocorre com qualquer classe de fármacos, há que se atentar para as possibilidades de efeitos indesejáveis advindos dos medicamentos imunobiológicos; aspecto que ganha dimensão ainda maior, dada a intensa ação dessas moléculas sobre diversos processos imunológicos de importância fundamental. Acrescente-se a isso o fato de que vários dos alvos dessas moléculas participam de múltiplos processos fisiológicos, ampliando o leque de possibilidades de efeitos dos respectivos medicamentos inibidores ou antagonistas.

As questões de segurança são importantes para o melhor bem-estar do paciente e norteiam o tratamento médico desde a Antiguidade. Sobre a utilização dos agentes imunobiológicos empregados na Reumatologia, a aplicação dessa premissa pode auxiliar na escolha da melhor opção para cada paciente. Com o advento de novas terapias, os principais questionamentos de pacientes e médicos são sobre os benefícios e os custos, mas também sobre a segurança dessas medicações. Assim, além de considerar o mecanismo de ação e as peculiaridades farmacológicas de cada um dos agentes, incluindo a posologia, a meia-vida (plasmática e biológica) e a via de administração, bem como a opinião, a adesão e o grau de compreensão do paciente, o reumatologista precisa ponderar os principais eventos adversos para cada cenário em particular.[6]

Com essas considerações em mente, a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) julgou oportuna a elaboração de um texto sobre os aspectos relativos à segurança dessa classe de fármacos. O presente documento representa a opinião consensual dos componentes da Comissão de Artrite Reumatoide (AR) da SBR e de diversos especialistas convidados, incluindo membros da Comissão de Espondiloartrites da SBR e outros reumatologistas que participaram do IV Fórum sobre agentes Biológicos – Foco na Segurança da SBR.

Objetivo

Prover um documento que represente a opinião de especialistas, baseados em ampla revisão da literatura, sobre os aspectos referentes à segurança no uso de medicamentos imunobiológicos em Reumatologia, mais especificamente no que diz respeito ao tratamento da artrite reumatoide (AR) e das espondiloartrites.

Método

O método de elaboração do documento incluiu a revisão da literatura, realizada pelos especialistas reumatologistas membros da Comissão de AR da SBR e demais especialistas convidados, membros da Comissão de Espondiloartrites da SBR e participantes do IV Fórum sobre agentes Biológicos – Foco na Segurança, realizado nos dias 20 e 21 de julho de 2012, em São Paulo, Brasil. O levantamento bibliográfico abrangeu publicações existentes nas bases MEDLINE, SciELO, PubMed e EMBASE até fevereiro de 2013. As recomendações foram escritas e reavaliadas por todos os participantes durante múltiplas rodadas de questionamentos e correções realizadas via Internet.

Os temas selecionados pelos especialistas participantes, sobre os quais foram estabelecidas considerações quanto à segurança do uso de drogas biológicas na Reumatologia foram: ocorrência de infecções (bacterianas, virais, tuberculose), reações infusionais, reações hematológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardiovasculares, ocorrências neoplásicas (neoplasias sólidas e da linhagem hematológica), imunogenicidade, outras ocorrências e reposta vacinal. Optou-se, por motivos didáticos, por se fazer um resumo da avaliação de segurança, de acordo com os tópicos anteriores, por classe de droga/mecanismo de ação, e, em separado, considerações gerais sobre segurança do uso de biológicos na gravidez e na lactação.

Avaliação de segurança por classe de droga/mecanismo de ação

Antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF)

O fator de necrose tumoral alfa (TNFα) é uma citocina pró-inflamatória que exerce múltiplos efeitos sobre diferentes tipos de células e desempenha papel crítico na patogênese das doenças inflamatórias crônicas, como a AR, a espondilite anquilosante (EA), a artrite psoriásica (AP), e a artrite associada às doenças inflamatórias intestinais (artrite enteropática).[7] Exerce ação citotóxica sobre diferentes tipos de linfócitos, estimulando sua apoptose e a de células endoteliais. Atualmente, existem cinco diferentes agentes biológicos anti-TNF (também denominados bloqueadores do TNF) no mercado: o adalimumabe (ADA), um anticorpo monoclonal 100% humano; o certolizumabe (CERT) pegol, um fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF humanizado, com alta afinidade ao TNF, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol (5%-10% de proteína animal); o etanercepte (ETN), proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF mais a região Fc da IgG; o golimumabe (GOL), outro anticorpo monoclonal humano; e o infliximabe (IFX), um anticorpo monoclonal quimérico (25%-30% de proteína animal).[8] Com exceção do IFX, de uso endovenoso (EV), os agentes biológicos anti-TNF são medicações de uso subcutâneo (SC).

Os agentes biológicos anti-TNF são utilizados nos casos de ausência de resposta ou resposta incompleta (parcial) às drogas de base convencionais, principalmente o metotrexato (MTX), tanto na AR[9,10] quanto na AP.[11,12] Já na EA, podem ser prescritos após falha ao uso contínuo de anti-inflamatórios não hormonais (AINH), nos casos de doença predominantemente axial, e após drogas de base convencionais, em casos de doença periférica.[13,14]

Utilizados no tratamento da AR há quase duas décadas, os agentes anti-TNF costumam ter seu uso mantido por pelo menos cinco anos em 60% dos pacientes, segundo o Registro Holandês de Monitoração da AR.[15] Seu uso por mais de uma década não tem apresentado riscos graves com respeito à segurança a longo prazo na AR.[16] A possibilidade de sucessivas trocas de agentes biológicos no acompanhamento a longo prazo dos pacientes com AR pode trazer dúvidas sobre a qual agente atribuir os efeitos benéficos ou adversos.[17]

Por outro lado, os anti-TNF representam a única classe de agentes biológicos atualmente com uso comprovado na EA. Existem registros de boa resposta mantida ao uso de IFX por oito anos,[18] ETN por quatro anos,[19] ADA por cinco anos[20] e

GOL por dois anos.[21] Não há distinção de eficácia entre as diferentes drogas anti-TNF no tratamento da EA. A suspensão abrupta do IFX, após boa resposta sustentada por três anos, provocou recidiva em mais de 90% dos pacientes dentro de um período de um ano.[22] Embora a manutenção do uso de anti-TNF seja semelhante na EA e na AR após um ano de seguimento, a persistência do uso de anti-TNF a longo prazo é significativamente maior nos pacientes com EA.[23] Também na AP, os agentes anti-TNF mantêm boa resposta ao tratamento ao longo do tempo, não havendo prazo para suspensão da droga.[24–26] As medicações anti-TNF são contraindicadas em mulheres grávidas ou que estejam amamentando, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) classe III e IV, segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA), em vigência de infecção ativa ou com elevado risco para o desenvolvimento de infecções (úlcera crônica de membros inferiores, artrite séptica nos últimos 12 meses), infecções pulmonares recorrentes, esclerose múltipla, e com diagnóstico atual ou pregresso de neoplasias (menos de cinco anos). Deve-se acompanhar o paciente de maneira cuidadosa, avaliando o possível surgimento de sinais de infecção, que deve ser tratada de forma pronta e imediata.[7–9]

Infecções

Na manutenção das doses de quaisquer agentes anti-TNF, tanto no início quanto ao final de anos de tratamento, o mais frequente e importante dentre os eventos adversos é representado pelas infecções. Geralmente, as infecções costumam ser bacterianas ou virais, afetando principalmente trato respiratório, pele, partes moles e trato urinário.[27] O risco de hospitalização por infecção bacteriana é duas vezes maior no paciente em uso de anti-TNF do que nos pacientes em uso de MTX isolado; este risco aumenta quatro vezes quando se considera o primeiro semestre de tratamento.[28]

A maior parte dos dados disponíveis sobre o risco de infecção em pacientes em uso de terapia biológica diz respeito aos primeiros agentes anti-TNF: IFX, ETN e ADA. Não há estudos comparativos definitivos. Metanálises e avaliação dos estudos observacionais não demonstraram diferença significativa na incidência de complicações infecciosas entre os diferentes agentes biológicos. Ainda que com menor tempo de observação, o entendimento vigente é que agentes anti-TNF mais novos como GOL e CERT pegol estão associados ao mesmo risco de infecção.[29]

Apesar de os ensaios clínicos não demonstrarem aumento significativo em relação ao placebo, metanálises, estudos de extensão e registros pós-*marketing* confirmaram maior risco de infecção em pacientes com doenças reumáticas em uso de agentes biológicos. O risco relativo (RR) para diferentes formas de infecção varia de 1,2-2,8 em comparação a DMCD sintéticas ou não biológicas, como MTX.[29,30] Infecções graves – definidas como infecções que necessitam de admissão hospitalar e/ou antibióticos por via intravenosa (IV) – e infecções oportunistas, como tuberculose, infecções fúngicas e por *Pneumocystis carinii*, também apresentam incidência aumentada em pacientes em uso de terapia biológica.[31] A incidência de complicações infecciosas não aumenta com a evolução do tratamento e parece ser maior nos primeiros meses de exposição ao agente biológico.[27,31]

Variação no espectro de sinais e sintomas associados à infecção e apresentações clínicas atípicas são comuns, o que exige do médico monitorização criteriosa e suspeição clínica para o correto diagnóstico.[30] Infecções cutâneas estão entre os efeitos adversos mais frequentes com o uso dos anti-TNF.[29] Elas correspondem a cerca de 20% de todas as complicações infecciosas associadas com os inibidores do TNF, ficando atrás apenas do acometimento do trato respiratório.[30] Celulite de origem bacteriana e infecções pelo vírus do herpes zoster estão entre as complicações infecciosas cutâneas mais comuns. Embora a infecção pelo herpes zoster seja mais comum em pacientes com AR do que na população em geral, estudos recentes mostram um aumento do risco nos usuários de terapia imunobiológica.[32,33]

Como complicação infecciosa, a tuberculose exige especial atenção. Como o TNF tem papel central na formação e na manutenção da integridade do granuloma, a tuberculose é um evento adverso que potencialmente deveria ser muito frequente,[34] não fosse sua prevenção sistemática, que nunca deve ser negligenciada. A maior parte dos casos ocorre nos primeiros meses tratamento com anti-TNF e a frequência de tuberculose extra-pulmonar e apresentações atípicas é maior em pacientes em uso de agentes anti-TNF.[35]

Estudos observacionais e metanálises procuraram avaliar diferença no risco de tuberculose entre os diferentes agentes anti-TNF e os resultados são conflitantes. O entendimento vigente é que se houver diferença, esta não seria de significância clínica.[36] O risco de reativação de tuberculose parece ser menor com outros agentes biológicos, mas não há dados definitivos, motivo pelo qual se indica triagem para tuberculose latente e seu tratamento em todos os pacientes que deverão usar agentes biológicos.

Assim como outras sociedades de especialidade, a SBR recomenda a triagem para tuberculose latente através de epidemiologia, imagem do tórax e teste tuberculínico (PPD).[37] Quando disponíveis, os testes de liberação de γ-interferon (IGRA- do inglês *interferon gamma release assay*) *in vitro*, como Quantiferon® ou Elispot®, podem aumentar a acurácia para o diagnóstico de tuberculose latente.[38] Pacientes com evidência de tuberculose latente devem receber isoniazida por seis meses. Na gestação existe um estado fisiológico de supressão imune, o que é importante para a relação materno com a imunogenicidade alogênica fetal. Neste momento existe um aumento dos níveis de progesterona e consequente desvio da resposta Th1 para Th2. O teste do quantiferon depende da integridade da resposta imune celular Th1, e assim a performance deste teste pode ser menor na gestação. Ainda que possam ter importância clínica, até o momento não há testes disponíveis para a utilização na prática clínica que permitam monitorar o aparecimento e a intensidade de anticorpos contra drogas anti-TNF e outros biológicos.

Com relação à avaliação da Infecção Tuberculose Latente (ITbL) em pacientes que já estão usando algum dos bloqueadores do TNF, o inquérito epidemiológico sobre contactuantes e/ou a reexposição às micobactérias deve ser feito a cada consulta ambulatorial, de forma ativa, a fim de garantir uma adequada vigilância de novos casos. Na presença de epidemiologia positiva, incluindo dados pessoais, familiares e profissionais, a reavaliação da ITbL está indicada.

Nos casos de PPD maior ou igual a 5 mm, em pacientes sem tratamento da ITbL antes dos agentes anti-TNF, a isoniazida deve ser iniciada e mantida por seis meses. Não há necessidade de suspender os antagonistas do TNF em pacientes assintomáticos. Nos sintomáticos, a adequada avaliação do especialista é fundamental.

Partindo da premissa da ausência de dados científicos consistentes sobre a necessidade da repetição do teste tuberculínico (PPD), teste de reforço (PPD-Booster) e de radiografia de tórax nesse cenário, não é recomendada a investigação rotineira e/ou anual em pacientes assintomáticos e/ou sem dados epidemiológicos convincentes.

No entanto, o reumatologista pode solicitar a reinvestigação da ITbL em casos de dúvida do manuseio clínico, considerando a prevalência local da tuberculose, os dados clínicos (alcoolismo e desnutrição e outras condições associadas de imunossupressão, por exemplo) e as condições socioeconômicas. O assunto será discutido mais detalhadamente em documento específico sobre manejo de doenças endêmicas em pacientes com AR, em fase de produção pela SBR.

Na presença de infecção pelos vírus das hepatites B e C, o uso de anti-TNF deve ser evitado. Em casos excepcionais de infecção pelo vírus C da hepatite, drogas anti-TNF podem ser utilizadas com o tratamento antiviral associado.[37]

O manejo de outras doenças infecciosas, incluindo doenças endêmico-epidêmicas no Brasil, como hanseníase, malária, doença de Chagas, esquisotossomose, leishmaniose, filariose, dengue, febre amarela, infecções fúngicas (blastomicose, paracoccidioidomicose, etc), entre outras, será discutido em documento específico pela SBR.

Reações infusionais

A maioria das reações cutâneas relacionadas com a administração de inibidores do TNF tem intensidade leve a moderada, não requerendo a interrupção do medicamento.[39] As reações mais frequentes são: eritema, urticária, eczema ou exantema, que podem, por sua vez, serem acompanhadas de dor ou edema.[39] Enquanto o aparecimento de exantema foi descrito em cerca de 6,9% dos pacientes que receberam IFX,[40] reações no local da injeção foram relatadas em cerca de 40% dos casos com ETN[41] e 15% com ADA.[42] Com os novos anti-TNF, a incidência de reações no local da injeção parece ser menor, sendo de 2,3% com o CERT[43] e 2,4% com o GOL.[44]

Reações hematológicas

Alterações como plaquetopenia, anemia (aplástica) e pancitopenia são raramente descritas durante o uso da terapia anti-TNF, embora algumas recomendações, como as diretrizes britânicas e o Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para Tratamento da Artrite Reumatoide, sugiram a monitorizacao das séries sanguíneas.[37,45] Há, até o momento, 19 casos de plaquetopenia descritos na literatura em associação aos anti-TNF.[46] Nenhum dos casos esteve associado a quadro clínico relevante ou a sangramento importante. Por outro lado, a leucopenia é uma anormalidade das séries hematológicas que pode ser vista um pouco mais comumente em alguns pacientes sob terapia anti-TNF.[47] Nesse sentido, um estudo que incluiu 130 pacientes sob uso de IFX relatou ocorrência de leucopenia em cerca de 12% dos casos.[48] A possibilidade de bloqueio da medula ou de destruição periférica já foi avaliada e sugere-se esta última possibilidade como a mais corriqueira.[49]

A ocorrência de neutropenia é definida quando a contagem de neutrófilos encontra-se abaixo de 1.500 mm^3 e o risco de infecção é maior quando abaixo de 1.000 mm^3. Até o momento, neutropenia foi reportada em 111 pacientes utilizando agentes anti-TNF, a maioria com diagnóstico de AR, sendo que 96% não estavam sob uso de outra medicaçao imunossupressora com potencial de gerar neutropenia. A maioria dos casos estava em uso de ETN (72,8%), seguido de IFX (18,5%) e ADA (9%). Um estudo demonstrou que dois fatores de risco importantes são a contagem de neutrófilos antes do uso de anti-TNF menor que 4.000 mm^3 e história de neutropenia por DMCD sintéticos. A presenca de eventos sérios acompanhados de netropenia foi descrito em 6% dos caos, sem nenhuma morte associada.[46]

A conclusão com os dados atualmente disponíveis é de que o uso de agentes anti-TNF parece estar associado a baixo risco de alteracões hematológicas, sendo a plaquetopenia um evento raríssimo, e a leucopenia por neutropenia a manifestação mais frequente. Como rotina, a avaliação do hemograma poderia ser de utilidade imediatamente antes de dar início e no seguimento dos pacientes utilizando imunobiológicos.

Reações neurológicas

Para diagnosticar o evento neurológico associado ao uso da terapia biológica, devem ser levados em consideração os seguintes fenômenos: o nexo causal entre o uso e o evento, observação da melhora parcial ou completa após a suspensão do medicamento, recidiva dos sintomas após eventual reintrodução do biológico, comprovação do acometimento neurológico e, se possível, comparação com incidência esperada para a população.[50]

Várias manifestações neurológicas foram descritas em pacientes em uso de terapia biológica. Dentre elas destacam-se: exacerbação ou aparecimento da esclerose múltipla, neurite óptica e várias formas de neuropatia periférica desmielinizante. A prevalência de doença desmielinizante induzida pelo uso de terapia biológica relatada em ensaios randomizados controlados e em estudos pós-comercialização nas doenças autoimunes (AR, artrite idiopática juvenil, espondiloartrites e doença de Crohn) é estimada entre 0,02% e 0,20%. Uma metanálise desses estudos observou uma prevalência entre 0,05% e 0,20%. Os casos descritos são, sobretudo, com o uso dos bloqueadores do TNF-α (IFX, ETN e ADA) com maior número de casos ocorrendo com os anticorpos monoclonais.[51] O tempo decorrido entre o início da DMCD biológica e o aparecimento dos sintomas foi, em média, de 7,5 meses (variando de dois a 18 meses) e com evolução favorável após a suspensão da droga e tratamento em 66% dos casos.[51]

As doenças desmielinizantes do Sistema Nervoso Central (SNC) tiveram desfechos menos favoráveis. A leucoencefalopatia multifocal (LEM) foi mais correlacionada com natalizumabe (retirado no mercado devido a esse evento) e, em menor escala, com alentuzumabe e alfalizumabe, todos sem aprovação para uso na AR.[52] A LEM foi confirmada, até a data da elaboração deste documento, em um caso de paciente com diagnóstico de AR em uso de IFX.[53]

A síndrome de Guillain-Barré também é descrita em pacientes com diagnóstico de AR em uso de anti-TNF e, como uma de suas causas, a infecção viral prévia ao evento deve ser lembrada, uma vez que o risco de infecção por vírus é aumentado quando em uso desses agentes.[54]

Dois estudos que avaliaram o uso de anti-TNF para tratamento de esclerose múltipla foram interrompidos por exacerbação da doença, sugerindo o efeito deletério desses agentes para essa condição.[55,56] Uma análise feita por Fernández-Espartero et al., na Espanha, comparando uma revisão sistemática da literatura (RSL) dos relatos de casos da literatura médica com o registro espanhol de biológicos BIOBADASER (*Spanish Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases*) e com o sistema de farmacovigilância da Espanha, FEDRA (*Spanish Pharmacovigilance Database of Adverse Drug Reactions*) não conseguiu estabelecer uma associação clara entre o uso de anti-TNF (IFX, ETN e ADA) para tratamento de doenças reumáticas e a ocorrência de doença desmielinizante.[57]

Os dados do BIOBADASER, com uma exposição de 13.075 pacientes/ano com diagnóstico de AR, confirmaram nove casos de doença desmielinizante (22 casos suspeitos não confirmados), com uma taxa de incidência de 0,69 por 1.000 pacientes-ano (intervalo de confiança de 95% IC: 0,36-1,32). A taxa de incidência de esclerose múltipla na população da Espanha (0,022 a 0,038) foi semelhante à taxa observada nos pacientes que utilizaram anti-TNF (0,01-0,33).[57] Os dados do FEDRA descreveram 10 casos de doenças desmielinizantes em pacientes com diagnóstico de AR tratados com anti-TNF e RSL encontrou 31 relatos de casos. Os tipos de desmielinização mais descritos foram: esclerose múltipla, neurite óptica e doença desmielinizante periférica. Dentre as doenças reumáticas pesquisadas, a AR correspondeu a mais de 50% dos casos nas três análises, com distribuição semelhante entre gênero e idade e taxa de incidência menor do que na AP (1,04/1000; 95% IC: 0,34-3,24) e na EA (0,70/1000; 95% IC: 0,17-2,79). No registro do BIOBADASER foi observado um tempo de exposição maior aos anti-TNF (média de 1,44 anos) e menor taxa de recuperação da doença desmielinizante (43%).[57]

Essas diferenças entre os dados e a aparente falta de associação entre o uso de DMCD biológicas para o tratamento da AR e a ocorrência de doença desmielinizante podem ser explicadas pelo viés do método para o registro dos casos em cada um desses estudos e pela dificuldade de análise de um grupo controle adequado.

Em contraponto, um estudo do tipo caso-controle utilizando um banco de dados de uma coorte de mais de 10 mil pacientes com AR sugeriu que os agentes anti-TNF estavam associados a um aumento de risco de aproximadamente 30% para eventos desmielinizantes.[58]

Quanto às medidas empregadas para o tratamento das manifestações neurológicas associadas ao uso de anti-TNF, principalmente nos casos de manifestações do SNC e de mononeurite múltipla, foram descritas isoladamente ou em associação as seguintes condutas: doses elevadas de corticosteroides via oral ou em pulsoterapia, imunoglobulina IV, plasmaférese, ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina A. A pulsoterapia com corticosteroide e a imunoglobulina têm sido as modalidades mais empregadas. Apenas suspensão do agente biológico também foi realizada, com reversão ou normalização do quadro em alguns casos.[52]

Antes de se iniciar um anti-TNF, deve-se avaliar a possibilidade de comprometimento neurológico anterior pela história e exame físico, a fim de detectar e tratar quadros de neuropatia prévia. As manifestações neurológicas na AR são mais frequentes em pacientes idosos, na doença com piores fatores prognósticos, presença de comorbidades e outras condições potencialmente causadoras de ou associadas a neuropatias. O uso de agentes anti-TNF está contraindicado em pacientes com doença desmielinizante, sobretudo, em pacientes com diagnóstico atual ou prévio de neurite óptica, neuropatia periférica desmielinizante ou esclerose múltipla. Na suspeita de doença desmielinizante, deve-se suspender o anti-TNF imediatamente e procurar estabelecer se há nexo causal entre o uso da medicação e o surgimento dos sintomas. Sugere-se proceder à investigação e documentação adequada, dependendo do tipo de manifestação neurológica, a fim de afastar a possibilidade de quadros neurológicos não relacionados ao agente biológico. O tratamento deve ser individualizado para cada paciente, a depender da gravidade do quadro e das manifestações neurológicas, podendo-se utilizar: coticosteroides em altas doses ou em pulso, imunoglobulina, plasmaférese, ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina A. Caso seja necessária a reintrodução de um agente biológico para controle da atividade da AR, a preferência deve ser para agentes não anti-TNF, como rituximabe (RTX) ou abatacepte (ABAT).

Reações gastrointestinais

Manifestações gastrointestinais e hepáticas associadas ao uso de anti-TNF são incomuns.

Reações cardiovasculares

As doenças reumáticas de natureza inflamatória estão associadas à mortalidade elevada, em grande parte decorrente da mortalidade cardiovascular.[59,60] Diversos estudos encontraram um aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares na AR e na EA, o que pode ser justificado pelo aumento de citocinas inflamatórias como o TNF, aterosclerose acelerada, disfunção endotelial, uso de outras medicações que acarretam morbimortalidade cardiovascular, presença de fatores de risco cardiovascular tradicionais e a própria genética do indivíduo.[61]

Doenças como a AR, a EA e a ICC têm em comum a presença de elevados níveis de citocinas inflamatórias, principalmente o TNF.[62] Nesse sentido, a tentativa de tratamento da ICC com anti-TNF pareceu ser uma alternativa. Contudo, o uso de anti-TNF para tratamento de pacientes com insuficiencia cardíaca (classes funcionais III e IV NYHA) não demonstrou benefício[63] e foi associado a elevado número de efeitos adversos e mortalidade, levando à interrupção prematura desses estudos clínicos.[64] Além disso, alguns indivíduos que não apresentavam história prévia de cardiopatia desenvolveram ICC com o tratamento, que foi completamente revertida com a suspensão do medicamento anti-TNF.[65] Este fato levou à suspensão dos estudos e colocou a ICC grave como contraindicação para a terapia anti-TNF.

Temos então um dilema: os agentes anti-TNF poderiam melhorar ou eventualmente desencadear ou agravar eventos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de AR. Por um

lado, seria biologicamente plausível que a redução do processo inflamatório através do uso de agentes anti-TNF pudesse, teoricamente, reduzir o risco de falência cardíaca. Por outro lado, os anti-TNF poderiam aumentar o risco de falência cardíaca em pacientes com AR, tal qual ocorreu na população geral.[66] Para tentar resolver esse dilema, nesse tópico analisaremos os estudos que avaliaram anti-TNF e eventos cardiovasculares em AR, e não em outras doenças reumáticas inflamatórias, pois além da AR ser fortemente associada a eventos cardiovasculares, as evidências publicadas mais robustas são encontradas para esta doença. Será feita a análise do risco cardiovascular global e individualmente, levando-se em conta o infarto do miocárdio (IM), o acidente vascular encefálico (AVE) e a insuficiencia ICC.

A avaliação do risco do uso de anti-TNF e eventos cardiovasculares como um todo foi vista em sete estudos envolvendo pacientes com diagnóstico de AR, incluindo um estudo randomizado controlado, quatro coortes, um estudo do tipo caso-controle e um estudo transversal, cuja conclusão geral é a de que a terapia anti-TNF reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares como um todo, declinando o RR para 0,46 (95% IC: 0,25-0,85).[67–71]Sete estudos (uma coorte, cinco caso-controle e um estudo transversal) avaliaram o risco de IM em pacientes com AR e não detectaram diferenças entre os indivíduos recebendo anti-TNF e os em grupo controle (tratados com DMCD sintéticas), embora naqueles pacientes que apresentaram resposta EULAR (*European League Against Rheumatism*) boa a moderada aos seis meses de tratamento, tenha havido redução do RR de 64% (95% IC: 0,19%-0,69%) em comparação aos não respondedores EULAR.[72–78]O risco de AVE com anti-TNF foi avaliado em pacientes com AR em quatro estudos (uma coorte, um caso-controle e dois transversais). A conclusão da maioria desses estudos é de que antagonistas de TNF não foram associados com risco de AVE e, aparentemente, naqueles indivíduos que responderam ao anti-TNF e continuaram seu uso por mais de seis meses, o risco de AVE foi reduzido.[79]

A ocorrência de ICC durante o uso de anti-TNF em pacientes com AR foi avaliada em seis estudos (cinco coortes e um caso-controle).[80–85] Os resultados desses trabalhos foram conflitantes. Embora o uso de anti-TNF em idosos possa estar associado a aumento do risco de ICC,[84] naqueles pacientes abaixo dos 50 anos, a conclusão ainda não é definitiva.

A conclusão geral sobre esse tópico é de que o uso de anti-TNF em AR parece estar associado a menor morbidade cardiovascular, quando as manifestações são avaliadas em conjunto. Entretanto, a avaliação individual do risco de AVE, IM e ICC ainda não apresenta conclusões definitivas.

Neoplasias sólidas

Especula-se se o uso a longo prazo de DMCD biológicas poderia contribuir para o aumento do risco de câncer nos pacientes com doenças inflamatórias. Ainda não está claro se a doença maligna é uma consequência da inflamação crônica ou das terapias utilizadas para tratar doenças inflamatórias, como a AR.[86] Estudos demonstram que, na AR, existe um maior risco de certas doenças malignas, incluindo linfoma, câncer de pulmão, câncer de pele não melanoma e, possivelmente, melanoma e leucemia. Evidências atuais sugerem que isso ocorra devido à inflamação não controlada e possivelmente ao tabagismo.[86]

Antes do advento das DMCD biológicas, a ocorrência de neoplasias sólidas em pacientes com diagnóstico de AR espelhava-se no que era visto na população em geral, incluindo câncer de pulmão, colorretal, pele, mamas, próstata, bexiga, ovário e pâncreas, o que não mudou de forma significativa após a introdução das novas terapias.[87] Wolfe e Michaud observaram em 13.001 pacientes do *National Databank for Rheumatic Diseases* que o uso de biológicos não estava associado com o aumento de risco de tumores sólidos.[88]

Os tumores cutâneos estão entre as possíveis manifestações associadas ao uso dos anti-TNF. Evidências de um risco aumentado de carcinoma não melanoma entre pacientes tratados com anti-TNF incluem metanálise de dados de registros, de estudos observacionais prospectivos e de ensaios randomizados.[88–91] Os mais frequentes são as neoplasias cutâneas não-melanoma, principalmente, o carcinoma basocelular e, com menor frequência, o espinocelular.[89–94] Casos de melanoma maligno, entretanto, também já foram descritos em pacientes em uso de terapia anti-TNF.[95–104] Apesar do papel exato desses fármacos no aparecimento do melanoma não estar bem estabelecido, deve-se prestar muita atenção para o surgimento de lesões pigmentadas ou mudanças das características de nevus preexistentes.[39] Na dúvida, visando ao correto esclarecimento do quadro, recomenda-se o estudo histopatológico da lesão.

Em relação à recorrência de câncer sólido após uso dos biológicos pouco se sabe devido à exclusão desses pacientes na participação em estudos clínicos.[10] Recomenda-se que, em pacientes tratados de câncer sólido há mais de cinco anos, qualquer agente biológico possa ser utilizado. Nos pacientes com menos de cinco anos de tratamento, o RTX deve ser o biológico de escolha. Dessa forma, embora não tenha sido observado risco aumentado para neoplasias, com exceção da neoplasia de pele não melanoma[88–91] nos pacientes em uso de agentes anti-TNF, continua sendo apropriado fazer vigilância para a ocorrência de doenças malignas (incluindo recorrência de tumores sólidos) em pacientes tratados com inibidores do TNF.

Linfomas

Já é do conhecimento médico, desde a era pré-biológicos, que o risco estimado de um paciente com AR desenvolver linfoma (especialmente não-Hodgkin) é cerca de duas vezes mais elevado do que na população geral.[105–107] Estudo caso-controle sueco mostrou que esse risco está diretamente relacionado com a intensidade e a duração do processo inflamatório.[108,109]

O TNF sabidamente tem um papel relevante na vigilância contra o aparecimento de neoplasias, portanto, a sua inibição sempre foi vista como um possível fator de risco para o aparecimento de tumores. Por outro lado, coincidindo com o início da utilização da terapia anti-TNF, a forma geral de tratar essa enfermidade mudou muito. Nos últimos 15 anos, muita ênfase passou a ser dada ao seu diagnóstico precoce e ao controle rigoroso da atividade da doença. Essa mudança poderia, potencialmente, reduzir, por exemplo, o risco para o aparecimento de linfomas. Apesar disso, não se deve esquecer que, até recentemente, a terapia anti-TNF estava restrita a pacientes refratários ao tratamento tradicional, ou seja, de longa

evolução e com alta carga inflamatória. Não chega a surpreender, portanto, que os dados relacionados com o risco de linfoma associado com o uso de terapia anti-TNF sejam conflitantes.

Em metanálise recente, envolvendo 63 estudos clínicos randomizados (ECR), com 29.423 pacientes com AR analisados, embora o risco de linfoma nos usuários de anti-TNF, quando comparado com o risco dos indivíduos- controle, tenha sido o dobro (*odds ratio* – OR 2,1; 95% IC: 0,55-8,4), essa diferença não teve significância estatística. Os autores dessa metanálise lembram que o número limitado de pacientes e o tempo reduzido de acompanhamento dos ECR limitam a extrapolação desses dados para o uso prolongado desses medicamentos.[110] Analisando os primeiros casos de linfoma em usuários de terapia anti-TNF, metade foi diagnosticada nas oito primeiras semanas de tratamento.[111] Não existem evidências, até o momento, do surgimento de um risco crescente de linfoma relacionado com o uso mais prolongado dos anti-TNF.[86,112]

Uma RSL e metanálise de registros e estudos observacionais, também recentemente publicada, confirmaram que, em comparação com a população geral, os pacientes tratados com inibidores do TNF têm um risco aumentado de linfoma (taxa de incidência padronizada de 2,55; 95% IC: 1,93-3,17).[89,113–115] Quando comparados com pacientes de AR tratados com medicamentos sintéticos, entretanto, não foi observado um risco aumentado para linfoma (risco estimado de 1,11; 95% IC: 0,70-1,51).[88,116,117]

Imunogenicidade

Anticorpos anti-quiméricos humanos (HACA, do inglês *human anti-chimeric antibody*) e HAHA (do inglês *human anti-human antibody*) podem ocorrer com todas as drogas da classe, mas seu efeito sobre a eficácia da terapia é incerto. A indução da produção de anticorpos contra os agentes anti-TNF depende principalmente de sua estrutura. Drogas quiméricas têm uma maior capacidade de induzir imunogenicidade em comparação a medicamentos completamente humanos. Entre os agentes anti-TNF, esse fenômeno foi estudado principalmente em pacientes utilizando IFX, especialmente na AR e doença de Crohn. A prevalência de anticorpos anti-IFX na AR varia de 12%-44% e parece ser inversamente proporcional aos níveis séricos e resposta terapêutica à medicação. O uso de ETN foi associado ao desenvolvimento de anticorpos anti-ETN em 0%-18% dos pacientes, sem impacto aparente em sua eficácia ou ocorrência de eventos adversos. Estudos em pacientes com AR e doença de Crohn mostram a ocorrência de anticorpos anti-ADA em 1%-87% dos pacientes. Em 25 crianças com artrite idiopática juvenil, 8% delas apresentaram anticorpos anti-ETN.[118,119]

Os métodos mais utilizados para a detecção dos HACA e HAHA são o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e o radioimunoensaio. A presença de anticorpos contra IFX em pacientes com AR pode sugerir uma pior resposta terapêutica e um risco aumentado de reação infusional. Contudo, essas mesmas conclusões podem não ser observadas em relação a anticorpos anti-ADA e anti-ETN. A tolerância imunológica ao ADA e IFX pode ser aumentada com o uso concomitante de imunomoduladores, tais como o MTX e azatioprina. Não existe evidência na literatura que a reatividade dos HACA e HAHA seja cruzada para os diferentes agentes anti-TNF.[119]

Outras reações

Entre as manifestações não citadas anteriormente, as dermatológicas são de especial interesse. Os quadros cutâneos descritos nos usuários de inibidores de anti-TNF podem, didaticamente, ser divididos em: reações cutâneas relacionadas com a sua administração, infecções cutâneas, neoplasias cutâneas (já citadas anteriormente) e enfermidades imunomediadas.

Entre as enfermidades imunomediadas, o aparecimento de psoríase já foi descrito após o emprego de diversos fármacos como antimaláricos, anti-inflamatórios e betabloqueadores.[97] No caso da associação de psoríase com o emprego dos anti-TNF, o que parece paradoxal é o surgimento de lesões cutâneas de psoríase com o emprego de um fármaco indicado para o seu tratamento. A prevalência desse fenômeno é variada, mas segundo alguns estudos, encontra-se entre 0,6% e 5,3%.[98,99,120] O tempo de latência médio entre o início do inibidor do TNF e o aparecimento das lesões cutâneas é de 10 meses podendo, entretanto, variar de alguns dias a vários anos.[97,101–103] Os três principais tipos de lesões psoriásicas observadas são: pustular, em cerca de 56%, em placa, na metade e gutata em cerca de 12% dos casos.[104] Mais de um tipo de lesão está presente em torno de 15% dos pacientes.[104] A forma clínica mais característica, associada ao uso dos inibidores do TNF, é a pustulose palmo-plantar.[104]

Inicialmente, essas lesões foram consideradas como uma reação de hipersensibilidade ao fármaco, estudos histológicos posteriores, entretanto, mostraram tratar-se de lesões idênticas às dos indivíduos com psoríase idiopática.[102,120] Em geral, os pacientes que desenvolvem esse tipo de efeito adverso haviam apresentado boa resposta ao anti-TNF, de tal forma que, o aparecimento da lesão cutânea afeta, negativamente, a efetividade do tratamento.

Como a maioria dos casos descritos dessa associação ocorreu em pacientes com AR, não se pode esquecer que: pode tratar-se, desde o início, de um caso de artrite psoriásica, uma vez que, em até 15% dos pacientes com essa enfermidade, o quadro articular inicia-se antes do cutâneo; ou tratar-se, apenas, da associação de duas condições que não são raras.[104] A coexistência da psoríase e da artrite reumatoide, entretanto, é infrequente, cerca de 2%, enquanto o surgimento de psoríase induzida pelos inibidores do TNF ocorre em cerca de 3% dos pacientes com espondiloartrites e entre 2%-5% dos com AR, uma incidência muito acima do esperado.[98,102,120]

Também já foram descritos casos de lúpus cutâneo,[121–124] alopecia aerata,[99,125–133] vasculite cutânea,[134–138] vitiligo,[135,139,140] policondrite recidivante,[141] polimiosite/dermatomiosite,[142,143] esclerodermia localizada (morfea),[144–146] granuloma anular[135,147] líquen ou reação liquenoide[120,135,148] e pênfigo[149–151] com o emprego dos inibidores do TNF. A relação causa e efeitos dessas associações, entretanto, não estão bem estabelecidas.

Resposta vacinal

Quanto à vacinação, a resposta à vacina contra influenza parece não estar comprometida em pacientes em uso de agentes anti-TNF mesmo quando associados ao MTX.[152–154]

Entretanto, um autor mostrou resposta reduzida à essa vacina quando avaliada em pacientes utilizando IFX ou ETN associado ao MTX.[155] Da mesma forma, estudo realizado no Brasil que avaliou a vacina contra influenza H1N1, constatou, além do bom perfil de segurança, redução da soro proteção em pacientes com AR independentemente da atividade de doença. O MTX foi a única DMCD associada à redução de resposta à vacina.[156] Quanto à vacina anti-pneumocócica, o uso isolado do MTX ou combinado a alguns anti-TNF (ADA, ETN e IFX), pode diminuir a eficácia da vacina, enquanto o uso isolado desses biológicos não influencia a reposta vacinal.[153,155] Adicionalmente, o uso de anti-TNF pode reduzir significativamente a resposta vacinal[157] à vacina contra hepatite B.

As vacinas com componentes vivos atenuados devem, preferencialmente, ser indicadas três a quatro semanas antes início da terapia imunossupressora, para garantir que a replicação viral tenha terminado antes da alteração da competência imune do paciente (em função do uso da droga). Caso contrário, em vigência de tratamento, a vacinação deve ser adiada por pelo menos o tempo correspondente a quatro meias-vidas de cada droga anti-TNF.[158]

Droga bloqueadora da co-estimulação do linfócito T – abatacepte (ABAT)

ABAT é uma proteína de fusão humana que consiste no domínio extracelular da CTLA-4 humana ligado à porção Fc modificada da imunoglobulina (Ig) G1 humana. Essa droga inibe a ativação da célula T por ligar-se ao CD80 e CD86, assim bloqueando a interação com CD28 (o receptor da co-estimulação).[159] O ABAT foi aprovado em dezembro de 2005 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para AR, tanto na falha do DMCD sintético, como biológico. No Brasil, o Consenso 2012 da SBR para Tratamento da AR sugere que o ABAT possa ser utilizado em pacientes com AR ativa que falharam aos DMCD sintéticos, preferencialmente quando estes foram utilizados em combinação, ou após o uso de anti-TNF. ABAT pode ser usado como monoterapia ou preferencialmente combinado com DMCD sintético.[37]

Uma RSL sobre o uso de ABAT em pacientes com AR compilou sete estudos e 2.908 pacientes. Nesta RSL, os eventos adversos totais foram discretamente mais comuns com ABAT comparado com placebo (RR 1,05; 95% IC: 1,01-1,08), e as infecções graves em 12 meses foram mais comuns com ABAT *versus* o grupo controle (Peto OR: 1,91; 95% IC: 1,07-3,42).[160] Dados acumulados de 4.149 pacientes de diversos estudos pivotais demonstraram que a incidência de eventos adversos graves (95% IC) com ABAT é muito baixa e reduz de forma gradual a cada ano.[161,162]

Em relação à segurança da interação do ABAT com MTX ou outros DMCD, a extensão do estudo AIM (*Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate*) mostrou eficácia e segurança do ABAT combinado com MTX.[163] O estudo ASSURE (*Abatacept Study of Safety in Use with Other RA Therapies*) mostrou também segurança da combinação do ABAT com MTX, e com hidroxicloroquina, sulfassalazina, leflunomida ou azatioprina.[164]

Infecções

ABAT é contraindicado em pacientes com infecção ativa, incluindo úlceras cutâneas, próteses infectadas e que sejam portadores de cateter.[165] Risco de infecção grave é relatado em 2,9% com ABAT *versus* 1,9% com placebo.[164] A combinação com outro biológico aumenta o risco (infecção grave 5,8% *versus* 1,6%).[164] ABAT não aumenta infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e foram relatados apenas nove casos de tuberculose em 4149 pacientes tratados ao longo do tempo (12.132 pacientes-ano).[162] Um estudo com camundongos demonstrou a segurança desta droga em relação à infecção tuberculosa.[166] Nesse estudo, a infecção crônica por *M tuberculosis* foi provocada em camundongos C57BL/6. Após quatro meses da infecção induzida, os camundongos foram tratados com diferentes agentes biológicos por até 16 semanas em três diferentes grupos, um com ABAT, e os outros dois com anti-TNF ou placebo. Os camundongos tratados com ABAT e placebo mantiveram controle da tuberculose, com sobrevida de 100% após 16 semanas de tratamento. Os camundongos tratados com anti-TNF tiveram 100% de mortalidade na 9ª semana, com perda de peso, carga bacteriana aumentada nos pulmões, linfonodos e baço. Assim concluiu-se que ABAT não exacerbou infecção por *M. tuberculosis* nos camundongos.[166]

Assim como para pacientes que iniciam outros agentes biológicos, testes de rastreamento para hepatite B e C devem ser feitos antes do início do ABAT.[161]

Reações infusionais

As reações infusionais com ABAT são raras, com 3,9/100 pacientes-anos em seis estudos analisados, os quais incluíram 3755 pacientes.[162] Os sintomas mais relatados são tonturas, náuseas, cefaleia e hipertensão arterial sistêmica. As reações de hipersensibilidade grave são raras (0,4% *versus* 0,2% com placebo).[162,167]

Reações hematológicas

Não há estudos até o presente momento que avaliaram alterações hematológicas e ABAT em doenças reumáticas.

Reações neurológicas

Não há relatos de neuropatia periférica ou acometimento de SNC associados ao uso do ABAT até o momento.

Reações gastrointestinais

Alterações de enzimas hepáticas são discretas e raras com ABAT (0,1%-1% dos pacientes), e assim, de pequeno valor clínico. A combinação com MTX, AINE, corticoide, sulfassalazina e leflunomida parece não aumentar a ocorrência de hepatotoxicidade.[161]

Reações cardiovasculares

Em relação ao risco cardiovascular aumentado dos pacientes com AR, os estudos realizados mostram que o uso do ABAT não determina maior risco.[161,162] Doença cardiovascular não contraindica o uso de ABAT, e esta droga não interage com drogas cardiovasculares ou com o uso de anticoagulante oral.[162]

Neoplasias

Neoplasias sólidas e linfomas

O risco de neoplasias malignas como câncer de pele do tipo não melanoma, câncer de pulmão, câncer coloretal e câncer de mama com ABAT é comparável com os pacientes com AR em

uso de DMCD sintéticos.[162] Um estudo analisou sete ensaios clínicos com 4.134 pacientes *versus* pacientes com AR de cinco coortes (41529 AR, com um acompanhamento médio entre 1,8 e 9,3 anos). Na população tratada com ABAT, foi encontrada uma taxa de linfomas similar àquela observada nas diferentes coortes de AR, com a taxa de incidencia padronizada de 0,89 (95% IC: 0,36 a 2,15).[168]

Em relação ao risco de linfoma e outras doenças hematológicas, os estudos duplo-cego e aberto com 4.149 pacientes tratados com ABAT (11.658 pacientes-ano) mostraram malignidade hematológica em apenas 0,13/100 pacientes-ano (similar à AR), mas da mesma forma que com o uso dos agentes biológicos anti-TNF, o uso de ABAT deve ser evitado em pacientes que tiveram linfoma nos últimos cinco anos.[161]

Imunogenicidade

Diferente do observado com o uso de DMCD biológicos anti-TNF, o fator antinuclear (FAN) e o anti-DNA não se positivaram ao longo do tempo em pacientes em tratamento com ABAT.[162] Não parece haver formação de HACA e HAHA com o uso de abatacepte.

Outras ocorrências

O uso de ABAT é contraindicado em pacientes com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por exacerbação do quadro de dispneia e maior ocorrência de infecções.[37]

Há relatos de ocorrência de quadros de *rash* psoriasiforme,[169] bem como síndrome lúpus *like* e síndrome de Sjögren[170] possivelmente.associados ao uso de ABAT.

O risco de desenvolvimento de eventos autoimunes com ABAT baseado em dados acumulados de 4.149 pacientes e 12.132 pacientes-ano mostrou raros casos de psoríase cutânea, com OR de 0,60, síndrome de Sjögren – OR de 0,26 e vasculite – OR de 0,34.[162]

Resposta vacinal

Em relação à vacinação em pacientes com AR em uso de ABAT, uma subanálise do estudo *Abatacept Researched in RA patients with an Inadequate anti-TNF response to Validate Effectiveness* (ARRIVE) avaliou a eficácia e segurança da vacinação contra influenza em 20 pacientes.[171] Um total de 55%, 50% e 35% dos pacientes desenvolveram resposta vacinal ao H1N1, H3N2 e sorotipos de influenza B, respectivamente. Um estudo no Brasil investigou a resposta humoral à vacinação contra o vírus da gripe H1N1 em 11 pacientes com AR tratados com ABAT combinado com MTX.[172] Apenas 9% dos doentes tratados com a combinação ABAT e MTX obtiveram soroproteção, comparado com 58% dos pacientes com MTX isolado e 70% dos indivíduos saudáveis. Schiff e colaboradores investigaram a resposta à vacina contra o pneumococo em 21 pacientes com AR tratados com ABAT em uma subanálise do estudo ARRIVE.[173] Desses 21 pacientes, 81% obtiveram resposta imunológica a pelo menos um sorotipo.[173]

Droga depletora de linfócito B – rituximabe (RTX)

O RTX é um anticorpo monoclonal dirigido contra o linfócito CD20+, indicado em pacientes com AR em atividade moderada à grave que tiveram falha terapêutica ao agente anti-TNF.[37,174] É utilizado, preferencialmente, em associação com o MTX, podendo ser prescrito em associação com outras DMCD. O RTX apresenta melhor resposta terapêutica em indivíduos com sorologia positiva para fator reumatoide (FR) e/ou anticorpos anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP).[175] Os indivíduos com boa resposta ao tratamento podem ser submetidos a novo curso de RTX, caso reativem a doença, em intervalo de tempo não < 6 meses.[176]

Em metanálise que incluiu 938 pacientes tratados com RTX, não responsivos ou intolerantes à DMCD sintética ou anti-TNF, acompanhados por 24 a 48 semanas, foi verificada que a incidência de efeitos adversos em todos os sistemas não foi maior do que naqueles tratados com placebo (RR: 1,062; 95% IC: 0,912-1,236; p = 0,438). No que diz respeito ao número de pacientes que sofreram ao menos um evento adverso grave, não foi observada diferença significativa entre os tratados com RTX e placebo (RR: 0,855; 95% IC: 0,622-1,174; p = 0,333).[177] A segurança em longo prazo após múltiplas infusões de RTX também foi analisada em recente publicação.[178] Os dados avaliados são originados de oito ensaios clínicos randomizados e dois estudos abertos de extensão, incluindo um total de 3194 pacientes que receberam até 17 cursos de RTX ao longo de 9,5 anos (4.418 pacientes-ano). Os percentuais de infecções e eventos adversos sérios permaneceram estáveis ao longo do tempo e após múltiplas infusões.[178]

O RTX é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao RTX ou outras proteínas murinas, infecções ativas e insuficiência cardíaca grave.[179]

Infecções

Com relação a infecções, metanálise que incluiu 745 pacientes tratados com RTX em três ensaios clínicos randomizados observou que não houve aumento de risco para infecções graves em comparação ao grupo placebo.[180]

No estudo anteriormente citado de van Vollenhoven et al.,[178] o percentual de infecções graves foi de 3,94/100 pacientes-ano (3,26/100 pacientes-ano em pacientes observados por mais de cinco anos) e foi comparável ao do grupo placebo associado ao MTX (3,79/100 pacientes-ano). Diminuição nos níveis de imunoglobulinas foi observada a partir de quatro meses após pelo menos um curso de RTX, porém seu significado clínico é incerto. O subgrupo de pacientes com baixos níveis de IgG apresentou maior risco de infecções graves em comparação aos pacientes que nunca apresentaram esse achado, mas o risco de infecção já era aumentado nesses pacientes mesmo antes de desenvolver diminuição dos níveis de IgG. Os níveis de IgG devem ser dosados antes do tratamento com RTX e monitorados ao longo do tempo.[179] Baixos níveis de IgM não estiveram associados a um risco maior de infeção.

Com relação à tuberculose, o RTX é aprovado para pacientes que não respondem ou que são intolerantes ao uso de anti-TNF. Dessa forma, a maioria dos pacientes, que utilizaram o RTX, foi pré-selecionada para a tuberculose latente nos ensaios clínicos e na prática diária. Tendo esses pontos enfatizados, a reativação de tuberculose não foi observada, apesar

do bulário da medicação recomendar a pesquisa de tuberculose latente antes do início da medicação.[36,181]

Em relação à hepatite B e à hepatite C, especialistas recomendam que a sorologia para hepatite B deve ser realizada antes do início do tratamento com RTX.[179] Reativação tem sido documentada tanto em pacientes negativos quanto positivos para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg – *surface antigen of the hepatitis B virus*),[182,183] enfatizando a necessidade de se averiguar não apenas HBsAg, mas também outros anticorpos contra o antígeno central ou antígeno do core (HBcAg- *hepatitis B core antigen*) para identificar o estado de carreador positivo. A negatividade para HBsAg (com negatividade também para os anticorpos anti-HBs) identifica o grupo de pacientes que necessita de vacinação antes de terapia imunossupressora. A pesquisa de DNA do vírus da hepatite B (HBV-DNA) não é indicada para triagem, mas para averiguação da carga viral e resposta na infecção crônica estabelecida pelo vírus da hepatite B. Embora haja variação entre as recomendações atualmente vigentes, de maneira geral, considera-se que aqueles pacientes que são HBsAg positivos e/ou anti-HBc positivos devem ser tratados profilaticamente. O manejo da infecção oculta pelo vírus da hepatite B, com anti-HBc positivo de forma isolada permanece incerto: em tais pacientes, o HBV-DNA poderia ser determinado e, então, terapia profilática poderia ser considerada, com seguimento próximo do paciente. Avaliação rotineira para hepatite C também deve ser considerada.[184–189]Reações infusionais

Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais, que ocorrem em 30%-40% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% na segunda infusão.[190] Na maioria das vezes, as reações são de intensidade leve à moderada. Casos graves que requerem descontinuação da droga ocorrem em menos de 1% dos pacientes tratados.[179] Cada infusão de RTX deve ser precedida da utilização de 100 mg de metilprednisolona IV 60 minutos antes, um grama de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais.[190]

Reações hematológicas

O efeito sobre linfócitos B com a depleção dos mesmos é esperado e faz parte do mecanismo de ação desta droga. Entretanto, não é esperada redução significativa da contagem total de linfócitos. A segurança da depleção de linfócitos B após múltiplas infusões de RTX, especialmente relacionada ao risco cumulativo de infecções graves e neoplasias, não está totalmente estabelecida em pacientes com artrite reumatoide.[178] Os eventos adversos hematológicos não têm se mostrado relevantes nos estudos de longo prazo.[178,191]

Reações neurológicas

Até o momento, seis casos de LEM foram relatados em pacientes com AR tratados com RTX.[178,179] A maioria dos casos apresentava AR de longa duração e uso de múltiplos imunossupressores. O número de casos de LEM relatado em pacientes com diagnóstico de AR em uso de RTX confere um risco de 0,4/100.000 pacientes-ano, discretamente aumentado em relação à população geral (0,2/100.000) e menor do que observado em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (4/100.000).[53] Assim, embora a ocorrência seja considerada rara (1:20.000), em função da grande morbimortalidade da condição, recomenda-se vigilância clínica para este diagnóstico nesta população de pacientes.

Não há relatos de neuropatia periférica associada ao uso do RTX até o momento.

Reações gastrointestinais

Não tem sido observado aumento de eventos adversos gastrointestinais após a exposição ao RTX.[178,192]

Reações cardiovasculares

Não tem sido observado aumento do risco de infarto agudo do miocárdio ao longo do tempo nos pacientes tratados com RTX.[178]

Neoplasias

Neoplasias sólidas e linfomas

Não tem sido observado aumento do risco de neoplasias sólidas ou hematológicas ao longo do tempo nos pacientes tratados com RTX período de observação de aproximadamente 10 anos.[178]

Imunogenicidade

Dados de segurança de longo prazo dos ensaios clínicos randomizados em AR indicam que 11% (273/2.578) dos pacientes expostos ao RTX desenvolvem HACA.[191] Pacientes HACA-positivos não apresentaram maior número de reações infusionais durante o segundo curso de RTX em relação aos pacientes HACA-negativos.

Outras ocorrências

Foram relatados poucos casos de quadros psoriasiformes após infusão do RTX para tratamento de doenças reumáticas ou outras indicações. Uma série de três casos foi descrita em dois pacientes com AR e um com LES, com necessidade de tratamento específico para psoríase e a descontinuação do RTX.[192]

Manifestações pulmonares foram identificadas em um estudo de revisão sistemática, com 121 casos de doença intersticial pulmonar. Apenas nove desses pacientes tiveram indicação do RTX para tratamento de doenças reumáticas: incluindo três casos de AR, um deles em associação com doença de Castleman. Nesta revisão, a doença intersticial pulmonar foi considerada rara, porém com potencial de morbidade e mortalidade. Todos os casos apresentaram achados de imagem (radiografia e/ou tomografia computadorizada de tórax). Os testes de função respiratória, quando realizados, demonstraram déficit da capacidade de difusão e padrão respiratório restritivo.[193]

Em uma série de 43 pacientes com doenças autoimunes, foram observados em dois casos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e em um caso de síndrome de Sjögren primária, reações do tipo febrícula, artralgias, *rash* e lesões urticariformes, sendo que em um caso houve a necessidade de descontinuar a medicação.[194] Não encontramos relatos semelhantes em pacientes com AR ou espondiloartrites. Há relatos de casos doença do soro, com o aparecimento de quadros leves a moderados após infusão de RTX.[195]

Resposta vacinal

O uso de RTX está relacionado com redução da resposta às vacinas tanto de células T independentes quanto T dependentes.[158] Existem evidências que sugerem uma resposta comprometida às vacinas anti-pneumocócica e contra influenza quando administradas em pacientes em uso de RTX.[179,196,197] A reposta à vacina contra influenza (incluindo também a vacina contra influenza A e H1N1) também fica particularmente comprometida quando a vacina é administrada precocemente, quatro a oito semanas após a administração do RTX. Assim, as vacinas contra influenza e anti-pneumocócica devem ser aplicadas antes de iniciar RTX ou seis meses após a 1ª infusão e quatro semanas antes da próxima dose.[158,179] Pacientes com grande risco de contrair tétano que receberam RTX dentro das últimas 24 semanas devem utilizar imunização passiva com imunoglobulina antitetânica. Outra vacina que deve ser administrada antes do uso de RTX é contra a hepatite B.[179]

Droga bloqueadora do receptor de interleucina-6 (IL-6) – tocilizumabe (TOCI)

O TOCI é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o receptor da interleucina 6 (IL-6), incluindo a fração solúvel e a ligada à membrana plasmática, capaz de bloquear suas ações celulares. É usado no tratamento da AR em atividade, combinada ao MTX ou a outra DMCD, mas também em monoterapia e em pacientes com resposta inadequada ao MTX ou a outras DMCD ou aos bloqueadores do TNF.[37] De modo geral, a vigilância deve ser contínua para todos os eventos adversos relacionados ao TOCI. No entanto, alguns deles estão mais relacionados ao início do tratamento e tendem a apresentar posterior redução na frequência de ocorrência, como as reações infusionais, alterações das concentrações plasmáticas dos lipídios e das transaminases hepáticas.

Os dados do perfil de segurança do TOCI foram retirados dos ensaios clínicos randomizados placebo controlados (ECRPC), com 24 semanas de duração, considerados pivotais para registro e aprovação, mas também de estudos de mais longo prazo, incluindo os resultados dos registros, vigilância pós-marketing, sobretudo do FDA e EMEA (European Medicines Evaluation Agency).

Infecções

Assim como outros agentes imunobiológicos, o TOCI não deve ser usado em pacientes com infecção ativa por qualquer patógeno, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas. [198,199] Tradicionalmente, a proteína C reativa (PCR) é utilizada como um dos biomarcadores para rastreamento de infecções. No entanto, ela perde o valor em usuários de TOCI, uma vez que ocorre redução expressiva das concentrações plasmáticas da PCR após o uso desse agente. Até o momento, não existem evidências que mostrem a capacidade do TOCI em suprimir a resposta febril. Recente metanálise da Cochrane, incluindo 8 ECRPC, mostrou risco de infecção 1,2 vezes maior para pacientes tratados com TOCI do que aqueles em uso de DMCD sintéticas,[36,200] confirmando dados previamente publicados pelo grupo do Nishimoto.[201] No entanto, esse risco não aumenta com o tempo de exposição, com taxa para eventos graves que varia de quatro a seis para cada 100.000 pacientes-ano,[202] mesmo se combinado a outras DMCD sintéticas.[203]

Diferentemente dos bloqueadores do TNF, o TOCI não aumento o risco de reativação de TbL.[204] No entanto, ainda é recomendado o rastreamento da ITbL antes e durante o uso de agentes imunobiológicos, especialmente em áreas endêmicas. No Japão, não houve aumento do número de casos de doença por micobactérias não tuberculosas.[205]

Evidências recentes não demonstraram aumento da taxa de infecção da ferida operatória em pacientes com AR e em uso de TOCI após realização de artroplastia total de joelho ou quadril.[206] Recomenda-se suspensão do TOCI, pelo menos, quatro semanas antes do procedimento. Compilando informações de quadros infecciosos que ocorreram após cirurgias ortopédicas (artroplastias), de 1999 a 2010, de modo retrospectivo, Momohara et al. observaram mais atraso de cicatrização da ferida operatória (20/122; 16,4%) do que infecções (3/122; 2,45%) no grupo que usou TOCI, especialmente quando o procedimento cirúrgico envolvia o pé e a coluna.[207]

Em relação às hepatites virais pelos vírus B e C, os dados dos estudos ainda são preliminares, uma vez que esses pacientes foram excluídos dos ECRPC. No momento, o TOCI não deve ser usado nesse cenário clínico.[204,208]

Quanto às infecções oportunistas, a taxa é baixa e varia de 0,2 a 0,3 para cada 100 mil pacientes-ano. As infecções fúngicas são as mais citadas.[203]

Reações infusionais

São eventos raros com o TOCI e podem ser minimizados com a lentificação da velocidade de infusão endovenosa e/ou administração de pré-medicação com corticosteroides. Reação anafilática grave e necessidade de descontinuação definitiva do TOCI são bastante raras.

Reações hematológicas

Estudos com pequeno número de participantes têm demonstrado que um dos principais eventos adversos hematológicos relacionados ao TOCI é a neutropenia.[209] O mecanismo responsável ainda não é bem conhecido, mas parece estar relacionado ao papel imunológico direto ou o bloqueio do receptor da IL-6 nessas células.

Em geral, a neutropenia é leve e transitória e não aumenta o risco de infecções *per se*. Casos mais graves ou persistentes exigem redução da dose da medicação para 4 mg/kg infusão e descontinuação definitiva se não resolvida.[210]

Reações neurológicas

Existe apenas um relato de caso de neuropatia periférica relacionada ao uso do TOCI.[210]

Reações gastrointestinais

Elevações das enzimas hepáticas podem ocorrer em 8%-10% dos pacientes, independentemente das DMCD sintéticas, assim como ocorre com outros bloqueadores de citocinas. Em geral, são leves e transitórias e não aumentam o risco de dano hepatocelular irreversível.[211] Recomenda-se monitoração a cada quatro a oito semanas no início do tratamento e, depois, a cada três a seis meses. Elevações persistentes

indicam investigação mais ampla de outras causas, assim como redução da dose e descontinuação da medicação.[203]

Alguns casos de perfuração intestinal, especialmente colônica, têm sido descritos em pacientes usando TOCI. Uma das hipóteses para explicar esse achado é a possibilidade de diverticulite subclínica. Sendo assim, recomenda-se uma anamnese dirigida para antecedentes pessoais de doença diverticular dos cólons e diverticulite. Esse risco aumenta com o uso concomitante de corticosteroides e AINE que, portanto, devem ser usados com parcimônia nesse cenário.[203]

Reações cardiovasculares

Ainda não há estudos clínicos consistentes que avaliaram os eventos cardiovasculares, como desfechos primários, com o uso de TOCI em pacientes com doenças reumatológicas. No entanto, Schiff e colaboradores, ao avaliarem mais de oito mil pacientes com AR em uso de TOCI, provenientes de ECRPC, verificaram baixa incidência de IAM (0,25/100 pacientes-ano) e AVE (0,19/100 pacientes-ano) e sem aumento com o maior tempo de exposição à medicação (2006-2010).[203]

Neoplasias

Neoplasias sólidas e linfomas

Após revisar os dados de 63 ECRPC com mais de 29 mil pacientes com AR, não se observou maior risco de neoplasias sólidas ou hematológicas, nas primeiras 24 semanas, quando comparados com grupo controle em tratamento com DMCD sintéticas.[110]

Em mais longo prazo, os dados de registro não têm sido tão publicados quanto aqueles para os bloqueadores do TNF. No entanto, à luz do conhecimento atual, parece não haver risco mais elevado de ocorrência de neoplasias entre os pacientes em uso de TOCI do que o observado no grupo controle.[212]

Imunogenicidade

Partindo da premissa de ser um agente imunobiológico, o TOCI tem potencial antigênico, embora poucos relatos imunogênicos tenham sido descritos. A capacidade de formação de anticorpos neutralizantes HAHA, incluindo intensidade, isotipo, especificidade e cinética, tem sido estudada, mas a frequência é bastante inferior à relatada para os bloqueadores do TNF.[213]

Outras ocorrências

Existem alguns casos anedóticos ou relatos de caso de pacientes que desenvolveram outras reações adversas inesperadas após TCZ, incluindo afecções da pele (ulcerações, fasciíte necrotizante)[214] e mucosas (ulcerações aftóides persistentes na mucosa oral),[215] bem como eventos oculares (retinopatia bilateral com hemorragia e infiltrados algodonosos),[216] pulmonares (pneumonia em organização e exacerbação de quadros intersticiais).[217,218]

Da mesma forma que o observado com os antagonistas do TNF, têm sido relatados alguns casos de início da psoríase e uveíte ("de novo") após o bloqueio da IL-6, enfatizando eventos paradoxais que podem ocorrer com o uso também dessa medicação.[219–221]

Resposta vacinal

Ainda existem poucos estudos sobre a resposta vacinal em pacientes expostos ao TOCI. Dois estudos demonstraram adequado perfil de segurança e eficácia (soroproteção e soroconversão) da vacina contra o vírus da influenza em pacientes com AR, independentemente do MTX[222] e artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[223] Além disso, não houve exacerbação do quadro articular desses pacientes. Com relação às outras vacinas e imunizações, ainda não existem dados sobre o perfil de segurança e eficácia.

A tabela 1 apresenta um quadro demonstrativo das principais ocorrências adversas decorrentes do tratamento com DMCD biológicas para o tratamento de AR e espondiloartrites.

Biológicos, gravidez e lactação

Algumas doenças reumáticas para as quais as DMCD biológicas são indicadas, como a AR, acometem desproporcionalmente mais o sexo feminino,[224] incluindo pacientes em idade fértil, quando a gestação pode ocorrer de forma planejada ou não.

O uso de medicações durante o período concepcional, gestacional e da lactação ocasiona grande ansiedade para a paciente gestante e para o médico que necessita prescrevê-las. Escolher o tratamento apropriado para pacientes gestantes e lactantes é extremamente desafiador.

O manejo da gestação e da lactação em pacientes com doenças reumáticas em uso de DMCD biológicas deve ser multidisciplinar e envolver a paciente, seu parceiro, o reumatologista e o obstetra, considerando os riscos e benefícios dessas medicações, outras opções terapêuticas, a intensidade do processo inflamatório da doença subjacente e aspectos de segurança, para mãe, o concepto e o neonato.[225]

De uma forma geral, as DMCD biológicas devem ser evitadas durante a gravidez e lactação, já que, segundo as evidências atualmente disponíveis, nenhuma terapia biológica é descrita como comprovadamente segura durante a gestação humana pelo FDA. As drogas anti-TNF são classificadas como B (estudos animais sem risco fetal, sem estudos controlados em humanos ou estudos animais com risco que não foi comprovado em humanos no primeiro trimestre, sem evidência de risco mais tardio), enquanto RTX, ABAT e TOCI são categorizados como C (estudos em animais revelaram efeitos teratogênicos e não existem estudos controlados em humanos ou não estão disponíveis estudos em humanos e animais, sendo consideradas substâncias que só devem ser utilizadas se os benefícios potenciais justificarem os potenciais riscos para o feto).[226]

Passagem transplacentária

As crianças são protegidas de doenças infecciosas em seus primeiros meses de vida pelos anticorpos maternos que cruzam a placenta na segunda metade da gestação. A transferência de anticorpos através da placenta começa no segundo trimestre, mas aumenta de forma linear até o parto. Ao termo da gestação, a quantidade de anticorpos maternos do isotipo IgG é maior no feto do que na própria mãe. Esse mesmo padrão permanece quando o anticorpo IgG é uma droga anti-TNF. [225,227]

Tabela 1 – Quadro demonstrativo das principais ocorrências adversas decorrentes do tratamento com drogas modificadoras do curso da doença (DMC) biológicas para o tratamento de doenças reumáticas

Drogas (mecanismo de ação)	Infecções	Reações infusionais	Reações hematológicas	Reações neurológicas	Reações gastrointestinais	Reações cardiovasculares	Neoplasias sólidas	Neoplasias hematológicas	Imunogenicidade	Outras ocorrências	Resposta vacinal
Anti-TNF (Adalimumabe- ADA, Certolizumabe- CERT, Etanercepte- ETN, Golimumabe- GOL, Infliximabe- IFX)[a]	As infecções, bacterianas ou virais, são o mais frequente e importante dentre os eventos adversos decorrentes do uso de anti-TNF, afetando principalmente trato respiratório, pele, partes moles e trato urinário.[27] O risco de hospitalização por infecção bacteriana é duas vezes maior no paciente em uso de anti-TNF do que nos pacientes em uso de MTX isolado; este risco aumenta quatro vezes quando se considera o primeiro semestre de tratamento.[28] Como o TNF tem papel central na formação e na manutenção do granuloma, a tuberculose é um evento adverso que potencialmente deveria ser muito frequente, não fosse sua prevenção sistemática, que nunca deve ser negligenciada.[34–36] Na presença de infecção pelos vírus da hepatite B e C, o uso de anti-TNF deve ser evitado. Em casos excepcionais de infecção pelo vírus C da hepatite, drogas anti-TNF podem ser utilizadas com o tratamento antiviral associado.[37]	A maioria das reações cutâneas relacionadas com a administração de inibidores do TNF tem intensidade leve a moderada, não requerendo a interrupção do medicamento.[39] As reações mais frequentes são: eritema, urticária, eczema ou exantema, que podem, por sua vez, acompanhar-se de dor ou edema.[39] Enquanto o aparecimento de exantema foi descrito em cerca de 6,9% dos pacientes que receberam IFX,[40] reações no local da injeção foram relatadas em cerca de 40% dos casos com ETN[41] e 15% com ADA.[42] Com os novos anti-TNF, a incidência de reações no local da injeção parece ser menor, sendo de 2,3% com o CERT[43] e 2,4% com o GOL.[44]	O uso de agentes anti-TNF parece estar associado a baixo risco de alterações hematológicas, sendo a plaquetopenia um evento raríssimo, e a leucopenia por neutropenia a manifestação mais frequente.[37,45–49] Como rotina, a avaliação de hemograma poderia ser de utilidade imediatamente antes de dar início e no seguimento desses pacientes utilizando imunobiológicos.	Manifestações neurológicas foram descritas em pacientes em uso de terapia anti-TNF, incluindo exacerbação ou aparecimento da esclerose múltipla, Síndrome de Guillan-Barré, leucoencefalopatia multifocal (LEM), neurite óptica e várias formas de neuropatia periférica desmielinizante. A prevalência de doença desmielinizante induzida pelo uso de anti-TNF é estimada entre 0,02%-0,20%. O uso de anti-TNF está contraindicado em pacientes com doença desmielinizante, como neurite óptica, neuropatia periférica desmielinizante ou esclerose múltipla. Na suspeita de doença desmielinizante, suspender o anti-TNF imediatamente, procurar estabelecer o nexo causal entre o uso e os sintomas. Proceder a investigação e a documentação adequada dependendo do tipo de manifestação neurológica. O tratamento deve ser individualizado para cada paciente a depender da gravidade do quadro.[50–58]	Manifestações gastrointestinais e hepáticas associadas ao uso de anti-TNF são incomuns.	O uso de agentes anti-TNF em AR parece estar associado a menor morbidade cardiovascular quando as manifestações são avaliadas em conjunto, entretanto a avaliação individual do risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto do miocárdio (IM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) ainda não apresenta conclusões definitivas. ICC classe II ou IV (*New York Heart Association* – NYHA) é contraindicação para a prescrição de drogas anti-TNF.[59–85]	Embora não tenha sido observado risco aumentado para neoplasias, com exceção da neoplasia de pele não melanoma, nos pacientes em uso de agentes anti-TNF, continua sendo apropriado fazer vigilância para a ocorrência de doenças malignas (incluindo recorrência de tumores sólidos) em pacientes tratados com inibidores do TNF.[86–104]	Em comparação com a população geral, os pacientes tratados com inibidores do TNF têm um risco aumentado de linfoma. Quando comparados com pacientes de AR tratados com medicamentos clássicos, entretanto, não foi observado um risco aumentado para linfoma ou outras neoplasias hematológicas.[105–117]	Anticorpos anti-quiméricos humanos (HACA, do inglês *human anti-chimeric antibody*) e -HAHA (do inglês *human anti-human antibody*) podem ocorrer com todas as drogas da classe, mas seu efeito sobre a eficácia da terapia é incerto. A indução da produção de anticorpos contra os agentes anti-TNF-α depende principalmente de sua estrutura. Drogas quiméricas tem uma maior capacidade de induzir imunogenicidade em comparação a medicamentos completamente humanos.[118,119] A tolerância imunológica ao ADA e IFX pode ser aumentada com o uso concomitante de imunomoduladores, tais como o MTX e azatioprina. Não existe evidencia na literatura que a reatividade dos HACA e HAHA seja cruzada para os diferentes agentes anti-TNF.[125]	As manifestações dermatológicas descritas nos usuários de inibidores de anti-TNF incluem reações cutâneas relacionadas com a sua administração, infecções cutâneas, neoplasias cutâneas e enfermidades imunomediadas, como psoríase,[97–99,101–104] lúpus cutâneo,[121–124] alopecia aerata,[99,125–133] vasculite cutânea,[134–138] vitiligo,[135,139,140] policondrite recidivante,[141] polimiosite/ dermatomiosite[142,143], esclerodermia localizada (morfea),[144–146] granuloma anular[135,147] líquen ou reação liquenoide[120,135,148] e pênfigo.[149]	A resposta à vacina contra influenza parece não estar comprometida em pacientes em uso de agentes anti-TNF mesmo quando associados ao MTX.[152–154] Estudo realizado no Brasil que avaliou a vacina contra influenza H1N1, constatou, além do bom perfil de segurança, redução da soro proteção em pacientes com AR independentemente da atividade de doença. O MTX foi a única DMCD associada à redução de resposta à vacina.[156] Quanto à vacina anti-pneumocócica, o uso isolado do MTX ou combinado a alguns anti-TNF (ADA, ETN e IFX), pode diminuir a eficácia da vacina, enquanto o uso isolado destes biológicos não influencia a reposta vacinal.[153,155] Adicionalmente, o uso de anti-TNF pode reduzir significativamente a resposta vacinal à vacina contra hepatite B.[157] As vacinas com componentes vivos atenuados devem, preferencialmente, ser indicadas três a quatro semanas antes início da terapia imunossupressora, para garantir que a replicação viral tenha terminado antes da alteração da competência imune do paciente (em função do uso da droga). Caso contrário, em vigência de tratamento, a vacinação deve ser adiada por pelo menos o tempo correspondente a quatro meias-vidas de cada droga anti-TNF.[158]

Abatacepte – ABAT	ABAT é contraindicado em pacientes com infecção ativa, incluindo úlceras cutâneas, próteses infectadas e que sejam portadores de cateter. Risco de infecção grave é relatado em 3% com ABAT *versus* 1,9% com placebo.[164,165] ABAT não aumenta infecção por *Mycobacterium tuberculosis*.[162,166] Assim como para pacientes que iniciam outros agentes biológicos, testes de rastreamento para hepatite B e C devem ser feitos antes do início do ABAT.[161]	As reações infusionais com ABAT são infrequentes. Os sintomas mais relatados são tonturas, náuseas, cefaleia, hipertensão arterial sistêmica, hipotensão arterial e dispneia. As reações de hipersensibilidade grave são raras (0,4% *vs* 0,2% com placebo).[162,167]	Manifestações hematológicas relacionadas ao uso de ABAT são raras.	Não há relatos de neuropatia periférica ou doenças do Sistema Nervoso Central associadas ao uso do ABAT até o momento.	Alterações de enzimas hepáticas são discretas e raras com ABAT (0,1%-1% dos pacientes), e assim de pequeno valor clínico. A combinação com MTX, AINE, corticoide, sulfasalazina e leflunomida não aumenta hepatotoxicidade.[161]	Em relação ao risco cardiovascular aumentado dos pacientes com AR, os estudos realizados mostram que o uso do ABAT não determina maior risco. Doença cardiovascular não contraindica o uso de ABAT, e esta droga não interage com drogas cardiovasculares ou com o uso de anticoagulante oral.[161,162]	O risco de outras neoplasias malignas como câncer de pele não melanoma, câncer de pulmão, câncer coloretal e câncer de mama com ABAT é comparável com os pacientes com AR em uso de DMCD sintético.[162,168]	Em relação ao risco de linfoma e outras doenças hematológicas, os estudos duplo cego e aberto com 4.149 pacientes tratados com ABAT (11.658 pacientes-ano) mostraram malignidade hematológica em apenas 0,13/100 pacientes-ano (similar a AR), mas da mesma forma que com o uso dos agentes biológicos anti-TNF, o uso de ABAT deve ser evitado em pacientes que tiveram linfoma nos últimos cinco anos.[161]	Diferente do observado com o uso de DMCD biológicos anti-TNF, o fator antinuclear (FAN) e o anti-DNA não se positivaram ao longo do tempo em pacientes em tratamento com ABAT.[162] Não parece haver formação de HACA e HAHA com o uso de abatacepte.	O uso de ABAT é contraindicado em pacientes com quadro de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), por exacerbação do quadro de dispneia e maior ocorrência de infecções.[37] Há relatos de ocorrência de quadros de *rash* psoriasiforme,[169] bem como síndrome lúpus *like* e síndrome de Sjögren[170] possivelmente associados ao uso de ABAT. O risco de desenvolvimento de eventos autoimunes com ABAT baseado em dados acumulados de 4.149 pacientes e 12.132 pacientes-ano mostrou raros casos de psoríase cutânea, com OR de 0,60, síndrome de Sjögren – OR de 0,26 e vasculite – OR de 0,34.[162]	Em relação à vacinação em pacientes com AR em uso de ABAT, uma subanálise de um estudo avaliou a eficácia e a segurança da vacinação contra influenza em 20 pacientes.[177] Um total de 55%, 50% e 35% dos pacientes desenvolveram resposta vacinal ao H1N1, H3N2 e sorotipos de influenza B, respectivamente. Um estudo no Brasil investigou a resposta humoral à vacinação contra o vírus da gripe H1N1 em 11 pacientes com AR tratados com ABAT combinado com MTX.[172] Apenas 9% dos doentes tratados com a combinação ABAT e MTX obtiveram soroproteção, comparado com 58% dos pacientes com MTX isolado e 70% dos indivíduos saudáveis. A análise da resposta à vacina contra o pneumococo em 21 pacientes com AR tratados com ABAT demonstrou que 81% obtiveram resposta imunológica a pelo menos um sorotipo.[173]

Tabela 1 (*Continuação*)

Drogas (mecanismo de ação)	Infecções	Reações infusionais	Reações hematológicas	Reações neurológicas	Reações gastrointestinais	Reações cardiovasculares	Neoplasias sólidas	Neoplasias hematológicas	Imunogenicidade	Outras ocorrências	Resposta vacinal
Rituximabe – RTX	Com relação a infecções, metanálise que incluiu 745 pacientes tratados com RTX em três ensaios clínicos randomizados observou que não houve aumento de risco para infecções graves em comparação ao grupo placebo.[180] O subgrupo de pacientes com baixos níveis de IgG apresentou maior risco de infecções graves em comparação aos pacientes que nunca apresentaram esse achado, mas o risco de infecção já era aumentado nesses pacientes mesmo antes de desenvolver diminuição dos níveis de IgG. Os níveis de IgG devem ser dosados antes do tratamento com RTX e monitorados ao longo do tempo.[179] Com relação à tuberculose, a maioria dos pacientes, que utilizaram o RTX, foi pré-selecionada para a tuberculose latente nos ensaios clínicos e na prática diária. Tendo esses pontos enfatizados, a reativação de tuberculose não foi observada, apesar de o bulário da medicação recomendar a pesquisa de tuberculose latente antes do início da medicação.[36,181] Em relação à hepatite B e hepatite C, especialistas recomendam que a sorologia para hepatite B deve ser realizada antes do início do tratamento com RTX.[179] Reativação tem sido documentada tanto em pacientes negativos quanto positivos para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B.[182,183]	Os eventos adversos mais frequentes são as reações infusionais, que ocorrem em 30%-40% dos pacientes na primeira infusão e cerca de 10% na segunda infusão.[190] Na maioria das vezes, as reações são de intensidade leve à moderada. Casos graves que requerem descontinuação da droga ocorrem em menos de 1% dos pacientes tratados.[179] Cada infusão de RTX deve ser precedida da utilização de 100 mg de metilprednisolona IV 60 minutos antes, 1 g de paracetamol e anti-histamínico para diminuir a gravidade e a frequência das reações infusionais.[190]	O efeito sobre linfócitos B com a depleção dos mesmos é esperado e faz parte do mecanismo de ação desta droga. Entretanto, não é esperada redução significativa da contagem total de linfócitos. A segurança da depleção de linfócitos B após múltiplas infusões de RTX, especialmente relacionada ao risco cumulativo de infecções graves e neoplasias, não está totalmente estabelecida em pacientes com artrite reumatoide.[178] Os eventos adversos hematológicos não têm se mostrado relevantes nos estudos de longo prazo.[178,191]	Até o momento, seis casos de LEM foram relatados em pacientes com AR tratados com RTX.[178,179] A maioria dos casos apresentava AR de longa duração e uso de múltiplos imunossupressores. O número de casos de LEM relatado em pacientes com diagnóstico de AR em uso de RTX confere um risco de 0,4/100.000 pacientes-ano, discretamente aumentado em relação à população geral (0,2/100.000) e menor do que observado em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (4/100.000).[53]. Assim, embora a ocorrência seja considerada rara (1:20.000), em função da grande morbimortalidade da condição, recomenda-se vigilância clínica para este diagnóstico nesta população de pacientes. Não há relatos de neuropatia periférica associada ao uso do RTX até o momento.	Não tem sido observado aumento de eventos adversos gastrointestinais após a exposição ao RTX[178,192]	Não tem sido observado aumento do risco de infarto agudo do miocárdio ao longo do tempo nos pacientes tratados com RTX[178]	Não tem sido observado aumento do risco de neoplasias sólidas ao longo do tempo nos pacientes tratados com RTX[178]	Não tem sido observado aumento do risco de neoplasias hematológicas ao longo do tempo nos pacientes tratados com RTX.[178] O RTX é inclusive utilizado no tratamento de certos tipos de linfoma.	Dados de segurança de longo prazo dos ensaios clínicos randomizados em AR indicam que 11% (273/2578) dos pacientes expostos ao RTX desenvolvem HACA.[191] Pacientes HACA-positivos não apresentaram maior número de reações infusionais durante o segundo curso de RTX em relação aos pacientes HACA-negativos.	Foram relatados poucos casos de quadros psoriasiformes após infusão do RTX para tratamento de doenças reumáticas ou outras indicações.[192] Doença intersticial pulmonar parece ser uma ocorrência rara com o uso de RTX, porém com potencial de morbidade e mortalidade.[193] Há relatos de casos doença do soro, com o aparecimento de quadros leves a moderados após infusão de RTX.[195]	O uso de RTX está relacionado com a redução da resposta às vacinas tanto de células T independentes quanto T dependentes.[158] Existem evidências que sugerem uma resposta comprometida às vacinas anti-pneumocócica e contra influenza quando administradas em pacientes em uso de RTX.[179,196,197] A reposta à vacina contra influenza (incluindo também a vacina contra influenza A e H1N1) também fica particularmente comprometida quando a vacina é administrada precocemente, quatro a oito semanas após a administração do RTX. Assim, as vacinas contra influenza e anti-pneumocócica devem ser aplicadas antes de iniciar RTX ou seis meses após a primeira infusão e quatro semanas antes da próxima dose.[158,179] Pacientes com grande risco de contrair tétano que receberam RTX dentro das últimas 24 semanas devem utilizar imunização passiva com imunoglobulina antitetânica. Outra vacina que deve ser administrada antes do uso de RTX é contra a hepatite B.[179]

Tocilizumabe- TOCI	TOCI não deve ser usado em pacientes com infecção ativa por qualquer patógeno, incluindo bactérias, vírus, fungos e parasitas.[198,199] O risco de infecção é 1,2 vezes maior para pacientes tratados com TOCI do que aqueles em uso de DMCD sintéticas.[36,200] O risco não aumenta com o tempo de exposição, com taxa para eventos graves que varia de quatro a seis para cada 100.000 pacientes-ano,[202] mesmo se combinado a outras DMCD sintéticas.[203] Parece não haver aumento o risco de reativação de infecção tuberculosa latente (ITbL).[204] No entanto, ainda é recomendado o rastreamento da ITbL antes e durante o uso de agentes imunobiológicos, especialmente em áreas endêmicas. Em relação às hepatites virais pelos vírus B e C, os dados dos estudos ainda são preliminares. No momento, o TOCI não deve ser usado nesse cenário clínico.[204,208]	Reações infusionais são eventos raros com o TOCI e podem ser minimizados com a lentificação da velocidade de infusão endovenosa e/ou administração de pré-medicação com corticosteroides. Reação anafilática grave e necessidade de descontinuação definitiva do TOCI são bastante raras.	Pode ocorrer neutropenia leve e transitória, que não aumenta o risco de infecções *per se*. Casos mais graves ou persistentes exigem redução da dose da medicação para 4 mg/kg/infusão e descontinuação definitiva se não resolvida.[210]	Existe um relato de caso de neuropatia periférica relacionada ao uso do TOCI[210]	Elevações das enzimas hepáticas podem ocorrer em 8%-10% dos pacientes, independentemente das DMCD sintéticas. Em geral, são leves e transitórias e não aumentam o risco de dano hepatocelular irreversível.[211] Recomenda-se monitoração a cada quatro a oito semanas no início do tratamento e, depois, a cada três a seis meses. Elevações persistentes indicam investigação mais ampla de outras causas, assim como redução da dose e descontinuação da medicação.[203] Alguns casos de perfuração intestinal, especialmente colônica, têm sido descritos em pacientes usando TOCI. Recomenda-se uma anamnese dirigida para antecedentes pessoais de doença diverticular dos cólons e diverticulite. Esse risco aumenta com o uso concomitante de corticosteroides e AINE que, portanto, devem ser usados com parcimônia nesse cenário.[203]	Ainda não há estudos clínicos consistentes que avaliaram os eventos cardiovasculares, como desfechos primários, com o uso de TOCI em pacientes com doenças reumatológicas. Parece ser baixa a incidência de IM (0,25/100 pacientes-ano) e AVE (0,19/100 pacientes-ano) e sem aumento com o maior tempo de exposição à medicação.[203]	Parece não haver risco mais elevado do que o observado no grupo controle.[212]	Parece não haver risco mais elevado do que o observado no grupo controle.[212]	TOCI tem potencial antigênico, embora poucos relatos imunogênicos tenham sido descritos. A capacidade de formação de anticorpos neutralizantes HAHA, incluindo intensidade, isotipo, especificidade e cinética, tem sido estudada, mas a frequência é bem inferior à relatada para os bloqueadores do TNF. [213]	Existem alguns casos anedóticos ou relatos de caso de pacientes que desenvolveram outras reações adversas inesperadas após TCZ, incluindo afecções da pele (ulcerações, fasciíte necrotizante)[214] e mucosas (ulcerações aftóides persistentes na mucosa oral),[215] bem como eventos oculares (retinopatia bilateral com hemorragia e infiltrados algodonosos),[216] pulmonares (pneumonia em organização e exacerbação de quadros intersticiais).[217,218] Da mesma forma que o observado com os antagonistas do TNF, têm sido relatados alguns casos de início da psoríase e uveíte ("de novo") após o bloqueio da IL-6, enfatizando eventos paradoxais que podem ocorrer com o uso também dessa medicação.[219–221]	Há poucos estudos sobre a resposta vacinal em pacientes expostos ao TOCI. Dois estudos demonstraram adequado perfil de segurança e eficácia (soroproteção e soroconversão) da vacina contra o vírus da influenza em pacientes com AR, independentemente do MTX[222] e artrite idiopática juvenil de início sistêmico.[223] Além disso, não houve exacerbação do quadro articular desses pacientes. Com relação às outras vacinas e imunizações, ainda não existem dados sobre o perfil de segurança e eficácia.

ABAT, abatacepte; ADA, adalimumabe; Anti-TNF, drogas bloqueadoras do fator de necrose tumoral; AR, artrite reumatoide; apoB/apoA, apolipoproteínaB/apolipoproteína A; AVE, acidente vascular encefálico; CERT, certolizumabe; DMCD, drogas modificadoras do curso da doença; ECRPC, ensaios clínicos randomizados placebo controlados; ETN, Etanercepte; GOL, Golimumabe; HAHAs, Anticorpos humanos anti-humanos (do inglês *Human Anti-Human Antibodies*); HDL, lipoproteínas de alta densidade (do inglês *high density lipoproteins*); IFX; infliximabe; IM, Infarto do miocárdio; ICC, Insuficiência cardíaca congestiva; iTbL, infecção tuberculosa latente; LDL, lipoproteínas de baixa densidade (do inglês *low density lipoproteins*); MTX, metotrexato; TOCI, tocilizumabe.

[a] A maior parte dos dados disponíveis sobre a ocorrência de efeitos adversos diz respeito aos primeiros agentes anti-TNF: infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Não existem estudos comparativos definitivos. Meta-análises e avaliação dos estudos observacionais não demonstraram diferença significativa na incidência de complicações entre os diferentes agentes biológicos. Ainda que com menor tempo de observação, o entendimento vigente é que agentes anti-TNF mais novos como golimumabe e certolizumabe pegol estão associados ao mesmo risco de eventos adversos.

Há evidências de que quantidades significativas das drogas anti-TNF cruzam a placenta, especialmente durante o terceiro trimestre. Pequenas quantidades de anti-TNF são detectadas no leite materno.[228]

Não há dados conclusivos sobre a passagem de ABAT, TOCI e RTX pela placenta humana e de sua possível excreção no leite materno.

Quanto ao RTX, por ser um anticorpo IgG, a droga poderia atravessar a barreira placentária e interferir com o desenvolvimento de células B fetais e neonatais. Ademais, suas propriedades farmacocinéticas e efeitos a longo prazo possibilitariam a hipotética ocorrência de efeitos adversos, mesmo nos casos de exposição meses antes da concepção.[225] No entanto, como veremos adiante, nos poucos casos descritos da ocorrência de gestação em mulheres em tratamento com RTX, não se observou intercorrências fetais ou neonatais, o que, devido ao reduzido número de casos, não permite conclusões. Dessa forma, o RTX também está contraindicado durante a gestação.

Desfecho das gestações com exposição a DMCD biológicas

Em RSL recente, Bogas e Leandro identificaram todas as publicações em humanos com resultados sobre o feto ou recém-nascido após exposição a terapêuticas biológicas durante a gravidez, tendo sido avaliadas 65 publicações de 745 referências identificadas sobre o tema.[229]

A tabela 2 resume o desfecho das gestações com exposição à DMCD biológicas, considerando-se cada droga isoladamente, com base nas informações atualmente disponíveis.

É importante destacar as seguintes considerações sobre os desfechos das gestações:[229]

1. Muitas mulheres apresentavam doença ativa e foram expostas de forma concomitante a drogas potencialmente teratogênicas, como MTX e leflunomida.
2. A exposição à DMCD biológica pode ser dividida em dois grupos: a) gestação não planejada – a exposição ocorreu no momento da concepção e no primeiro trimestre, e, na maioria dos casos, a droga foi suspensa tão logo a gravidez foi confirmada; b) gestantes que foram tratadas intencionalmente, devido à doença ativa refratária.
3. Há grande variação da dose da DMCD biológica utilizada, dependendo da doença de base.
4. O desfecho de cada gestação pode ser dependente de vários outros fatores, incluindo a gestante, a doença subjacente, a atividade da doença e a presença de outras comorbidades,[230] informações essas que não constam da maioria dos relatos disponíveis
5. De forma geral, anormalidades congênitas são descritas em 3%-5% dos nascidos vivos, sendo que algumas parecem ser relativamente mais comuns, incluindo o envolvimento de sistema nervoso central, coração, membros e sistema urinário (com prevalência de mais de 20 casos por 10.000 nascimentos)[231] VACTREL é uma associação não randômica de defeitos ao nascimento que ocorre em 1,6 para cada 10.000 nascidos vivos[232] (V, defeitos vertebrais; A, atresia anal; C, anormalidades cardíacas; T, fístula traqueoesofágica ou atresia/estenose traqueal; E, atresia esofágica; R, anormalidades renais ou radiais; L, anormalidades em membros pré-axiais). A possível associação entre VACTREL e o uso de biológicos (especialmente as drogas anti-TNF) já foi aventada, mas atualmente é questionada.[225]
6. A frequência de nascimentos prematuros varia de 5%-13% nos países desenvolvidos.[233] O risco de anomalias congênitas ou prematuridade parece ser maior em pacientes com AR, comparadas a gestantes sem diagnóstico de AR.[230]
7. A ausência de grupos controles não tratados com biológicos na maioria das séries e relatos incluída na RSL de Bogas e Leandro[229] pode ter ocasionado um viés mas, de forma geral, nenhum padrão de defeito congênito específico foi observado em crianças expostas a biológicos intrauterinos.

Em 2011, foi publicada uma revisão com 231 casos de gestantes expostas ao RTX (todas as indicações do uso da droga, incluindo as não-associadas a doenças reumáticas).[234] Das 153 gestações com desfechos conhecidos, 90 resultaram em nascidos vivos. Vinte e duas crianças nasceram prematuramente, com um óbito neonatal em seis semanas. Onze recém-nascidos apresentaram alterações hematológicas, mas nenhum teve infecções correspondentes. Apesar de poucas malformações congênitas ou infecções neonatais observadas entre recém-nascidos expostos, as mulheres devem ser aconselhadas a evitar a gravidez até 12 meses após a exposição ao RTX.

Uso de biológicos durante a lactação

A absorção de anticorpos maternos através do leite materno é limitada em humanos, e o isotipo predominante de imunoglobulina no leite materno é o IgA, que provê a imunidade da mucosa intestinal nos lactentes.[227]

Pequenas quantidades de IgG ou outras imunoglobulinas maiores cruzam os ácinos mamários e, dessa forma, não podem ser encontradas na circulação sanguínea dos lactentes em quantidades significativas. Por essa razão, espera-se que a passagem das medicações anti-TNF pelo leite materno seja mínima. Há poucos dados de estudos experimentais (animais) ou clínicos que tragam essa informação. Há alguns casos descritos de lactantes em tratamento com anti-TNF, e não parece haver transferência dessa classe de drogas entre lactante-lactente pelo leite materno.[225]

Não há dados consistentes sobre a passagem das demais drogas biológicas, não anti-TNF, pelo leite materno.

Recomendações quanto ao uso de biológicos durante gestação e a lactação

A informação da literatura sobre o uso de biológicos durante a gestação e lactação de pacientes com diagnóstico de doenças reumáticas é ainda escassa, sobretudo no que diz respeito às drogas não anti-TNF, e ressaltamos que, de forma geral, o uso de tais drogas deve ser evitado durante o período pré-concepcional, gestacional e da lactação.

Com relação às DMCD anti-TNF, baseados nas informações atualmente disponíveis e na extrapolação das orientações atualmente vigentes sobre o uso de anti-TNF em pacientes com doença inflamatória intestinal,[235] fazemos as recomendações listadas a seguir.

Tabela 2 – Desfecho das gestações com exposição a drogas modificadoras do curso da doença (DMC) biológicas, considerando-se cada droga isoladamente

Drogas	Publicações disponíveis	Número de pacientes expostas durante a gestação	Exposição acidental durante o primeiro trimestre	Exposição durante segundo ou terceiro trimestre	Abortamentos espontâneos	Interrupções eletivas da gestação	Nascidos vivos sem intercorrências	Nascimentos pré-termo	Mal-formações relatadas	Informações disponíveis sobre exposição durante lactação
Adalimumabe (ADA)	11 (3 registros e relatos de caso)	106	90%	10%	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	-8 relatos de mal-formações -1 VACTREL -1 testículo não descido -1 microcefalia -1 defeito do septo ventricular -1 displasia congênita do quadril com hérnia inguinal -1 hipotireoidismo congênito -1 válvula aórtica bicúspide com agenesia do corpo caloso (gemelar com ducto arterioso patente) -1 hidronefrose congênita (gemelar sofreu aborto espontâneo)	8
Certolizumabe (CERT)	2 (relatos de caso – doença de Crohn)	2	1	1	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	2 (100%)	Sem informações disponíveis	0	Sem informações disponíveis
Etanercepte (ETN)	18 (3 registros, 5 séries de caso e relatos de caso)	199	70%	30%	01 caso (trissomia do 18)	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	-14 relatos de mal-formações ou outras complicações - 1 VACTREL -1 megacólon congênito -1 defeito do septo atrial com ducto arterioso patente, esotropia e hérnia inguinal -1 estômago transverso, epispádia e defeito ocular congênito (gemelar com estômago transverso) -1 defeito do septo ventricular com forame oval patente e ducto arterioso patente -1 defeito do septo ventricular com estenose pulmonar -01 estenose pilórica -1 malformação adenomatosa cística -1 hipospádia com hérnia inguinal -1 volvo intestinal - 1 microcefalia - 1 hipotireoidismo congêntio -1 trissomia do 21 -1 caso descrito como anormalidade congênita que pode ser interpretado como hiperplasia adrenal hereditária	Sem informações disponíveis
Golimumabe (GOL)	Nenhum dado publicado em humanos (estudo experimental em macacos)	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis

Tabela 2 – (*Continued*)

Drogas	Publicações disponíveis	Número de pacientes expostas durante a gestação	Exposição acidental durante o primeiro trimestre	Exposição durante segundo ou terceiro trimestre	Abortamentos espontâneos	Interrupções eletivas da gestação	Nascidos vivos sem intercorrências	Nascimentos pré-termo	Mal-formações relatadas	Informações disponíveis sobre exposição durante lactação
Infliximabe (IFX)	24 (4 registros, 3 séries, relatos de caso)	156	70%	5%-10%					8 neonatos com mal-formações congênitas e outras complicações -1 mal-rotação intestinal (uso concomitante de leflunomida) - 1 tetralogia de Fallot - 1 criança com hemorragia pulmonar e intracerebral – óbito com 24 semanas) -1 óbito no terceiro dia de vida (causa desconhecida) -2 casos de insuficiência respiratória (1 criança com convulsões) -2 casos de retardo no desenvolvimento (1 hipotireoidismo)	
Abatacepte (ABAT)	Relatos de caso	10	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	3	2	1	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis
Rituximabe (RTX)	Relatos de caso	16	3	8		1	15	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis
Tocilizumabe (TOCI)	Ausência de informações na literatura	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis	Sem informações disponíveis

Dados modificados das Refs. [226,230] VACTREL, associação não randômica de defeitos ao nascimento; V, defeitos vertebrais; A, atresia anal; C, anormalidades cardíacas; T, fístula traqueoesofágica ou atresia/estenose traqueal; E, atresia esofágica; R, anormalidades renais ou radiais; L, anormalidades em membros pré-axiais.

Exposição pré-concepcional

Como as drogas anti-TNF hipoteticamente não cruzam a barreira placentária no primeiro trimestre, seria possível permitir o uso de anti-TNF até o momento da concepção.

Exposição durante a gestação

As drogas anti-TNF devem ser suspensas durante a gravidez. Em caso de atividade muito intensa da doença de base, pode-se cogitar a eventual prescrição ou reintrodução da droga durante a gravidez, preferencialmente, se for possível, com redução da dose e espaçamento do período entre aplicações, e suspensão oito a 10 semanas antes da data provável do parto.

Exposição durante a lactação

As drogas anti-TNF devem ser evitadas durante o período da lactação. No entanto, em caso de intensa atividade da doença, como o limitado número de casos registrados até o momento parece indicar que pequenas quantidades das drogas anti-TNF passam para o leite materno, a prescrição de tais drogas no período de lactação seria possível naqueles casos em que se considere que o benefício para a mãe supera o risco para o lactente.

Em resumo, o uso de DMCD biológicas deve ser evitado durante o período pré-concepcional, gestacional e da lactação. Excepcionalmente, em caso de intensa atividade da doença, quando o benefício materno superar o risco para o concepto, e em comum acordo com o obstetra, a paciente e sua família, pode-se cogitar a eventual prescrição ou reintrodução de anti-TNF durante a gravidez, preferencialmente, se for possível, com redução da dose e espaçamento do período entre aplicações, e suspensão oito a 10 semanas antes da data provável do parto. A prescrição de anti-TNF no período de lactação é possível naqueles casos em que se considere que o benefício para a mãe supera o risco para o lactente.

Considerações finais e conclusões

O tratamento das enfermidades reumatológicas de natureza imunoinflamatória, em especial da AR e das espondiloartrites, sofreu uma significativa mudança nos últimos anos. A ênfase no diagnóstico precoce, no início imediato das DMCD e no monitoramento rigoroso da resposta terapêutica, bem como o desenvolvimento dos agentes imunobiológicos revolucionaram a forma como essas doenças passaram a ser tratadas. A SBR tem se dedicado a produzir documentos que orientem o reumatologista sobre o manejo diagnóstico e terapêutico da AR[37,158,224,236–238] e espondiloartrites,[12,239]

incluindo informações sobre a utilização das DMCD biológicas nessas condições.

Devido ao receio sobre o perfil de segurança, inicialmente os agentes imunobiológicos estavam reservados para as formas avançadas da doença e refratárias aos medicamentos tradicionais. Hoje, cerca de 15 anos após o início de sua comercialização e com a experiência obtida no acompanhamento dos pacientes, seu emprego já é indicado em quadros menos graves e, até mesmo, em casos selecionados, em fases mais iniciais dessas enfermidades.

A segurança dos agentes biológicos no curto prazo foi bem estabelecida nos estudos pivotais de cada um desses produtos. Embora envolvessem pacientes de difícil controle, refratários a várias DMCD, os critérios de inclusão desses estudos excluíam os pacientes com manifestações sistêmicas das doenças e com comorbidades relevantes. Os estudos de registros, por outro lado, avaliam a segurança também no médio e longo prazo e incluem pacientes mais semelhantes aos da nossa prática diária. Até o momento, esses medicamentos têm se mostrado relativamente seguros. Um novo desafio surge com o uso, em sequência, por um mesmo paciente, de diferentes agentes biológicos. Estudos de farmacovigilância tornam-se ainda mais relevantes na avaliação a longo prazo desses pacientes.

A experiência ensina que as mais poderosas ferramentas podem ter as consequências adversas mais impactantes. Esse princípio, válido também para a farmacologia clínica, se aplica de forma enfática aos medicamentos imunobiológicos, em função do vasto espectro de ações que exercem na intimidade de diversos mecanismos imunológicos. De fato, esta revisão bem mostrou a diversidade de eventos adversos associados à terapia imunobiológica. Este alerta pretende salientar a importância da dedicação e vigilância aos aspectos de segurança dessa classe de medicamentos.

Esta revisão procurou oferecer uma atualização ampla e equilibrada dos dados clínicos e experimentais acumulados nas últimas duas décadas de uso de medicamentos imunobiológicos em doenças reumáticas autoimunes, com ênfase na AR e espondiloartrites. Por motivos cronológicos, a maior experiência adquirida até o momento refere-se aos imunobiológicos que antagonizam o TNF. Apesar da segurança relativa dos agentes biológicos, devemos manter toda a atenção na seleção e acompanhamento dos pacientes com indicação desses medicamentos.

Contribuição dos autores e conflitos de interesse

LMHM: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao consenso em questão: (Roche, Mantecorp), recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria: Abbott, Astra-Zeneca, MSD, Roche, Pfizer; Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao consenso em questão (Abbott, Astra-Zeneca, Janssen, MSD, Mantecorp, Roche, Pfizer). Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria (Astra-Zeneca, MSD); elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria (Abbot, Astra-Zeneca e Pfizer).

BAC: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao consenso em questão: (Roche), recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria: (Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Janssen, MSD, Pfizer e Roche); foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao consenso em questão (Abbott, Astra-Zeneca, BMS, Janssen, MSD, Pfizer, Roche), elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria (Abbott, Astra-Zeneca, Janssen, MSD, Pfizer, Roche).

CVB: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pelas empresas Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Roche e Wyeth; Recebeu auxílio pessoal ou institucional das empresas Abbott, Bristol-Myers Squibb, Mantecorp, Roche e Janssen. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresasAbbott, Janssen e Roche.

DFP: Investigador Principal em trabalhos clínicos patrocinados por: Roche; AstraZeneca; Abbott; Pfizer. Participação em conselhos e *boards*: AstraZeneca; Bristol Myers Squibb; Pfizer.

NAS: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela Roche e Bristol-Myers-Squibb; recebeu auxílio pessoal ou institucional da Roche, Wyeth/Pfizer e Abbott; ministrou palestras em eventos ou atividades patrocinadas pela Roche, Janssen e Astra-Zeneca.

GRCP: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao documento em questão: Bristol-Myers Squibb e Roche; foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria (Abbott e Janssen); recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria (Abbott, Janssen, Pfizer e Roche)

IAP: Convidado para participação em Congressos, Jornadas e Simpósios: Abbott, Roche, MSD, Pfizer, Novartis, Lilly, Aventis. Participação como investigador em pesquisa: Roche. Palestrante: Abbott, MSD, Pfizer, Roche, Lilly, Novartis, Boehringer, Aventis, Janssen. Consultoria (Advisory Board): Pfizer, MSD, Abbott, Roche, Janssen, BMS.

IMML: Declara não haver conflitos de interesse.

JFC: Declara não haver conflitos de interesse.

LECA: Declara não haver conflitos de interesse.

MBB: Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pelas empresas Abbott, Pfizer, Sanofi Aventis.

MMP: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao consenso em questão (MSD, Abbott); foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao documento em questão (Abbott, MSD, Roche).

MVCF: Declara não haver conflitos de interesse.

NAS: a) Como participante de estudos de biológicos patrocinados pelas Roche, Genentech e Bristol; b) como consultor da Roche, Janssen e AstraZeneca; c) como recebedor de apoio para eventos das Roche, Pfizer/Wyeth, Abbott.

PDSB: Recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria (Abbott, Astra-Zeneca, Janssen, MSD, Pfizer, Roche); foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao consenso em questão (Abbott, Janssen, MSD, Pfizer, Roche); foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria (Abbott,

Janssen, MSD, Pfizer); elaborou textos científicos em periódicos patrocinados pela indústria(Abbot, Janssen, MSD, Pfizer).

PLJ: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao consenso em questão: (Roche, Mantecorp), recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria: Abbott, Janssen, Roche, Pfizer. Foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao consenso em questão (Bristol, Janssen, MSD, Mantecorp, Roche, Pfizer). Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria (Bristol).

RACL: Participou de estudos clínicos e/ou experimentais patrocinados pela indústria farmacêutica relacionados ao consenso em questão: (Roche, Mantecorp), recebeu auxílio pessoal ou institucional da indústria: Abbott, Astra-Zeneca, MSD, Roche, Pfizer, Actellion; foi palestrante em eventos ou atividades patrocinadas pela indústria relacionados ao consenso em questão (Roche). Foi (é) membro do conselho consultivo ou diretivo da indústria farmacêutica ou de comitês normativos de estudos científicos patrocinados pela indústria (Astra-Zeneca, MSD).

RDNG: Honorária por consultoria e/ou palestras da Abbott, Astra Zeneca, BMS, Jansen, Pfizer, Roche.

Participação em pesquisa clinica da Anthera, GSK, HGS, Lilly, Roche, Sanofi Aventis.

REFERÊNCIAS

1. Upchurch KS, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2012;5 Supl 6:vi28–36.
2. Tak PP, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. Arthritis Res Ther. 2011;13 Supl 1:S5.
3. Rogers JL, Serafin DS, Timoshchenko RG, Tarrant TK. Cellular targeting in autoimmunity. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;12:495–510.
4. Kok MR, Tak PP. Taking advances from bench to bedside during the last decade. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2012;26:225–36.
5. Takeuchi T. Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. Keio J Med. 2011;60:75–81.
6. Soares MR, Reis Neto ET, Luz KR, Ciconelli RM, Pinheiro MM. Switching between anti-TNF-alpha agents does not improve functional capacity in patients with long-term standing and active rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52:9–15.
7. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther. 2008;117:244–79.
8. Benucci M, Saviola G, Manfredi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Tumor necrosis factors blocking agents: analogies and differences. Acta Biomed. 2012;83:72–80.
9. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis. 2010;69:976–86.
10. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:625–39.
11. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012;71:4–12.
12. Sampaio-Barros PD, Keisermann M, Meirelles ES, Pinheiro MM, Ximenes AC, Azevedo VF, et al. Recomendações sobre o Diagnóstico e Tratamento da Espondilite Anquilosante 2012. Rev Bras Reumatol. 2013;53:242–57.
13. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70:905–8.
14. Carneiro S, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Ranza R, Keisermann M, Gonçalves CR, et al. Recomendações sobre o Diagnóstico e Tratamento da Artrite Psoriásica 2012. Rev Bras Reumatol. 2013;53:227–41.
15. Kievit W, Fransen J, Adang EM, den Broeder AA, Bernelot Moens HJ, Visser H, et al. Long-term effectiveness and safety of TNF-blocking agents in daily clinical practice: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring register. Rheumatology (Oxford). 2011;50:196–203.
16. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Ann Rheum Dis. 2013;72:517–24.
17. Simard JF, Arkema EV, Sundström A, Geborek P, Saxne T, Baecklund E, et al. Ten years with biologics: to whom do data on effectiveness and safety apply? Rheumatology (Oxford). 2011;50:204–13.
18. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years–early clinical response predicts long-term outcome. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1690–9.
19. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2008;67:346–52.
20. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie S, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2012;71:700–6.
21. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012;71:661–7.
22. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther. 2005;7:R439–44.
23. Carmona L, Gomez-Reino JJ, BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from the Spanish registry BIOBADASER. Arthritis Res Ther. 2006;8:R72.
24. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2005;64:1150–7.
25. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety,

efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum. 2004;50:2264–72.
26. Anandarajah AP, Ory P, Salonen D, Feng C, Wong RL, Ritchlin CT. Effect of adalimumab on joint disease: features of patients with psoriatic arthritis detected by magnetic resonance imaging. Ann Rheum Dis. 2009;69:206–9.
27. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allisson JJ, Saag M. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum. 2007;56:1125–33.
28. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer KL, Dixon WG, Fu B, Ustianovski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. Rheumatology (Oxford). 2011;50: 124–33.
29. Woodrick RS, Ruderman EM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011;7:639–52.
30. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2012;51 Supl. 5:v38–47.
31. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis. 2007;66:1339–44.
32. García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Descalzo MA, Roselló R, Hernández MV, Gómez-Reino JJ, Carmona L, BIOBADASER 2.0 Study Group. Incidence and risk of hospitalisation due to shingles and chickenpox in patients with rheumatic diseases treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis. 2010;69:1751–5.
33. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA. 2009;301:737–44.
34. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005;52:1766–72.
35. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologic Register (BSRBR). Ann Rheum Dis. 2010;69:522–8.
36. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011;16:CD008794.
37. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52(2):152–74.
38. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, et al. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis. 2012;71:1783–90.
39. Hernández MV, Sanmartí MMR. Lesiones cutáneas y terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral. Reumatol Clin. 2013;9:53–61.
40. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998;41:1552–63.
41. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med. 1999;340:253–9.
42. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003;48:35–45.
43. Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Vollenhoven RV, Combe B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum. 2008;58:3319–29.
44. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor alpha given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009;68:789–96.
45. Kiely PD, Deighton C, Dixey J, Ostör AJ, British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. Biologic agents for rheumatoid arthritis–negotiating the NICE technology appraisals. Rheumatology (Oxford). 2012;51:24–31.
46. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:312–23.
47. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumor necrosis factor alpha terapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Ann Rheum Dis. 2004;63:1538–43.
48. Vidal F, Fontova R, Richart C. Severe neutropenia and thrombocytopenia associated with infliximab. Ann Intern Med. 2003;139. W-W63.
49. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. Rheumatology (Oxford). 2008;47:376–7.
50. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore). 2007;86:242–51.
51. Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA, BIOGEAS Study Group. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? Autoimmun Rev. 2010;9:188–93.
52. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M, BIOGEAS study group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. Nat Rev Neurol. 2011;7:165–72.
53. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. Arthritis Rheum. 2012;64:3043–51.
54. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor alpha blocker therapy. Arch Neurol. 2009;66:490–7.
55. The Lenercept Multiple Sclerosis Study group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis group. TNF neutralization in MS: results of placebo-controlled multicenter study. Neurology. 1999;53:457–65.

56. van Oosten BW, Barkhof F, Truyen L, Boringa JB, Bertelsmann FW, von Blomberg BM, et al. Increased MRI activity and immune activation in two multiple sclerosis patients treated with the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody cA2. Neurology. 1996;47:1531–4.
57. Fernández-Espartero CM, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gomez-Reino JJ, BIOBADASER Study Group. Demyelinating Disease in Patients Treated with TNF Antagonists in Rheumatology: Data from BIOBADASER, a Pharmacovigilance Database, and a Systematic Review. Semin Arthritis Rheum. 2011;40:330–7.
58. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. Ann Rheum Dis. 2010;69:1691–3.
59. Nicola PJ, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Contribution of Congestive Heart Failure and Ischemic Heart Disease to Excess Mortality in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:60–7.
60. Heeneman S, Daemen JAP. Cardiovascular Risks in Spondyloarthritides. Curr Opin Rheumatol. 2007;19:358–62.
61. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Garcia-Porrua C, Llorca J, Martin J. Cardiovascular disease in Rheumatoid Arthritis. Biomed Pharmacother. 2006;60:673–7.
62. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Eng J Med. 1990;323:236–41.
63. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure. Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation. 2004;109:1594–602.
64. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Pilot Trial of Infliximab, a Chimeric Monoclonal Antibody to Tumor Necrosis Factor-alpha, in Patients with Moderate-to-Severe Heart Failure. Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) Trial. Circulation. 2003;107:3133–40.
65. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med. 2003;138:807–11.
66. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. Circ Res. 2002;91:988–98.
67. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1122–5.
68. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32:1213–8.
69. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, Ruiz-Montesinos D, Erra A, Cobo T, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis. 2007;66:880–5.
70. Kremer JM. Analysis of risk factors and effect of treatment on the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006;65 Suppl. II:307.
71. Hochberg MC, Johnston SS, John AK. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. Curr Med Res Opin. 2008;24:469–80.
72. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Setoguchi S, Levin R, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54: 3790–8.
73. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthritis Res Ther. 2008;10:R30.
74. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum. 2007;56:2905–12.
75. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum. 2006;55:531–6.
76. Radovits BJ, Popa-Diaconu DA, Popa C, Eijsbouts A, Laan RF, van Riel PL, et al. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68:1271–6.
77. Singh G. Combination TNF-inhibitor-methotrexate therapyis superior to methotrexate monotherapy in reducing the risk of acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007;56 Suppl:S535.
78. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. Arthritis Rheum. 2008;58:2612–21.
79. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, Silman AJ, and Symmons DPM, on behalf of the BSR Biologics Register. Rates of myocardial infarction (MI) and cerebrovascular accident (CVA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with anti-TNF therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Arthritis Rheum. 2006;54 Suppl:S311.
80. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2008;58: 667–77.
81. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1688–93.
82. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. Rheumatol Int. 2007;27:369–73.
83. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. Am J Med. 2004;116:305–11.
84. Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, Katz JN, Weinblatt ME, Levin R, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. Am Heart J. 2008;156:336–41.
85. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2005;44:677–80.
86. Cush JJ, Dao KH. Malignancy risks with biologic therapies. Rheum Dis Clin N Am. 2012;38:761–70.
87. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a review of their methodologies and results (review). Arthritis Rheum. 2012;64:21–32.

88. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatic arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum. 2007;56:2886–95.
89. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, Van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2011;70:1895–904.
90. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1431.
91. Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011;20:119.
92. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafrilla B, Sellas A, De Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. Semin Arthritis Rheum. 2011;41:71–80.
93. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol. 2005;32:2130–5.
94. Katoulis AC, Kanelleas A, Zambacos G, Panayiotides I, Stavrianeas NG. Development of two primary malignant melanomas after treatment with adalimumab: a case report and review of the possible link between biological therapy with TNF-alpha antagonists and melanocytic proliferation. Dermatology. 2010;221:9–12.
95. Kowalzick L, Eickenscheidt L, Komar M, Schaarschmidt E. Long term treatment of psoriasis with TNF-alpha antagonists Occurrence of malignant melanoma. Hautarzt. 2009;60:655–7.
96. Khan I, Rahman L, McKenna DB. Primary cutaneous melanoma: a complication of infliximab treatment. Clin Exp Dermatol. 2009;34:524–6.
97. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. Int J Dermatol. 2010;49:1351–61.
98. Scheinberg M, Gonçalves DP, Laurindo IM. Anti-TNF agents inducing psoriasis: a recognized adverse effect. J Clin Rheumatol. 2008;14:130.
99. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. Br J Dermatol. 2007;156:486–91.
100. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68:209–15.
101. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. J Dermatolog Treat. 2009;20:100–8.
102. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-{alpha} inhibitors in patients with rheumatologic conditions. Arch Dermatol. 2007;143:223–31.
103. Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, Hagforsen E. Infliximab can precipitate as well as worsen palmo plantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumour necrosis factor-alpha in the normal palmar eccrine sweat duct. Br J Dermatol. 2005;153:1243–4.
104. Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. Semin Arthritis Rheum. 2010;40:233–40.
105. Isomaki HA, Hakulinen T, Joutsenlahti U. Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. J Chronic Dis. 1978;31:691–6.
106. Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, Baecklund E, Askling J. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors? a comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:1252–8.
107. Mercer LK, Davies R, Galloway JB, Low A, Lunt M, Dixon WG, et al. Risk of cancer in patients receiving non-biologic disease-modifying therapy for rheumatoid arthritis compared with the UK generalpopulation. Rheumatology (Oxford). 2013;52:91–8.
108. Baecklund E, Ekbom A, Sparén P, Feltelius N, Klareskog L. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. BMJ. 1998;18(317):180–1.
109. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:692–701.
110. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. JAMA. 2012;308:898–908.
111. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum. 2002;46:3151–8.
112. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? Arthritis Rheum. 2009;60:3180–9.
113. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R, et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. Autoimmun Rev. 2010;9:175–80.
114. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot JM, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. Ann Rheum Dis. 2010;69:400–8.
115. 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.
116. Greenberg J, Strand V, Keystone E, Curtis J, Maury E, Reed G, et al. TNF inhibitors (TNF-I) and risk of malignancy in 8,072 RA patients followed over 15,495 patient years (Abstract 282). American College of Rheumatology Annual Meeting; 2007.
117. Askling J, Baecklund E, Granath F, Geborek P, Fored M, Backlin C, et al. Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register. Ann Rheum Dis. 2009;68:648–53.
118. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al., Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000;342:763–9.
119. Aikawa NE, de Carvalho JF, Silva CAA, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. 2010;38:82–9.
120. Flendrie M, Vissers WH, Creemers MC, De Jong EM, Van de Kerkhof PC, Van Riel PL. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Res Ther. 2005;7:R666–76.

121. Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc. 2009;84:979–84.
122. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathioudaki S, Avgerinou G, Tsega A, Katsambas AD. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. Clin Exp Dermatol. 2004;29:150–3.
123. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. Semin Arthritis Rheum. 2008;37:381–7.
124. Vezzoli P, Violetti SA, Serini SM, Muratori S, Berti E, Crosti C. Cutaneous lupus erythematosus induced by adalimumab. J Dermatol. 2011;38:283–4.
125. Ettefagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: new insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. Arch Dermatol. 2004;140:1012.
126. Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. Arch Dermatol. 2005;141:759–60.
127. Garcia Bartels N, Lee HH, Worm M, Burmester GR, Sterry W, Blume-Peytavi U. Development of alopecia areata universalis in a patient receiving adalimumab. Arch Dermatol. 2006;142:1654–5.
128. Hernandez MV, Nogues S, Ruiz-Esquide V, Alsina M, Canete JD, Sanmarti R. Development of alopecia areata after biological therapy with TNF-alpha Blockers: description of a case and review of the literature. Clin Exp Rheumatol. 2009;27:892–3.
129. Pelivani N, Hassan AS, Braathen LR, Hunger RE, Yawalkar N. Alopecia areata universalis elicited during treatment with adalimumab. Dermatology. 2008;216:320–3.
130. Chaves Y, Duarte G, Ben-Said B, Tebib J, Berard F, Nicolas JF. Alopecia areata universalis during treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha anti- body (adalimumab). Dermatology. 2008;217:380.
131. Fabre C, Dereure O. Worsening alopecia areata and de novo occurrence of multiple halo nevi in a patient receiving infliximab. Dermatology. 2008;216:185–6.
132. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymo J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor-alpha blocker agents: Report of five cases and review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25:479–84.
133. Tosti A, Pazzaglia M, Starace M, Bellavista S, Vincenzi C, Tonelli G. Alopecia areata during treatment with biologic agents. Arch Dermatol. 2006;142:1653–4.
134. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of233 cases. Medicine (Baltimore). 2007;86:242–51.
135. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor alpha inhibi- tors. Scand J Rheumatol. 2009;38:328–31.
136. Pontikaki I, Shahi E, Frasin LA, Gianotti R, Gelmetti C, Gerloni V, et al. Skin Manifestations Induced by TNF-Alpha Inhibitors in Juvenile Idiopathic Arthritis. Clin Rev Allergy Immunol. 2012;42:131–4.
137. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Slifman N, Lee JH, Siegel JN, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. J Rheumatol. 2004;31:1955–8.
138. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. Mod Rheumatol. 2010;20:86–9.
139. Ramirez-Hernandez M, Marras C, Martinez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo. Dermatology. 2005;210:79–80.
140. Lahita RG, Vernace MA. Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy. J Rheumatol. 2011;38:579–80.
141. Hernandez MV, Ruiz-Esquide V, Gomez-Caballero ME, Gomez-Puerta JA, Canete JD, Sanmarti R. Relapsing polychondritis: a new adverse event secondary to the use of tumour necrosis factor antagonists. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1523–5.
142. Hall HA, Zimmermann B. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. Arthritis Rheum. 2006;55:982–4.
143. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D, et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol. 2010;29:563–6.
144. Ramirez J, Hernandez MV, Galve J, Canete JD, Sanmarti R. Morphea associated with the use of adalimumab: a case report and review of the literature. Mod Rheumatol. 2011 [Epub ahead of print].
145. Ranganathan P. Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2005;11:319–22.
146. Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, Giancristoforo S, D'Epiro S, Gonzalez Serva A, et al. Morphea, an unusual side effect of anti-TNF-alpha treatment. Eur J Dermatol. 2010;20:400–1.
147. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis. 2008;67:567–70.
148. Bonnet N, Guis S, Koeppel MC, Roudier J, Grimaud JC, Jean-Pastor MJ, et al. Cutaneous events during anti-TNF alpha therapy: a prospective observational study of 41 cases. Ann Dermatol Venereol. 2010;137:12–20.
149. Boussemart L, Jacobelli S, Batteux F, Goulvestre C, Grange P, Carlotti A, et al. Autoimmune bullous skin diseases occurring under anti-tumor necrosis factor therapy: two case reports. Dermatology. 2010;221:201–5.
150. Kluk J, Goulding JM, Bhat J, Finch TM. Drug-induced bullous pemphigoid: cases triggered by intravenous iodine and etanercept. Clin Exp Dermatol. 2011;36:871–3.
151. Bordignon M, Belloni-Fortina A, Pigozzi B, Tarantello M, Alaibac M. Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy. Dermatology. 2009;219:357–8.
152. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. Ann Rheum Dis. 2006;65:191–4.
153. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol. 2007;34:272–9.
154. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2007;17:531–3.
155. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2007;46:608–11.
156. Ribeiro AC, Guedes LK, Moraes JC, Saad CG, Aikawa NE, Calich AL, et al. Reduced seroprotection after pandemic H1N1 influenza adjuvant-free vaccination in patients with rheumatoid arthritis: implications for clinical practice. Ann Rheum Dis. 2014;70:2144–7.

157. Garrido Lopez BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. [Vaccines and chemo-prophylaxis in rhemautoid arthritis: is a vaccine calendar necessary?]. Reumatol Clin. Nov;7:412-6.
158. Brenol CV, da Mota LM, Cruz BA, Pileggi GS, Pereira IA, Rezende LS, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on vaccination of patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2013;53:4–23.
159. Kremer JM. Selective costimulation modulators: a novel approach for the treatment of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2005;11:S55–62.
160. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol. 2010;37:234–45.
161. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM, Blacher J, Claudepierre P, Constantin A, et al. Abatacept therapy and safety management. Joint Bone Spine. 2012;79 Suppl 1:3–84.
162. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of Abatacept Administered Intravenously in Treatment of Rheumatoid Arthritis: Integrated Analyses of up to 8 Years of Treatment from the Abatacept Clinical Trial Program. J Rheumatol. 2013;40:787–97.
163. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum. 2008;58:953–63.
164. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006;54:2807–16.
165. von Kempis J, Dudler J, Hasler P, Kyburz D, Tyndall A, Zufferey P, Villiger PM. Use of abatacept in rheumatoid arthritis. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13581.
166. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL. Abatacept treatment does not exacerbate chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. Arthritis Rheum. 2007;56:2557–65.
167. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;144:865–76.
168. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F, Hochberg MC, Qi K, Suissa S. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. Ann Rheum Dis. 2009;68:1819–26.
169. Sibilia T, Westhovens R. Safety of T-cell co-stimulation modulation with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2007;25 Suppl 46:546–56.
170. Smitten AL, Qi K, Simon TA, Becken JC. Autoimmune adverse events in the abatacept RA clinical development program: a safety analysis with > 10000 person – years of exposure [abstract 1673]. Arthritis Rheum. 2008;58 Suppl:5786.
171. Schiff M, Saewert M, Bahrt K, Genovese MC. Response to influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. Poster FRI 943/175. American College of Rheumatology Congress; 2007.
172. Ribeiro A, Guedes L, Moraes J, Saad C, Calich A, Aikawa N, et al. Abatacept in association with traditional DMARDS severely impairs humoral response to pandemic A H1N1 influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2011;70 Suppl3:458. Abstract FRI0342.
173. Schiff M, Kaell A, Tay L, Vratsanos G, Bahrt K. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. Poster SAT0029, EULAR. 2007.
174. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase iii trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54:2793–806.
175. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, Hetland ML, Tarp U, et al. Highest clinical effectiveness of rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous tnf antagonist has failed: pooled data from 10 european registries. Ann Rheum Dis. 2011;70:1575–80.
176. Keystone EC, Cohen SB, Emery P, Kremer JM, Dougados M, Loveless JE, et al. multiple courses of rituximab produce sustained clinical and radiographic efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to 1 or more tumor necrosis factor inhibitors: 5-year data from the reflex study. J Rheumatol. 2012.
177. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int. 2011;31:1493–9.
178. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann RM, Furst DE, et al. long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in ra patients. Ann Rheum Dis. 2012.
179. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, Breedveld FC, Burmester G, Dorner T, et al. updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70:909–20.
180. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis. 2009;68:25–32.
181. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. Rheumatology (Oxford). 2012;51 Suppl 6:vi37–43.
182. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann Hematol. 2010;89:255–62.
183. Koo YX, Tan DS, Tan BH, Quek R, Tao M, Lim ST. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients who are hepatitis B surface antigen negative/antibody to hepatitis B core antigen positive and the role of routine antiviral prophylaxis. J Clin Oncol. 2009;20(27):2570–1.
184. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, et al. chronic hepatitis b guideline working party of the asian-pacific association for the study of the liver. Asian-pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. 2008;2:263–83.
185. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Hepatology. 2007;45:507–39.
186. Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis b virus infection. Hepatology. 2009;49 Suppl 5:S35–44.
187. Ferri C, Govoni M, Calabrese L. The A, B, Cs of viral hepatitis in the biologic era. Curr Opin Rheumatol. 2010;22:443–50.
188. Yazdany J, Calabrese L. Preventing hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: is it time to revisit the guidelines? Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:585–9.
189. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional

clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients eeceiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. J Clin Oncol. 2010;28:3199–202.
190. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ, et al. efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (study evaluating rituximab's efficacy in mtx inadequate responders (serene). Ann Rheum Dis. 2010;69:1629–35.
191. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE, et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol. 2010;37:558–67.
192. Dass S, Vital EM, Emery P. Development of psoriasis after B cell depletion with rituximab. Arthritis Rheum. 2007;56:2715–8.
193. Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, Chilvers ER, Ostör AJ. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2012;51:653–62.
194. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis. 2005;64:913–20.
195. Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. JRheumatol. 2007;34:430–3.
196. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. eular recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis Mar. 70:414-22.
197. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 62;1:64-74.
198. Keyser FD. Choice of biological therapy for patients with rheumatoid arthritis: The Infection Perspective. Curr Rheumatol Rev. 2011;7:77–87.
199. Lang VR, Englbrecht M, Rech J, Nüsslein H, Manger K, Schuch F, et al. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. Rheumatology (Oxford). 2012;51:852–7.
200. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol. 2011;38:10–20.
201. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with RA: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol. 2010;20:222–32.
202. Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, Tanaka T. Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2012;5:27–42.
203. Schiff MH, van Vollenhoven RF, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab randomized clinical trials. Arthritis Res Ther. 2011;13:R141.
204. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Östör AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2011;50:552–62.
205. Mori S, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mimori A, Nishimoto N, Tasaka S, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculosis mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a restrospective multicenter study in Japan. Mod Rheumatol. 2012;22:727–37.
206. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N, et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with RA treated with tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2009;68:654–7.
207. Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. Mod Rheumatol. 2012 [Epub ahead of print].
208. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: ínterim analysis of 3881 patients. Ann Rheum Dis. 2011;70:2148–51.
209. Nagamine R, Chen W, Hara T, Kondo K, Sugioka Y. Immediate reduction of white blood cell count after tocilizumab administration was observed in some cases. Mod Rheumatol. 2009;19:348–50.
210. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2009;36: 459–60.
211. Sugiura F, Kojima T, Oguchi T, Urata S, Yuzawa Y, Sakakibara A, Hayashi H, Nishimoto N, Ishiguro N. A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab Mod Rheumatol. 2009;19:199–203.
212. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2010;69:88–96.
213. Mariette X, Gottenberg JE, Ravaud P, Combe B. Registries in rheumatoid arthritis and autoimune diseases: data from the French registries. Rheumatology (Oxford). 2011;50: 222–9.
214. Stubenrauch K, Wessels U, Vogel R, Schleypen J. Evaluation of a biosensor immunoassay for simultaneous characterization of isotype and binding region of human anti-tocilizumab antibodies with control by surrogate standards. Anal Biochem. 2009;390:189–96.
215. van de Sande MG, van Slobbe-Bijlsma ER. Necrotizing fasciitis in a rheumatoid arthritis patient treated with tocilizumab. Rheumatology (Oxford). 2012;51:577–8.
216. Samimi M, Lauferon F, Hüttenberger B, Vaillant L, Goupille P, Machet L. Ann Dermatol Venereol. 2013;140:120–4.
217. Tada A, Hashida N, Tanaka T, Nishida K. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy-induced retinopathy in a patient with rheumatoid arthritis. Case Rep Rheumatol. 2012;2012:270315.
218. Ikegawa K, Hanaoka M, Ushiki A, Yamamoto H, Kubo K. A case of organizing pneumonia induced by tocilizumab. Intern Med. 2011;50:2191–3.
219. Kawashiri SY, Kawakami A, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Eguchi K. A fatal case of acute exacerbation of intersticial lung disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with tocilizumab. Rheumatol Int. 2012;32:4023–6.
220. Wendling D, Letho-Gyselinck H, Guillot X, Prati C. Psoriasis onset with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2012;39:657.
221. Wendling D, Dernis E, Prati C, Frisch E, Delbosc B. Onset of inflammatory eye disease under tocilizumab treatment for rheumatologic conditions: a paradoxical effect? J Rheumatol. 2011;38:2284.
222. Laurent S, Le Parc JM, Clérici T, Bréban M, Mahé E. Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab. Br J Dermatol. 2010;163:1364–5.

223. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2012;71:2006–10.
224. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Yokota S. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. Mod Rheumatol. 2012;22:871–6.
225. da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2011;51:199–219.
226. Clowse MEB. The use of anti-TNF medications for rheumatologic disease in pregnancy. Int J Womens Health. 2010;2:199–209.
227. US Food and Drug Administration. United States FDA pharmaceutical pregnancy categories. Fed Regist 1980; 44: 37434-67. Ref: US Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm. Accessed in October 20th 2012.
228. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. Am J Gastroenterol. 2009;104:228–33.
229. Østensen M, Lockshin M, Doria A, Valesini G, Meroni P, Gordon C, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford). 2008;47 Suppl 3:iii28–31.
230. Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. Acta Reumatol Port. 2011;36:219–32.
231. Nørgaard M, Larsson H, Pedersen L, Granath F, Askling J, Kieler H, et al. Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study. J Intern Med. 2010;268:329–37.
232. European Surveillance of Congenital Anomalies Home Page. http://www.eurocat-network.eu. Accessed in October 20th 2012.
233. Barnes JC, Smith WL, The VATER association. Radiology. 1978;126:445–9.
234. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371:75–84.
235. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. Blood. 2011;117:1499–506.
236. Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35:501–15.
237. Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Diretriz de artrite reumatoide – Diagnóstico. Rev Bras Reumatol. 2013;53(2):141–57.
238. Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Diretriz de artrite reumatoide – Tratamento medicamentoso. Rev Bras Reumatol. 2013;53(2):158–83.
239. Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Fronza LS, Bertolo MB, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bras Reumatol. 2012;52:474–95.