



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Previsão de infecções associadas ao uso de medicamentos inibidores do TNF- $\alpha$ na artrite reumatóide

**Jaime Luís Sieiro Varelas**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo  
Co-orientador: Prof. Doutora Cândida Ascensão Teixeira Tomaz

**Covilhã, Junho de 2011**

# Dedicatória

À minha família, pelo seu importante apoio durante o meu percurso académico e pelos valores que me transmitiram durante toda a vida.

Aos meus colegas de curso, pelas experiências partilhadas em conjunto e por todos os momentos de convívio que tornaram estes primeiros alunos do curso de Ciências Farmacêuticas da UBI tão especiais.

Aos meus amigos, pelo seu apoio incondicional e pelos bons momentos vividos que enriqueceram a minha vida.

# Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Filipa Pereira Amaral de Macedo, pela sua constante disponibilidade, pela atenção prestada e pela extraordinária motivação demonstrada durante a realização deste trabalho. Pelo seu profissionalismo exemplar e conhecimentos transmitidos que enriqueceram a minha formação académica.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Cândida Ascensão Teixeira Tomaz pela disponibilidade, apoio prestado e contributo para a realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Paulo Tavares pela ajuda imprescindível e pelo constante incentivo à descoberta.

À Dra. Patrícia Fonseca pela sua disponibilidade e ajuda laboratorial prestadas.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos da ULS da Guarda, pelos conhecimentos transmitidos durante o meu estágio hospitalar, em especial ao professor Dr. Jorge Aperta e à Dra. Cristina Dinis pela sua orientação nos aspectos legais e motivação demonstrada.

À Dra. Joana Vedes, Dra. Cristina Sequeira e Dra. Cláudia Vaz, médicas especialistas do serviço de Doenças Auto-Imunes da ULS da Guarda pela sua disponibilidade e consentimento para a realização deste trabalho.

À Dra. Maria de Fátima Proença pelo apoio imprescindível na realização deste trabalho.

Um especial agradecimento à Catarina, Fábia, Mariana e ao Norberto pela paciência e importante apoio prestado durante a realização deste trabalho e por acreditarem sempre em mim.

## Resumo

**Introdução:** Nos últimos anos assistiu-se a uma notável evolução no conhecimento da fisiopatologia da artrite reumatóide (AR). A descoberta do factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), como um importante mediador do processo inflamatório e do dano tecidual característicos desta doença, conduziu ao desenvolvimento de novos agentes terapêuticos que antagonizam a sua acção. Apesar da sua elevada eficácia e selectividade, a segurança dos inibidores do TNF- $\alpha$  tem sido questionada devido à ocorrência de complicações associadas ao seu uso, nomeadamente infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e outras infecções oportunistas. Dado o seu elevado potencial imunotóxico, torna-se então necessário identificar marcadores com valor preditivo na identificação de doentes com elevado risco de desenvolver infecção, com vista à diminuição de complicações durante a exposição à terapêutica biológica.

**Objectivo:** Identificar biomarcadores com possível valor preditivo no desenvolvimento de infecções após exposição a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .

**Métodos:** Realizou-se um estudo observacional descritivo, incluindo uma amostra de 26 doentes com AR, seguidos no serviço de Consultas de Doenças Auto-Imunes da Unidade Local de Saúde da Guarda (CDAI-ULSG), que fizeram terapêutica biológica até Dezembro de 2010. Foram recolhidos os parâmetros hematológicos e imunológicos habitualmente utilizados na monitorização clínica da AR e dos resultados terapêuticos.

**Resultados:** A amostra era maioritariamente do sexo feminino (88,5%) com média de idades de 55 anos  $\pm$  14. Após terapêutica anti-TNF- $\alpha$  observaram-se diferenças significativas nas médias dos parâmetros, nomeadamente no valor mínimo dos leucócitos, neutrófilos, eritrócitos, plaquetas, volume plaquetar médio (MPV) e índice de distribuição das plaquetas (PDW), bem como no valor máximo de eosinófilos, linfócitos, MPV e PDW. Observaram-se 5 casos de infecção dos quais 4 estavam em tratamento com infliximab e 1 com etanercept. Os doentes que desenvolveram complicações infecciosas apresentaram níveis significativamente mais elevados do PDW mínimo (16,8 vs 13,5 fL) antes da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  e níveis mais baixos do MPV mínimo (7,6 vs 9,2 fL) e concentração inferior do factor do complemento C4 (16 vs 30 mg/dL) durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , comparativamente aos doentes que não desenvolveram complicações infecciosas.

**Conclusões:** O PDW, MPV e o C4 apresentam variações significativas nos doentes que desenvolveram infecção após exposição a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . São necessários mais estudos para confirmação destes resultados e avaliação da aplicação clínica destes marcadores na previsão e monitorização do risco de infecção em doentes com AR, tratados com terapêutica biológica, para minimizar os riscos associados aos efeitos imunossuppressores.

## Palavras-chave

Artrite reumatóide, terapêutica biológica, anti-TNF- $\alpha$ , risco de infecção, marcadores de previsão.

# Abstract

**Introduction:** In these last few years there has been a remarkable evolution of the knowledge on the physiopathology of rheumatoid arthritis (RA). The discovery of the tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) as an important mediator in the inflammatory process and tissue damage, so characteristic of this pathology, lead to the development of new therapeutic antagonists. Despite its high efficacy and selectivity, the safety of TNF- $\alpha$  inhibitors has been questioned, due to the occurrence of complications associated with its usage, namely in infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* and other opportunistic agents. It became necessary to identify relevant markers of immunotoxicity with predictive capacity in the process of identifying those patients with elevated infection risk, as to reduce possible complications during biological therapy.

**Objective:** To identify biomarkers with possible predictive value in the development of infections after exposure to anti-TNF- $\alpha$  therapy.

**Methods:** A descriptive study of a sample composed by 26 patients with RA, whom did biological therapy until December 2010, was conducted. This study took place in the Serviço de Consultas de Doenças Auto-Imunes da Unidade Local de Saúde da Guarda (CDAI-ULSG). To make this possible, an assembling of the parameters used in monitoring RA and therapy results was required.

**Results:** The sample was mainly constituted by females (88,5%) with an age average of 55 years old  $\pm$  14. Significant changes in parameter's mean were observed, after therapy with anti-TNF- $\alpha$ , specifically on the minimum values of leucocytes, neutrophils, erythrocytes, platelets, mean platelet volume (MPV) e platelet distribution width (PDW). These variations were also observed on the maximum values of eosinophils, lymphocytes, MPV and PDW. During the analyzed period, there were 5 reported cases of infection, 4 of which occurred while treated with infliximab and the other case while using etanercept. Patients who developed infections displayed significantly higher levels of minimum PDW (16,8 vs 13,5 fL) before therapy with anti-TNF- $\alpha$ . And also decreased levels of minimum MPV (7,6 vs 9,2 fL) and lower C4 concentrations (16 vs 30 mg/dL) during therapy anti-TNF- $\alpha$ , when compared with patients who did not develop infections.

**Conclusions:** Patients who developed infections had significant changes observed in PDW, MPV and C4, after therapy with anti-TNF- $\alpha$ . In the future, it's necessary an evaluation of the clinical application of these markers to identify patients at risk of developing potentially life-threatening infections. Anticipating and identifying complications early should lead to improve and extend the safety of this agents and lead to better outcomes.

## Keywords

Rheumatoid arthritis, biological therapy, anti-TNF- $\alpha$ , risk of infection, prevision markers.

# Índice

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Abstract.....	v
Lista de Tabelas.....	viii
Acrónimos .....	ix
1. Introdução .....	1
1.1. Artrite reumatóide .....	1
1.1.1. Fisiopatologia .....	1
1.1.2. Diagnóstico .....	2
1.1.3. Tratamento .....	2
1.2. Terapêutica biológica .....	3
1.2.1. Antagonistas do TNF- $\alpha$ .....	3
1.2.2. Imunotoxicidade .....	7
1.2.3. Risco de infecção .....	7
2. Objectivos .....	10
2.1. Objectivo geral .....	10
2.2. Objectivos específicos.....	10
3. Métodos .....	11
3.1. Tipo de estudo e Selecção da amostra .....	11
3.2. Recolha de informação.....	11
3.3. Análise dos dados .....	12
4. Resultados .....	13
4.1. Caracterização da amostra .....	13
4.2. Caracterização do perfil farmacoterapêutico.....	13
4.3. Caracterização das complicações infecciosas.....	16
4.4. Análise dos parâmetros hematológicos e imunológicos .....	17

4.4.1. Parâmetros hematológicos .....	17
4.4.2. Parâmetros imunológicos .....	21
4.4.3. Alterações hematológicas e imunológicas dos doentes que desenvolveram infecção.....	26
5. Discussão e Conclusões .....	27
6. Referências Bibliográficas.....	33
7. Anexos .....	37

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Terapêutica da artrite reumatóide.....	3
Tabela 2 - Características dos inibidores do TNF- $\alpha$ mais usados no tratamento da AR .....	5
Tabela 3 - Efeitos imunotóxicos e as consequências clínicas adversas associadas .....	7
Tabela 4 - Medicação dos 26 doentes com AR. ....	14
Tabela 5 - Alterações à terapêutica biológica nos 26 doentes com AR. ....	15
Tabela 6 - Caracterização dos 5 doentes que desenvolveram infecção. ....	16
Tabela 7 - Terapêutica biológica dos 5 doentes com complicações infecciosas. ....	17
Tabela 8 - Parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ . ....	18
Tabela 9 - Parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas. ....	20
Tabela 10 - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ . ....	22
Tabela 11 - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR antes do tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas. ...	24
Tabela 12 - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas. ...	25
Tabela 13 - Parâmetros hematológicos e imunológicos com alterações médias significativas nos doentes que desenvolveram infecção, antes e durante o tratamento com antagonista do TNF- $\alpha$ . ....	26

# Lista de Acrónimos

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ANA	Anticorpo antinuclear ( <i>Anti-nuclear antibody</i> )
ANCA	Anticorpo anticitoplasma do neutrófilo ( <i>Anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i> )
Anti-CCP	Anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico ( <i>Anti-cyclic citrullinated peptide</i> )
Anti-dsDNA	Anticorpo direccionado contra DNA de cadeia dupla
Anti-MPO	Anticorpo direccionado contra a mieloperoxidase
Anti-PR3	Anticorpo direccionado contra a proteinase 3
AR	Artrite reumatóide
C3	Factor do complemento 3
C4	Factor do complemento 4
CDAI-ULSG	Consultas de Doenças Auto-Imunes da Unidade Local de Saúde da Guarda
DAS28	<i>Disease Activity Score 28</i>
DMARD	Fármacos modificadores da evolução da doença reumatismal ( <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
Fc	Fragmento constante da imunoglobulina ou anticorpo ( <i>Fragment crystallizable</i> )
FR	Factor reumatóide
GM-CSF	Factor de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos e macrófagos ( <i>Granulocyte-macrophage colony stimulator factor</i> )
HAQ	<i>Health Assessment Questionnaire</i>
Ig	Imunoglobulina
IGRA	<i>Interferon gamma release assays</i>
IL	Interleucina
LES	Lúpus eritematoso sistémico
MCH	Hemoglobina corpuscular média ( <i>Mean corpuscular hemoglobin</i> ),
MCHC	Concentração de hemoglobina corpuscular média ( <i>Mean corpuscular hemoglobin concentration</i> )
MCV	Volume corpuscular médio ( <i>Mean corpuscular volume</i> )
MPV	Volume plaquetar médio ( <i>Mean platelet volume</i> )
NNH	Número necessário para causar dano ( <i>Number needed to harm</i> )
NOCs	Normas de Orientação Clínica
PDW	Índice de distribuição das plaquetas ( <i>Platelet distribution width</i> )
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RDW	Índice de distribuição dos eritrócitos ( <i>Red cell distribution width</i> );
SD	Desvio-padrão
SPP	Sociedade Portuguesa de Pneumologia
SPR	Sociedade Portuguesa de Reumatologia
TNF- $\alpha$	Factor de necrose tumoral alfa
ULS-G	Unidade Local de Saúde da Guarda
VS	Velocidade de sedimentação eritrocitária

# 1. Introdução

As doenças reumáticas são, nos países desenvolvidos, o grupo de doenças mais prevalente. Constituem o principal motivo de dor e incapacidade (temporária e permanente), originam o maior número de consultas médicas e o mais avultado dispêndio terapêutico, e ainda lideram as causas de ausência esporádica ou definitiva ao trabalho.<sup>(1)</sup>

## 1.1. Artrite reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença reumática crónica e sistémica, auto-imune, com etiologia desconhecida. É uma doença de patogénese complexa e multifactorial, com participação de factores genéticos, hormonais e ambientais. A evidência sugere que a susceptibilidade genética (associada aos alelos HLA-DR4 e DR1) pode influenciar a resposta imunológica e inflamatória que contribuem decisivamente para a evolução clínica da doença. A AR surge tipicamente entre os 30 e os 50 anos e afecta as pequenas e grandes articulações de uma forma simétrica. O processo inflamatório crónico leva a uma progressiva degeneração da cartilagem e erosão óssea, causando edema, dor, rigidez e deterioração funcional das articulações. Por vezes a inflamação pode estender-se para além das articulações e comprometer o funcionamento de outros órgãos ou sistemas de órgãos. Estas manifestações têm sido associadas a um agravamento de comorbilidades cardiovasculares (ex. insuficiência cardíaca) e a um aumento do risco de cancro.<sup>(2)</sup> A longo prazo a AR gera incapacidade física e interfere significativamente com a qualidade de vida dos doentes, sendo responsável por elevadas taxas de morbilidade e por mortalidade precoce.<sup>(3-5)</sup>

A prevalência de AR em Portugal foi estimada em cerca de 0,8% em 2001 e a incidência varia entre 2 a 4 casos por 10 000 pessoas em cada ano, mostrando-se semelhante aos níveis epidemiológicos mundiais. A incidência é maior nas mulheres, provavelmente pela influência de factores hormonais, mas após a menopausa a ocorrência torna-se semelhante em ambos os sexos.<sup>(2, 6, 7)</sup>

### 1.1.1. Fisiopatologia

A AR está associada a uma desregulação da resposta das células Th1, responsável pela evolução clínica da doença. A inflamação crónica é consequência da acumulação excessiva de várias células inflamatórias na membrana sinovial, como células B, células T e macrófagos, que induzem a activação da cascata de mediadores inflamatórios, nomeadamente as citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-1 e o TNF- $\alpha$ , que contribuem para a destruição da cartilagem articular e erosão óssea.<sup>(2, 4, 8)</sup>

### 1.1.2. Diagnóstico

O diagnóstico diferencial da AR é baseado na avaliação dos sinais e sintomas apresentados, análises laboratoriais e exames radiológicos, segundo os critérios da *American College of Rheumatology (ACR)*. Subjacentes a esta patologia estão algumas alterações no hemograma e na serologia, especialmente uma anemia normocítica e normocrómica, trombocitose ou trombocitopenia, leucopenia, elevação da velocidade de sedimentação (VS) e proteína C-reativa (PCR). Também é característica a positividade de alguns autoanticorpos como o factor reumatóide (FR) (60 a 70% dos doentes), anticorpo anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) (50 a 85% dos doentes) e anticorpos antinucleares (ANA) (25% dos doentes) entre outros.<sup>(2, 9)</sup>

Em 2010, o ACR e a *European League Against Rheumatism (EULAR)* propuseram uma nova abordagem de classificação da AR, reforçando a importância do diagnóstico precoce para permitir uma intervenção terapêutica atempada e prevenir ou minimizar a ocorrência de complicações. Deste modo, 4 critérios adicionais foram identificados como essenciais para a classificação da doença: tipo e número de articulações afectadas, marcadores serológicos (FR e anti-CCP), marcadores da resposta de fase aguda (VS e PCR) e duração dos sintomas.<sup>(10)</sup>

O ACR desenvolveu também um instrumento de avaliação objectiva da actividade da AR, o *Disease Activity Score (DAS28)*, baseado no número de articulações dolorosas e tumefactas (num total de 28), no valor da velocidade de sedimentação (ou PCR) e no grau de comprometimento causado pela doença. Também o *Health Assessment Questionnaire (HAQ)* avalia a incapacidade física com base em 20 questões sobre as actividades básicas da vida diária do doente.<sup>(11, 12)</sup>

### 1.1.3. Tratamento

O tratamento da AR pressupõe uma abordagem multidisciplinar, preferencialmente sob a orientação de um Reumatologista. Tem como objectivo reduzir os sintomas e controlar a inflamação e progressão da doença, envolvendo medidas farmacológicas e não farmacológicas, como a educação do doente, fisioterapia, terapia ocupacional e intervenção cirúrgica (como último recurso). Assim, o tratamento farmacológico inclui anti-inflamatórios (não esteróides ou glicocorticóides) e fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs), clássicos ou biológicos, em monoterapia ou em combinação (tabela 1).<sup>(3, 5)</sup>

Tabela 1 - Terapêutica da artrite reumatóide. (Adaptado de Wells BG, *et al*, (2009)<sup>(9)</sup>)

Tratamento sintomático	Diminuição da progressão da doença reumática		
	DMARDs <sup>b</sup> clássicos	DMARDs <sup>b</sup> biológicos	
AINEs <sup>a</sup>	Mais comuns	Hidroxicloroquina	Adalimumab
		Leflunomida	Certolizumab
		Metotrexato	Anti-TNF- $\alpha$ Etanercept
		Sulfassalazina	Golimumab
Corticosteróides	Menos comuns		Infliximab
		Azatioprina	
		Ciclofosfamida	Abatacept
		Ciclosporina	Outros Anakinra
		Minociclina	Rituximab
		Penicilamina	Tocilizumab
	Sais de ouro		

<sup>a</sup> Anti-inflamatórios não esteróides; <sup>b</sup> Fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal.

O tratamento de base da AR é feito com DMARDs, numa fase inicial da doença, representando o metotrexato a escolha farmacológica de 1<sup>a</sup> linha, segundo a EULAR, devido à sua grande eficácia, melhores resultados a longo prazo e menor custo associado quando em comparação com a terapêutica biológica. Como alternativa em caso de falência terapêutica ou contra-indicação dos fármacos tradicionais, os biológicos representam a última geração de fármacos anti-reumáticos que revolucionaram a terapêutica da AR.<sup>(3, 9, 13)</sup>

## 1.2. Terapêutica biológica

Nas últimas duas décadas, a terapêutica biológica tornou-se o alvo do desenvolvimento de novas proteínas biológicas acompanhando os avanços na engenharia biotecnológica. Desde o estudo de Köhler e Milstein publicado em 1975, tem-se assistido a um notável progresso do uso terapêutico dos anticorpos monoclonais em diversas condições patológicas, principalmente em doenças auto-imunes.<sup>(14)</sup>

### 1.2.1. Antagonistas do TNF- $\alpha$

O factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) foi descoberto, pela equipa de Lloyd Old em meados dos anos 70, como uma endotoxina induzida por um factor sérico que causava necrose em tumores de murino *in vivo*. Actualmente, sabe-se que o TNF- $\alpha$  é um importante mediador da resposta inflamatória, desempenhando um importante papel na imunidade inata e adaptativa, particularmente na defesa contra agentes patogénicos intracelulares. Após ligação a dois receptores possíveis, esta citocina é responsável pela modulação dos mecanismos de activação, proliferação e apoptose celulares, bem como pela produção de

outras citocinas. Desempenha assim um papel importante na regulação da homeostase imune, angiogénese e degradação da matriz extracelular.<sup>(2, 15-17)</sup>

O TNF- $\alpha$  é uma citocina chave da patogénese da AR, por se situar no “topo” da cascata das citocinas pró-inflamatórias e conseqüente rede de respostas celulares (figura 1). É um mediador da proliferação das células do tecido sinovial, da degradação das células da cartilagem por acção das citocinas activadas, e da destruição óssea devido à activação de osteoclastos. Desta forma, uma expressão excessiva de TNF- $\alpha$  contribui para uma progressão da AR, do mesmo modo que o antagonismo da sua acção contribui para a remissão da doença.<sup>(2, 15, 16)</sup>

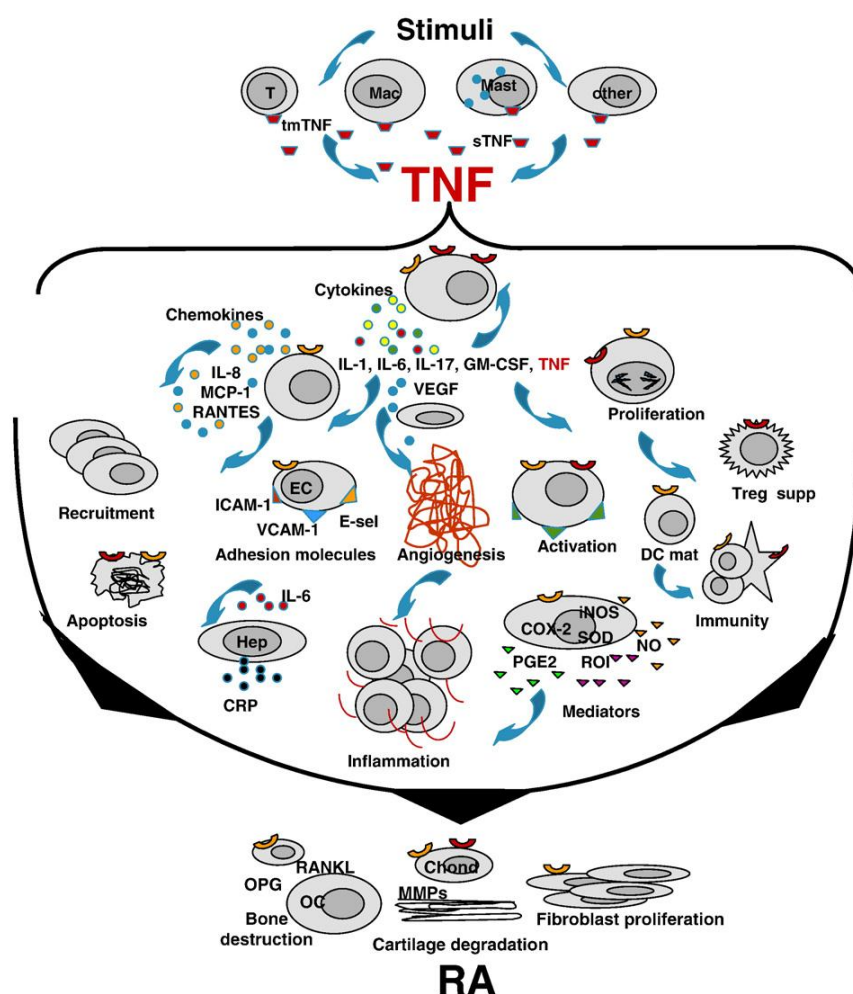


Figura 1 - Cascata inflamatória e rede de respostas celulares mediadas pelo TNF na AR. (Adaptado de Tracey (2008)<sup>(15)</sup>)

Os avanços na indústria da tecnologia recombinante, impulsionaram a descoberta de novos agentes terapêuticos, com acção específica no controlo deste mediador, os antagonistas do TNF- $\alpha$ . Disponíveis desde o final da década de 90, estes fármacos

demonstraram eficácia no controlo dos sintomas e na redução da actividade da AR, o que proporciona uma redução da incapacidade e uma melhor qualidade de vida aos doentes. Actualmente, existem 5 fármacos inibidores do TNF- $\alpha$  autorizados na Europa: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab e golimumab (estes dois últimos mais recentes).<sup>(10, 17-19)</sup> Tendo como princípio o mesmo alvo terapêutico, a produção destes agentes foi desenhada de acordo com duas abordagens distintas, a produção de anticorpos monoclonais para o TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, certolizumab e golimumab) e a produção de receptores solúveis que se ligam ao TNF- $\alpha$  circulante (etanercept). Todos estes fármacos são capazes de se ligar ao TNF- $\alpha$  e inibir a sua acção, porém existem algumas diferenças farmacocinéticas, como demonstrado na tabela 2. Com esta terapêutica não se pretende a eliminação completa do TNF- $\alpha$  do organismo, mas sim a remoção do excesso deste, restabelecendo o equilíbrio que reduz a infiltração das células inflamatórias nas articulações afectadas.<sup>(8, 15, 17)</sup>

**Tabela 2** - Características dos inibidores do TNF- $\alpha$  mais usados no tratamento da AR (Adaptado de Tracey (2008)<sup>(15)</sup>).

	<b>Infliximab</b>	<b>Etanercept</b>	<b>Adalimumab</b>
<b>Classe</b>	Anticorpo monoclonal	Receptor solúvel TNF	Anticorpo monoclonal
<b>Estrutura</b>	Anticorpo monoclonal quimérico composto por uma região Fc de IgG humana e uma região murínica	Proteína de fusão dimérica do receptor p75 do TNF com a porção Fc da IgG humana	Anticorpo monoclonal recombinante semelhante ao infliximab mas totalmente humanizado
<b>Composição</b>	75% humano 25% murínico	100% humano	100% humano
<b>Alvo terapêutico</b>	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ e TNF- $\beta$	TNF- $\alpha$
<b>Administração</b>	Intravenosa	Subcutânea	Subcutânea
<b>Meia-vida (dias)</b>	8-10	4	10-20
<b>Dose (mg/kg)</b>	3-10	25-50	40
<b>Frequência</b>	4 ou 8 semanas	1-2 semanas	1-2 semanas
<b>Indicações terapêuticas recomendadas na UE</b>	Artrite reumatóide Artrite psoriática Espondilite anquilosante Psoríase Doença de Crohn Colite ulcerosa	Artrite reumatóide Artrite psoriática Espondilite anquilosante Psoríase Artrite idiopática juvenil	Artrite reumatóide Artrite psoriática Espondilite anquilosante Psoríase Doença de Crohn

Apesar da sua elevada eficácia e selectividade, estes fármacos apresentam um elevado potencial imunológico, que se traduz no aparecimento de complicações a longo prazo. Contudo, a sua relação benefício-risco é favorável no tratamento de doentes com AR moderada a grave, quando utilizados dentro das indicações correctas e monitorizados de forma adequada. Por conseguinte, são necessários critérios que auxiliem a escolha de possíveis candidatos a esta terapêutica, de forma a garantir o seu uso racional e custo-efectivo. <sup>(8, 20, 21)</sup>

Em Portugal o grupo de trabalho da AR da Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) apresentou critérios consensuais para início e manutenção da terapêutica biológica na AR. Para início de terapêutica biológica os doentes com AR devem ter um DAS28 superior a 3,2, após pelo menos 3 meses de tratamento com metotrexato na dose de 20mg/semana, ou, na impossibilidade de tratamento com metotrexato nesta dose, após 6 meses de outro fármaco convencional modificador da doença ou associação terapêutica. Está previsto também o início de terapêutica biológica em doentes que, sob terapêuticas convencionais, apresentem um DAS28 entre 2,6 e 3,2 e tenham uma significativa degradação funcional ou radiológica. <sup>(20)</sup>

Os doentes elegíveis para tratamento com antagonistas TNF- $\alpha$  podem fazer monoterapia ou terapia combinada com baixas doses de metotrexato (acção sinérgica). <sup>(15)</sup>

O objectivo terapêutico deve visar a remissão ou, pelo menos, uma baixa actividade da doença traduzida por um DAS28 inferior a 3,2 sem degradação funcional ou radiológica significativa. Assim, são considerados critérios de resposta após os primeiros 3 meses de terapêutica a verificação de uma redução do DAS28 superior a 0,6. A partir dos 6 meses de terapêutica considera-se a existência de resposta clínica se os doentes apresentarem uma redução do DAS28 superior a 1,2. Nos doentes considerados não respondedores o Reumatologista assistente poderá optar por mudar para outro agente biológico. <sup>(20)</sup>

Devido ao seu perfil de segurança, a terapêutica biológica está contra-indicada nos casos de existência de uma infecção activa, administração concomitante de vacinas vivas, história recente de neoplasias (excepto basalioma), história de doença desmielinizante, insuficiência cardíaca congestiva (classe III-IV) e gravidez. <sup>(20)</sup>

### 1.2.2. Imunotoxicidade

O conceito de imunotoxicidade comporta quatro aspectos distintos: imunossupressão, imunoestimulação ou imunoactivação, hipersensibilidade e auto-imunidade, tendo em conta os efeitos imunotóxicos e as consequências clínicas adversas associadas (tabela 3).<sup>(22)</sup>

**Tabela 3** - Efeitos imunotóxicos e as consequências clínicas adversas associadas. (Adaptado de Descotes (2009)<sup>(14)</sup>)

Imunossupressão	Imunoestimulação	Hipersensibilidade	Autoimunidade
Complicações infecciosas Neoplasias induzidas por virus	Reacções agudas relacionadas com a libertação de citocinas Doenças auto-imunes Alergias não-relacionadas com alérgenos Inibição da via CYP-450-dependente	Anafilaxia Reacções mediadas pelo complexo imune	Reacções auto-imunes sistémicas Reacções auto-imunes órgão-específicas

O elevado potencial imunotóxico da terapêutica biológica está relacionado com uma combinação de diversos factores entre os quais:

- a natureza da molécula: embora cada vez mais humanizadas, as moléculas de elevado peso molecular e não-endógenas são normalmente reconhecidas como estranhas pelo sistema imunitário;
- o mecanismo de acção e alvo terapêutico: envolve um componente-chave ou uma via do sistema imune;
- as características do doente: estão frequentemente imunodeprimidos e/ou com condição imunopatológica subjacente.

As reacções adversas relacionadas com a imunossupressão são as mais comuns com a terapêutica biológica, estando associadas ao aparecimento de complicações infecciosas (oportunistas ou atípicas) e, como menos frequência, a neoplasias de origem viral.<sup>(22)</sup>

### 1.2.3. Risco de infecção

A incidência de complicações infecciosas associadas aos anti-TNF- $\alpha$  pode relacionar-se com o seu mecanismo de acção, pois a produção de TNF- $\alpha$  necessária para defesa contra agentes patogénicos de origem bacteriana ou viral é neutralizada, deprimindo o sistema imune. Também a presença de comorbilidades da AR e a utilização concomitante de terapêutica imunossupressora, aumentam a vulnerabilidade a infecções.<sup>(14, 15, 22-25)</sup>

Segundo uma meta-análise realizada por Bongartz T. *et al* (2006), o risco de infecções severas nos doentes expostos a terapêutica anti-TNF- $\alpha$  é superior ao dos doentes expostos a placebo (*odds ratio* = 2,0), sendo necessário tratar 59 doentes para observar 1 caso de infecção (NNH) num período de 3 a 12 meses.<sup>(26)</sup>

As complicações infecciosas associadas à terapêutica anti-TNF- $\alpha$  incluem novas infecções (oportunistas), agravamento de infecções existentes ou reactivação de infecções latentes. São conhecidos casos de infecções bacterianas (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Cryptococcus*, *Nocardia*, *Salmonella*, *Brucella* e *Bartonella*), infecções fúngicas (*Histoplasma capsulatum*, *Candida* e *Aspergillus fumigatus*), infecções protozoárias (*Toxoplasma*) e infecções víricas (*Citomegalovirus*, *Herpes zoster*, *Parainfluenza*, *Adenovirus* e *Paramixovirus* e *Ortomixovirus*). A infecção por *Mycobacterium tuberculosis* é a mais frequentemente reportada.<sup>(24, 27, 28)</sup>

Estudos indicam um risco de reactivação de tuberculose latente 4 a 20 vezes superior nos doentes exposto a terapêutica imunossupressora, sendo o risco mais elevado no caso da terapêutica biológica.<sup>(8, 18, 29)</sup> Neste contexto, as normas clínicas, para além de uma anamnese pormenorizada com antecedentes pessoais de tuberculose ou possíveis contactos prévios com esta infecção, recomendam o rastreio da tuberculose através do teste cutâneo, conhecido como prova de Mantoux, e exames complementares como a radiografia ao tórax. Estas medidas podem reduzir até 90% o risco de reactivação da tuberculose, resultado que pode ser melhorado com a introdução das novas técnicas de rastreio mais sensíveis e específicas, os *interferon gamma release assays* (IGRA).<sup>(27, 28, 30)</sup>

As manifestações atípicas destas infecções e o facto de a supressão do TNF- $\alpha$  poder mascarar os sintomas de infecção, tal como a febre, dificultam o seu diagnóstico e atrasam uma intervenção terapêutica adequada.<sup>(24, 31)</sup>

Antes do início de qualquer terapêutica imunossupressora na AR, são necessários procedimentos de prevenção da ocorrência de infecções e/ou de diagnóstico precoce no sentido de facilitar as decisões terapêuticas consequentes e minimizar os resultados destes episódios na clínica. A este nível são já recomendados procedimentos profiláticos que incluem: a identificação dos factores de risco, a realização de exames complementares (hemograma, bioquímica, serologia dos vírus VHB, VHC, VIH1, VIH2 e marcador ANA), a avaliação da existência de infecções recorrentes (dentárias, vias urinárias, vias respiratórias e seios perinasais), vacinação anti-gripal e anti-pneumocócica, bem como a radiografia do tórax e prova tuberculínica para o despiste de tuberculose, tanto activa como latente.<sup>(21)</sup>

O risco aumentado de infecções associados à terapêutica com antagonistas do TNF- $\alpha$  não foi detectado nos ensaios clínicos pré-comerciais, possivelmente devido ao número reduzido de participantes e/ou à sua duração limitada. Este é um exemplo em que a monitorização

contínua da segurança de medicamentos (Farmacovigilância), através da notificação espontânea de reacções adversas pelos profissionais de saúde, melhorou o conhecimento do perfil de segurança de uma terapêutica, nas condições reais da prática clínica.<sup>(8, 21, 24)</sup>

Contudo, é difícil estabelecer uma relação causa-efeito entre a terapêutica anti-TNF- $\alpha$  e as complicações infecciosas, pela existência de alternativas etiológicas, como a imunossupressão intrínseca à doença base, a presença de comorbilidades ou o uso prévio ou concomitante de terapêutica imunossupressora. Por este motivo, o potencial risco de infecção do doente estimado antes da introdução da terapêutica biológica pressupõe, além da análise da história clínica e identificação dos possíveis factores de risco, a determinação de biomarcadores relevantes de imunotoxicidade. Estes biomarcadores (novos ou já utilizados no diagnóstico e monitorização da AR) devem possuir elevado valor preditivo na identificação de doentes com risco de desenvolver infecção secundária à terapêutica e/ou possuir valor prognóstico durante a infecção. A adopção de medidas preventivas, com vista à diminuição da ocorrência ou severidade das possíveis complicações infecciosas permitirá uma maior segurança do uso da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , com inquestionáveis ganhos em saúde.<sup>(14, 23, 24, 26, 28)</sup>

## 2. Objectivos

### 2.1. Objectivo geral

Estabeleceu-se como objectivo geral do presente trabalho identificar biomarcadores com possível valor predictivo no desenvolvimento de infecções após o tratamento com terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .

### 2.2. Objectivos específicos

Como objectivos específicos pretendeu-se:

- a) Caracterizar o perfil farmacoterapêutico dos doentes com artrite reumatóide expostos a antagonistas do TNF- $\alpha$ .
- b) Analisar a possível associação entre os valores de diferentes marcadores biológicos e a ocorrência de complicações infecciosas.
- c) Avaliar o valor predictivo dos marcadores biológicos identificados antes e após a terapêutica com anti-TNF- $\alpha$
- d) Inferir sobre a importância da identificação e validação de biomarcadores como meio auxiliar para a adopção de medidas preventivas da ocorrência de complicações infecciosas.

## 3. Métodos

### 3.1. Tipo de estudo e Selecção da amostra

Realizou-se um estudo observacional do tipo descritivo. A amostra estudada incluiu todos os doentes com artrite reumatóide seguidos no serviço de Consultas de Doenças Auto-Imunes da Unidade Local de Saúde da Guarda (CDAI-ULSG) que fizeram terapêutica biológica até Dezembro de 2010.

### 3.2. Recolha de informação

Após a aprovação do protocolo de investigação pelo Conselho de Administração da Unidade Local de Saúde da Guarda, procedeu-se à revisão dos processos clínicos. Para cada doente foi recolhida informação sobre a medicação utilizada (início, duração e tipo de tratamento), análises clínicas e eventual ocorrência de complicações infecciosas, bem como informação demográfica (idade e género).

Os parâmetros seleccionados para análise incluíram todos os que são habitualmente utilizados na monitorização clínica da AR e resultados terapêuticos. Desta forma, procedeu-se à recolha dos seguintes parâmetros hematológicos e imunológicos:

- Contagem das células sanguíneas (por citometria) e dos respectivos índices hematológicos
  - Série branca - leucócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos e monócitos;
  - Série vermelha - eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (MCV), hemoglobina corpuscular média (MCH), concentração de hemoglobina corpuscular média (MCHC) e o índice de distribuição dos eritrócitos (RDW)
  - Série plaquetar - plaquetas, volume plaquetar médio (MPV) e o índice de distribuição das plaquetas (PDW);
  - Velocidade de sedimentação (VS).
- Parâmetros imunológicos
  - Proteína C reactiva (PCR) determinada por turbidimetria;
  - Imunoglobulinas séricas (IgG, IgA e IgM), factores do complemento (C3 e C4) e o factor reumatóide (FR) determinados nefelometria e turbidimetria;
  - Anticorpos anti-CCP, anti-cardiolipina (IgG e IgM), anti-B2 glicoproteína I (IgG e IgM), anti-MPO, anti-PR3, ANA e anti-dsDNA determinados por imunoensaios fluoroenzimáticos (FEIA).

A recolha teve como base dois momentos: antes e durante a exposição à terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . No caso dos doentes com complicações infecciosas a recolha de dados durante a exposição à terapêutica referiu-se ao período que antecedeu a infecção. Dos parâmetros registados no processo clínico foram seleccionados para recolha, em cada um destes momentos, os valores mínimos e máximos para os marcadores hematológicos. Uma vez que nos registos dos processos clínicos não havia regularidade nos pedidos dos parâmetros imunológicos, foram efectuadas novas determinações analíticas recorrendo às amostras séricas armazenadas a -80°C.

Na avaliação dos parâmetros referidos foram considerados os valores de referência e o sistema de codificação adoptados pelo Laboratório de Análises Clínicas do Serviço de Patologia Clínica da ULS-G, de acordo com o método laboratorial utilizado (anexo I).

### **3.3. Análise dos dados**

Os dados recolhidos foram tratados no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 19.0. Para caracterizar o perfil dos doentes e a prescrição de medicamentos indicados para a artrite reumatóide foi efectuada uma análise descritiva dos dados, utilizando frequências relativas, medidas de localização (média) e de dispersão.

Para identificar os marcadores biológicos associados ao desenvolvimento de infecções após terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , foram testadas as diferenças entre as médias dos valores observados de duas formas diferentes:

- Em dois momentos: antes e durante a exposição à terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , recorrendo ao teste de Wilcoxon para as amostras emparelhadas.
- Em dois grupos: com e sem complicações infecciosas, recorrendo ao teste de Mann-Whitney para as amostras independentes (variáveis quantitativas) ou ao teste do Qui-quadrado para as amostras independentes (variáveis qualitativas).

Em ambos os casos foi estabelecido um nível de significância de 5%.

## 4. Resultados

### 4.1. Caracterização da amostra

Em Dezembro de 2010, 27 doentes da CDAI-ULSG com artrite reumatóide faziam terapêutica biológica. Destes, 26 doentes apresentavam histórico de prescrição de medicação anti-TNF- $\alpha$ . A amostra incluiu doentes maioritariamente do sexo feminino (88,5%) com idades entre os 28 e os 79 anos (média = 55 anos  $\pm$  14), dos quais cerca de 54% tinham mais de 50 anos.

No momento do diagnóstico de AR a idade média dos doentes foi de 48 anos  $\pm$  14, variando entre os 22 e 73 anos, e 57,7% dos doentes tinham entre 30 e 50 anos. Deste modo, os doentes incluídos no estudo tinham AR diagnosticada em média há 7 anos  $\pm$  4, variando entre 1 a 20 anos.

### 4.2. Caracterização do perfil farmacoterapêutico

O perfil da medicação dos doentes com artrite reumatóide estudados é apresentado na tabela 4. A terapêutica sintomática com AINEs era usada por 88,5% dos doentes e a corticoterapia por 96,2%. O meloxicam e o celecoxib foram os AINEs mais prescritos, a 38,5 e 30,8% dos doentes, respectivamente. A prednisolona foi o corticosteroide prescrito a mais de 76,9% da amostra, seguindo-se o deflazacorte (19,2%) e a metilprednisolona (11,5%). Na maioria dos doentes a terapêutica sintomática foi feita com combinação de AINEs e corticoterapia. Apenas 3 doentes foram tratados só com corticosteróides e 1 doente só recebeu AINEs.

Todos os doentes foram sujeitos a tratamento com DMARDs clássicos, excepto um caso que não apresentava registo desta terapêutica. O metotrexato lidera o número de prescrições de DMARDs, sendo prescrito em mais de 80% dos doentes, seguindo-se a hidroxicloroquina (50,0%), leflunomida (19,2%), ciclosporina (11,5%) e por fim a salazopirina (7,7%).

Relativamente à terapêutica biológica, a decisão clínica para o seu início foi efectuada em média 5 anos após o diagnóstico de AR. A média de duração deste tratamento foi de 4 anos, variando entre 1 a 10 anos. No momento de recolha dos dados, 24 doentes faziam terapêutica biológica (92,3%) e os restantes 2 doentes descontinuaram a terapêutica biológica devido a eventos adversos (7,7%). Mais de metade (57,7%) dos doentes da amostra estavam em tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$  e cerca de 1/3 (34,6%) sob terapêutica com outros agentes biológicos, nomeadamente o rituximab e o abatacept.

Tabela 4 - Medicação dos 26 doentes com AR.

Fármaco	Frequência
<b>AINEs</b>	<b>23 (88,5%)</b>
Celecoxib	8 (30,8%)
Diclofenac	1 (3,8%)
Etorixcoxib	6 (23,1%)
Ibuprofeno	1 (3,8%)
Meloxicam	10 (38,5%)
Naproxeno	2 (7,7%)
Nimesulida	2 (7,7%)
Piroxicam	1 (3,8%)
Rofecoxib	2 (7,7%)
<b>Corticosteróides</b>	<b>25 (96,2%)</b>
Deflazacorte	5 (19,2%)
Metilprednisolona	3 (11,5%)
Prednisolona	20 (76,9%)
<b>DMARDs clássicos</b>	<b>25 (96,2%)</b>
Ciclosporina	3 (11,5%)
Hidroxicloroquina	13 (50,0%)
Leflunomida	5 (19,2%)
Metotrexato	21 (80,8%)
Salazopirina	2 (7,7%)
<b>DMARDs biológicos<sup>a</sup></b>	<b>24 (92,3%)</b>
Adalimumab	5 (19,2%)
Etanercept	6 (23,1%)
Infliximab	4 (15,4%)
Outros <sup>b</sup>	9 (34,6%)

<sup>a</sup> terapêutica no momento da consulta dos processos clínicos; <sup>b</sup> abatacept ou rituximab.

O histórico da terapêutica biológica da amostra estudada é apresentado na tabela 5. Todos os 26 doentes iniciaram a terapêutica biológica com um dos três antagonistas do TNF- $\alpha$ . O infliximab foi o fármaco biológico de 1ª linha prescrito a 53,8% dos doentes, seguindo do etanercept (26,9%) e por fim o adalimumab (19,2%). Ainda não está estabelecida uma preferência para a selecção entre biológicos devido à falta de dados dos ensaios clínicos controlados e randomizados. Assim, segundo a EULAR, após falha terapêutica do primeiro anti-TNF- $\alpha$ , deve considerar-se a substituição para outro fármaco anti-TNF- $\alpha$  ou outro biológico como o abatacept, rituximab ou tocilizumab (este último não disponível no hospital no momento da consulta dos processos).<sup>(13)</sup> Na CADI-USFG, em caso de doença controlada, a preferência por outra via de administração, nomeadamente a subcutânea, pode constituir um motivo para a substituição por outro antagonista do TNF- $\alpha$ , requerendo sempre uma avaliação do caso pelos clínicos envolvidos. Na amostra estudada, em 17 doentes (65,3%) verificou-se a substituição por outro biológico, sobretudo etanercept, abatacept ou rituximab. A substituição por um terceiro ou quarto fármaco biológico foi apenas necessária em 8 e 2 doentes, respectivamente.

Tabela 5 - Alterações à terapêutica biológica nos 26 doentes com AR.

Fármaco	Terapêutica inicial	2ª linha	3ª linha	4ª linha
Adalimumab	5 (19,2%)	2 (7,7%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)
Etanercept	7 (26,9%)	7 (26,9%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)
Infliximab	14 (53,8%)	1 (3,8%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)
Outros <sup>a</sup>	0 (0,0%)	7 (26,9%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)
Não substituiu	- -	7 (26,9%)	18 (69,2%)	24 (92,3%)
Descontinuou	- -	2 (7,7%)	- -	- -

<sup>a</sup> Abatacept ou rituximab.

Não foi possível verificar em todos os doentes se a administração do anti-TNF- $\alpha$  era feita em associação com o metotrexato, pela falta de registos clínicos completos e actualizados.

Em termos de medidas profiláticas, apenas se observaram registos de vacinação anti-gripal e anti-pneumocócica, realizadas por 42,3% dos doentes. Também se verificou que alguns doentes realizaram rastreio prévio de tuberculose com prova tuberculínica e radiografia do torax, porém a falta de pedido destes exames na história clínica do doente, impossibilitou a análise do diagnóstico de tuberculose latente.

### 4.3. Caracterização das complicações infecciosas

Registaram-se 5 casos de infecção durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , representando 19,2% da amostra: 1 caso de tuberculose, 1 de foliculite, 1 de varicela e 2 casos registados no processo clínico como “suspeita de tuberculose”, não se confirmando o diagnóstico de infecção mas, que no presente trabalho foi analisado como tal.

Os doentes com complicações infecciosas tinham uma idade média de 62 anos  $\pm$  11, faziam terapêutica biológica em média há 15 meses e eram maioritariamente do género feminino (80%) (tabela 6).

Tabela 6 - Caracterização dos 5 doentes que desenvolveram infecção.

Parâmetro	Média $\pm$ SD	(intervalo)
Idade (anos)	62 $\pm$ 11	(51-79)
Idade no diagnóstico (anos)	53 $\pm$ 12	(42-73)
Duração desde o diagnóstico até ao início do tratamento biológico (anos)	6 $\pm$ 3	(2-9)
Duração do tratamento biológico até ocorrência de infecção (meses)	15 $\pm$ 15	(4-32)
Género	N	(%)
Masculino	1	(20%)
Feminino	4	(80%)

Em todos os casos a infecção surgiu durante o tratamento com o primeiro biológico, o infliximab em 4 doentes e o etanercept num dos doentes (tabela 7). Em 3 doentes o período de latência entre a exposição ao biológico e a ocorrência da infecção foi registado nos processos clínicos, variando entre 4 e 32 meses.

Para além do tratamento biológico, todos os doentes estavam em tratamento com AINEs (celecoxib ou meloxicam), corticosteróides (prednisolona ou metilprednisolona) e DMARDs (ciclosporina, leflunomida ou metotrexato), excepto o doente que desenvolveu tuberculose que não estava medicado com nenhum corticosteróide. Nestas situações o agente biológico foi descontinuado aquando a identificação da infecção e retomado ou substituído por outro após tratamento da complicação. No doente com tuberculose diagnosticada implementou-se terapêutica tuberculostática com isoniazida, rifampicina e pirazinamida.

Tabela 7 - Terapêutica biológica dos 5 doentes com complicações infecciosas.

<i>Tipo de Infecção</i>	<i>Género</i>	<i>Biológico no momento da infecção</i>	<i>Duração do biológico até diagnóstico de infecção</i>
Foliculite	F <sup>b</sup>	Infliximab	Não registado
Suspeita de TB <sup>a</sup> 1	F	Infliximab	32 meses
Suspeita de TB 2	F	Infliximab	Não registado
TB pulmonar	M <sup>c</sup>	Infliximab	4 meses
Varicela	F	Etanercept	10 meses

(<sup>a</sup> Tuberculose; <sup>b</sup> Feminino; <sup>c</sup> Masculino)

#### 4.4. Análise dos parâmetros hematológicos e imunológicos

Para identificar os marcadores biológicos associados ao desenvolvimento de infecções após terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , foram testadas as diferenças entre as médias observadas antes e durante a exposição à terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , nos doentes com e sem complicações infecciosas.

##### 4.4.1. Parâmetros hematológicos

Os 16 doentes incluídos nesta análise comparativa (3 doentes com infecções e 13 sem infecções) foram aqueles cujos processos clínicos continham informação completa dos dados analíticos, tendo pelo menos um valor registado antes e após o início da terapêutica.

A análise comparativa dos parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR, antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$  é apresentada na tabela 8. Os valores médios mínimos de leucócitos, neutrófilos e eritrócitos diminuíram de forma significativa após a terapêutica. Já a média dos valores máximos de eosinófilos e linfócitos aumentaram de forma significativa após a terapêutica.

Em relação às plaquetas, verificou-se uma diminuição significativa do seu valor médio mínimo após a terapêutica, bem como uma diminuição significativa dos valores médios mínimo e máximo de PDW. Já o MPV aumentou de forma significativa, tanto no seu valor médio mínimo como no máximo.

**Tabela 8** - Parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ .

Parâmetro		Terapêutica anti-TNF- $\alpha$	
		Antes Média (SD)	Durante Média (SD)
Leucócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	9,87 (1,86)	9,18 (2,76)
	Mínimo <sup>o</sup>	6,88 (1,81)	5,53 (1,38)
Neutrófilos (%)	Máximo	71,4 (8,5)	71,6 (12,2)
	Mínimo <sup>o</sup>	55,8 (11,9)	47,5 (11,6)
Neutrófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	6,88 (1,59)	6,65 (3,09)
	Mínimo <sup>o</sup>	4,24 (1,60)	2,94 (1,26)
Eosinófilos (%)	Máximo <sup>o</sup>	3,1 (3,1)	3,9 (2,8)
	Mínimo	1,0 (0,9)	1,0 (0,9)
Eosinófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	0,42 (0,89)	0,27 (0,22)
	Mínimo	0,17 (0,39)	0,07 (0,06)
Basófilos (%)	Máximo	0,5 (0,3)	0,6 (0,2)
	Mínimo	0,1 (0,2)	0,1 (0,1)
Basófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	0,07 (0,15)	0,04 (0,03)
	Mínimo	0,01 (0,03)	0,00 (0,01)
Linfócitos (%)	Máximo <sup>o</sup>	33,0 (8,2)	42,0 (10,2)
	Mínimo	20,7 (6,8)	21,5 (10,3)
Linfócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	2,66 (0,97)	2,90 (0,98)
	Mínimo	1,70 (0,55)	1,57 (0,61)
Monócitos (%)	Máximo	7,6 (1,5)	8,3 (1,9)
	Mínimo	4,8 (1,9)	4,4 (1,6)
Monócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	0,66 (0,16)	0,58 (0,16)
	Mínimo	0,39 (0,18)	0,31 (0,14)
Eritrócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	4,7 (0,4)	4,8 (0,3)
	Mínimo <sup>o</sup>	4,3 (0,3)	4,1 (0,4)
Hemoglobina (g/dL)	Máximo	13,8 (1,4)	14,1 (1,5)
	Mínimo	11,5 (3,5)	11,9 (1,6)

Hematócrito (%)	Máximo	41,4 (4,1)	42,6 (3,8)
	Mínimo	36,4 (5,4)	36,2 (4,2)
MCV (fL)	Máximo	90,8 (4,4)	92,3 (3,8)
	Mínimo	82,6 (9,1)	85,4 (5,9)
MCH (pg)	Máximo	30,3 (1,6)	30,7 (1,7)
	Mínimo	27,3 (3,7)	28,0 (2,6)
MCHC (g/dL)	Máximo	34,0 (0,8)	33,7 (1,1)
	Mínimo	32,3 (1,2)	32,1 (1,2)
RDW (%)	Máximo	14,6 (5,1)	15,7 (2,8)
	Mínimo	12,3 (3,3)	13,2 (1,0)
Plaquetas (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	328 (91)	301,7 (76,8)
	Mínimo <sup>Ⓞ</sup>	236 (55)	201,6 (74,4)
MPV (fL)	Máximo <sup>Ⓞ</sup>	9,4 (1,7)	11,0 (81,5)
	Mínimo <sup>Ⓞ</sup>	7,6 (1,2)	8,9 (1,4)
PDW (fL)	Máximo <sup>Ⓞ</sup>	16,4 (1,0)	14,3 (2,7)
	Mínimo <sup>Ⓞ</sup>	14,1 (2,6)	12,1 (2,0)
VS (mm)	Máximo	52 (34)	69 (47)
	Mínimo	22 (22)	19 (27)

<sup>Ⓞ</sup> Estatisticamente significativo ao nível de 5%, segundo o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas.

A análise comparativa dos parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR, nos grupos com e sem complicações infecciosas, é apresentada na tabela 9. Antes da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , apenas o valor médio mínimo do PDW foi significativamente diferente entre os grupos estudados, sendo superior nos doentes com infecções. Durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , apenas o valor médio mínimo do MPV foi significativamente diferente entre os grupos estudados, sendo inferior nos doentes com infecções.

Tabela 9 - Parâmetros hematológicos nos 16 doentes com AR de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas.

Parâmetro		Antes da terapia anti-TNF- $\alpha$		Durante a terapia anti-TNF- $\alpha$	
		Infetados (n=3)	Não-infetados (n=13)	Infetados (n=3)	Não-infetados (n=13)
		Média (SD)	Média (SD)	Média (SD)	Média (SD)
Leucócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	9,45 (1,86)	9,96 (1,93)	10,05 (3,10)	8,98 (2,77)
	Mínimo	7,25 (0,88)	6,80 (1,98)	5,40 (2,01)	5,56 (1,30)
Neutrófilos (%)	Máximo	70,3 (9,4)	71,6 (8,7)	72,2 (8,1)	71,5 (13,2)
	Mínimo	62,4 (7,8)	54,2 (12,4)	47,6 (3,2)	47,5 (12,9)
Neutrófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	6,73 (2,17)	6,91 (1,54)	7,38 (3,13)	6,48 (3,19)
	Mínimo	4,63 (1,14)	4,15 (1,72)	2,96 (1,07)	2,93 (1,34)
Eosinófilos (%)	Máximo	2,7 (1,5)	3,1 (3,4)	3,9 (1,9)	3,9 (3,0)
	Mínimo	1,3 (1,0)	0,9 (0,9)	1,6 (0,5)	0,9 (1,0)
Eosinófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	1,33 (2,05)	0,21 (0,16)	0,28 (0,08)	0,27 (0,24)
	Mínimo	0,57 (0,90)	0,08 (0,07)	0,11 (0,02)	0,06 (0,06)
Basófilos (%)	Máximo	0,4 (0,2)	0,5 (0,3)	0,6 (0,1)	0,6 (0,3)
	Mínimo	0,2 (0,2)	0,1 (0,2)	0,0 (0,1)	0,1 (0,1)
Basófilos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	0,20 (0,35)	0,04 (0,05)	0,05 (0,05)	0,04 (0,03)
	Mínimo	0,03 (0,06)	0,01 (0,03)	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)
Linfócitos (%)	Máximo	29,1 (6,8)	33,9 (8,4)	41,7 (0,9)	42,1 (11,4)
	Mínimo	20,5 (8,5)	20,7 (6,7)	18,8 (3,3)	22,1 (11,4)
Linfócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	2,20 (0,17)	2,77 (1,05)	2,81 (0,51)	2,93 (1,08)
	Mínimo	1,77 (0,57)	1,69 (0,57)	1,53 (0,45)	1,58 (,66)
Monócitos (%)	Máximo	7,4 (0,2)	7,7 (1,6)	9,1 (3,4)	8,2 (1,6)
	Mínimo	5,3 (1,3)	4,7 (2,1)	4,8 (1,5)	4,3 (1,6)
Monócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	0,67 (0,21)	0,65 (0,15)	0,57 (0,22)	0,59 (0,15)
	Mínimo	0,37 (0,06)	0,39 (0,20)	0,40 (0,27)	0,29 (0,10)
Eritrócitos (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	4,8 (0,2)	4,7 (0,4)	5,0 (0,4)	4,7 (0,3)
	Mínimo	4,5 (0,3)	4,2 (0,3)	4,0 (0,7)	4,1 (0,3)
Hemoglobina (g/dL)	Máximo	14,3 (1,3)	13,7 (1,4)	14,8 (2,1)	13,9 (1,4)
	Mínimo	13,0 (1,2)	11,2 (3,8)	12,2 (2,4)	11,8 (1,5)

Hematócrito (%)	Máximo	43,3 (4,1)	41,0 (4,1)	44,1 (4,2)	42,2 (3,8)
	Mínimo	38,7 (2,3)	35,8 (5,8)	36,4 (6,3)	36,1 (3,9)
MCV (fL)	Máximo	90,5 (5,8)	90,9 (4,3)	93,3 (2,2)	92,1 (4,1)
	Mínimo	85,0 (3,6)	82,1 (9,9)	85,6 (1,4)	85,4 (6,6)
MCH (pg)	Máximo	30,3 (2,2)	30,3 (1,6)	31,6 (1,7)	30,4 (1,6)
	Mínimo	28,7 (1,1)	26,9 (4,0)	28,2 (1,4)	28,0 (2,9)
MCHC (g/dL)	Máximo	34,2 (0,7)	33,9 (0,8)	34,1 (1,5)	33,6 (1,0)
	Mínimo	32,7 (0,5)	32,2 (1,3)	32,6 (1,4)	32,0 (1,1)
RDW (%)	Máximo	9,4 (7,8)	15,8 (3,7)	15,6 (2,2)	15,7 (3,0)
	Mínimo	8,7 (7,4)	13,2 (0,9)	13,2 (1,2)	13,2 (1,1)
Plaquetas (*10 <sup>3</sup> /uL)	Máximo	321 (173)	330 (73)	293 (153)	304 (59)
	Mínimo	237 (101)	236 (46)	190 (124)	204 (66)
MPV (fL)	Máximo	8,0 (1,3)	9,7 (1,7)	10,1 (0,4)	11,3 (1,5)
	Mínimo <sup>o</sup>	6,9 (0,5)	7,7 (1,2)	7,6 (1,2)	9,2 (1,3)
PDW (fL)	Máximo	16,9 (0,7)	16,3 (1,0)	14,3 (3,0)	14,3 (2,8)
	Mínimo <sup>o</sup>	16,8 (0,6)	13,5 (2,4)	12,7 (3,3)	11,9 (1,7)
VS (mm)	Máximo	60 (34)	50 (35)	76 (45)	68 (49)
	Mínimo	36 (30)	19 (20)	18 (15)	20 (30)

<sup>o</sup> Estatisticamente significativo ao nível de 5%, segundo o teste de Mann-Whitney.

#### 4.4.2. Parâmetros imunológicos

Os doentes da amostra incluídos nesta análise comparativa foram aqueles cujos processos clínicos continham informação de pelo menos um dos parâmetros imunológicos, tendo pelo menos um pedido registado antes e após o início da terapêutica, permitindo assim efectuar as determinações analíticas planeadas, com base em amostras serológicas armazenadas. O número de doentes analisados (N) varia com o parâmetro a analisar.

A análise comparativa dos parâmetros imunológicos, antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , é apresentada na tabela 10. Após terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , observou-se um aumento das imunoglobulinas e dos anticorpos anti-CCP, anti-cardiolipina IgG, anti-B2 glicoproteína I IgM e anti-MPO. Por outro lado, observou-se uma diminuição dos factores do complemento, do factor reumatóide e dos anticorpos anti-cardiolipina IgM e anti-B2 glicoproteína I IgG. Destaca-se um aumento da positividade dos anticorpos anti-dsDNA. Destas alterações, apenas o aumento do valor médio da concentração da IgM foi significativo.

**Tabela 10** - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ .

Parâmetro	Antes da terapia anti-TNF- $\alpha$			Durante a terapia anti-TNF- $\alpha$		
	n	Média	(SD)	n	Média	(SD)
PCR máximo (mg/dL)	16	4,93	(4,88)	16	6,17	(8,50)
PCR mínimo (mg/dL)	16	1,07	(1,23)	16	1,25	(1,98)
IgG (mg/mL)	17	1510	(452)	14	1548	(362)
IgA (mg/mL)	17	310	(134)	14	313	(136)
IgM (mg/mL) <sup>Φ</sup>	17	156	(77)	14	186	(91)
C3 (mg/dL)	13	183	(40)	14	168	(29)
C4 (mg/dL)	13	31	(13)	14	28	(11)
FR (UI/dL)	19	145,3	(263,1)	17	111,9	(134,5)
Anti-CCP (U/mL)	17	531,5	(956,9)	15	703,3	(1452,8)
Anti-Cardiolipina IgG (GPL-U/ml)	12	7,2	(12,1)	12	8,3	(18,2)
Anti-Cardiolipina IgM (MPL-U/ml)	12	7,1	(15,4)	12	3,7	(2,6)
Anti-B2 Glicoproteína I IgG (U/mL)	12	2,2	(1,1)	12	1,7	(0,7)
Anti-B2 Glicoproteína I IgM (U/mL)	12	50,1	(165,7)	12	54,4	(181,9)
Anti-MPO (U/mL)	10	0,5	(0,3)	12	2,2	(4,7)
Anti-PR3 (UI/mL)	10	0,6	(0,6)	12	0,6	(0,4)
ANA (U/mL) <sup>α</sup>	14	21,4	(%)	16	18,8	(%)
Anti-dsDNA (UI/mL) <sup>α</sup>	14	14,3	(%)	17	17,6	(%)

<sup>Φ</sup> Estatisticamente significativo ao nível de 5%, segundo o teste de Wilcoxon para amostras emparelhadas; <sup>α</sup> Considera-se a positividade, sendo usado o teste do Qui-quadrado na análise bivariada.

A análise comparativa dos parâmetros imunológicos nos doentes com AR, nos grupos com e sem complicações infecciosas, é apresentada na tabela 11 e 12. A concentração média do factor do complemento C4 foi significativamente diferente entre os grupos estudados durante da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , sendo inferior nos doentes que desenvolveram infecção.

Embora sem significância estatística, foram verificadas alterações relevantes na comparação da média dos parâmetros nos dois grupos estudados. Assim, antes da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , os doentes que desenvolveram infecção apresentaram valores médios superiores de IgM, C3 e FR, bem como valores médios inferiores de C4, comparativamente ao grupo de doentes que não desenvolveu infecção. Já durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , verificou-se uma concentração média de IgG superior nos doentes que desenvolveram infecção. Os valores médios dos anticorpos anti-CCP e anti-B2 glicoproteína I IgM foram superiores no grupo de doentes que não desenvolveu infecção, em ambos os momentos da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ .

**Tabela 11** - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR antes do tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas.

Parâmetro	Infectados			Não infectados		
	N	Média	(SD)	N	Média	(SD)
PCR máximo (mg/dL)	16	8,80	(7,24)	16	4,04	(4,06)
PCR mínimo (mg/dL)	16	0,95	(1,00)	16	1,10	(1,31)
IgG (mg/mL)	2	1500	(495)	15	1512	(465)
IgA (mg/mL)	2	392	(243)	15	299	(124)
IgM (mg/mL)	2	237	(0)	15	145	(76)
C3 (mg/dL)	1	251	-	12	177	(35)
C4 (mg/dL)	1	19	-	12	32	(13)
FR (UI/dL)	3	507,0	(590,4)	16	77,5	(74,2)
Anti-CCP (U/mL)	2	51,8	(67,4)	15	595,5	(1004,4)
Anti-Cardiolipina IgG (GPL-U/ml)	1	3,0	-	11	7,6	(12,6)
Anti-Cardiolipina IgM (MPL-U/ml)	1	2,1	-	11	7,5	(16,0)
Anti-B2 Glicoproteína I IgG (U/mL)	1	2,4	-	11	2,1	(1,1)
Anti-B2 Glicoproteína I IgM (U/mL)	1	1,0	-	11	54,6	(173,0)
Anti-MPO (U/mL)	1	0,8	-	9	0,4	(0,3)
Anti-PR3 (UI/mL)	1	1,0	-	9	0,6	(0,6)
ANA (U/mL) <sup>α</sup>	0	-	-	14	21,4	(%)
Anti-dsDNA (UI/mL) <sup>α</sup>	0	-	-	14	14,3	(%)

<sup>φ</sup> Estatisticamente significativo ao nível de 5%, segundo o teste de Mann-Whitney. <sup>α</sup> Considera-se a positividade, sendo usado o teste do Qui-quadrado na análise bivariada.

**Tabela 12** - Parâmetros imunológicos nos doentes com AR durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , de acordo com o desenvolvimento de complicações infecciosas.

Parâmetro	Infectados		Não infectados	
	N	Média (SD)	N	Média (SD)
PCR máximo (mg/dL)	16	2,79 (3,14)	16	6,95 (9,23)
PCR mínimo (mg/dL)	16	0,46 (0,25)	16	1,43 (2,17)
IgG (mg/mL)	2	2060 (255)	12	1463 (306)
IgA (mg/mL)	2	313 (71)	12	313 (146)
IgM (mg/mL)	2	260 (95)	12	174 (88)
C3 (mg/dL)	2	168 (40)	12	168 (29)
C4 (mg/dL) <sup>Φ</sup>	2	16 (4)	12	30 (10)
FR (UI/dL)	4	90,5 (102,6)	13	118,6 (145,9)
Anti-CCP (U/mL)	3	34,9 (27,8)	12	870,4 (1591,8)
Anti-Cardiolipina IgG (GPL-U/ml)	2	5,2 (1,1)	10	8,9 (20,1)
Anti-Cardiolipina IgM (MPL-U/ml)	2	3,7 (0,6)	10	3,7 (2,8)
Anti-B2 Glicoproteína I IgG (U/mL)	2	2,6 (0,1)	10	1,5 (0,6)
Anti-B2 Glicoproteína I IgM (U/mL)	2	1,7 (0,3)	10	65,0 (199,2)
Anti-MPO (U/mL)	2	0,5 (0)	10	2,6 (5,1)
Anti-PR3 (UI/mL)	2	0,6 (0,1)	10	0,6 (0,4)
ANA (U/mL) <sup>α</sup>	4	0 (%)	12	25 (%)
Anti-dsDNA (UI/mL) <sup>α</sup>	4	25 (%)	13	15,4 (%)

<sup>Φ</sup> Estatisticamente significativo ao nível de 5%, segundo o teste de Mann-Whitney. <sup>α</sup> Considera-se a positividade, sendo usado o teste do Qui-quadrado na análise bivariada.

#### 4.4.3. Alterações hematológicas e imunológicas dos doentes que desenvolveram infecção

As alterações dos parâmetros hematológicos e imunológicos com significância estatística observadas nos doentes infectados referem-se a valores médios. Uma vez que se trata de um grupo pequeno de doentes, em que o valor de um único doente pode alterar significativamente a média do grupo, procedeu-se à caracterização das alterações individuais (Tabela 13).

**Tabela 13** - Parâmetros hematológicos e imunológicos com alterações médias significativas nos doentes que desenvolveram infecção, antes e durante o tratamento com antagonista do TNF- $\alpha$ .

Parâmetro	Terapia anti-TNF- $\alpha$	Doentes que desenvolveram infecção		
		Suspeita de TB <sup>a</sup> 1	Suspeita de TB 2	TB
PDW mínimo(fL)	Antes	17,0 <sup>b</sup>	16,0	17,0 <sup>b</sup>
	Durante	16,1	9,6 <sup>c</sup>	12,4
MPV mínimo (fL)	Antes	7,3 <sup>c</sup>	6,9 <sup>c</sup>	6,4 <sup>c</sup>
	Durante	6,9 <sup>c</sup>	8,9 <sup>c</sup>	6,9 <sup>c</sup>
C4 (mg/dL)	Durante	18	13	-

<sup>a</sup> TB: tuberculose; <sup>b</sup> Superior ao intervalo de referência; <sup>c</sup> Inferior ao intervalo de referência.

Antes da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , todos os doentes com complicações infecciosas apresentaram valores mínimos de PDW superiores à média dos doentes sem complicações infecciosas (13,5), e em todos se confirmou a diminuição dos valores durante a terapêutica, que na amostra total se revelou significativa. Em 2 dos doentes, o valor mínimo do PDW, antes da terapêutica, foi superior ao intervalo de referência. No outro doente, após a introdução da terapêutica, o valor mínimo do PDW revelou-se inferior ao intervalo de referência.

Durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , todos os doentes com complicações infecciosas apresentaram valores mínimos do MPV inferiores à média dos doentes sem complicações infecciosas (9,2) e num dos três doentes os valores observados diminuíram durante a terapêutica, ao contrário do aumento significativo observado na amostra total. Estes valores do MPV mínimo apresentaram-se inferiores ao intervalo de referência.

Também durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , todos os doentes com complicações infecciosas apresentaram valores de C4 inferiores à média dos doentes sem complicações infecciosas (30), de acordo com os limites de referência.

## 5. Discussão e Conclusões

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória sistémica crónica que afecta preferencialmente as mulheres, com maior incidência entre os 30 e os 50 anos. Neste estudo, 88,5% dos doentes pertenciam ao sexo feminino e quando a doença foi diagnosticada a média de idades situava-se entre os 30 e os 50 anos. Esta amostra é por isso representativa da população de doentes com AR, considerando a maior prevalência em mulheres e a idade do diagnóstico da AR. Esta é uma doença inflamatória crónica progressiva com uma evolução variável em diferentes estadios clínicos. Neste sentido, a amostra estudada apesar de incluir apenas doentes a fazer terapêutica biológica em média há 4 anos, abrange doentes com diagnóstico de AR efectuado entre 1 a 20 anos, e por isso representativa dos diferentes estadios de evolução da doença.

Na amostra de doentes estudados mais de 90% dos casos fazia tratamento sintomático com AINEs e/ou corticosteróides e/ou tratamento modificador da progressão da doença com DMARDs. Este perfil farmacoterapêutico está de acordo com as normas de orientação clínica (NOCs) para esta patologia. Salienta-se ainda a importância do uso dos DMARDs numa fase precoce da doença, que está associado a uma maior eficácia na sua remissão, contribuindo assim para um melhor prognóstico. <sup>(13, 32, 33)</sup>

Todos os doentes da amostra iniciaram o tratamento biológico com um dos três antagonistas do TNF- $\alpha$  disponíveis no hospital (infliximab, etanercept, adalimumab). Esta escolha está de acordo com as recomendações da EULAR para o tratamento da artrite reumatóide, que considera os anti-TNF- $\alpha$  biológicos de 1ª linha tendo em conta a experiência acumulada em mais de uma década de utilização, os registos de longo-prazo disponíveis e melhor conhecimento do seu perfil de segurança. <sup>(13, 21)</sup>

A Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR) recomenda o início de terapêutica biológica em doentes com AR quando o valor de DAS28 é superior a 3,2, após falha terapêutica com o metotrexato ou outros DMARDs. <sup>(20)</sup> Neste estudo não foi possível obter este tipo de informação na consulta dos processos clínicos.

O infliximab foi o fármaco biológico de 1ª linha prescrito na maioria dos doentes, seguindo do etanercept e do adalimumab. Segundo a EULAR ainda não está estabelecida uma preferência entre fármacos biológicos devido à falta de ensaios clínicos controlados. Em 17 doentes (65,3%) o fármaco biológico foi substituído por outro fármaco, da mesma classe ou com um mecanismo de acção diferente, sobretudo etanercept, abatacept ou rituximab. Apenas 2 doentes descontinuaram o biológico devido a eventos adversos.

Consideraram-se 5 casos de infecção durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ : 1 caso de tuberculose, 1 de foliculite, 1 de varicela e 2 casos registados no processo clínico como “suspeita de tuberculose”. A variedade de infecções observada está de acordo com o descrito na literatura, incluindo novas infecções (sobretudo víricas) ou reactivação de infecções lactentes (sobretudo tuberculose).<sup>(24, 34, 35)</sup> Os doentes com complicações infecciosas faziam terapêutica biológica em média há 15 meses e eram maioritariamente do género feminino. Este curto período de tempo, entre o início da terapêutica biológica e o desenvolvimento de complicações infecciosas, pode ser compreendido face ao tipo de infecções observadas, nomeadamente no caso da tuberculose em que a ocorrência após 4 meses de terapêutica biológica poderá corresponder a uma reactivação de uma infecção latente. A incidência de tuberculose na população portuguesa (29,4 novos casos por 100000 habitantes em 2006) é mais elevada do que na maioria dos países europeus, o que aumenta o risco de contacto com o bacilo responsável.<sup>(18)</sup> Este risco é agravado no caso dos doentes crónicos, possivelmente pelo maior contacto com o ambiente hospitalar. A ocorrência destas complicações infecciosas durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , reforça a importância do TNF- $\alpha$  na defesa imunológica do organismo contra o *Mycobacterium tuberculosis*, uma vez que está envolvido na formação e manutenção dos granulomas.<sup>(15)</sup> O rastreio da tuberculose antes da implementação desta terapêutica é recomendado por diversos autores (Carbone J., Imperato A.K., Fonseca J., Hanta I.) e NOCs (SPR e Sociedade Portuguesa de Pneumologia (SPP)).<sup>(18, 24, 28, 29)</sup> Na amostra estudada a falta de uniformidade dos dados registados nos processos clínicos não permitiu comprovar a regularidade desta prática. Tendo em conta a elevada incidência de tuberculose em Portugal, será importante no futuro reforçar a necessidade de alterar o esquema de detecção precoce e tratamento da tuberculose latente nos doentes com AR, bem como a adopção de novas técnicas que permitirão aumentar a sensibilidade e especificidade destes rastreios.<sup>(36)</sup>

Dos 5 doentes que desenvolveram infecção, 4 faziam a terapêutica com infliximab e 1 com etanercept. Esta situação poderá relacionar-se com o facto de o número de doentes que inicia terapêutica biológica com infliximab ser superior (53,8%) ou então poderá ser explicada pelas diferenças no mecanismo de acção destes 2 fármacos: apesar de ambos antagonizarem a acção do TNF- $\alpha$ , os anticorpos monoclonais neutralizam as várias formas do TNF- $\alpha$  de forma irreversível, o que não acontece com o etanercept, contribuindo assim para uma menor preservação do granuloma e maior risco de disseminação bacilar durante a terapêutica com infliximab.<sup>(15, 37)</sup>

A análise comparativa dos parâmetros analíticos nos doentes com AR, antes e durante o tratamento com antagonistas do TNF- $\alpha$ , revelou diferenças significativas, quer nos parâmetros hematológicos, quer nos imunológicos.

Relativamente aos parâmetros hematológicos, na linhagem das células brancas verificou-se uma diminuição significativa do valor médio mínimo dos leucócitos, da percentagem e do

valor médio mínimo dos neutrófilos com a introdução da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . Esta situação pode ser interpretada como uma consequência do efeito imunossupressor causado pelo antagonismo da acção do TNF- $\alpha$ , contribuindo assim para a diminuição da activação e da proliferação dos leucócitos e neutrófilos, já agravada pelo estado imunodeprimido característico destes doentes (secundário à própria fisiopatologia da doença e às terapêuticas imunossupressoras concomitantes).<sup>(15)</sup>

Por outro lado, observou-se um aumento significativo da percentagem média máxima de linfócitos. Para a interpretação destes resultados, seria necessário quantificar estas células de acordo com a sua família e subtipo correspondente, nomeadamente as células CD4+ e CD8+. Sabe-se que estes linfócitos T reguladores (Tregs) são capazes de suprimir respostas imunológicas específicas e, em doentes com AR, a sua função está reduzida. Estudos recentes demonstraram que os antagonistas do TNF- $\alpha$  podem normalizar a homeostase imune ao restabelecer a função dos Tregs e aumentar a sua proliferação nestes doentes.<sup>(15, 38)</sup>

Também se verificou um aumento significativo na percentagem média máxima de eosinófilos. Sabe-se que o aumento destes granulócitos está associado a reacções alérgicas, parasitoses e neoplasias hematológicas.<sup>(39)</sup>

Na análise da série vermelha, apenas se observou diferença significativa na média dos valores mínimos dos eritrócitos, que diminuiu após a terapêutica biológica. Reacções hematológicas destes fármacos, como a anemia, estão documentadas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), porém sem causa descrita.<sup>(31)</sup> Sabe-se que o TNF- $\alpha$  induz a produção de outras citocinas, como o factor de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), que estimula a proliferação e a diferenciação do precursor mielóide, dando origem aos macrófagos, granulócitos, plaquetas e eritrócitos.<sup>(19, 23, 38)</sup> Assim uma diminuição da acção do TNF- $\alpha$  poderá originar alterações hematológicas como por exemplo a anemia. No entanto, segundo outra fonte bibliográfica, a IL-1 e o TNF- $\alpha$ , para além de interferirem com a síntese de eritropoetina, suprimem a eritropoiese actuando indirectamente sobre os precursores eritróides.<sup>(40)</sup> Deste modo, a acção dos antagonistas do TNF- $\alpha$  poderá levar a um aumento dos eritrócitos como consequência do aumento da proliferação e diferenciação dos precursores eritróides.

Na análise da série plaquetar observaram-se diferenças significativas nos parâmetros, particularmente no valor médio mínimo das plaquetas. A diminuição destes fragmentos celulares após o início da terapêutica biológica correlaciona-se com a provável diminuição da inflamação existente, consequência da diminuição da produção dos mediadores envolvidos, como a IL-6. Esta citocina, para além da sua participação no processo inflamatório, induz a maturação dos megacariócitos que por sua vez dão origem às plaquetas na medula óssea.<sup>(39, 40)</sup> Assim, a produção de plaquetas poderá estar comprometida por supressão da acção do TNF- $\alpha$ .

O valor médio do MPV mínimo e máximo foi significativamente maior após a introdução da terapêutica biológica, mostrando plaquetas de maiores dimensões. Estas são metabolicamente e enzimaticamente mais activas do que as mais pequenas, levando a maior agregação e facilidade na formação do trombo. Doentes com um MPV elevado apresentam um maior risco de evento cardiovascular que pode ser agravado pelos antagonistas do TNF- $\alpha$ , com risco de complicações cardíacas secundário à sua utilização.<sup>(24, 31, 41)</sup> Porém, o valor médio aumentado após a terapêutica anti-TNF- $\alpha$  está dentro do intervalo de referência para o valor máximo e abaixo do intervalo para o valor mínimo. Os doentes com complicações infecciosas apresentaram durante a terapêutica anti-TNF- $\alpha$ , valores mínimos do MPV inferiores à média dos doentes sem complicações infecciosas, e num doente os valores observados diminuíram durante a terapêutica, ao contrário do aumento significativo observado na amostra total. Em todos estes doentes os valores de MPV mínimo observados antes e após a terapêutica foram inferiores ao limite inferior do intervalo de referência.

Por outro lado, a média dos valores máximos e mínimos do PDW diminuiu com a introdução da terapêutica biológica dentro do intervalo de referência, excepto o valor médio máximo que se apresentou ligeiramente superior a este intervalo, antes da terapêutica. Esta diminuição confirmou-se em todos os doentes com complicações infecciosas, mas estes apresentaram valores mínimos de PDW significativamente superiores à média dos doentes sem complicações infecciosas, antes da terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . Estes valores foram superiores aos intervalos de referência em 2 doentes que desenvolveram complicações infecciosas. Apesar da diferença entre as médias do número de plaquetas não ser significativa, estas alterações morfológicas das plaquetas podem reflectir uma desregulação da trombopoiese nos doentes que desenvolveram infecção, podendo levar ao surgimento de complicações cardiovasculares e ao nível da hemostase.

Apesar dos parâmetros analisados apresentarem diferenças estatisticamente significativas, tal facto poderá não ter grande relevância clínica uma vez que os valores se mantêm dentro dos intervalos de referência de acordo com o género de cada infectado. Isto verificou-se para todos os casos de alterações hematológicas, excepto no MPV e PDW onde se verificaram diferenças relativamente ao intervalo de referência, como referido anteriormente.

Relativamente aos parâmetros imunológicos, observou-se um aumento significativo da concentração média da IgM após terapêutica anti-TNF- $\alpha$ . Também se observaram outras alterações com a introdução da terapêutica biológica, como a diminuição dos níveis do FR, factores do complemento e o aumento dos anticorpos anti-cardiolipina IgG e anti-dsDNA. Embora não sejam estatisticamente significativas, estão em conformidade com o esperado para este tipo de patologia e tendo em conta os efeitos da terapêutica.

Uma elevada concentração de FR em doentes com AR reflecte uma doença com uma evolução mais grave, com maior extensão articular afectada e com pior prognóstico.<sup>(9)</sup> Estudos recentes apontam para uma redução dos níveis de FR após tratamento com anti-TNF- $\alpha$  em simultâneo com DMARDs. Outras publicações apontam para a possível capacidade dos anti-TNF- $\alpha$  induzirem a produção de anticorpos auto-ímmes como os anti-dsDNA e anti-cardiolipinas. Esta conversão serológica pode estar na origem dos casos reportados de manifestações de lúpus eritematoso sistémico (LES) induzido pelos antagonistas do TNF- $\alpha$ .<sup>(24)</sup> O potencial destes fármacos para induzir reacções auto-ímmes apenas foi comprovado devido à prática clínica, como consequência das suas propriedades imunomoduladoras.<sup>(14, 31)</sup>

Os anticorpos anti-CCP estão fortemente associados à progressão da destruição articular numa fase inicial da AR. Assim, a detecção dos anticorpos anti-CCP poderá contribuir para modificar o prognóstico desta patologia, dado que poderá permitir um diagnóstico e uma intervenção terapêutica mais precoces.<sup>(4)</sup> Porém, apesar da comparação das diferenças não possuir significância estatística, verificou-se que os níveis de anti-CCP aumentaram com a introdução da terapêutica anti-TNF- $\alpha$  e apresentaram-se superiores no grupo de doentes que não desenvolveu infecção antes e durante a terapêutica biológica. Um estudo recente demonstrou que os agentes anti-TNF- $\alpha$ , embora sejam capazes de reduzir os níveis de FR, não reduzem os níveis de anti-CCP.<sup>(42)</sup> A terapêutica é capaz de reduzir os níveis de anti-CCP apenas numa fase inicial da doença, de acordo com um outro estudo.<sup>(43)</sup> Assim, pensa-se que a produção de FR poderá estar mais dependente do processo inflamatório do que a produção de anti-CCP, embora ocorra produção local destes anticorpos dirigidos contra os antigénios citrulinados na sinovite reumatóide.<sup>(42)</sup>

Após terapêutica biológica, as concentrações do complemento C4 foram significativamente mais baixas nos doentes que desenvolveram infecção, mas estão dentro dos limites de referência. O sistema do complemento desempenha um papel essencial nos mecanismos de defesa do nosso organismo contra agentes patogénicos, participando de forma decisiva na indução de respostas inflamatórias que auxiliam o combate à infecção. As alterações na concentração de C4 verificadas podem indicar um deficit na via clássica do complemento, o que sugere uma incapacidade de actuar rapidamente sobre microorganismos opsonizados, quer por PCR, quer por imunoglobulinas. Desta forma, a baixa concentração de C4/ hipocomplementemia, que está frequentemente associada a doenças auto-ímmes, é um factor de risco para o desenvolvimento de complicações infecciosas.<sup>(38, 39)</sup> A monitorização deste parâmetro imunológico durante a terapêutica biológica pode apresentar valor predictivo na identificação dos doentes susceptíveis a desenvolver complicações infecciosas.

Este estudo apresenta algumas limitações. Tratando-se de um estudo observacional em que a informação foi recolhida por análise retrospectiva dos processos clínicos, a fraca qualidade dos registos constituiu a principal limitação. A realização de estudos prospectivos será vantajosa na recolha padronizada da informação usada na avaliação da efectividade e segurança das terapêuticas antagonistas do TNF- $\alpha$  instituídas, no que respeita a instrumentos de avaliação da actividade da doença (DAS 28 e HAQ), a adopção de medidas preventivas e aos critérios de selecção dos doentes para o início da terapêutica biológica. Por outro lado, o reduzido tamanho da amostra, limitou o poder estatístico para detectar pequenas diferenças entre os grupos. Do mesmo modo, não foi possível controlar o efeito de variáveis capazes de influenciar os níveis dos parâmetros em estudo, como a diversidade de esquemas terapêuticos usados na AR, outras patologias associadas e eventual terapêutica concomitante. A utilização na análise dos valores mínimos e máximos dos diferentes parâmetros pode traduzir alterações episódicas extremas e não o padrão característico de variação na AR. Também de notar que o estudo reflecte apenas a prática clínica da ULS-G, sendo por isso importante incluir outras instituições hospitalares.

Apesar das limitações apresentadas, concluiu-se que o PDW, MPV e factor C4 do complemento apresentaram variações significativas nos doentes que desenvolveram infecção. Parâmetros como a IgG, IgM, C3, FR e os anticorpos anti-CCP e anti-B2 glicoproteína I IgM apresentaram diferenças nos grupos analisados, embora não estatisticamente significativas. Do ponto de vista metodológico, este é um estudo descritivo, pelo que os resultados devem ser considerados de natureza exploratória. No futuro, será importante a realização de estudos observacionais analíticos e prospectivos, no sentido de avaliar a aplicação clínica dos marcadores biológicos identificados na previsão e monitorização do risco de infecção em doentes expostos a terapêutica biológica anti-TNF- $\alpha$ , bem como identificar novos marcadores recorrendo a amostras mais robustas. É também de extrema importância a monitorização contínua da segurança da terapêutica biológica, através de um seguimento padronizado, rigoroso e objectivo destes doentes. Uma vez que o aumento de infecções associadas a estes fármacos só foi identificável devido à experiência clínica, a notificação espontânea de reacções adversas pelos profissionais de saúde é fundamental para dar a conhecer os reais efeitos desta terapêutica.

Os fármacos anti-TNF- $\alpha$  revolucionaram o tratamento da artrite reumatóide pela sua capacidade de controlo da actividade da doença, dada a sua acção-chave na fisiopatologia da AR. Porém, o aumento da especificidade de acção trouxe consigo o aumento de complicações infecciosas. Uma terapêutica ideal deve diminuir a resposta patológica sem interferir significativamente com a restante resposta imunológica. É por isso importante e necessário que a selecção dos candidatos a receber terapêutica biológica inclua biomarcadores com valor preditivo na monitorização do risco de infecção, permitindo uma utilização mais segura e por isso mais custo-efectiva dos anti-TNF- $\alpha$ .

## 6. Referências bibliográficas

1. Natário A, Malcata A, Trigo C, Branco J, Ramos J, Proença MJ. Rede de Referência Hospital de Reumatologia. 2003.
2. Callaghan C, Copeland R. Rheumatoid arthritis features, causes and diagnosis. *Clinical Pharmacist*. 2010 May 2010;154-59.
3. Despacho n.º 5304/2005, de 10 de Fevereiro. Acesso aos medicamentos biológicos com indicação na artrite reumatóide. DR, 2.ª Série, n.º 50, de 11 de Março de 2005.
4. Pereira AM, Bodas A. Avaliação da IgG Anti-Péptido Citrulinado Cíclico (CCP) em Doentes Com Artrite Reumatóide, Outras Doenças Difusas do Tecido Conjuntivo e Controlos Saudáveis. *Arquivos de Medicina*. 2006:13-8.
5. Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11):936-9.
6. Lucas R, Monjardino MT. O Estado da Reumatologia em Portugal.
7. Chronic rheumatic conditions. World Health Organization. [Online] 2011 [Acedido em Junho de 2011]. Available from: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>.
8. Calabrese L. The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006 March 1, 2006;73(3):251-6.
9. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach*. 7th ed: The McGraw-Hill Companies; 2008.
10. Copeland R, Callaghan C. Rheumatoid arthritis management. *Clinical Pharmacist*. 2010 Maio 2010;2:161-67.
11. DAS - Score.NL, Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis, Department of Rheumatology of the University Medical Center Nijmegen. [Online] [Acedido em Maio de 2011]; Available from <http://www.das-score.nl/>.
12. HAQ. ARAMIS: HAQ, The Health Assessment Questionnaire, Stanford University Medical Center. [Online] 2003 [Acedido em Maio de 2011]; Available from <http://aramis.stanford.edu/HAQ.html>.
13. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75.

14. Descotes J. Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *MAbs*. 2009 Mar-Apr;1(2):104-11.
15. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244-79.
16. Palladino MA, Bahjat FR, Theodorakis EA, Moldawer LL. Anti-TNF-alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Sep;2(9):736-46.
17. Mewar D, Wilson AG. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors. *British Journal of Pharmacology*. 2011;162(4):785-91.
18. Fonseca JE, Lucas H, Canhao H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port*. 2008 Jan-Mar;33(1):77-85.
19. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol*. 2001;19:163-96.
20. Fonseca JE, Canhao H, Reis P, Santos MJ, Branco J, Quintal A, et al. Portuguese guidelines for the use of biological agents in rheumatoid arthritis - March 2010 update. *Acta Reumatol Port*. 2010 Jan-Mar;35(1):95-8.
21. Fonseca JE, Silva JA, Canhao H, Santos MJ, Barcelos A, Ines L, et al. Practical guide for the use of biotechnological therapies in rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2009 Apr-Jun;34(2B):395-9.
22. Descotes J, Gouraud A. Clinical immunotoxicity of therapeutic proteins. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2008;4(12):1537-49.
23. Carbone J, Gonzalez-Lara V, Sarmiento E, Chean C, Perez JL, Marin I, et al. Humoral and Cellular Monitoring to Predict the Development of Infection in Crohn's Disease Patients Beginning Treatment with Infliximab. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1107(1):346-55.
24. Imperato AK, Bingham CO, 3rd, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Sep-Oct;22(5 Suppl 35):S108-14.
25. Pan GJD, MD, MHS. Pharmacovigilance Considerations for Therapeutic Biologic Protein Products. *FOCUS farmacovigilanza*. 2009 December:3.

26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2006 May 17, 2006;295(19):2275-85.
27. Garcia-Vidal C, Salavert M. Infections in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists. *International Clinical Medicine*. 2009;2(B5).
28. Carbone J, Perez-Rojas J, Sarmiento E. Infectious pulmonary complications in patients treated with anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies and soluble TNF receptor. *Current Infectious Disease Reports*. 2009;11(3):229-36.
29. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, Kocabas A. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol*. 2008 Sep;27(9):1083-6.
30. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jan 1;27(1):19-30.
31. Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Resumo das características do medicamento (Infliximab). [Online] 2011 [Acedido em Maio de 2011]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human\\_med\\_001023.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125).
32. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(6):762-84.
33. Fonseca JE, Canhao H, Reis P, Jesus H, Silva JA, Branco J, et al. Protocolo de Monitorização Clínica da Artrite Reumatóide (PMAR) - Revisão de Dezembro de 2007. *Acta Reumatol Port*. 2007 Oct-Dec;32(4):367-74.
34. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7.
35. Hoffa GW. Investigating infection in the patient with RA - Blood cultures needed for those taking anti-TNF therapy. *Clinician Reviews*. October 2010;20(10):38-42.
36. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H. Recomendações para diagnóstico e tratamento da tuberculose latente e activa nas doenças inflamatórias articulares candidatas a tratamento

com fármacos inibidores do factor de necrose tumoral alfa. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. set. 2006:603-13.

37. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology*. 2005 June 2005;44(6):714-20.
38. Arosa FA, Cardoso EM, Francisco CP. *Fundamentos de Imunologia*. Lidel - Edições Técnicas Lda; 2007.
39. McPherson RA, Pincus MR. *Henry's - Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 21st ed: Saunders Elsevier; 2007.
40. Laso FJ. *Patología General*. Barcelona: Masson; 2005.
41. Wendland AE, Farias MG, Manfroi WC. Volume plaquetário médio e doença cardiovascular. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2009;45:371-8.
42. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, A Valle S, Epis OM, Klersy C, et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar;66(3):302-7.
43. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA, Parrish LA, Arend WP, Norris JM, et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3776-82.

# 7. Anexos

## ANEXO I

Parâmetro	Unidades	Valores de referência	
		Homens	Mulheres
Leucócitos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 3.59 - 9.64 ]	[3.04 - 8.54]
Neutrófilos	%	[ 41.2 - 74.7 ]	[38,3 - 71,1]
Neutrófilos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 1.64 - 5.95 ]	[ 1.57 - 5.78 ]
Eosinófilos	%	[ 0.2 - 8.4 ]	[ 0.2 - 7.3 ]
Eosinófilos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 0.02 - 0.48 ]	[ 0.02 - 0.38 ]
Basófilos	%	[ 0.2 - 1.8 ]	[ 0.2 - 2.0 ]
Basófilos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 0.01 - 0.10 ]	[ 0.01 - 0.09 ]
Linfócitos	%	[ 21.2 - 51.0 ]	[ 21.3 - 50.2 ]
Linfócitos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 1.12 - 3.33 ]	[ 0.99 - 2.90 ]
Monócitos	%	[ 3.1 - 8.0 ]	[ 2.7 - 7.6 ]
Monócitos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 0.18 - 0.61 ]	[ 0.15 - 0.47 ]
Eritrócitos	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 4.00 - 5.52 ]	[ 3.78 - 4.99 ]
Hemoglobina	g/dL	[ 13.2 - 17.2 ]	[ 10.8 - 14.9 ]
Hematócrito	%	[ 40.4 - 51.1 ]	[ 35.6 - 45.4 ]
MCV	fL	[ 85.6 - 102.5 ]	[ 85.0 - 101.0 ]
MCH	pg	[ 28.2 - 34.4 ]	[ 26.8 - 33.2 ]
MCHC	g/dL	[ 31.8 - 34.8 ]	[ 30.7 - 34.0 ]
RDW	%	[ 11.9 - 14.5 ]	[ 11.9 - 14.5 ]
Plaquetas	*10 <sup>3</sup> /uL	[ 148 - 339 ]	[ 150 - 361 ]
MPV	fL	[ 9.4 - 12.6 ]	[ 9.4 - 12.5 ]
PDW	fL	[ 9.8 - 16.1 ]	[ 9.8 - 16.2 ]
VS	mm	[ 2 - 13 ]	[ 2 - 20 ]
PCR	mg/dL	Adultos: < 0.50	
IgG	mg/mL	[ 751 - 1560 ]	
IgA	mg/mL	[ 82 - 453 ]	
IgM	mg/mL	[ 40 - 274 ]	

C3	mg/dL	[ 79 - 152 ]	[ 90 - 180 ]
C4	mg/dL	[ 16 - 38 ]	[ 10 - 40 ]
FR	UI/dL	< 50.0	
Anti-CCP	U/mL	Negativo < 7 Duvidoso 7 - 10 Positivo > 10	
Anti-Cardiolipina IgG	GPL-U/ml	Negativo < 10 Duvidoso 10 - 40 Positivo > 40	
Anti-Cardiolipina IgM	MPL-U/ml	Negativo < 10 Duvidoso 10 - 40 Positivo > 40	
Anti-B2 Glicoproteína I IgG	U/mL	Negativo < 7 Duvidoso 7 - 10 Positivo > 10	
Anti-B2 Glicoproteína I IgM	U/mL	Negativo < 7 Duvidoso 7 - 10 Positivo > 10	
Anti-MPO	U/mL	Negativo < 7 Duvidoso 7 - 10 Positivo > 10	
Anti-PR3	UI/ml	Negativo < 2 Duvidoso 2 - 3 Positivo > 3	
ANA	U/mL	Negativo < 7 Duvidoso 7 - 10 Positivo > 10	
Anti-dsDNA	UI/mL	Negativo < 10 Duvidoso 10 - 15 Positivo > 15	

Fonte: Laboratório de Análises Clínicas do Serviço de Patologia Clínica da ULS-G