



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Análise sistemática da influência do antifator de necrose tumoral [anti-TNF] sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide

Leslie Goh^{a,*}, Teresa Jewell^a, Catherine Laversuch^a, Ash Samanta^{a,b}

^aDepartamento de Reumatologia, Musgrove Park Hospital, Taunton, Somerset, Reino Unido

^bDepartamento de Reumatologia, University Hospitals of Leicester NHS Trust, Leicester Royal Infirmary, Leicester, Reino Unido

INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de outubro de 2012

Aceito em 30 de dezembro de 2013

Palavras-chave:

Artrite reumatoide

Anti-TNF

Infecções

RESUMO

Objetivo: O presente trabalho tem como objetivo fornecer uma análise sistemática da influência do anti-TNF sobre as taxas de infecção em pacientes com artrite reumatoide (AR). **Método:** Pesquisamos na Medline para obter informações de controle de qualidade sobre as taxas de infecção em pacientes com AR tratados com anti-TNF.

Resultados: Atualmente, uma proporção elevada de pacientes com AR é usuária de agentes anti-TNF. Dados de registros nacionais em países da Europa de pacientes com AR tratados com anti-TNF sugerem que terapias biológicas estão intimamente ligadas à sepse. Apesar de estudos anteriores terem relatado um maior risco de infecções, atualmente há dados emergentes com maior duração de acompanhamento que sugerem um risco ajustado de 1,2. Os pacientes idosos e os com doença de longa data poderão apresentar uma taxa mais elevada de infecções graves em comparação às suas contrapartes mais novas com doença inicial. Hoje, há dados emergentes que sugerem que a terapia com anti-TNF está associada ao desenvolvimento de neutropenia logo após o início do tratamento. Os registros biológicos constataram que os pacientes com AR tratados com anticorpos monoclonais apresentam aumento no risco de tuberculose (TB), em comparação aos tratados com bloqueadores dos receptores de TNF. Esse risco de infecção precisa ser ponderado em relação aos benefícios estabelecidos dos bloqueadores de TNF.

Conclusão: A evidência atual sugere que o tratamento com anti-TNF na AR está intimamente associado à infecção. Os pacientes precisam estar cientes do risco de infecção, assim como dos benefícios estabelecidos dos bloqueadores de TNF, para que possam fornecer o consentimento informado para o tratamento.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: lesliegohs2000@yahoo.com (L. Goh).

A systematic review of the influence of anti-TNF on infection rates in patients with rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Anti TNF
Infections

Objective: The present article aims to provide a systematic review of the influence of anti-tumor necrosis factor (TNF) on infection rates in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Method: Medline was searched to obtain quality control information on infection rates in RA patients treated with anti-TNF.

Results: A high proportion of RA patients are now established users of anti-TNF agents. Data from national registries in European countries of patients with RA treated with anti-TNF suggest that biological therapies are closely linked to sepsis. Although previous studies reported a higher risk of infections, there are now emerging data with longer duration of follow-up that suggested an adjusted hazard risk of 1.2. Elderly patients and those with longstanding disease may have a higher rate of serious infections compared to their counterparts who were younger with early disease. There are now emerging data to suggest that anti-TNF therapy is associated with the development of neutropenia shortly after the commencement of treatment. The biologic registries found that RA patients treated with monoclonal antibodies are at increased risk of tuberculosis (TB) compared to those on TNF receptor blockers. This risk of infection needs to be weighed against the established benefits of TNF blockers.

Conclusion: Current evidence suggests that anti-TNF treatment in RA is closely linked to infection. Patients need to be aware of the risk of infection together with the established benefits of TNF blockers in order to give informed consent for treatment.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que envolve as articulações sinoviais, afetando mais de 400.000 pessoas no Reino Unido. As mulheres são duas vezes mais propensas a serem acometidas em comparação aos homens.¹ No Brasil, a AR afeta até 1% da população, com um número estimado de 1.300.000 pessoas.²

Em 1972, O'Sullivan et al. relataram o resultado de um estudo de base populacional no qual 72% dos pacientes com AR que atenderam aos critérios de 1958 da Associação Americana de Reumatismo (ARA) não apresentaram sinais clínicos de AR no acompanhamento realizado de três a cinco anos depois.³ Portanto, não é surpreendente que a abordagem piramidal^{4,5} tenha sido amplamente adotada no tratamento da AR. Esse fato tem como base as suposições de que a AR é uma doença benigna e que as drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) possuem uma incidência elevada de toxicidade. Nesse paradigma de tratamento tradicional, aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são utilizados inicialmente para controlar a inflamação. As DMARDs são utilizadas em pacientes com uma doença mais grave. A evidência atual sugere que isso mudou, e os tratamentos modificadores da doença são iniciados logo no começo, em vez de durante o tratamento da AR.

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) é uma citocina inflamatória potente, encontrada em grande quantidade no fluido sinovial de pacientes com AR,⁶ e as terapias com fator de necrose antitumoral (anti-TNF) revolucionaram a sua forma de tratamento. Algumas evidências apontaram que os pacientes tratados precocemente com terapias anti-TNF apre-

sentaram menor progressão radiográfica e melhor resultado funcional.⁷ Com a disponibilidade de terapias efetivas, é provável que, no futuro próximo, vários pacientes sejam tratados com bloqueadores de TNF.

Uma das principais preocupações com relação ao tratamento com anti-TNF são as consequências adversas da inibição do TNF. Este é um medidor das vias inflamatórias⁸ e possui propriedades bactericidas.⁹ Portanto, os bloqueadores de TNF podem causar imunossupressão grave.

Por outro lado, ensaios clínicos anteriores mostraram que, em pacientes com sepse, o anti-TNF pode ter um pequeno benefício de sobrevida.¹⁰⁻¹² Contudo, esses achados não foram reproduzidos em outros estudos.^{13,14}

O principal objetivo deste trabalho é analisar a evidência clínica disponível na influência do anti-TNF sobre as taxas de infecção em pacientes com AR.

Métodos

Nesta análise, utilizamos a Medline (<http://www.pubmed.gov>) como a principal ferramenta de busca. Quando o número de ocorrências ultrapassava 375, restringíamos a análise de artigos utilizando a função do subgrupo "principais revistas clínicas" e os publicados nos últimos dez anos. Selecionamos artigos relacionados aos seres humanos e os publicados em inglês. A referência adequada à base de dados do *Medical Subject Headings* [MeSH] foi feita para buscar a melhor palavra-chave. Foi utilizado o operador booleano "E" juntamente com "OU" ao combinar duas ou três palavras-chave. Algumas buscas encontraram alguns artigos mais relevantes que outros, e vice-versa. Apenas artigos sobre a primeira

geração de agentes anti-TNF com o maior nível de evidências foram selecionados e analisados em detalhes. Também examinamos as referências de artigos encontrados para estudos nesta análise.

Infecção na AR

("Infecção" [MeSH] OU "Efeitos Adversos") E "Artrite reumatoide" [MeSH] E "Fatores de risco"

Infecção e anti-TNF na AR

- a) ("Artrite reumatoide" [MeSH] E "infiximabe") então ("Artrite reumatoide" [MeSH] E "etanercepte") então ("Artrite reumatoide" [MeSH] E "adalimumabe").
- b) ("Infecção [MeSH]" OU "Efeitos Adversos") E ("infiximabe" OU "etanercepte" OU "adalimumabe") E "Artrite reumatoide" [MeSH].

Anti-TNF e neutropenia

"Antagonistas e inibidores do fator de necrose tumoral alfa" [Termos do MeSH] e neutropenia.

Os resultados da pesquisa na literatura estão apresentados na tabela 1.

Resultados

Artrite reumatoide e risco de infecções

Em 2002, Doran et al.¹⁵ relataram o resultado de um estudo de base populacional no qual as frequências de infecção em pacientes com AR foram comparadas a controles. Os participantes foram acompanhados por mais de dez anos. Houve um total de 1.218 participantes (609 com AR e um número equivalente de indivíduos sem AR). A taxa geral de infecção necessitando internação foi de 9,57 por 100 pessoas/anos em pacientes com AR, em comparação a 5,07 por 100 pessoas/anos em indivíduos sem AR. A taxa de risco (TR) para infecção necessitando internação foi de 1,83 (95% IC 1,52-2,21), ao passo que para infecção objetivamente confirmada foi 1,70 (95% IC 1,42-2,03). As áreas mais comuns de infecção grave em pacientes com AR foram artrite séptica seguida de osteomielite e tecidos moles. Encontramos, no mesmo grupo que avanço da idade, leucopenia, fatores de gravidade da doença (ou seja, positividade para fator reumatoide, nódulos reumatoides, au-

mento da taxa de sedimentação de eritrócitos [ESR]), e comorbidades (ou seja, diabetes e doença pulmonar crônica) foram preditores de infecção grave.¹⁶

No estudo de Edward et al.,¹⁷ os pacientes com AR e seus controles pareados foram identificados utilizando a base de dados *General Practice Research Database* [GPRD] do Reino Unido. Os participantes foram acompanhados prospectivamente por uma duração média de sete anos. Houve um total de 34.250 pacientes com AR e 102.747 controles. Foram identificados 321 pacientes com artrite séptica durante o período do estudo. Desses, 236 pacientes apresentaram artrite séptica após o diagnóstico de AR, em comparação a 85 nos controles. Um terço desses pacientes com AR que apresentavam artrite séptica não estavam fazendo uso de DMARDs ou prednisona dois meses antes do diagnóstico de artrite séptica. A respectiva incidência de artrite séptica nos casos de AR e controles foi 1,31 (95% IC 1,22-1,41) e 0,11 (95% IC 0,09-0,12) por 1.000 pessoas/anos. Uma análise exploratória constatou que a maior incidência de artrite séptica ocorreu antes mesmo do diagnóstico de AR. A prednisolona foi associada a um aumento no risco de artrite séptica, com uma razão de taxas de incidência de 2,94 (95% IC 1,93-4,46).

Em outro estudo, Wolfe et al. constataram que cada avanço de 10 anos na idade ou no tempo da doença, história de tabagismo, doença isquêmica do coração e cada DMARD anterior adicional representaram preditores de internação por pneumonia.¹⁸ Descobrimos que doses elevadas de esteroides estão associadas à sepse, dependendo da dose.^{18,19} Bernatsky et al.²⁰ constataram que o risco relativo (RR) de infecções que necessitam internação por agentes glicocorticoides foi estimado em 2,56 (95% IC 2,29-2,85).

Resumo de evidências para risco de infecção em pacientes com AR

Os pacientes com AR apresentam um aumento inerente no risco de infecção devido à disfunção imune.^{15,17} A evidência disponível mostra que o risco de infecção em pacientes com AR aumenta com o avanço da idade, leucopenia, características extra-articulares e comorbidades.¹⁶ Descobrimos que doses elevadas de esteroides e história de tabagismo são preditores de sepse. Para pacientes tratados com prednisona, uma orientação quanto à redução da dosagem deve ser fornecida, a fim de minimizar o risco de infecção. Ossos, articulações, pele e trato respiratório são as áreas mais comuns de infecção.

Artrite reumatoide, bloqueadores de TNF e infecções

Ensaio clínico controlado e randomizado (ECCR)

Infiximabe. No ensaio ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Combination Therapy), 428 pacientes com AR ativa refratária a metotrexato [MTX] foram randomizados para receber infiximabe (3 ou 10 mg/kg a cada quatro ou oito semanas, mais MTX), e o quinto grupo foi tratado com MTX e placebo por 54 semanas.²¹ A frequência de infecções graves foi comparável entre os que receberam MTX/infiximabe e os tratados com MTX.

O estudo BeST foi preparado para examinar o efeito do infiximabe no início da AR. Nele, 508 pacientes com AR inicial

Tabela 1 – Resultados da busca

	Número de ocorrências	Número de artigos analisados em detalhes
Infecção na AR	171	6
Infecção e anti-TNF na AR		
a) AR e infiximabe	345	4
AR e etanercepte	281	4
AR e adalimumabe	140	4
b) Infecção, anti-TNF e AR	244	26
Anti-TNF e neutropenia	22	5

foram encaminhados aleatoriamente para monoterapia sequencial, terapia progressiva por combinação de fármacos ou infliximabe com MTX.²² Não houve diferenças significativas no número de eventos adversos infecciosos entre os quatro grupos no primeiro ano de acompanhamento. Foram observadas infecções, predominantemente infecções do trato respiratório superior em, respectivamente, 4%, 7%, 8% e 8% dos indivíduos.

Em um ensaio clínico randomizado placebo-controlado (START), 1.084 pacientes com AR fazendo uso de MTX foram randomizados para receber 3 mg/kg de infliximabe, 10 mg/kg de infliximabe ou placebo.²³ Às 22 semanas, o risco relativo de infecção grave naqueles pacientes tratados com doses de 3 mg/kg e 10 mg/kg de infliximabe foi 1 (95% IC 0,3-3,1) e 3,1 (95% IC 1,2-7,9), respectivamente. Infecção do trato respiratório foi o evento adverso infeccioso mais comum.

Em outro estudo amplo, o ASPIRE (Estudo Controlado Ativo de Pacientes Recebendo Infliximabe para Tratamento de Artrite Reumatoide de Início Precoce), 1.049 pacientes foram randomizados para receber 3 mg/kg de infliximabe, 6 mg/kg de infliximabe ou placebo. Todos os pacientes receberam metotrexato concomitantemente.²⁴ Os pacientes foram acompanhados por 54 semanas. Houve significativamente mais infecções graves em pacientes fazendo uso de combinação de 3 mg/kg de MTX/infliximabe e 6 mg/kg de MTX/infliximabe, em comparação aos tratados apenas com MTX com respectivos valores de *p* de 0,02 e 0,04.

Etanercepte. Moreland et al. realizaram um estudo aberto de longo prazo para examinar a eficácia e segurança de etanercepte em pacientes com doença estabelecida.²⁵ Os participantes desse estudo foram recrutados de estudos duplo-cego controlados e abertos anteriormente. Houve um total de 628 pacientes tratados por uma média de 25 meses. A taxa de doenças infecciosas foi de 4,8 por 100 pacientes-ano em usuários de etanercepte, que foi comparável aos que receberam placebo 5 por 100 pacientes-ano.

Em outro estudo, Gernovese et al.²⁶ realizaram um estudo randomizado controlado no início da AR para investigar os efeitos do etanercepte sobre a segurança e a eficácia. Os pacientes com doença ativa foram distribuídos aleatoriamente para receber metotrexato ou etanercepte em uma dose de 10 mg ou 25 mg duas vezes por semana. No início do terceiro ano, os pacientes fazendo uso de MTX e 10 mg de etanercepte passaram a fazer uso de 25 mg dessa substância duas vezes por semana, ao passo que aqueles fazendo uso de 25 mg de etanercepte duas vezes por semana continuaram com o mesmo regime. Um total de 632 pacientes participou no início do estudo e os dados de cinco anos estavam disponíveis para 293 pacientes. A taxa geral de infecção grave foi de 2,6 eventos por 100 pacientes-ano nos que receberam etanercepte, o que foi comparável ao grupo MTX (3,1 eventos por 100 pacientes-ano) no primeiro ano do estudo.

No ensaio COMET (combinação de MTX e etanercepte),²⁷ 542 pacientes com AR com duração da doença de menos de dois anos e que não receberam terapêutica prévia de MTX foram randomizados para tratamento com essa substância ou uma combinação de etanercepte mais MTX. Os pacientes foram acompanhados por 24 meses. Os eventos adversos foram semelhantes entre os dois grupos. Oito pacientes (3%) no

grupo monoterapia e cinco (2%) no grupo terapia combinada, desenvolveram infecções graves.

Em outro estudo (ensaio TEMPO) de três anos de duração, 682 pacientes com AR com maior tempo doença (duração média da doença de 6,8 anos) foram randomizados para etanercepte, MTX ou combinação de etanercepte com MTX.²⁸ Não houve diferenças na incidência de infecções graves entre os três grupos.

Adalimumabe. O estudo STAR (ensaio de segurança de adalimumabe na AR) foi realizado para investigar a segurança e a eficácia do adalimumabe em pacientes com AR tratados com terapia concomitante.²⁹ Nesse estudo, 636 pacientes com AR foram randomizados para tratamento com 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas, ou placebo por 24 semanas. Os pacientes continuaram a receber seu tratamento antirreumático de base. A idade média foi 55,4 anos, com duração média da doença de 10,4 anos. Os eventos adversos infecciosos foram comparáveis entre as duas condições. A taxa de infecção grave foi 0,028 paciente por paciente-ano no grupo adalimumabe, ao passo que no grupo placebo foi de 0,046 paciente por paciente-ano.

No estudo ARMADA, 271 pacientes com AR foram distribuídos aleatoriamente para receber 20 mg, 40 mg ou 80 mg de placebo ou adalimumabe a cada duas semanas.³⁰ Houve 271 pacientes com AR com duração média da doença de 12,3 anos e idade média de 55,5 anos. O período do estudo foi de 24 semanas. As taxas de infecção foram semelhantes entre os tratados com adalimumabe (1,55/paciente-ano) e os que receberam placebo (1,38/paciente-ano).

No estudo PREMIER, 799 pacientes com AR com duração da doença de menos de 36 meses foram randomizados para combinação de MTX/adalimumabe, monoterapia com adalimumabe ou MTX oral por um período de dois anos.³¹ A taxa de infecções graves na condição de combinação foi de 2,9 eventos por 100 pacientes-ano. Isso foi significativamente maior em comparação à monoterapia com adalimumabe, porém não significativamente diferente do grupo monoterapia com MTX.

Keystone et al. realizaram um ensaio clínico duplo-cego randomizado placebo-controlado, no qual 619 pacientes com AR receberam tratamento com adalimumabe mais MTX, ou apenas MTX, por 52 semanas.³² Os pacientes apresentaram uma resposta inadequada ao MTX com duração média da doença de 10,9 anos. Houve significativamente mais pacientes tratados com adalimumabe que desenvolveram infecções graves, em comparação aos que receberam placebo (3,8 em comparação a 0,5%, *p* < 0,02).

Ensaio clínico controlado e não randomizado

Wolfe et al.¹⁸ realizaram um estudo prospectivo de coorte no qual 16.788 pacientes com AR foram avaliados semestralmente por 3,5 anos (tabela 2). Os participantes eram pacientes identificados a partir do Banco de Dados Nacional de Doenças Reumatológicas (NDB). Esse estudo não mostrou aumento no risco de pneumonia em pacientes tratados com anti-TNF [taxa de risco (TR) para infliximabe de 1,2 (IC de 95%; 0,9-1,4), etanercepte de 0,8 (IC de 95%; 0,6 a 1) e adalimumabe de 1,1 (IC de 95%; 0,6 a 1,8)]. Não houve aumento no risco de pneumonia entre os usuários de metotrexato e sulfasalazina. No-

Tabela 2 – Registros Nacionais / estudos observacionais de pacientes com artrite reumatoide tratados com terapia anti-TNF

Primeiro autor, ano de publicação, título da publicação, país de origem	Tipo de estudo; por exemplo: ECR, coorte, caso-controle, estudos transversais, relato de caso, comentários	Média da idade (anos)	Duração da doença (anos) (média exceto quando indicado)	Tamanho amostral	Duração do seguimento	População do estudo	Achados principais	Taxa de infecções graves por 100 doentes-ano (95% IC) (exceto quando indicado)	Infecção respiratória	Infecção cutânea	Outras
Wolfe et al 2006 [18], (USNDB), Arthritis Rheum, United States	Estudo observacional prospectivo	62	16,3	USNDB = 16788, Não registro = 9.619	3,5 anos	Tx com anti-TNF Versus DMARD versus prednisolona	Sem aumento no risco de pneumonia com anti-TNF	USNDB geral: = 1,7 (1,6-1,9) Não registro = 1,5 (1,3-1,6)	HR (IC95%) pneumonia: INF 1,2 (0,9-1,4) ETA 0,8 (0,6-1,1) ADA 1,1 (0,6-1,9)	—	—
Schnee Weiss et al 2007 [19], Arthritis Rheum, United States	Estudo de coorte retrospectivo	76,5	—	Anti-TNF = 469, Controle (MTX) = 1.900	Média de anos- Anti-TNF = 1,29, MTX = 0,58	Tx com anti-TNF versus MTX	Nenhum aumento de infecções graves relatado entre os dois grupos	Anti-TNF = 4,89 (3,15-6,62) MTX = 3,77 (2,64-4,90)	pneumonia foi 0,78 (0,28-2,13) quando comparado com o tratamento com MTX	—	O RR* para osteomielite foi de 0,9 (0,14-5,79), quando comparado ao tratamento com MTX
Kievit et al 2010 [33], Rheumatology, Netherlands	Estudo observacional prospectivo	INF = 57, ADA = 54, ETA = 55	5,5-6,2	1.560	33 a 40 meses	Tx com anti-TNF	A razão benefício-risco para anti-TNF é favorável	Anti-TNF = 2,9	34 IVAS	24 infecções cutâneas	8 infecções articulares
Listing et al (RABBIT) 2005 [34] Arthritis Rheum, Germany	Estudo de coorte prospectivo de longo prazo	INF = 53,6, ETA = 53,7, Controle = 56,5	IFN = 8, ETA = 9, Controle = 6	INF = 346, ETA = 512, Controle = 601	12 meses	Tx com INF ou ETA versus DMARD tradicional (controle)	Infecções ocorreram em 15%, 21% e 6% dos pacientes que receberam, respectivamente, ETA, INF e DMARD tradicional	DMARD = 2,28 (1,3-3,9) ETA = 6,42 (4,5-9,1) INF = 6,15 (4-9,5)	Grupo exposto = 14 casos de pneumonia (contra 3 no controle). Grupo exposto = 32 infecções do trato respiratório superior (versus 1 em controle)	4, 6, 8, 6 pacientes, respectivamente, nos grupos anti-TNF desenvolveram enisipela, furúnculo, abscesso e paroníquia (total 24) em comparação com 3 nos controles	Grupo exposto = 6 casos de artrite séptica (ETA = 5, INF = 1) em comparação com 1 no grupo de controle

(continua na próxima página)

Tabela 2 – Registros Nacionais / estudos observacionais de pacientes com artrite reumatoide tratados com terapia anti-TNF (continuação).

Primeiro autor, ano de publicação, título da publicação, país de origem	Tipo de estudo; por exemplo: ECR, coorte, caso-controle, estudos transversais, relato de caso, comentários	Média da idade (anos)	Duração da doença (anos) (média exceto quando indicado)	Tamanho amostral	Duração do seguimento	População do estudo	Achados principais	Taxa de infecções graves por 100 doentes-ano (95% IC) (exceto quando indicado)	Infecção respiratória	Infecção cutânea	Outras
Dixon et al (BSRBR) 2006 [35] Arthritis Rheum, United Kingdom	Estudo observacional prospectivo	Anti-TNF = 56, DMARD = 60	Anti-TNF = 12, Anti-TNF = 6	DMARD = 7664 somente = 1.354	Anti TNF = 1,26 anos, Controles = 0,94 anos	Tx com anti TNF versus DMARD tradicional	Não foram observadas diferenças significativas no risco geral de infecções. Contudo, as taxas de infecções graves cutâneas e de tecido mole aumentaram	INF = 6,89 (6,24-7,60) ETA = 6,17 (5,60-6,78) ADA = 5,42 (4,55-6,40)	A IR para infecção respiratória em pacientes anti TNF foi 0,77 (IC 95% 0,46-1,11)	A IR foi 4,28 (IC 95% 1,06-17,47). Ocorreram 118 infecções cutâneas, das quais 4 (3,4%) foram relacionadas no período de 30 dias após cirurgia	A IR para infecções ósseas / articulações e trato urinário foram 1,12 (IC 95% 0,32-3,88) and 1,70 (IC 95% 0,32-9,03) respectivamente
Salliot et al 2007 [36] Rheumatology, France	Estudo observacional retrospectivo	Anti-TNF = 45,9 Controle = 46,5	Anti-TNF = 11,8, Controle = 12,1	Anti-TNF (AC) = 709, Controle (AC + período controle) = 623	1,7 anos	Anti-TNF = taxas de infecção durante Tx com anti TNF Controle = taxas de infecção antes e durante Tx com anti TNF	Infecções são frequentemente observadas com anti-TNF	Taxas de incidência: Anti TNF = 10,4+/- 82,1 Controle = 3,4+/- 38,7 Durante = 10,5+/- 86,9			
Inanc et al 2006 [37] Rheumatol Int, Turkey	Estudo de coorte prospectivo	Anti-TNF = 52 DMARD = 55	Anti TNF = 14 (mediana) DMARD = 12 (mediana)	Anti TNF = 48 DMARD = 130	Duração mediana de Tx em anti-TNF = 19 meses	Tx com anti TNF versus DMARDs	Anti TNF está associado com um aumento do risco de infecções comparado com as DMARDs	Incidência: Anti TNF = 17, DMARDs = 8,6	Incidência por 100 PA para infecção cutânea: Anti TNF = 4 DMARDs = 0,7	Incidência para 100 PA para otite média e sinusite: Anti TNF = 1,3 DMARDs = 0	
Asklung et al (LORHEN) 2007 [38] Ann Rheum Dis, Sweden	Estudo observacional prospectivo	—	Anti TNF (ARTIS) = 12,1 Registro Sueco de pacientes internados com AR = 2.692	Anti TNF = 4167 Registro Sueco de pacientes internados com AR = 10.295	Grupo Anti TNF = 7.776 PA.	Tx com anti TNF versus controls	Houve um aumento do risco de infecção com necessidade de hospitalização nos pacientes tratados com anti TNF	Antagonistas do TNF (incidência bruta) = 4,7 (4,2-5,2)	O RR para infecções respiratórias no mole foi 1,45 (IC 95% 1 a 2,09)	O RR para sepsse articular foi 0,17 (IC 95% 0,67 a 2,98)	

(continua na próxima página)

Tabela 2 – Registros Nacionais / estudos observacionais de pacientes com artrite reumatoide tratados com terapia anti-TNF (continuação)

Primeiro autor, ano de publicação, título da publicação, país de origem	Tipo de estudo; por exemplo: ECR, coorte, caso-controle, estudos transversais, relato de caso, comentários	Média da idade (anos)	Duração da doença (anos) (média exceto quando indicado)	Tamanho amostral	Duração do seguimento	População do estudo	Achados principais	Taxa de infecções graves por 100 doentes-ano (95% IC) (exceto quando indicado)	Infecção respiratória	Infecção cutânea	Outras
Curtis et al 2007 [39] Arthritis Rheum, United States	Estudo de coorte retrospectivo	Grupo Anti TNF = 50, MTX somente = 55	—	INF = 792 ETA = 1.201 ADA = 282	17 meses, Tempo de observação no grupo anti-TNF = 3.894 PA, MTX somente = 4.846 PA	Tx com INF, ETA ou ADA versus MTX	O risco de infecção bacteriana com necessidade de hospitalização foi duas vezes mais alto em geral no grupo exposto do que no grupo não exposto	Grupo exposto= 2,9 Grupo não exposto= 1,4	25 (29,09%) de casos de pneumonia /empiema ocorridos nos pacientes expostos ao anti TNF contra 23 (28,04%) no grupo MTX	23 (26,74%) e 17 (20,73%) casos de celulite/infecções de tecido mole, respectivamente, ocorreram nos pacientes que receberam anti TNF e MTX	4 casos de artrite séptica foram observados em cada grupo
Carmona et al (BIODASER) 2007 [40], Ann Rheum Dis, Spain	Estudo observacional prospectivo	BIODASER = 53, EMECAR = 52	—	BIODASER= 67, EMECAR = 67	2.644 PA, EMECAR = 2.269 PA	Pacientes com AR tratados e não tratados com antagonistas do TNF	A taxa de infecções graves é significativamente maior nos pacientes tratados com antagonistas de TNF (RR 1,6). Contudo, a taxa de mortalidade entre os dois grupos foi 0,52 (0,21-1,29)	IR: BIODASER= 4,3 (3,6-5,2), EMECAR= 2,8 (2,2-3,6)	—	—	—
Takeuchi et al 2008 [41], Ann Rheum Dis, Japan	Estudo de vigilância pós comercialização prospectivo	55,1	9,9	5.000	2.359,34 PA	Pacientes com AR tratados com infliximab	Tx com INF foi bem tolerada com baixa dose de MTX	IR para: Infecção= 8,56 (8,44-8,68) *distúrbios respiratórios*= 1,70 (1,65-1,75)	Pneumonia bacteriana= 2,2%, PCP= 0,4%, TB= 0,3%, Pneumonia intersticial= 0,5%	RAD grave= 0,34 (0,32-0,36)	RAD grave para musculoesquelético = 0,25 (0,23-0,27)
Favalli et al 2009 [42] Autoimmunity Reviews, Italy	Estudo de coorte retrospectivo	55,84	9,44	1.064	24,21 meses	Tx com INF, ETA ou ADA	A IR de infecções graves foi 35,9 por 1000 PA. Idade, VHS e uso de esteroides foram preditores de infecção	INF= 389 (2,71-5,07) ADA= 3,81 (2,14-5,49) ETA= 2,56 (1,05-4,07)	Ocorreram 15 (20,5%) casos de infecções cutâneas e de tecido mole	Ocorreram 15 (20,5%) casos de infecções osteoarticulares foram observados	7 (9,6%) casos de infecções osteoarticulares foram observados

(continua na próxima página)

Tabela 2 – Registros Nacionais / estudos observacionais de pacientes com artrite reumatoide tratados com terapia anti-TNF (continuação).

Primeiro autor, ano de publicação, título da publicação, país de origem	Tipo de estudo; por exemplo: ECR, coorte, caso-controle, estudos transversais, relato de caso, comentários	Média da idade (anos)	Duração da doença (anos) (média exceto quando indicado)	Tamanho amostral	Duração do seguimento	População do estudo	Achados principais	Taxa de infecções graves por 100 doentes-ano (95% IC) (exceto quando indicado)	Infecção respiratória	Infecção cutânea	Outras
Galloway et al (BSRBR) 2011 [43] J Rheumatology, United Kingdom	Estudo observacional prospectivo	Anti-TNF= 56, DMARD= 60	Anti-TNF= 11, DMARD= 6	Anti-TNF= 11.798, nb DMARD = 3.598	Anti-TNF= 36.230 PY, nb DMARD = 9.259 PA	Tx com anti-TNF versus DMARD tradicional	Há um risco significativo pequeno de infecções graves para pacientes tratados com anti-TNF. ↑ idade foi um fator de risco independente para sepse nos dois grupos O risco ajustado foi 1,2 (IC 95% 1,1-1,5) com o risco sendo maior nos primeiros 180 dias de tratamento.	Anti-TNF= 4,2 (4-4,4) nb DMARD= 3,2 (2,8-3,6)	_____	_____	_____
Komano et al (REAL) 2011 [44], J Rheumatol, Japan	Estudo observacional prospectivo de base hospitalar	Exposto = 58,3 Não exposto = 61,4	Exposto = 9,5 Não exposto = 9,2	Exposto= 646 Não exposto = 498	Exposto= 592,4 PA Não exposto = 454,7 PA	Tx com anti-TNF versus nb DMARD	Anti-TNF está associado com o aumento do risco de infecções graves em comparação com DMARD tradicional Maior frequência de infecções no grupo tratado com agente biológico	Anti-TNF= 6,42, DMARD tradicional= 2,64 (0,91-4,24)	Exposto = 23, Não exposto = 9, A IRR bruta foi 1,96 (0,91-4,24)	Exposto= 9, Não exposto = 1	Osso e articulação (1 para cada)
Titton et al (BiobadaBrasil) 2011 [45], Rev Bras Reumatol, Brasil	Estudo observacional prospectivo	47,3	Biológicos = 10,8 DMARD = 9,6	1.037	2,09 anos	Tx com agente biológico versus DMARD tradicional		_____	Exposto = 28,6%	Exposto = 18,9%	Trato urinário = 27,6%

DMARD, drogas antirreumáticas modificadoras da doença, IVAS, infecção das vias aéreas superiores, HR, razão de risco, RR*, razão da taxa; INF, Infliximab, ETA, Etanercept, ADA, Adalimumab, AC, acompanhamento, RR, risco relativo, PA, pacientes-ano, IR, taxa de incidência; PCP, pneumonia por Pneumocystis jirovecii, TB, Tuberculose, RAD, reação adversa à droga, VHS, velocidade de hemossedimentação.

vamente, o estudo encontrou um aumento na internação por pneumonia em pacientes tratados com prednisolona em termos de dose-resposta. Os autores também relataram uma TR de 1,2 (95% IC 1 a 1,5) para leflunomida.

Nos Estados Unidos, Schneeweiss et al.¹⁹ realizaram um estudo prospectivo de coorte em 15.597 pacientes com AR com mais de 65 anos de idade, no qual o risco de infecções bacterianas graves nos pacientes tratados com bloqueadores de TNF foi comparado aos usuários de outras DMARDs. O resultado mostrou que o risco de infecções bacterianas foi semelhante nos indivíduos que receberam anti-TNF em comparação aos tratados com metotrexato. A taxa de infecções graves foi mais notável nos primeiros 90 dias após o início das DMARDs glicocorticoides e citotóxicos. O tratamento com glicocorticoides em uma dosagem de menos de 5 mg foi associado à sepse, porém doses mais elevadas seguiram uma relação dose-resposta. Os pacientes tratados com anti-TNF eram mais propensos a terem sido submetidos à cirurgia ortopédica anterior, indicando a gravidade do processo de artrite. Contudo, esse estudo foi limitado pela curta duração de acompanhamento, infecções do trato respiratório, sistema urinário e abscesso diverticular, que foram mais comuns em pacientes idosos. Estes foram excluídos da definição de infecção bacteriana grave.

Kievit et al.³³ relataram, recentemente, os dados de registro multicêntrico (DREAM) de pacientes com AR tratados com anti-TNF. Houve um total de 1.560 pacientes, e a média de acompanhamento foi de 33 a 40 meses. Destes, 174 foram acompanhados por pelo menos cinco anos. A faixa de duração média da doença foi de 5,5 a 6,2. A taxa de incidência de infecções graves foi de 2,9 por 100 pacientes-ano. Isso foi menor que o relatado em outros registros.

Por outro lado, Listing et al.,³⁴ em 2005, realizaram um estudo prospectivo de coorte observacional de 12 meses utilizando o registro biológico alemão (RABBIT), no qual 858 pacientes tratados com anti-TNF foram comparados aos controles fazendo uso de DMARDs convencionais. Os autores relataram um aumento de mais de duas vezes nas infecções graves em pacientes tratados com etanercepte (RR 2,2) e infliximabe (RR 2,1). O risco persiste mesmo após ajuste dos preditores da infecção (ou seja, idade, proteína C-reativa [CRP], positividade para fator reumatoide (FR) e invalidez). Houve um número mais significativo de infecções do trato respiratório e de pele na coorte anti-TNF.

Um ano depois, Dixon et al.,³⁵ em nome da Sociedade Britânica para Registro de Biológicos de Reumatologia (BSRBR), compararam um risco de doenças infecciosas em 8.659 pacientes com AR tratados com anti-TNF, em comparação a 2.170 pacientes em tratamento não biológico. Houve mais infecções de pele e do tecido mole. Contudo, o risco geral foi semelhante entre os que receberam anti-TNF e DMARD tradicional. Novamente, esse estudo mostrou que os aumentos no risco real de infecções atingem seu pico nos primeiros três meses de tratamento com anti-TNF.

Em outro estudo de coorte retrospectivo, Salliot et al. compararam a incidência de infecção grave no mesmo grupo de pacientes (n = 709) antes e após tratamento com inibidores de TNF.³⁶ Cerca de 60% dos pacientes tinham AR. Durante o período de tratamento e controle, a taxa de incidência de infecção grave foi de $10,5 \pm 86,9$ e $3,4 \pm 38,7$ por 100 pacientes-ano,

respectivamente. Cirurgia nas articulações anterior e uso de esteroides representaram fatores de risco de infecção.

Inanc et al. constataram um aumento no risco de infecção em uma pequena coorte de pacientes (n = 48) tratados com inibidor de TNF, em comparação aos em tratamento com DMARDs tradicionais (n = 130).³⁷ A incidência de infecção grave antes e durante o tratamento foi, respectivamente, 7/100 pacientes-ano e 17/100 pacientes-ano.

Em 2007, Askling et al. realizaram um estudo semelhante utilizando dados dos registros suecos biológicos (ARTIS) e de pacientes hospitalizados com, respectivamente, 4.167 e 44.496 pacientes com AR.³⁸ Foram aplicados métodos de referência cruzada para calcular o risco relativo de infecção necessitando internação. O risco de infecção foi de 1,43 (95% IC 1,18-1,73), 1,15 (95% IC 0,88 a 1,51) e 0,82 (95% IC 0,62 a 1,08), respectivamente, no primeiro, segundo e terceiro anos de exposição à antagonista de TNF.

Nos Estados Unidos, Curtis et al.³⁹ realizaram um estudo retrospectivo de pacientes com AR comparando as infecções bacterianas nos pacientes tratados com um inibidor de TNF (n = 2.393) com os que receberam MTX (n = 2.933). Os registros médicos de possíveis infecções bacterianas foram identificados e examinados por médicos para comprovação de sepse definida. A taxa de internação nesses pacientes tratados com anti-TNF e MTX foi, respectivamente, 2,7% e 2%. Na análise multivariada, a infecção bacteriana foi, em geral, de duas e quatro vezes maiores nos primeiros 180 dias nos pacientes tratados com anti-TNF, em comparação aos pacientes tratados apenas com MTX.

Carmona et al. compararam pacientes com AR (n = 4.459) no registro biológico espanhol (BIOBADASER) com outra coorte de AR (n = 789).⁴⁰ O risco relativo de infecção grave no grupo anti-TNF foi significativamente maior em comparação a outra coorte (RR = 1,6).

Takeuchi et al.⁴¹ relataram os resultados de um estudo de vigilância pós-comercialização, no qual 5.000 pacientes com AR que iniciaram o uso de infliximabe foram monitorados prospectivamente por seis meses. A idade média dos pacientes foi de 55,1 anos, com duração média da doença de 9,9 anos. Dos indivíduos, 108 apresentaram pneumonia bacteriana, e a idade média desses pacientes foi de 63,5 anos. Não houve complicações da pneumonia nos pacientes com menos de 40 anos de idade. A regressão logística múltipla identificou a idade entre 60-70 como um dos fatores de risco para pneumonia.

Favali et al. realizaram, em 2009, um estudo observacional prospectivo de 24 meses com 1.064 pacientes com AR, utilizando o registro italiano (LOHREN).⁴² Foram feitas comparações entre os usuários de diferentes tipos de bloqueadores de TNF. A taxa de incidência foi de 35,9 por 100 pacientes-anos. ESR de base, uso de esteroides e idade no início da terapia com anti-TNF foram identificados como preditores de infecção.

Mais recentemente, Galloway et al. relataram os resultados atualizados da BSRBR, nos quais o risco de infecção grave em 11.798 pacientes tratados com terapia com anti-TNF foi comparado a 3.598 pacientes tratados com DMARDs tradicionais.⁴³ O risco ajustado foi de 1,2 (95% IC 1,1-1,5), e o risco foi mais alto nos primeiros 180 dias de tratamento. Apesar de o risco relativo de infecção não diferir entre os grupos de idades diferentes, o número necessário para tratamento de uma infecção grave adicional nos primeiros seis meses é de 25 nos

pacientes com idade < 65 (95% IC 20-31), em comparação a 19 (95% IC 16-23) em indivíduos acima de 65 anos de idade.

Nos Japão, Komano et al.⁴⁴ realizaram um estudo de coorte observacional prospectivo de base hospitalar (REAL) em 1.144 pacientes com AR, no qual o risco de infecções bacterianas graves nesses pacientes tratados com bloqueadores de TNF foi comparado aos usuários de outras DMARDs não biológicas. A razão de taxas de incidência bruta de infecções graves no grupo exposto, em comparação ao grupo não exposto, foi de 2,43 (95% IC 1,27-4,65).

Em 2011, Tifton et al.⁴⁵ relataram os resultados preliminares do Cadastro Biológico Brasileiro, no qual 1.037 pacientes tratados com terapia biológica foram comparados a 287 controles tratados com DMARDs convencionais. Dentre os pacientes, 72% eram mulheres com idade média de 47,3 anos. A exposição média ao tratamento foi de 2,09 anos. Dos 723 pacientes com AR, 466 foram tratados com terapia biológica, ao passo que 257 fizeram uso de DMARDs não biológicas. 37%, 31% e 15% dos pacientes com AR receberam respectivamente infliximabe, adalimumabe e etanercepte. Foram tratados com abatacepte, rituximabe e tocilizumabe, respectivamente, 8%, 6% e 4%. Em geral, ocorreu infecção em 23% dos pacientes tratados com agentes biológicos. O trato respiratório superior, trato urinário e tecidos moles foram as áreas mais comuns de infecção. Houve três casos de TB ativa – uma pulmonar e duas disseminadas.

As características dos estudos incluídos são mostradas na tabela 2.

Meta-análise

Uma meta-análise recente⁴⁶ de ensaios clínicos randomizados controlados da segurança dos bloqueadores de TNF em mais de 8.800 pacientes com AR não identificou aumento no risco de infecção bacteriana grave na dose normal recomendada na tabela 3. Contudo, foi observado um aumento da dose-resposta na sepse com terapia biológica com dose elevada. A razão de chances de infecção grave com agentes anti-TNF foi 2,08 em estudos de 12 semanas de duração, em comparação a 0,97 para os acompanhados por 104 semanas. Outra meta-análise por Alonso-ruiz et al.⁴⁷ demonstrou que o risco relativo de infecções graves enquanto tratados com antagonista de TNF foi de 1,4 (95% IC 0,8 a 2,2).

Por outro lado, uma análise sistemática e uma meta-análise de Bongartz et al. constataram uma razão de chances de duas (95% IC 1,3 a 3,1) infecções graves em pacientes com AR tratados com anti-TNF (infliximabe e adalimumabe), em comparação a pacientes tratados placebo. O número necessário para dano foi 59 (95% IC 39-125) para uma infecção adicional em um período de acompanhamento de três a 12 meses. Na meta-análise de estudos observacionais por Bernasky et al.,⁴⁹ os investigadores relataram o risco agrupado relativo ajustado de 1,37 (95% IC 1,18-1,61) de infecção em pacientes com AR tratados com terapia biológica.

A tabela 3 apresenta a meta-análise de estudos randomizados/observacionais sobre o risco de infecção com terapia com anti-TNF.

Doença inicial em comparação à de longa data

Em pacientes com AR inicial, as respectivas taxas de infecção grave naqueles tratados com etanercepte²⁶ e adalimumabe³¹

foram 2,6 e 2,9 eventos por 100 pacientes-ano. Contudo, para aqueles com doença estabelecida, as tacas de etanercepte²⁵ e adalimumabe³² foram, respectivamente, 4,8 e 6 eventos por 100 pacientes-ano.

Pacientes idosos com artrite reumatoide

Estudos anteriores constataram que o avanço da idade em pacientes com AR é um fator de risco para sepse.^{16,18} Takeuchi et al.⁴¹ constataram um aumento na taxa de pneumonia bacteriana naqueles com idade de 63,5 anos, e nada naqueles com menos de 40 anos de idade. Galloway et al.⁴³ relataram que, nos primeiros 180 dias de tratamento com inibidor de TNF, o número necessário para dano em indivíduos acima de 65 anos de idade foi 19, em comparação a 25 em indivíduos com menos de 65 anos. Contudo, o resultado não foi confirmado por Schneeweiss et al.¹⁹

Tipos de inibidor de TNF e infecções

Foi constatado que infliximabe apresenta um risco preferencial de TB em comparação a outros bloqueadores de TNF. Apesar de Curtis et al.³⁹ terem constatado uma forte associação entre infliximabe e infecções bacterianas graves (RR 2,4; 95% IC 1,2-4,7), em comparação a etanercepte (RR 1,6; 95% IC 0,8 a 3,8). Esse achado não foi confirmado por registros biológicos alemães³⁴ e italianos.⁴²

Tabela 3 – Meta-análise de estudos randomizados / observacionais sobre o risco de infecção com a terapia anti-TNF

Primeiro autor, Ano de publicação, Título do periódico, país de origem	Método	Agentes anti-TNF	Odds ratio agrupado (OR) (95%CI) (exceto quando indicado)
Leombruno et al, 2009 [46], Ann Rheum Dis, Canadá	Meta-análise de RCT	INF, ETA, ADA	Alta dose versus placebo = 2.1 (1.3-3.3) Dose recomendada versus placebo = 1.2 (0.9-1.6)
Alonso-Ruiz et al 2008 [47], BMC Musculoskelet Disord, Espanha	Meta-análise de RCT	INF, ETA, ADA	Risco relativo de: Infecções graves = 1.4 (0.8-2.2) Infecção = 1.9 (0.9-1.2)
Bongartz et al, 2006 [48], JAMA, EUA	Meta-análise de RCT	INF, ADA	Alta dose versus placebo = 2.3 (1.5-3.6) Baixa dose versus placebo = 1.8 (1.1-3.1)
Bernatsky et al 2010 [49], J Rheumatol, Canadá.	Meta-análise de estudos observacionais	—	Razão de risco agrupada = 1.37 (1.18-1.60)

INF, Infliximab; ETA, Etanercept; ADA, Adalimumab.

Resumo da evidência de infecção em pacientes com artrite reumatoide tratados com anti-TNF

Resultados de estudos publicados em pacientes com AR a respeito da influência do anti-TNF sobre as taxas de infecção são conflitantes. De um lado, há estudos que sugerem uma associação entre anti-TNF^{24,31-32,34-43,48-49} e infecções na AR, ao passo que outros constataram resultados opostos.^{18-19,21-30,46-47} A biologia do TNF, a relação dose-resposta entre bloqueadores de TNF e infecção^{23,46} e o risco mais elevado de infecção grave no início do tratamento^{35,38,39,40} sugeririam que as terapias biológicas provavelmente estão associadas à sepse. Em suma, os resultados sugerem que infecção em pacientes com AR tratados com bloqueadores de TNF nem sempre se deve ao processo de doenças pré-existentes, porém, em vez disso, pode apresentar sintomas resultantes dos bloqueadores de TNF.

Apesar de estudos anteriores terem relatado um maior risco relativo de infecções,^{34,39} atualmente há dados emergentes, de todo o Reino Unido, com maior duração de acompanhamento que sugerem um risco ajustado de 1,2.⁴³ Ao considerar esses estudos em conjunto com outros que não constataram aumento no risco, inferimos que a magnitude do risco provavelmente não é tão elevada quanto previsto anteriormente.

Pacientes idosos^{41,43} e aqueles com doença de longa data^{25,32} poderão apresentar uma taxa mais elevada de infecções graves em comparação a suas contrapartes mais novas com doença inicial.^{26,31} Da mesma forma, os registros nacionais relataram uma taxa mais elevada de infecção grave naqueles com maior duração da doença que naqueles expostos a anti-TNF, em comparação a pacientes com doença inicial.³³

Artrite reumatoide, anti-TNF e neutropenia

Rajakulendran et al.⁵⁰ constataram, em sua coorte de 133 pacientes com AR tratados com anti-TNF, que 19 pacientes (14,3%) desenvolveram neutropenia ($< 2 \times 10^9/L$). O tempo médio do desenvolvimento de neutropenia após o início da terapia biológica foi de três meses. Contudo, a maioria dos pacientes não necessitou de mudanças em seu tratamento com anti-TNF. Constatamos que a contagem de neutrófilos de base e neutropenia com uso anterior de DMARDs são preditores de baixa contagem de neutrófilos.

Recentemente, Hasting et al.⁵¹ relataram um estudo de coorte retrospectivo examinando a relação entre neutropenia e características demográficas e clínicas de base em pacientes com artrite inflamatória em terapia com anti-TNF. Houve um total de 367 pacientes, dos quais 81,2% apresentaram AR. Dos pacientes, 18,8% apresentaram pelo menos um episódio de neutropenia ($< 2 \times 10^9/L$) enquanto faziam uso de anti-TNF. Outros 3% apresentaram neutropenia grave ($< 0,5 \times 10^9/litro$). Esses pacientes faziam uso de doses estáveis de metotrexato. Dentre os pacientes, quatro (6%) apresentaram infecção grave devido à neutropenia. A contagem de neutrófilos de base e neutropenia anterior foram preditores de neutropenia em terapia com anti-TNF. O tempo necessário para o desenvolvimento de neutropenia após o início do uso de inibidor de TNF foi de 17 semanas. Contudo, a maioria dos pacientes (81%) conseguiu continuar seu tratamento original.

No estudo STAR discutido anteriormente, a média da contagem de glóbulos brancos (CGB) e a contagem de neutrófilos caíram durante o tratamento com adalimumabe.²⁹ Contudo,

as alterações observadas na CGB foram pequenas. Da mesma forma, Keystone et al. constataram que o tratamento com adalimumabe foi associado a uma queda na média de CGB.³²

As orientações atuais da Sociedade Britânica de Reumatologia recomendam o monitoramento regular dos hemogramas completos em pacientes com AR tratados com bloqueadores de TNF.⁵²

Resumo da evidência de neutropenia em pacientes com artrite inflamatória em uso de terapia com anti-TNF

A terapia com anti-TNF pode ser associada ao desenvolvimento de neutropenia logo após o início do tratamento.^{50,51} Grande parte dos casos de neutropenia relacionada a anti-TNF não foi agravada por sepse e não exigiu alteração no tratamento com anti-TNF.

Artrite reumatoide, bloqueadores de TNF e tuberculose

Os resultados do risco de TB em pacientes com AR fazendo uso de antagonista de TNF foram apresentados a partir do registro biológico britânico.⁵³ Nesse estudo prospectivo de coorte, 10.712 pacientes tratados com anti-TNF foram comparados a 3.232 pacientes com AR fazendo uso de DMARDs tradicionais. A duração do acompanhamento no grupo anti-TNF foi de 3,21 anos em comparação a 2,30 anos no grupo DMARDs. Houve 40 casos de TB, todos ocorrendo nos pacientes tratados anti-TNF. Dos casos, 38% (15 casos) foram pulmonares, ao passo que 62% (25 casos) foram extrapulmonares. Dos 40 casos, 13 ocorreram em até três meses da interrupção do tratamento. A razão de taxas de incidência com etanercepte de base foi de 4,2 (95% IC 1,4 a 12,4) e 3,1 (95% IC 1 a 9,5), respectivamente, para adalimumabe e infliximabe. Os pacientes de origem asiática apresentaram um risco seis vezes maior de TB em comparação às suas contrapartes brancas. O número necessário para dano foi de 600 no grupo anticorpos monoclonais (adalimumabe), em comparação a bloqueadores dos receptores de TNF (etanercepte).

No registro de índice francês (Pesquisa sobre a Tolerância de Bioterapias), foram identificados 69 casos de TB.⁵⁴ Desses, 40 pacientes apresentaram artrite reumatoide. Os resultados constataram que o índice de incidência padronizado para infliximabe [18,6 (95% IC 13,4-25,8)] e adalimumabe [29,3 (95% IC 20,3-42,4)] foi maior em comparação a etanercepte [1,8 (95% IC 0,7-4,3)].

As orientações da Sociedade Brasileira de Reumatologia⁵⁵ afirmam que todos os pacientes devem ter em mãos um exame de raio-X do tórax e um teste tuberculínico (PPD) antes de iniciar um tratamento com DMARDs biológicas. As orientações também afirmam que os pacientes com leitura de PPD ≥ 5 mm, com tuberculose anterior comprovada por raio-X do tórax e que tiveram contato próximo com indivíduos com tuberculose ativa, devem ser tratados com isoniazida por seis meses. Esse tratamento deve ser iniciado um mês antes do tratamento de terapia com anti-TNF.

Em 2007, Gomez-Reino et al.⁵⁶ constataram que, antes da implementação das recomendações da Sociedade Espanhola de Reumatologia quanto à prevenção de TB, a razão de taxas de incidência (IRR) foi de 19 (95% IC 11-32) nos pacientes com AR tratados com anti-TNF. Contudo, com a adesão rigorosa dessas recomendações, a IRR caiu para 1,8 (95% IC 0,28-7,1).

Resumo da evidência de tuberculose

Os registros biológicos constataram que os pacientes com AR tratado com anticorpos monoclonais apresentam aumento no risco de TB em comparação aos tratados com bloqueadores dos receptores de TNF. Contudo, com a adesão rigorosa das orientações quanto à prescrição de bloqueadores de TNF alfa, a IRR da TB caiu, aproximando-se da população normal.

Avaliações tecnológicas em saúde

As orientações atuais do Colégio Americano de Reumatologia (ACR)⁵⁷ afirmam que agentes biológicos não devem ser utilizados em pacientes com infecção bacteriana ativa e em pacientes com úlceras de pele que não cicatrizam. As orientações do ACR também recomendam que os agentes biológicos devam ser utilizados antes de cirurgia. Aquelas atualizadas recentemente pela Sociedade Britânica de Reumatologia⁵² indicam que os bloqueadores de TNF não devem ser utilizados na presença de sepse, e esses agentes devem ser interrompidos em pacientes com infecções ativas. Os antagonistas de TNF devem ser utilizados com cautela em pacientes com artrite séptica anterior (nativa ou protética), úlceras de perna de longa data e infectadas, bronquiectasia e infecção pulmonar persistente. Na Ásia, a orientação do Colégio Japonês de Reumatologia sobre a utilização de terapias biológicas afirmam que o tratamento com bloqueadores de TNF devem ser suspensos em pacientes com sepse.⁵⁸ Da mesma forma, a Sociedade Brasileira de Reumatologia⁵⁵ recomenda que os agentes anti-TNF não devem ser iniciados em pacientes com infecção ativa ou com risco de desenvolver infecções.

Discussão

Os antagonistas de TNF revolucionaram o tratamento de pacientes com AR. Contudo, o uso de anti-TNF pode levar ao aumento do risco de sepse. Dados emergentes dos registros nacionais parecem mostrar um aumento do risco de infecção grave em pacientes com AR fazendo uso de bloqueadores de TNF.^{37,38,40,42,43}

Anteriormente, o risco mais elevado de complicações infecciosas na AR foi explicado pelo uso de esteroides.⁵⁹ Na era atual de anti-TNF com menos uso de esteroides, os registros nacionais ainda relatam um aumento do risco de sepse, que não poderia ser representado exclusivamente pelo risco inerente de AR. Esse fato, considerando as orientações nacionais, adicionaria peso à noção de que uma infecção está intimamente associada à terapia biológica. Adicionalmente, estudos anteriores mostraram que os pacientes com AR apresentam aumento inerente do risco de infecção devido à disfunção imune.^{15,27}

No Reino Unido, o Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) e a Sociedade Britânica de Reumatologia afirmam que, para serem elegíveis à terapia com anti-TNF, os pacientes com AR devem ser submetidos a um teste adequado de duas DMARDs, um dos quais deve ser para MTX e apresentar um escore de atividade da doença (DAS) > 5,1.⁶⁰ Estabelecem, também, que apenas pacientes com doenças mais graves e refratárias recebem anti-TNF. Pacientes com uma doença estabelecida fazendo uso de anti-TNF podem apresentar um

risco mais elevado de infecções graves,^{25,32} em comparação ao com uma doença inicial.^{26,31} Juntos, esse subgrupo de pacientes pode necessitar de monitoramento cuidadoso para complicações infecciosas resultantes da terapia biológica. As orientações recentes e atualizadas da Sociedade Britânica de Reumatologia recomendam o uso de anti-TNF em pacientes com AR com DAS > 3,2.

Pacientes com AR com menor duração da doença são mais propensos a permanecer em remissão após a interrupção do uso de bloqueadores de TNF em comparação àqueles com doença estabelecida.^{22,62,63} Pacientes com doença de longa data fazendo uso de bloqueadores de TNF^{25,32} poderão apresentar um risco mais elevado de infecções graves, em comparação aos mais novos com doença inicial.^{26,31} A inferência a seguir é que a introdução precoce de anti-TNF pode possibilitar sua retirada bem-sucedida após remissão, maximizando, assim, o benefício da taxa de risco.

O uso de anti-TNF pode afetar a produção de anticorpos protetores após imunização. Contudo, imunizações além das vacinas vivas atenuadas devem ser administradas em pacientes tratados com terapia biológica.⁶⁴ As orientações do ACR recomendam a administração da vacina da gripe anual e vacinas pneumocócicas periódicas em pacientes tratados com terapia biológica.⁵⁷

Há um conjunto de evidências a respeito donexo causal entre esteroides e sepse.¹⁷⁻²⁰ Portanto, é importante considerar a redução da dosagem de esteroides quando a remissão for atingida. O NICE recomenda o uso de esteroides no tratamento de erupções e apenas continuar o tratamento após discussão das complicações de longo prazo do uso de esteroides. Quando a doença estiver estável, as dosagens de DMARDs devem ser reduzidas.⁶⁵

Atualmente há dados emergentes sobre a relação entre anti-TNF e neutropenia.^{50,51} A AR também pode ser agravada pela síndrome de Felty, caracterizada por esplenomegalia e neutropenia. A presença de neutropenia deve alertar os médicos quanto à necessidade de monitoramento mais próximo.

Os registros britânicos⁵³ e franceses⁵⁴ mostraram que os pacientes com AR tratado com anticorpos monoclonais apresentam aumento no risco de TB em comparação aos tratados com bloqueadores dos receptores de TNF. Portanto, antes do início do uso de anti-TNF, deve ser coletada a história específica de infecção tuberculosa, realizado o exame físico para cicatriz da vacina BCG e testes de triagem (mantoux/raio-X do tórax).⁶¹ Mais recentemente, os testes T-Spot e padrão-ouro QuantiFERON-TB se encontram disponíveis para detecção de infecção por tuberculose.⁶⁶ Esses testes possuem uma maior especificidade em comparação ao teste cutâneo tuberculínico, que pode apresentar um resultado falso positivo devido à vacina da BCG administrada. A Normas do Comitê de Cuidados da Sociedade Torácica Britânica estabelecem orientações sobre o tratamento de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes devido ao início do uso de bloqueadores de TNF.⁶⁷

A diferente duração do tratamento com anti-TNF é, provavelmente, uma possível explicação dos resultantes conflitantes observados nos estudos. Os registros nacionais, em vez dos ECCRs, podem ser mais adequados para avaliar os efeitos colaterais adversos, devido à sua maior duração de acompanhamento. Adicionalmente, estudos observacionais são mais reflexivos da prática clínica devido à menor quantidade de

critérios rigorosos. Contudo, a interpretação de um estudo observacional é limitada por sua natureza não randomizada e está sujeita ao viés de distribuição.

As orientações britânicas são de que os pacientes com doença mais grave devem receber anti-TNF. Em outros países, as orientações quanto ao uso desses medicamentos pode permitir tratamento precoce ou tardio com bloqueadores de TNF. Isso pode representar as diferenças nas taxas de infecção observadas em estudos publicados. Uma possível fragilidade desta análise é o viés de publicação inevitável, que pode ocorrer devido às maiores taxas de publicação de resultados positivos em vez de negativos.

Concluindo, os bloqueadores de TNF revolucionaram a forma que tratamos a AR. Contudo, a comprovação atual sugere que o tratamento com anti-TNF na AR está intimamente ligado à infecção. Os pacientes precisam estar cientes do risco de infecção juntamente com os benefícios estabelecidos dos bloqueadores de TNF, para que possam fornecer o consentimento informado para o tratamento.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos bibliotecários do Musgrove Park Hospital por sua ajuda na busca por artigos para este projeto.

REFERENCES

- Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002; 41:793-800.
- Marques-Neto JF, Goncalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM et al. Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33: 169-73.
- O'Sullivan JB, Cathcart ES. The prevalence of rheumatoid arthritis. Follow-up evaluation of the effect of criteria on rates in Sudbury, Massachusetts. *Ann Intern Med* 1972; 76: 573-7.
- Hess EV, Luggen ME. Remodelling the pyramid- a concept whose time has not yet come. *J Rheumatol* 1989; 16: 1175-6.
- Bensen WG, Bensen W, Adachi JD, Tugwell PX. Remodelling the pyramid: the therapeutic target of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17: 987-9.
- Tetta C, Camussi G, Modena V, Di Vittorio C, Baglioni C. Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 665-7.
- Finckh A, Choi HK, Wolfe F. Progression of radiographic joint damage in different eras: trends towards milder disease in rheumatoid arthritis are attributable to improved treatment. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1192-7.
- Beutler BA. The role of tumour necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl* 1999; 57: 16-21.
- Khalil AA, Hall JC, Aziz FA, Price P. Tumour necrosis factor: implications for surgical patients. *ANZ J Surg* 2006; 76: 1010-6.
- Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group. *JAMA* 1995; 273:934-41.
- Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group. *Crit Care Med* 1996; 24: 1431-40.
- Pittet D, Harbarth S, Suter PM, Reinhart K, Leighton A, Barker C et al. Impact of immunomodulating therapy on morbidity in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 852-7.
- Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-702.
- Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in the treatment of septic shock. *Lancet* 1998; 351: 929-33.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-300.
- Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying anti rheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1151-7.
- Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisolone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34.
- Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754-64.
- Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-60.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1051-65.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study): A randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3381-90.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P et al for the START study group. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomised, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-86.
- St Clair EW, van der heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Combination of infliximab and methotrexate for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.

25. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1238-44.
26. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1232-42.
27. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372: 375-82.
28. van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P et al, for the TEMPO Study Investigators. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3928-39.
29. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis; results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563-71.
30. 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
31. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
32. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1400-11
33. 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* 2011; 50: 196-203.
34. Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinubeer U, Stoyanova-Scholz M et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis rheum* 2005; 52: 3403-12.
35. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56: 2896-904
36. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007; 46: 327-34.
37. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDS in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006; 27: 67-71.
38. Askling J, Forell CM, Brandt I, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339-44.
39. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33.
40. 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
41. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of Infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 189-94.
42. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNF alpha treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 266-73.
43. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski 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* 2011; 50: 124-31.
44. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H et al. Incidence and Risk Factors for Serious Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A report from the Registry of Japanese Rheumatoid arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol* 2011; 38: 1258-64.
45. Tittton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51: 152-60.
46. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-45.
47. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 52
48. 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: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85
49. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2010; 37: 928-31
50. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1678-9.
51. Hastings R, Ding T, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Moots RJ et al. Neutropenia in patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 764-69.
52. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010; 49: 2217-9.
53. 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.
54. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884-94.
55. Da Mota LM, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52: 135-74.
56. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
57. 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 Rheum* 2008; 59: 762-84.
58. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007; 17: 451-8.
59. Baum J. Infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1971; 14: 135-7.
60. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005; 44: 157-63.
61. Deighton C, Hyrich K, Ding T, Ledingham J, Lunt M, Luqmani R et al. BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy. *Rheumatology* 2010; 49: 1197-9.
62. Saleem B, Keen H, Goeb V, Parmar R, Nizam S, Hensor EM et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1636-42.
63. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with Infliximab in addition to Methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after Infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35.
64. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: Suppl 3: iii2-22.
65. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009.
66. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898- 906.
67. Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-5.