

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**FREQUÊNCIA DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES ANTI-
INFLIXIMABE E ANTIADALIMUMABE EM PACIENTES DE
ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA
ANTITNF**

Bolsista: Melina Alves da Frota, CNPq

**MANAUS
2014**

FREQUÊNCIA DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES ANTI-
INFLIXIMABE E ANTIADALIMUMABE EM PACIENTES DE ARTRITE
REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA ANTITNF.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**RELATÓRIO FINAL
PIB-S/0143/2013
FREQUÊNCIA DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES ANTI-
INFLIXIMABE E ANTIADALIMUMABE EM PACIENTES DE
ARTRITE REUMATOIDE EM USO DE TERAPIA BIOLÓGICA
ANTITNF.**

Bolsista: Melina Alves da Frota, CNPq
Orientador: Prof. Doutor Antonio Luiz Ribeiro Boechat
Coorientador(a): Prof. Doutora Maria Cristina dos Santos

**MANAUS
2014**

Todos os direitos deste relatório são reservados à Universidade Federal do Amazonas, ao Instituto de Ciências Biológicas, ao Departamento de Parasitologia, ao Laboratório de Imunologia e aos seus autores. Parte deste relatório só poderá ser reproduzida para fins acadêmicos ou científicos.

Esta pesquisa, financiada pelo Conselho Nacional de Pesquisa – CNPq, pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Federal do Amazonas, foi desenvolvida pelo Laboratório de Imunologia e se caracteriza como subprojeto do projeto de pesquisa Estudo da genética molecular da Artrite Reumatoide e da Tuberculose em pacientes naturais do Amazonas.

RESUMO

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória crônica, progressiva e autoimune que afeta as articulações, capaz de evoluir com deformidades e grande prejuízo funcional ao indivíduo. Os agentes biológicos bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) são medicações com ação direta no mecanismo de desenvolvimento da patologia e capazes de inibir a deflagração da resposta inflamatória. Dentre esses estão o Infliximabe[®], anticorpo cuja estrutura é composta por regiões derivadas de camundongos e humanos, e o Adalimumabe[®], um anticorpo totalmente humano. Sendo assim, tal trabalho tem como objetivos verificar a frequência de anticorpos neutralizantes anti-Infliximabe e antiAdalimumabe em pacientes de Artrite Reumatoide que estão em uso de Terapia Biológica e correlacionar a presença de anticorpos anti-imunobiológicos com os fatores clínicos desses indivíduos. Para tanto, foram coletadas amostras do soro de 29 pacientes com Artrite Reumatoide, atendidos no Hospital Adriano Jorge e no Ambulatório Araújo Lima, os quais realizaram ou estavam realizando terapia com Infliximabe[®] ou Adalimumabe[®]. Em seguida, por meio de Dot-ELISA, foi realizada a detecção de imunoglobulinas das classes G e M contra imunoglobulinas de camundongos, nas amostras de soros obtidas. Foram encontrados IgG, anti-Ig de camundongo, em 10 dos pacientes. Desses, quatro fizeram ou fazem uso de Infliximabe[®], enquanto que oito utilizam ou já utilizaram Adalimumabe[®]. IgM anti-Ig de camundongo foram detectadas em oito dos pacientes. Desse grupo, três indivíduos fizeram ou fazem uso de Infliximabe[®], enquanto que sete utilizam ou já utilizaram Adalimumabe[®]. Observou-se ainda a presença em cinco pacientes, os quais faziam uso apenas de Adalimumabe[®], de IgG anti-Igs de camundongos. Uma vez que o Infliximabe[®] tem estrutura composta por regiões oriundas de camundongos e humanos, a presença de IgG ou IgM anticamundongos é esperada nos pacientes que entraram em contato com essa medicação. Entretanto, a existência de IgG anticamundongo em indivíduos que realizaram terapia apenas com Adalimumabe[®] não condiz com os dados referentes a esse imunobiológico, segundo os quais o fármaco é um anticorpo totalmente humano e, dessa forma, não deveria estar relacionado à presença de anticorpos antimurinos. Portanto, espera-se que, uma vez disponibilizados para domínio público os dados referentes à fabricação desse agente imunobiológico, será possível a realização de novas pesquisas capazes de identificar a causa do desenvolvimento de anti camundongo por pacientes em uso do Adalimumabe[®].

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, progressive, autoimmune, inflammatory disease that affects the joints, and is capable of evolving with major deformities and functional disturbance. Biological agents against the Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) are drugs with a direct action in the development mechanism of the pathology and which are able to inhibit the emergence of an inflammatory response. Among them are Infliximab® an antibody whose structure comprises regions derived from mice and humans, and the Adalimumab, a fully human antibody. Thus, this study aims to determine the frequency of neutralizing antibodies anti-infliximab and anti-adalimumab in rheumatoid arthritis patients that are in use of biological therapy, and correlate the presence of these antibodies with clinical factors. For this purpose, serum samples from 29 patients with rheumatoid arthritis treated at the Hospital Adriano Jorge and the Araujo Lima Clinic, who used or were using Adalimumab® or Infliximab®, were collected. Then, by Dot-ELISA, the detection of anti-mouse IgM and IgM antibodies was performed on the samples obtained. Anti-mouse IgG antibodies were found in 10 patients. Of these, four have used or using Infliximab®, while eight have used or were using Adalimumab®. Regarding anti-mouse IgM antibodies, these were detected in eight patients. Of this group, three individuals have used or were using Infliximab® while seven have used or were using Adalimumab®. The presence of five subjects who underwent only use of adalimumab and have anti-mouse IgG antibodies in their serum was also observed. Since Infliximab® has structure consisting of regions derived from mice and humans, the presence of anti-mouse IgM and IgM antibodies is expected in patients who came in contact with this medication. However, the existence of anti-mouse IgG antibodies in subjects who underwent therapy solely with Adalimumab® does not fit the data regarding this drug, according to which it is a fully human antibody and thus should not be related to the presence of anti-murine IgG antibodies. Therefore it is expected that, once the data relating to the structure of this immunobiological agent is made available for public domain, it will be possible to conduct further research which can identify the cause of the development of anti-mouse IgG antibodies by patients using the drug.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	9
2.1 Objetivo Geral	9
2.2 Objetivos Específicos.....	9
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
4 METODOLOGIA	12
4.1 Pacientes e controles.....	12
4.2 Detecção de Imunoglobulinas anti-imunobiológicos.....	12
4.3 Análise Estatística.....	13
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
5.1 Características Clínicas e Demográficas	15
5.2 Frequência de Anticorpos Anti-camundongo	15
6 CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20
ANEXOS	23

1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória presente em 1% da população (FELDMANN et al., 2009), capaz de evoluir com deformidades articulares e grande prejuízo funcional ao indivíduo (WOLFE et al., 1998). Uma vez que tem curso crônico e progressivo, não há cura para essa patologia, apenas terapias medicamentosas capazes de atenuar os sintomas e reduzir a velocidade de evolução.

Dessa forma, os Agentes Biológicos Bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) apresentam uma perspectiva boa para o tratamento da Artrite Reumatoide, uma vez que tem ação direta no mecanismo de desenvolvimento da patologia, inibindo a ação de um dos fatores responsáveis por desencadear a resposta inflamatória (GOEKOOP-RUITERMAN et al., 2005).

Como se sabe, a formação de imunoglobulinas antiAdalimumabe e anti-Infliximabe, reduz ou neutraliza a atividade inflamatória e melhora da doença. Assim, busca-se comparar a ação dos fármacos bloqueadores de TNF- α : Infliximabe[®] e Adalimumabe[®], levando em conta suas respectivas capacidades de desencadear respostas imunes contra suas próprias estruturas (formação de imunoglobulinas Anti-imunobiológicos), bem como as variáveis clínicas relacionadas ao surgimento destas repostas.

Dessa forma, tal projeto teve como objetivos verificar a frequência de anticorpos neutralizantes anti-Infliximabe e antiAdalimumabe em pacientes de Artrite Reumatoide que estão em uso de Terapia Biológica e, a partir desses dados, correlacionar a presença de anticorpos anti-imunobiológicos com os fatores clínicos de sujeitos da pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar a frequência de anticorpos neutralizantes anti-Infliximabe e antiAdalimumabe em pacientes de Artrite Reumatoide que estão em uso de Terapia Biológica.

2.2 Objetivos Específicos

Correlacionar a presença de anticorpos anti-imunobiológicos com os fatores clínicos de pacientes.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória crônica, progressiva e autoimune que afeta as articulações, capaz de causar não apenas o comprometimento funcional e estrutural dessas conexões, como também significativo déficit funcional geral, incapacidade laborativa e aumento da mortalidade nos indivíduos acometidos (PINCUS et al., 1995. PINCUS et al., 1984; WOLFE et al., 1998).

O tratamento para Artrite Reumatoide, inicialmente direcionado apenas para o alívio dos sintomas, com uso de Anti-inflamatórios não Esteroides (AINE) e Glicocorticoides, passou, nos últimos vinte anos, a ter um enfoque voltado também para prevenção de danos estruturais irreversíveis e do declínio da função articular. Em busca de tais objetivos terapêuticos, foram desenvolvidas as Drogas Modificadoras do Curso da Doença (DARMD) e, mais recentemente, Agentes Biológicos Bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α) (GOEKOOP-RUITERMAN et al., 2005). Esses últimos têm como exemplo Infliximabe[®] e Adalimumabe[®], os quais atuam por meio do bloqueio da interação do TNF- α com seus receptores.

O Infliximabe[®] tem estrutura composta por regiões variáveis de anticorpos de camundongos, que se ligam a uma região constante do anticorpo humano IgG1. O Adalimumabe[®] é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano (ANDERSON et al., 2005. SCOTT et al., 2006. AIKAWA et al., 2010).

Uma vez que a sequência de aminoácidos das proteínas de camundongo é geralmente diferente de seus equivalentes humanos, tais proteínas tendem a ser imunogênicas. Assim, pacientes tratados com anticorpos quiméricos com regiões de camundongos e humanos, como

o Infliximabe[®], podem desenvolver anticorpos humanos anticamundongo (HAMA- *Human anti-mouse antibodies*), os quais são capazes de reduzir a efetividade clínica da droga. Pacientes tratados com anticorpos totalmente humanos, como o Adalimumabe[®], podem desenvolver anticorpos anti-humanos (HAHA - *Human Antihuman Antibodies*). Esses anticorpos ligam-se a única região de ligação de antígenos onde o sistema imune ainda não se tornou tolerante (ANDERSON, 2005).

Dessa forma, pode-se esperar que os pacientes desenvolvessem uma resposta imune. Segundo Braun et al. (2003), foram detectados anticorpos anti-Infliximabe em 53, 21 e 7% dos pacientes com Artrite Reumatoide tratados com doses de 1, 3 e 10 mg/kg da droga, respectivamente. Já o Adalimumabe parece ter um efeito menos imunogênico. A incidência de formação de anticorpos contra essa droga foi de 6% em uma amostra de 1062 pacientes com Artrite Reumatoide (ANDERSON, 2005).

4 METODOLOGIA

4.1 Pacientes e controles

Foram incluídos no estudo pacientes de Artrite Reumatoide, entre 18 e 75 anos, que fizeram ou estavam fazendo uso de Adalimumabe ou Infliximabe, e controles cujas amostras de soro, bem como informações clínicas, foram anteriormente coletadas no Projeto “Fatores maiores para o Alto risco Cardiovascular na Artrite Reumatoide no Amazonas: Um Estudo Piloto”, que tramitou com aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Adriano Jorge (Manaus, AM), CAAE 0016.0.0193.000-11.

Além disso, também foram incluídas amostras de soro e dados de pacientes com as mesmas características, atendidos no período de janeiro a abril de 2014, no Ambulatório Araújo Lima.

Ao todo, foram utilizados os dados de 29 pacientes, sendo que dois desses indivíduos não possuíam Artrite Reumatoide e caracterizaram-se como controle do experimento. As amostras dos soros foram divididas em frascos do tipo Eppendorf[®], numerados de 1 a 29.

As amostras de certos pacientes ocuparam mais de um frasco. Assim, a amostra do paciente de número 3 também preencheu o frasco de número 18, e o mesmo ocorreu nos frascos 5 e 10, 7 e 8, e 12 e 15.

4.2 Detecção de Imunoglobulinas anti-imunobiológicos

A detecção de imunoglobulinas anti-imunobiológicos heterólogos, presentes nas amostras de soro dos participantes da pesquisa, foi realizada por Dot-ELISA (MATOS-

GOMES et al., 2010) com algumas modificações. Dois microlitros de imunoglobulinas purificadas de camundongos, na concentração 10µg/mL, foram aplicados nas membranas de nitrocelulose (BIO-RAD Laboratories, Richmond, CA, USA). As imunoglobulinas de camundongo foram isoladas em coluna de proteína A e gentilmente cedidas pelo Prof. Doutor Luís André Morais Mariúba, do Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia. Em seguida, as membranas foram bloqueadas, por 2 horas para os testes de detecção de IgG e *overnight*, para IgM, com leite em pó desnatado a 5% (Molico®, Nestlé, Araçatuba, SP, BR), dissolvido em Tampão Tris Salina (TBS, pH 7,5). Logo após, foram adicionados a cada membrana o soro do pacientes na diluição de 1:100. Após três lavagens com PBS (Tampão fosfato salina pH7,5) os seguintes conjugados para humanos, marcados com peroxidase: anti-IgM (Fc 5µ) ou anti-IgG (H+L) (PIERCE, IL, USA) foram adicionados para a detecção das imunoglobulinas. As membranas foram colocadas em presença dos conjugados durante quarenta e cinco minutos, em temperatura ambiente. Os conjugados foram então diluídos em TBS (pH 7,5) na proporção de 1:1000. Após quatro lavagens com Tampão Fosfato Salina (PBS, pH 7,2), as reações anticorpo-conjugado foram reveladas com cinco miligramas de 3`3 diaminobenzidina (DAB) (BIO-RAD Laboratories, CA, USA) diluídos em 30mL de TBS pH 7,5, na presença de peróxido de hidrogênio P.A. a 0,015%. A reação de coloração por precipitação do DAB foi interrompida com água destilada e as membranas foram secas entre folhas de papel de filtro e as leituras realizadas, para obtenção do halo de reação.

4.3 Análise Estatística

A estatística descritiva foi utilizada para apresentação dos dados clínicos e demográficos dos pacientes incluídos. Ao final do projeto, a análise multivariada com regressão logística será aplicada para avaliar a presença de imunoglobulinas anti-

imunobiológico e sua relação com as variáveis clínicas dos pacientes. Todos os testes estatísticos são bicaudais e o nível de significância adotado é 0,05.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Características Clínicas e Demográficas

Observou-se na pesquisa que, dos 29 pacientes analisados, 25 eram do sexo feminino, com idade média de 46,2 anos. O Fator Reumatoide foi encontrado em 21 dos sujeitos, enquanto que oito apresentavam-se com manifestações sistêmicas da patologia. O pequeno número de pacientes incluídos se deve ao fato de que as amostras derivam de um projeto anterior e não tínhamos soro suficiente para análises maiores.

O valor médio do DAS28 (*Disease Activity Score in 28 Joints* – Contagem de atividade da doença em 28 articulações) de tais pacientes foi 3,56; enquanto que a média dos valores do HAQ (*Health Assessment Questionnaire* – Questionário de Avaliação da Saúde) foi 0,85.

O tempo médio de doença observado foi de 6,33 anos. 27 dos pacientes estavam em uso de terapia imunobiológica, seja por Adalimumabe, Infliximabe ou Entarnecept; e 16 apresentavam perfil de alto risco cardiovascular.

TABELA 1 - Características Clínicas de 29 pacientes de Artrite Reumatoide incluídos na Pesquisa.

Características	Pacientes n=29
Sexo (Feminino), n (%)	25 (86,2)
Idade, média (DP)	46,2 ± 4,8
Fator Reumatoide, n (%)	21 (72,4)
Manifestações Sistêmicas	8 (27,5)
DAS28, média (DP)	3,56 ± 0,27
HAQ, média (DP)	0,85 ± 0,11
Tempo de Doença	6,33 ± 3,44
Uso Biológicos	27 (93,1)
Perfil de Alto Risco Cardiovascular	16 (55,2)

5.2 Frequência de Anticorpos Anticamundongo

Foi detectada a presença de IgG, anti-IgG de camundongo, em 10 dos pacientes. Desses, quatro indivíduos fizeram ou fazem uso de Infliximabe, enquanto oito utilizam ou já utilizaram Adalimumabe.

Quanto aos anticorpos da classe M contra imunoglobulinas de camundongo, esses foram detectados em oito dos pacientes. Desse grupo, três indivíduos fizeram ou fazem uso de Infliximabe®, enquanto que sete utilizam ou já utilizaram Adalimumabe®.

Uma vez que o Infliximabe® tem estrutura composta por regiões variáveis de anticorpos de camundongos, que se ligam a uma região constante do anticorpo humano IgG1, a presença de anticorpos dos isotipos G e M contra IgG de camundongos é esperada nos pacientes que entraram em contato com essa medicação (ANDERSON, 2005). Assim, resultados semelhantes da presença de anticorpos anti-Infliximabe em pacientes com Artrite Reumatoide foram obtidos por Haraoui et al. (2006), Svenson et al. (2007) e Ainsworth et al. (2008).

Diferentemente do Infliximabe®, o Adalimumabe® é descrito por sua empresa fabricante como um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano (LABORARÓRIOS ABBOTT, 2003), o que sugere que tal medicamento não possui componentes de outras espécies, como regiões de camundongos, por exemplo. Entretanto, observa-se dentro da amostra analisada a presença de cinco pacientes os quais realizaram uso apenas de Adalimumabe®, sem terem utilizado outro agente imunobiológico anteriormente ou concomitantemente, e que possuem em seus soros IgG anti-IgG de camundongos. Além disso, foram detectados quatro pacientes nas mesmas condições que apresentaram anticorpos IgM anti-imunoglobulinas de camundongos.

Optou-se, neste trabalho, por uma avaliação inicial com *screening* para anticorpos anti-mouse. Esta metodologia possibilitou a execução de uma primeira etapa desta pesquisa:

identificar pacientes que apresentassem anticorpo anti-mouse em pacientes usuários ou ex-usuários de anticorpos quiméricos (humano:camundongo). Para efeito de comparação foi utilizado soro de pacientes em uso de Etanercept e Adalimumabe. Entretanto, o achado inesperado de anticorpos anti-mouse em pessoas que usaram apenas Adalimumabe, conforme observado neste projeto, não é relatado na literatura. Segundo Andersen (2005), pacientes que usam anticorpos monoclonais totalmente humanos costumam apresentar anticorpos anti-anticorpos humanos (AACH). Em razão do pequeno número de pacientes incluídos nestas análises, esta pesquisa deve ser continuada para confirmação destes resultados em amostra maior. Por outro lado, estes dados preliminares tem implicações importantes na medida que foram identificadas pessoas em uso apenas de Adalimumabe com altos títulos de anti-mouse, sugerido a presença de sequencias não humanizadas neste anticorpo.

Estudo realizado por Schouwenburg et al. (2012) demonstrou que mais da metade dos pacientes de Artrite Reumatoide tratados com Adalimumabe produziram anticorpos contra essa droga nas primeiras 28 semanas de tratamento. Também foi observada, de acordo com Bartelds et al. (2007), a presença de anticorpos anti-Adalimumabe em 34% dos pacientes com Artrite Reumatoide que não respondiam ao tratamento, enquanto que, naqueles os quais a resposta a terapia era boa, foram constatados anticorpos em apenas 5% dos casos.

Ainda segundo trabalho de Bartelds et al. (2007), a presença de anticorpos anti-Adalimumabe, assim como baixas quantidades séricas do fármaco estão associadas a uma menor resposta clínica. Duas hipóteses foram propostas para explicar esse efeito. Na primeira, a administração do fármaco a pacientes que produzem anticorpos contra o mesmo leva a formação de complexos imunes que podem acelerar a remoção da droga. Em um segundo caso, a ação neutralizadora dos anticorpos anti-Adalimumabe pode bloquear a ligação do fármaco ao seu alvo (SCHOUWENBURG et al., 2012).

Outros estudos, realizados por Weinblatt et al. (2003), Radstake et al. (2009) e Jamnitski et al. (2011) também demonstram de anticorpos anti-Adalimumabe em pacientes com Artrite Reumatoide em uso dessa medicação. Tais dados da literatura corroboram os resultados obtidos no presente trabalho.

TABELA 2 - Características da Terapia Imunobiológica de 29 pacientes de Artrite Reumatoide incluídos na Pesquisa.

Biológico	Pacientes n=29 (%)	Anticamundongo	IgM n(%)	IgG n (%)	Ambos n (%)
Não usaram	2 (6,9%)	1 (50%)	1 (100%)	1 (100%)	1(100%)
Usaram	27(93,1%)	15 (40,7%)	7(63,6%)	9(81,8%)	5(45,4%)
Infliximabe	5 (18,5%)	4 (80%)	3 (60%)	4 (80%)	3 (60%)
Adalimumabe	22(81,5%)	10 (45,4%)	7(31,8%)	8(36,4%)	5(22,7%)
Etanercept	10 (37%)	4 (40%)	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)

TABELA 3 – Pacientes os quais utilizaram apenas uma medicação imunobiológica ao longo do tratamento.

Apenas um biológico	Pacientes n=29 (%)	Anticamundongo	IgM n (%)	IgG n (%)	Ambos n (%)
Não usaram	2 (6,9%)	1 (50%)	1(100%)	1(100%)	1(100%)
Infliximabe	0 (0%)	-	-	-	-
Adalimumabe	15 (51,7%)	7 (58,3%)	4 (3,6%)	4 (3,6%)	2 (1,8%)
Etanercept	3 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

6 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de resposta imune contra a medicação imunobiológica é um risco conhecido desse eixo terapêutico. Detectou-se no presente trabalho, segundo análises realizadas por Dot-ELISA, a presença de IgG e IgM anti-imunoglobulinas de camundongo em pacientes que utilizaram ou estavam utilizando o medicamento Infliximabe[®], resultado o qual condiz com informações presentes na literatura científica acerca desse agente terapêutico (AIKAWA et al., 2010; ANDERSON, 2005; BRAUN et al., 2003).

Contudo, foi constatada também a existência de IgG anti-igG de camundongo em indivíduos os quais realizaram terapia apenas com Adalimumabe[®]. Tal resultado não condiz com as informações divulgadas pelo laboratório fabricante da medicação, segundo o qual o fármaco é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano e, dessa forma, não deveria estar relacionada a presença de anticorpos anti-IgG murinos.

Uma vez que a patente do Adalimumabe[®] ainda é exclusiva de sua empresa fabricante, as informações sobre a composição e a estrutura farmacológica desse medicamento são limitadas. Portanto, espera-se que, com a futura expiração do direito de exclusividade de tal laboratório e, uma vez disponibilizados para domínio público os dados referentes à fabricação desse agente imunobiológico, será possível a realização de novas pesquisas capazes de identificar a causa do desenvolvimento de anticorpos anti-IgG de camundongo por pacientes em uso do fármaco.

REFERÊNCIAS

AIKAWA, N. E.; CARVALHO J. F.; SILVA C. A. A.; BONFÁ E. Immunogenicity of Anti-TNF- α Agents in Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. v. 38, p.82–89. 2010.

AINSWORTH, M. A., BENDTZEN, K., & BRYNSKOV, J. Tumor necrosis factor-alpha binding capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, v. 103, n. 4, p. 944-948. 2008.

ANDERSON, P.J. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical implications of their different immunogenicity profiles. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. v. 34, p. 19–22. 2005.

BARTELD, G.M.; WIJBRANDTS, C.A.; NURMOHAMED, M.T.; et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 66, p.921–926, 2007.

BRAUN J., PHAM T., SIEPER J., et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. v. 62, p. 817-824. 2003.

CAPORALI, R.; PALLAVICINI F.B.; FILIPPINI M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. *Autoimmunity Reviews*. v. 8, p. 274–280. 2009.

GOEKOOP-RUITERMAN, Y. P. M. et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, v. 52, n. 11, p. 3381-3390, 2005.

GOLDBACH-MANSKY, Raphaela; LIPSKY, Peter E. New Concepts in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annual review of medicine*, v. 54, n. 1, p. 197-216, 2003.

HARAOUI, B.; CAMERON, L.; OUELLET, M.; & WHITE, B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *The Journal of rheumatology*, v. 33, n. 1, p. 31-36. 2006.

Humira™ (Adalimumab) Prescribing Information. Abbott Laboratories, North Chicago, IL. Janeiro 2003.

JAMNITSKI, A.; BARTELD, G. M.; NURMOHAMED, M. T.; VAN SCHOUWENBURG, P. A.; VAN SCHAARDENBURG, D.; STAPEL, S. O. & WOLBINK, G. J. The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 70, n. 2, p. 284-288. 2011.

FELDMANN, M.; MAINI, R. N. Anti-TNF[®] therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annual Review of Immunology*. v. 19, p. 163–196, 2001.

MATOS-GOMES, N., KATSURAYAMA, M., MAKIMOTO, F. H., SANTANA, L. L. O., PAREDES-GARCIA, E., Becker, M. A., & DOS-SANTOS, M. C. Psychological stress and its influence on salivary flow rate, total protein concentration and IgA, IgG and IgM titers. *Neuroimmunomodulation*, v. 17, n. 6, p. 396-404. 2010.

PINCUS, T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, v. 34, n. suppl 2, p. 59-73, 1995.

PINCUS, T. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis & Rheumatism*, v. 27, n. 8, p. 64-72, 1984.

RADSTAKE, T. R.; Svenson, M.; EIJSBOUTS, A. M.; VAN DEN HOOGEN, F. H.; ENEVOLD, C.; VAN RIEL, P. L.; & BENDTZEN, K. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 68, n. 11, p. 1739-1745. 2012.

Remicade[®] (Infliximab) Prescribing Information. Centocor, Inc, Malvern, PA. Setembro, 2003.

SCOTT, D. L.; KINGSLEY, G. H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, v. 355, n. 7, p. 704-712, 2006.

SVENSON, M., GEBOREK, P., SAXNE, T., & BENDTZEN, K. Monitoring patients treated with anti-TNF- α biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. *Rheumatology*, v. 46, n. 12, p. 1828-1834. 2007.

VAN SCHOUWENBURG, P. A., VAN DE STADT, L. A., DE JONG, R. N., VAN BUREN, E. E., KRUIHOF, S., DE GROOT, E., & WOUTERS, D. Adalimumab elicits a restricted

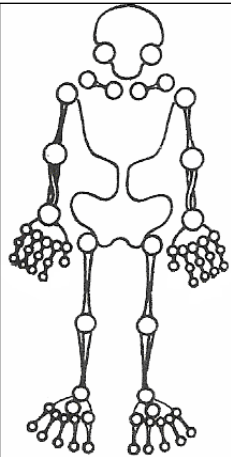
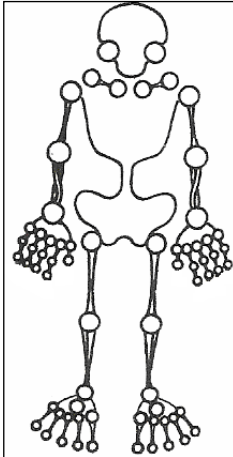
anti-idiotypic antibody response in autoimmune patients resulting in functional neutralisation. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 1, n. 6, 2012.

WEINBLATT, M. E.; KEYSTONE, E. C.; FURST, D. E.; MORELAND, L. W.; WEISMAN, M. H.; BIRBARA, C. A. & CHARTASH, E. K. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis & Rheumatism*, v. 48, n. 1, p. 35-45. 2003.

WOLFE, F. et al. The longterm outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *The Journal of rheumatology*, v. 25, n. 11, p. 2108, 1998.

ANEXOS

ANEXO 1 - Ambulatório De Artrite Reumatoide – Ficha De Pesquisa Clínica

Número: _____ Prontuário: _____ Gênero: _____ Idade: _____ NAE: _____		
Nome: _____		
Endereço: _____		
Data de Nascimento: ____/____/____	Profissão/Ocupação: _____	
Naturalidade: _____ Telefones de Contato: _____		
Diagnóstico de AR em: ____/____/____ ID: _____ TD: _____ DAT: _____		
<p>Critérios do ACR (1992):</p> <p>() Artrite por mais de 6 semanas</p> <p>() MCF, IFP, Punhos</p> <p>() Duas ou Mais articulações</p> <p>() Alterações Radiológicas</p> <p>() Poliartrite Simétrica</p> <p>() Fator Reumatóide</p> <p>() Nódulo Reumatóide</p> <p>Tabagismo: () Sim () Não () Passivo</p> <p>Medicação em Uso:</p> <p>() CLQ _____mg () MTX _____mg</p> <p>() HCQ _____mg () SSZ _____mg</p> <p>() AZA _____mg () CsA _____mg</p> <p>() LFM _____mg () CRT _____mg</p> <p>() Ciclofosfamida _____mg () Imunobiológico: _____</p> <p>() Ácido Fólico _____</p> <p>() AINH: _____</p>	<p>Data do Exame: ____/____/____</p> <p>TA: _____mmHg FC: _____bpm</p> <p>Altura: _____ Peso: _____Kg IMC: _____</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>Inchadas</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Doloridas</p> </div> </div>	
Exames Complementares		
PCR _____mg/dl		
VHS _____1ª hora	Perfil Lipídico:	
HEMÁC: _____milhões/mm3	Colesterol Total: _____mg/dl	Glicemia: _____mg/dl
HEMOG: _____g/dl	HDL – c: _____mg/dl	Uréia: _____mg/dl
HT: _____%	LDL – c: _____mg/dl	Creatinina: _____mg/dl
VCM: _____fl	VLDL – c: _____mg/dl	ALT: _____U/l
Leuco.: _____/mm3	Triglicerídeos: _____mg/dl	AST: _____U/l
Plaquetas: _____mil/mm3	Lipídeos Totais: _____mg/dl	
<p>Densitometria Óssea ____/____/____</p> <p><u>Coluna Lombar (L1 – L4)</u> <u>Colo</u></p> <p>T-score: _____ T-score: _____</p> <p>Z-score: _____ Z-score: _____</p> <p>BMD: _____ BMD: _____</p>	<p>Outros Exames Complementares:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>Envolvimento Sistêmico:</p> <p>() Vasculite () Serosite</p> <p>() Escleromácea () Síndrome de Felty</p> <p>() Síndrome Sjögren () Alveolite/Fibrose</p> <p>() Neuropatia () Nódulos Reumatóides</p> <p>() Osteoporose () Artrose de Quadril</p> <p>() Outros: _____</p>	<p>DAS28 () HAQ ()</p> <p>LIPP _____</p>	
Comentários:		

ANEXO 2 - The Stanford Health Assessment Questionnaire (Haq)

NOME: _____ DATA: _____

Índice de invalidez do questionário de avaliação da saúde (HAQ-DI)

Nesta seção nos estamos interessados em saber como sua doença afeta sua capacidade funcional na vida diária. Por favor, sinta-se livre para adicionar qualquer comentário atrás dessa página.

Por favor, marque a resposta que melhor descreve suas capacidades habituais DURANTE A SEMANA PASSADA:

	Sem NENHUMA dificuldade ⁰	Com ALGUMA dificuldade ¹	Com MUITA dificuldade ²	INCAPAZ de fazer ³
VESTIR-SE E CUIDAR-SE				
Você é capaz de:				
- Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Lavar sua cabeça e seus cabelos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEVANTAR-SE				
Você é capaz de:				
- Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Deitar-se e levantar-se da cama?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COMER				
Você é capaz de:				
- Cortar um pedaço de carne?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Levar a boca um copo ou xícara cheia de café, leite ou água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir um saco de leite comum?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAMINHAR				
Você é capaz de:				
- Caminhar em lugares planos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Subir cinco degraus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HIGIENE PESSOAL				
Você é capaz de:				
- Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tomar um banho de chuveiro?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALCANÇAR				
Você é capaz de:				
- Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PREENSÃO				
Você é capaz de:				
- Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido previamente abertos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Abrir e fechar torneiras?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ATIVIDADES				
Você é capaz de:				
- Fazer compras nas redondezas aonde mora?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Entrar e sair de um ônibus?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rôdo para puxar a água?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SOMA= _____ MÉDIA: _____