

VALQUIRIA GARCIA DINIS

**Redução das imunoglobulinas induzida pelo
abatacepte não se associa com eventos
infecciosos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ortopedia e Traumatologia

Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina de Medeiros
Ribeiro

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Dinis, Valquiria Garcia

Redução das imunoglobulinas induzida pelo abatacepte não se associa com eventos infecciosos / Valquiria Garcia Dinis. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ortopedia e Traumatologia.

Orientadora: Ana Cristina de Medeiros Ribeiro.

Descritores: 1.Artrite reumatoide 2.Gamaglobulinas 3.Abatacepte
4.Infecção 5.Etanercepte 6.Infliximab 7.Adalimumab

USP/FM/DBD-054/17

*Aos meus pais Cesar Dinis Filho e
Claudia Maria Garcia Dinis; minha irmã
Vanessa Garcia Dinis e meu marido João
Paulo Rosa Coelho pelo carinho, apoio e
estímulo na realização deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Ana Cristina de Medeiros Ribeiro por seus ensinamentos, amizade, apoio e auxílio nesta tese.

À Professora Doutora Eloisa S. Dutra de Oliveira Bonfá por seu exemplo de dedicação à Medicina.

Aos Professores Doutores Karina Rossi Bonfiglioli, Carla Gonçalves Schahin Saad, Júlio Cesar Bertacini de Moraes, Samuel Katsuyuki Shinjo e Fernando Henrique Carlos de Souza pelo importante auxílio na realização deste estudo.

Aos demais professores, colegas e funcionários do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por seus ensinamentos e apoio.

Aos pacientes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que colaboraram no sentido de que este trabalho pudesse ser realizado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS.....	8
3	MÉTODOS	10
3.1	Dados Clínicos e Laboratoriais	12
3.2	Dosagens de Imunoglobulinas e Anticorpos Específicos	13
3.3	Avaliação Infeciosa	13
3.4	Crítérios de exclusão	14
3.5	Tamanho da Amostra	14
3.6	Análise Estatística	14
4	RESULTADOS	16
5	DISCUSSÃO	25
6	REFERÊNCIAS	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA	- Abatacepte
ADA	- Adalimumabe
anti-CCP	- Anticorpo antipeptídeo C citrulinado
anti-CCPIII	- Anticorpo antipeptídeo C citrulinado de terceira geração
AR	- Artrite reumatoide
aTNF	- Medicações com ação antifator de necrose tumoral
CAA	- Células apresentadoras de antígenos
CLOR	- Cloroquina
CTLA-4	- <i>Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4</i>
DAS-28	- <i>Disease activity score</i> de 28 articulações
DMARDs	- Droga modificadora de atividade de doença
DPOC	- Doença pulmonar obstrutiva crônica
ELISA	- <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ETA	- Etanercepte
FR	- Fator reumatoide
HAQ	- <i>Health assessment questionnaire</i>
IFX	- Infliximabe
Ig total	- Imunoglobulina total
IgA	- Imunoglobulina A
IgE	- Imunoglobulina E
IgG	- Imunoglobulina G
IgM	- Imunoglobulina M
IRC	- Insuficiência renal crônica
LEF	- Leflunomida
MHC	- Complexo principal de histocompatibilidade
MTX	- Metotrexato
PCR	- Proteína-C reativa
PPD	- Teste tuberculínico
RABBIT	- Estudo de registro de biológicos alemão
RTX	- Rituximabe
VHS	- Velocidade de hemossedimentação

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos, exames laboratoriais e parâmetros de atividade de doença no momento zero, nos grupos ABA-AR e aTNF-AR	18
Tabela 2 - Medidas de atividade de doença e contagem de linfócitos nos grupos ABA-AR e aTNF-AR no baseline e nos momentos 6, 12 ,18 e 24 meses	19
Tabela 3 - Evolução longitudinal dos valores séricos de gamaglobulina total, frações e cadeias leves nos grupos ABA-AR e aTNF-AR (<i>baseline</i> , 6, 12 ,18 e 24 meses)	21
Tabela 4 - Variação percentual em relação ao valor basal de gamaglobulina total, frações e cadeias leves nos grupos ABA-AR e aTNF-AR nos momentos 6, 12 ,18 e 24 meses	22
Tabela 5 - Infecções nos grupos ABA-AR e aTNF-AR nos intervalos de tempo semestrais e no período total de 0-24 meses	23

RESUMO

Dinis VG. *Redução das imunoglobulinas induzida pelo abatacepte não se associa com eventos infecciosos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: recentemente, foi descrita a ação do abatacepte (ABA) na redução nos níveis de imunoglobulinas (Ig) plasmáticas em pacientes com artrite reumatoide (AR). No entanto, a possível associação destes resultados com infecções não foi avaliada até o presente momento. **Objetivos:** comparar os níveis totais de Igs, suas frações (IgG, IgM, IgA) e das cadeias leves (kappa e lambda) em pacientes com AR em uso de ABA vs. agentes anti-TNF semestralmente, durante 24 meses de uso, e correlacioná-los com a presença de infecções. **Método:** dezoito pacientes consecutivos com AR tratados abatacepte (ABA-AR) foram comparados com 18 pacientes com AR tratados com anti-TNF (aTNF-AR). Dados clínicos, laboratoriais e dosagens de imunoglobulinas total, suas frações (IgG, IgM, IgA) e das cadeias leves (kappa e lambda) foram obtidos a cada seis meses até o tempo total de 24 meses. Foi feito *screening* sistemático para presença de infecções. Os critérios de exclusão foram: uso prévio de abatacepte/rituximabe e hipogamablobulinemia basal ($< 0,7$ g/dL). **Resultados:** no *baseline*, as medianas da idade (55 vs. 53 anos, $P = 0,92$), porcentagem de gênero feminino (78 vs. 78%, $P = 1,0$), comorbidades (28 vs. 28%, $P = 1,0$), DAS-28 (5,73 vs. 5,67, $P = 0,93$), HAQ (1,5 vs. 1,13, $P = 0,1$), VHS (21,5 vs. 22 mm/1^ahora, $P = 0,49$), PCR (15,5 vs. 12 mg/dL, $P = 0,43$) e contagem de linfócitos (2.200 vs. 1.800/mm³, $P = 0,18$) foram semelhantes entre os grupos ABA-AR e aTNF-AR, assim como as medianas da gamaglobulina total (1,4 vs. 1,35 g/dL, $P = 0,74$), IgG (1.168 vs. 1.079 mg/dL, $P = 0,46$), IgM (107 vs. 113mg/dL, $P = 0,38$), IgA (333 vs. 322 mg/dL, $P = 0,71$), kappa (342 vs. 249 mg/dL, $P = 0,39$) e lambda (170 vs. 150 mg/dL, $P = 0,20$). No grupo

ABA-AR, após seis meses de uso, houve uma queda dos níveis séricos de gamaglobulina total (1,4 vs. 1,05 g/dL, $P < 0,001$), IgG (1.168 vs. 997 mg/dL, $P < 0,001$), IgA (333 vs. 278 mg/dL, $P < 0,001$), kappa (342 vs. 257 mg/dL, $P < 0,001$) e lambda (170 vs. 144 mg/dL, $P < 0,001$). Esses níveis permaneceram estáveis dos seis meses até os 24 meses de tratamento ($P > 0,05$). Em contraste, no grupo aTNF-AR, não houve alteração nos níveis séricos da gamaglobulina total, suas frações e cadeias leves ($P > 0,05$) em nenhum momento. A variação negativa da gamaglobulina total, IgG, IgM, IgA, kappa e lambda no grupo ABA-AR foi diferente do grupo aTNF-AR ($P < 0,05$) em todas as avaliações. No entanto, a frequência de infecções foi semelhante entre os grupos (77,8 vs. 88,9%, $P = 0,66$) e não se associou às variações da gamaglobulina total, de suas frações ou das cadeias leves em nenhum dos dois grupos. Não houve infecções graves durante o período do estudo. **Conclusão:** o presente estudo demonstra que o abatacepte, mas não os aTNFs, induz uma queda nos níveis de imunoglobulina total, suas frações e cadeias leves nos primeiros seis meses de uso, com estabilidade nos níveis até 24 meses. No entanto, essa queda não está relacionada ao aumento da frequência de infecções nesse grupo de pacientes.

Descritores: Artrite reumatoide. Gamaglobulinas. Abatacepte. Infecção. Etanercepte. Infliximab. Adalimumab.

ABSTRACT

Dinis VG. *Abatacept related gamma-globulin reduction: no association with infections* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

Objective: to evaluate the influence of abatacept on gamma-globulin levels in comparison to anti-TNF treatment and correlate these effects with infections frequency in rheumatoid arthritis (RA) patients. **Methods:** eighteen consecutive RA patients undergoing abatacept (ABA-RA) were compared to 18 patients treated with anti-TNF (aTNF-RA) agents with similar ages. Clinical and laboratory data, total, specific (IgG, IgM, IgA) gamma-globulin and free light chains (FLC) levels were assessed before and every six months during biologic treatment, up to 24 months. Systematic clinical screening protocol for infection was performed. Exclusion criteria were previous abatacept/rituximab treatments and low gamma-globulin level (< 0.7 g/dL). **Results:** at baseline, median age (55 vs. 53 years, $P = 0.92$), female gender (78 vs. 78%, $P = 1.0$), co morbidities (28 vs. 28%, $P = 1$), DAS-28 (5.73 vs. 5.67, $P = 0.93$), HAQ (1.5 vs. 1.13, $P = 0.1$), ESR (21.5 vs. 22mm/1sth, $P = 0.49$), CRP (15.5 vs. 12mg/dL, $P = 0.43$) and lymphocyte count (2,200 vs. 1,800/mm³, $P = 0.18$) were comparable in ABA-RA and aTNF-RA. Medians of gamma-globulin (1.4 vs. 1.35g/dL, $P = 0.74$), IgG (1,168 vs. 1,079mg/dL, $P = 0.46$), IgM (107 vs. 113mg/dL, $P = 0.38$), IgA (333 vs. 322mg/dL, $P = 0.71$), kappa (342 vs. 249mg/dL, $P = 0.39$), lambda (170 vs. 150mg/dL, $P = 0.20$) were also alike. In ABA-RA, total gamma-globulin (1.4 vs. 1.05 g/dL, $P < 0.001$), IgG (1,168 vs. 997 mg/dL, $P < 0.001$), IgA (333 vs. 278 mg/dL, $P < 0.001$), kappa (341.5 vs. 257 mg/dL, $P < 0.001$), lambda (169.5 vs. 144.3 mg/dL, $P < 0.001$) levels decreased after six months in comparison to baseline values and persisted stable up to 24 months ($P > 0.05$). In contrast, in aTNF-RA no decrease in total, specific gamma-globulin levels or FLC was

seen ($P > 0.05$). The negative variation of gamma-globulin, IgG, IgM, IgA, kappa and lambda levels in ABA-RA was different from aTNF-RA ($P < 0.05$) at all evaluations. However, the infection rates (77.8 vs. 88.9%, $P = 0.66$) were similar and not associated to variations in total or specific gamma-globulin levels in any group. No severe infection was observed. **Conclusion:** these comparative data demonstrate that ABA, but not the aTNF, induces a non-progressive and mild, but significant reduction in gamma-globulin levels. We further demonstrated that this alteration is not clinically relevant since it is not associated with increased infection rate.

Descriptors: Rheumatoid arthritis. Gamma-globulins. Abatacept. Infection. Etanercept. Infliximab. Adalimumab.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica destrutiva da membrana sinovial. Sua imunopatogênese é complexa e envolve componentes da resposta imune inata e adquirida (McInnes e Schett, 2011; Nakken *et al.*, 2011). Sob o ponto de vista imunopatológico, sugere-se um papel relevante dos linfócitos B na patogênese da doença, baseadas na presença de hipergamaglobulinemia, aumento dos níveis de cadeias leves e boa resposta terapêutica ao uso de rituximabe (RTX) (McInnes e Schett, 2011; Gottenberg *et al.*, 2007). A interação de células B e células T também é importante, pois as células B atuam como células apresentadoras de antígenos (CAA) e ativam as células T. Essa ativação depende de dois sinais: o primeiro sinal é a ligação do complexo peptídeo-complexo principal de histocompatibilidade (peptídeo-MHC) (presente nas CAA) com o receptor do linfócito T; e o segundo sinal, também conhecido como “sinal de coestimulação” envolve outras ligações sendo as principais: a ligação do CD80/86 presente nas CAA com o CD28 presente no linfócito T e a ligação do CD40 (presente nas CAA) com o CD154 (presente na célula T). Dessa forma, só ocorre ativação de células T quando ambos os sinais estão presentes simultaneamente (Sharpe e Abbas, 2006; van Kooten e Banchereau, 2000). Os sinais mediados pelo CD28 são importantes para aquisição da função *T helper* (através da *upregulation* do CD154) e a ligação

do CD154 com o CD40, na célula B, está relacionada com a função de troca de isotipos [para Imunoglobulina G (IgG), Imunoglobulina E (IgE) e Imunoglobulina A (IgA)] e maturação de células B (van Kooten e Banchereau, 2000).

A indução e manutenção da tolerância de células T também são feitas através de moléculas com ação na via de segundo sinal. O *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* (CTLA-4) é uma dessas moléculas; e, ao se ligar aos receptores CD80/86 com maior afinidade do que o CD28 do próprio linfócito T, inibe sua ativação (Kremer *et al.*, 2005; Sharpe e Abbas, 2006).

O melhor entendimento da patogênese da AR permitiu evolução do arsenal terapêutico. O abatacepte (ABA) é um dos biológicos usados no tratamento da AR. Trata-se de uma proteína de fusão solúvel que apresenta um domínio CTLA-4 ligado a uma porção Fc de IgG1. Portanto, o ABA interfere tanto na ativação de células T pelos linfócitos B/CAA, quanto na resposta humoral, através de sua ação sobre os linfócitos B, mostrando boa eficácia no controle da AR, porém, com aumento do risco de infecções (Cutolo e Nadler, 2013; Salmon *et al.*, 2015; Salliot *et al.*, 2007).

De fato, os pacientes com AR apresentam risco aumentado de infecções, sendo este cerca duas vezes maior do que pacientes sem a doença (Doran *et al.*, 2002). Fatores que contribuem para isso incluem: alta atividade de doença (Lahiri e Dixon, 2015), uso de glicocorticoides, presença de comorbidades, idade avançada (van Dartel *et al.*, 2012) e uso de imunossupressores, principalmente os que recebem terapia biológica, quando comparados aos que recebem drogas modificadoras de atividade de

doença (DMARDs) convencionais. A avaliação de infecções resultantes do uso de agentes biológicos é especialmente difícil. Isso porque os ensaios clínicos randomizados apresentam tempo limitado para avaliação de eventos adversos e os pacientes selecionados podem apresentar menos comorbidades, não refletindo o risco real de pacientes acompanhados na prática clínica rotineira. Já os estudos observacionais não apresentam controles adequados dificultando a interpretação dos resultados. Ademais, não existem estudos com comparações diretas entre os diferentes tipos de biológicos em relação ao risco infeccioso, dificultando a avaliação do perfil de segurança de cada classe.

Em relação aos agentes aTNF, diferentes estudos demonstraram aumento da frequência de infecções. Uma revisão sistemática (Bongartz *et al.*, 2006) demonstrou um *odds ratio* de 2,0 (IC95%: 1,3-3,1) para infecções graves em pacientes AR em uso de infliximabe (IFX) ou adalimumabe (ADA) quando comparados com placebo. Outro estudo de registro alemão demonstrou que a frequência de infecções por 100 pacientes-ano em pacientes com AR em uso de infliximabe, etanercepte (ETA) e DMARDs convencionais foi de 22,56 (18,7-27,2), 28,27 (23,1-34,7) e 6,83 (5,0-9,4) e de infecções graves foi de 6,42 (4,5-9,1), 6,15 (4,0-9,5) e 2,28 (1,3-3,9), respectivamente. Em relação às infecções graves, o risco relativo em comparação aos DMARDs convencionais foi de 2,82 (1,4-5,9) para etanercepte e de 2,7 (1,3-5,9) para o infliximabe (Listing *et al.*, 2005). Os principais fatores de risco para presença de infecções em pacientes em uso de aTNF incluem idade, uso concomitante de glicocorticoides e presença de comorbidades (Favalli *et al.*, 2012). Também foi observado que a

frequência de infecções em uso de aTNF é maior nos primeiros anos de uso (Strangfeld *et al.*, 2011), principalmente nos primeiros seis meses, quando comparado com DMARDs convencionais (Galloway *et al.*, 2011). Essa variação de risco infeccioso durante o tempo de exposição pode ser explicada por diversos fatores como saída do paciente da coorte de biológico quando há evento adverso grave, melhor controle da doença com tempo de uso de aTNF, redução de dose de glicocorticoide e *upregulation* de outras vias relacionadas à resposta imune no combate de infecções (Galloway *et al.*, 2011). Em 2014, o estudo de registro de biológicos alemão (RABBIT) desenvolveu uma calculadora de risco infeccioso em pacientes em uso de aTNF ou DMARDs convencionais; os fatores de risco considerados foram: idade acima de 60 anos, *status* funcional [que pode ser avaliado por um dos dois instrumentos: *Hannover Functional Status Questionnaire*, *Funktionsfragebogen Hannover* (FFbH); ou *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)], presença de comorbidades [insuficiência renal crônica (IRC), doenças pulmonares crônicas], uso de glicocorticoide (dose inferior a 7,5 mg/d; 7,5-15 mg/d e superior a 15 mg/d), número de DMARDs biológicos e convencionais prévios, história pregressa de infecção grave e medicação utilizada no tratamento atual. Este estudo demonstrou que a calculadora apresentou uma boa concordância entre a frequência estimada e a frequência observada de infecções nessa coorte (Zink *et al.*, 2014). Em relação aos outros biológicos utilizados no tratamento da AR, uma fase estendida do estudo observou incidências similares de infecção, com pesos incorporados à calculadora de 0,82 para abatacepte, 0,92 para rituximabe e 1,15 para tocilizumabe em relação aos aTNF (Zink *et al.*, 2014).

O rituximabe (RTX), anticorpo monoclonal anti-CD20 utilizado no tratamento de AR, também está relacionado ao aumento do risco de infecções, sendo que um estudo de mais de 11 anos de acompanhamento de pacientes com AR em uso de RTX demonstrou uma frequência de infecções graves de 3,76 por 100 pacientes-ano (van Vollenhoven *et al.*, 2015). Como essa medicação interfere nas células B, há imunossupressão através redução dos níveis de imunoglobulinas que parece ser dose dependente. De fato, pacientes submetidos a doses superiores a 5 g apresentaram variação de imunoglobulina total (Ig total) de 0,4 g/dL contra 0,25 g/dL em pacientes que receberam dose inferior à 5 g (Isvy *et al.*, 2012). A fração de Imunoglobulina M (IgM) também foi a mais afetada, estando reduzida em 37,9% dos pacientes expostos ao RTX (van Vollenhoven *et al.*, 2015). Nos pacientes em uso de RTX, o desenvolvimento de IgG com valor abaixo do limite inferior de normalidade (avn Vollenhoven *et al.*, 2015) e especialmente níveis inferiores a 600 mg/dL pré-medicação foram fatores de risco para infecção (Gottenberget *et al.*, 2010).

Já o ABA, em comparações indiretas com outras terapias biológicas pode apresentar menor frequência de infecções (Curtis *et al.*, 2011; Lahiri e Dixon, 2015). No estudo de registro francês a frequência de infecções graves foi de 4,1 por 100 pacientes-ano (Salmon *et al.*, 2015). Neste mesmo estudo, após análise multivariada, foi observado que os principais fatores de risco para infecções graves relacionadas ao ABA foram idade e história de infecções prévias ou recorrentes. Não houve associação entre IgG inferior a 600 mg/dL no *baseline* e a presença de infecções, porém não foi feita avaliação longitudinal dos níveis de imunoglobulinas.

Recentemente demonstrou-se que o ABA reduz os níveis de IgG, IgM, IgA e cadeias leves em pacientes com AR (Scarsi *et al.*, 2014). Porém, como o tempo de observação de metade dos pacientes limitou-se a seis meses de tratamento, não foi possível avaliar se existe uma ação cumulativa e prejudicial do ABA sobre os níveis de imunoglobulinas, como a já estabelecida para RTX (Isvy *et al.*, 2012). Este estudo também não apresentou um grupo controle de pacientes com AR que fazia uso de outras medicações. Em soma a esses fatores, não existe até o presente momento estudos que avaliem a associação de redução dos níveis em imunoglobulinas com frequência de infecções em pacientes com ABA em um seguimento a longo prazo.

2 OBJETIVOS

a) Avaliar a influência do uso prolongado (24 meses) do abatacepte (ABA) sobre as imunoglobulinas séricas, suas frações e cadeias leves, em comparação com medicações anti-TNF (aTNF) em pacientes com artrite reumatoide.

b) Correlacionar os níveis de imunoglobulinas e suas frações com a frequência e gravidade de infecções em pacientes com artrite reumatoide nos grupos abatacepte (ABA-AR) *versus* anti-TNF (aTNF-AR).

3 MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo em coorte de inepção de AR ao início do uso de biológicos, que incluiu pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de AR (*ACR criteria*, 1987) (Arnett *et al.*, 1987) seguidos no Departamento de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) entre julho de 2007 até outubro de 2014.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local sob o número (#2009/51897-5) e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dezoito pacientes tratados com abatacepte (ABA-AR) foram consecutivamente selecionados e incluídos na análise após completarem seis meses de tratamento. Como grupo controle foram randomicamente selecionados 18 pacientes da mesma faixa etária e com positividade de fator reumatoide (FR) comparável, dentro de uma coorte de pacientes em tratamento com aTNF (aTNF-AR). Esse grupo incluiu somente aqueles com pelo menos seis meses de tratamento com aTNF (infiximabe, adalimumabe ou etanercepte). Ambos os grupos foram avaliados semestralmente, até completarem 24 meses de seguimento ou terem a medicação suspensa.

3.1 Dados Clínicos e Laboratoriais

As informações clínicas do *baseline* e durante o período do estudo foram obtidas através de registro em prontuário eletrônico que era feito a cada oito semanas e incluíam uso de DMARDs convencionais no momento da indicação do biológico e durante o período do estudo; DMARD biológico que antecedeu o biológico atual; frequência e dose de glicocorticoide concomitante ao uso do biológico; presença de comorbidades como diabetes, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras pneumopatias, insuficiência renal crônica, hepatopatia e tabagismo atual; análise de atividade de doença através do *Disease activity score* de 28 articulações (DAS-28) usando velocidade de hemossedimentação (VHS); capacidade funcional, usando o *Health Assessment Questionnaire* (Ramey *et al.*, 1992) e frequência de infecções nos seis meses que antecederam o período do estudo.

Os parâmetros laboratoriais rotineiramente avaliados incluíam: provas inflamatórias como proteína-C reativa (PCR), medida pelo método de nefelometria; velocidade de hemossedimentação (VHS), pelo método de Westergreen; e leucócitos totais e contagem diferencial, pelo método automatizado.

3.2 Dosagens de Imunoglobulinas e Anticorpos Específicos

O soro dos pacientes foi coletado no *baseline* e a cada seis meses até 24 meses durante o tratamento com biológico e armazenado em microtubos em freezer a -80 °C para dosagens de imunoglobulina total (Ig total), IgA, IgG, IgM, kappa e lambda pelo método de imunoturbidimetria no laboratório central do Hospital das Clínicas de São Paulo. Adicionalmente, no *baseline*, foram dosados o fator reumatoide (FR) e anticorpo antipeptídeo C citrulinado de terceira geração (anti-CCPIII) através do método de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) (ORGENTEC Diagnostika GmbHn – valores positivos $\geq 20U$ para FR e INOVA – valores positivos $\geq 40U$ para anti-CCPIII).

3.3 Avaliação Infecciosa

Todos os pacientes eram submetidos a um protocolo clínico sistemático para avaliar a presença de infecções, com consultas antes de cada dose de biológico e possibilidade de visitas não agendadas, caso se fizesse necessário. Antes do primeiro tratamento biológico, todos os pacientes recebiam vacinação para influenza e pneumococo e faziam *screening* para avaliar a possibilidade de presença de tuberculose latente [intradermorreação ao teste tuberculínico (PPD), radiografia de tórax e história de contato com tuberculose]. A vacinação contra influenza era renovada anualmente.

Durante o estudo, quando indicados, foram investigadas as etiologias de infecções virais, bacterianas e fúngicas. Infecções de sistema nervoso, trato respiratório superior e inferior, cutânea, gastrointestinal e genitourinária foram classificadas em leve/moderada ou grave. Foram consideradas infecções graves aquelas que levaram à necessidade de hospitalização, uso de antibiótico endovenoso ou óbito.

3.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do estudo foram: uso prévio de abatacepte ou rituximabe e presença de nível sérico de imunoglobulina total inferior a 0,7 g/dL no *baseline* (nível de referência do laboratório onde as amostras foram processadas).

3.5 Tamanho da Amostra

Trata-se de um estudo exploratório com amostra de conveniência sem estimativa prévia de seu tamanho.

3.6 Análise Estatística

As características demográficas, clínicas e laboratoriais foram expressas em mediana (intervalo do valor mínimo ao máximo) para variáveis contínuas; e como frequências e porcentagens para variáveis categóricas. As variáveis contínuas entre o grupo ABA-AR e aTNF-AR foram comparadas através do método de *Mann-Whitney test* ou *t-student*, conforme apropriado.

Os testes de Wilcoxon ou ANOVA foram utilizados para análises longitudinais dentro de cada grupo. Para a comparação de variáveis categóricas foram usados os testes de Fisher ou qui-quadrado, conforme apropriado. Para todos os testes, o nível de significância estatística foi de 5% ($P < 0,05$). Todas as análises foram realizadas com o *software* de estatística STATA/SE 14.1.

4 RESULTADOS

Foram comparados 18 pacientes consecutivos com AR receberam abatacepte (ABA-AR) com 18 pacientes que receberam anti-TNF (aTNF-AR), sendo que do grupo aTNF 14 pacientes fizeram uso de infliximabe, dois pacientes de etanercepte e dois pacientes de adalimumabe. A mediana de idade e de duração de doença, porcentagem do gênero feminino, positividade do FR e do anticorpo antipeptídeo C citrulinado (anti-CCP) foram comparáveis entre os grupos, assim como avaliação de atividade de doença, HAQ, provas inflamatórias, contagem de linfócitos, dosagens de imunoglobulinas totais, suas frações e cadeias leves e presença de comorbidades (diabetes, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras pneumopatias, insuficiência renal crônica, hepatopatia e tabagismo atual) (Tabela 1).

Tabela 1 - Dados demográficos, exames laboratoriais e parâmetros de atividade de doença no momento zero, nos grupos ABA-AR e aTNF-AR

N (%)	ABA-AR		P
	18		
Gênero feminino n (%)	14 (78)	14 (78)	1
Idade (anos)	55 (31-81)	53 (35-77)	0,92
Positividade de FR n (%)	11 (61)	11 (61)	1
Positividade de anti-CCP n (%)	13 (72)	14 (78)	1
Duração de doença – mediana (anos)	10,5 (4-27)	7,5 (1-36)	0,20
DAS-28-VHS	5,73 (4,33-6,74)	5,67 (4,33-7,58)	0,93
HAQ	1,50 (0,75-2,63)	1,13 (0-2,63)	0,10
VHS (mm/h)	21,5 (7-103)	22 (7-86)	0,49
PCR (mg/dL)	15,5 (2,2-135,7)	12 (1,2-52)	0,43
Linfócitos totais (/mm ³) (VR: 900-3400)	2200 (700-5600)	1800 (900-2900)	0,18
Comorbidades, n (%)	5 (28)	5 (28)	1
<i>Diabetes melito, n (%)</i>	4 (22)	3 (17)	1
<i>Insuficiência cardíaca congestiva, n (%)</i>	0	1 (6)	1
<i>DPOC/outras pneumopatias, n (%)</i>	2 (11)	1 (6)	1
<i>IRC, n (%)</i>	0	0	1
Hepatopatia, n (%)	0	0	1
Tabagismo atual, n (%)	1 (6)	3 (17)	0,60
Imunoglobulina total sérica (g/dL) (VR: 0,7-1,5)	1,4 (0,8-2,3)	1,35 (0,7-3,4)	0,74
IgG sérica (mg/dL) (VR: 952-1538)	1168 (650-2323)	1079 (634-3667)	0,46
IgM sérica (mg/dL) (VR: 73-171)	107 (59-332)	113 (26-283)	0,38
IgA sérica (mg/dL) (VR: 69-382)	333 (187-739)	322 (158-545)	0,71
Kappa sérica (mg/dL) (VR:138-375)	342 (154-644)	249 (160-692)	0,39
Lambda sérica (mg/dL) (VR: 93-242)	170 (124-390)	150 (100-584)	0,20
Medicações prévias ao uso de Biológico			
Nº de DMARDs prévios	5 (2-7)	4 (2-6)	0,02*
≥ 5 DMARDs, n (%)	12 (67)	5 (28)	0,02*
Biológico prévio (sempre aTNF), n (%)	14 (78)	3 (17)	0,0006*
Medicações em uso à indicação do Biológico			
Prednisona, n (%)	17 (94)	15 (83)	0,60
<i>Dose de prednisona (mg/dia)</i>	10 (2,5-20)	10 (2,5-20)	0,07
MTX, n (%)	8 (44)	15 (83)	0,015*
<i>Dose de MTX (mg/semana)</i>	17,5 (15-25)	22,5 (10-25)	0,48
LEF, n (%)	3 (17)	10 (56)	0,035*
CLOR, n (%)	2 (11)	0 (0)	0,49
Associação de DMARDs sintéticos, n (%)	2 (11)	10 (56)	0,01*
Medicação aTNF, n (%)	11(61)	0(0)	0,0001*
<i>ADA, n (%)</i>	4 (22)	0 (0)	0,10
<i>ETA, n (%)</i>	6 (33)	0 (0)	0,02*
<i>IFX, n (%)</i>	1 (6)	0 (0)	1,0
Medicações associadas aos biológicos			
MTX, n (%)	8 (44)	15 (83)	0,035*
Dose de MTX (mg/semana)	20 (10-25)	25 (10-25)	0,48
LEF, n (%)	4 (22)	3 (17)	1
Qualquer DMARD sintético, n (%)	14(78)	18(100)	0,10

Os dados estão expressos em mediana (intervalo) ou números absolutos (frequência). ABA-AR = pacientes com artrite reumatoide em uso de abatacepte; aTNF-AR = pacientes com artrite reumatoide em uso de anti-TNF; FR = fator reumatoide; anti-CCP = anticorpo antipeptídeo cíclico citrulinado; DAS-28 = escore de atividade de doença de 28 articulações usando o VHS; VHS = velocidade de hemossedimentação; HAQ = *health assessment questionnaire*; PCR = proteína C reativa; VR = valor de referência; DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; IRC = insuficiência renal crônica; DMARD = droga modificadora de atividade de doença; MTX = metotrexato; LEF = leflunomida; CLOR = cloroquina; aTNF = antifator de necrose tumoral; ADA = adalimumabe; ETA = etanercepte; IFX = infliximabe, *P < 0,05.

Em relação ao tratamento medicamentoso, os pacientes do grupo ABA-AR fizeram uso de um maior número de DMARDs prévios, inclusive biológicos, em comparação com o grupo aTNF-AR. No início do tratamento, eles também substituíram mais biológicos e menos DMARDs sintéticos (Tabela 1).

Em relação à atividade de doença, o DAS-28 sofreu uma queda durante o uso de biológico em ambos os grupos ($P < 0,001$). Não houve diferença estatística entre os grupos em quaisquer dos tempos ($P > 0,05$) Da mesma forma, a contagem de linfócitos totais foi semelhante entre os grupos em todas as avaliações ($P > 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Medidas de atividade de doença e contagem de linfócitos nos grupos ABA-AR e aTNF-AR no *baseline* e nos momentos 6, 12, 18 e 24 meses

	<i>Baseline</i>	6M	12M	18M	24M	P
Nº de pacientes						
ABA-AR	18	18	15	13	10	
aTNF-AR	18	18	16	13	11	
DAS-28-VHS						
ABA-AR	5,73 (4,33-6,74)	3,66* (1,79-7,03)	3,31* (2,19-6,29)	3,8* (2,08-4,96)	2,71* (1,94-6,54)	<0,001
aTNF-AR	5,67 (4,33-7,58)	4,07 (1,73-6,85)	3,71* (0,63-6,65)	3,45* (1,56-6,16)	2,59* (0,49-5,51)	<0,001
VHS (mm/1ª hora)						
ABA-AR	21,5 (7-103)	13,5 (2-91)	20 (2-71)	18* (2-111)	13* (3-97)	0,004
aTNF-AR	22 (7-86)	18 (0-69)	21 (2-78)	15* (2-48)	8* (2-33)	0,01
PCR (mg/dL)						
ABA-AR	15,5 (2,2-135,7)	6 (0,9-99)	12,8 (0,6-67,6)	9,5 (0,4-67,6)	9,8 (1,4-25,2)†	0,11
aTNF-AR	12 (1,2-52)	7,7 (0-39,2)	5,7* (0,3-20,9)	4,4 (0,6-26,7)	2,7* (0,4-6,4)†	0,007
Contagem de linfócitos (/mm³)						
ABA-AR	2200 (700-5600)	2300 (700-4300)	2600 (1400-4230)	2300 (1100-3830)	2000 (1070- 4100)	0,85
aTNF-AR	1800 (900-2900)	2000 (1100-3600)	2200 (1600-4100)	2400 (1100-2900)	2400* (1500-3000)	0,009

Os dados estão expressos como a mediana (intervalo) ou números absolutos (frequência). M = meses; DAS-28 = escore de atividade de doença de 28 articulações usando o VHS; VHS = velocidade de hemossedimentação; PCR = proteína C-reativa; * $P < 0,05$ em comparação ao valor basal intragrupo (avaliação longitudinal); † $P < 0,05$ avaliação intergrupo pontual a cada momento.

Em relação às imunoglobulinas, no grupo ABA-AR houve uma queda dos valores da Ig total ($P < 0,001$), IgG ($P < 0,001$), IgA ($P < 0,001$), kappa ($P < 0,001$) e lambda ($P < 0,001$). A queda foi significativa em todas as avaliações em relação ao tempo zero, exceto para IgG, cuja queda apresentou significância estatística restrita aos tempos seis meses e 12 meses em relação ao *baseline*. Após seis meses, os níveis de imunoglobulina total, suas frações e cadeias leves persistiram estáveis até os 24 meses ($P > 0,05$). Não foi observada queda significativa de IgM durante todo o período do estudo ($P = 0,14$) (Tabela 3).

Tabela 3 - Evolução longitudinal dos valores séricos de gamaglobulina total, frações e cadeias leves nos grupos ABA-AR e aTNF-AR (baseline, 6, 12, 18 e 24 meses)

	<i>Baseline</i>	6M	12M	18M	24M	P
	Nº de pacientes					
ABA-AR	18	18	15	13	10	
aTNF-AR	18	18	16	13	11	
	Gamaglobulina total (g/dL) (VR: 0,7-1,5)					
ABA-AR	1,4 (0,8-2,3)	1,05* (0,5-1,6)†	0,9* (0,5-1,6)†	0,95* (0,7-1,5)†	1,05* (0,6-1,5)†	<0,001
aTNF-AR	1,35 (0,7-3,4)	1,3 (0,9-3)†	1,25 (0,9-3,4)†	1,3 (1,1-2,5)†	1,3 (1-2,4)†	0,78
	Ig G (mg/dL) (VR: 952-1538)					
ABA-AR	1168 (650-2323)	997* (660-1657)	862* (620-1210)†	900 (608-1387)†	1017 (594-1414)†	<0,001
aTNF-AR	1079 (634-3667)	1145 (647-3257)	1196 (903-3958)†	1214 (932-2351)†	1233 (929-2410)†	0,25
	Ig M (mg/dL) (VR: 73-171)					
ABA-AR	107 (59-332)	88 (47-509)	87 (45-440)	78 (42-159)†	88 (39-163)	0,14
aTNF-AR	113 (26-283)	150* (50-335)	155 (47-277)	135 (59-282)†	163 (68-304)	0,032
	Ig A (mg/dL) (VR: 69-382)					
ABA-AR	333 (187-739)	278* (164-623)	217* (129-643)†	207* (140-447)†	226* (165-443)	<0,001
aTNF-AR	322 (158-545)	344 (165-789)	353 (205-706)†	334 (187-504)†	333 (180-492)	0,43
	Kappa (mg/dL) (VR: 138-375)					
ABA-AR	342 (154-644)	257* (145-397)	223* (151-431)†	219* (147-367)†	249* (14-331)†	<0,001
aTNF-AR	249 (160-692)	293 (188-623)	284 (198-619)†	299 (210-507)†	292 (193-540)†	0,27
	Lambda (mg/dL) (VR: 93-242)					
ABA-AR	170 (124-390)	144* (97-244)†	131* (79-260)†	121* (94-232) †	120* (97-188)†	<0,001
aTNF-AR	150 (100-584)	174 (95-525)†	177 (115-546)†	169 (123-81)†	172 (107-313)†	0,14

Os dados estão expressos como a mediana (intervalo) ou números absolutos (frequência). M = meses; VR = valor de referência; Ig = imunoglobulina; *P < 0,05 em comparação ao valor basal intragrupo (avaliação longitudinal); † P < 0,05 avaliação intergrupo pontual a cada momento.

Em contraste, não foi observado no grupo aTNF-AR queda de Ig total (P = 0,78), IgG (P = 0,25), IgA (P = 0,43), IgM (P = 0,032), kappa (P = 0,27) e lambda (P = 0,14). Inclusive, houve um aumento transitório da IgM no sexto mês de tratamento (Tabela 3). Apesar dos níveis basais de todas as Igs e cadeias leves serem semelhantes entre os grupos ABA-AR e aTNF-AR (P > 0,05), houve significância estatística nas comparações entre os grupos na maioria dos períodos analisados (Tabela 3).

Ademais, quando avaliadas as variações em relação ao basal para cada um dos grupos, houve mediana de variação negativa (queda) da Ig total, de todas as frações e ambas as cadeias leves para o grupo ABA-AR e mediana de variação positiva (aumento) para o grupo aTNF-AR em todos os tempos do estudo, com diferença estatística em todos os pontos analisados ($P < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Variação percentual em relação ao valor basal de gamaglobulina total, frações e cadeias leves nos grupos ABA-AR e aTNF-AR nos momentos 6, 12, 18 e 24 meses

	<i>Baseline</i>	6M	12M	18M	24M
Nº de pacientes					
ABA-AR	18	18	15	13	10
aTNF-AR	18	18	16	13	11
Δ Gamaglobulina total %					
ABA-AR	-	-20 (-43 a +14)†	-25 (-65 a +14)†	-28 (-53 a + 11)†	-23 (-38 a + 44)†
aTNF-AR	-	+4 (-27 a +71)†	0 (-33 a + 71)†	0 (-26 a + 86)†	+7 (-21 a + 44)†
Δ Ig G %					
ABA-AR	-	-11 (-39 a +11)†	-21 (-55 a + 17)†	-18 (-49 a -6)†	-8 (-44 a + 10)†
aTNF-AR	-	+8 (-11 a +74)†	+16 (-18 a + 53)†	+17 (-36 a + 36)†	+13 (-12 a + 33)†
Δ Ig M %					
ABA-AR	-	-15 (-45 a +53)†	-25 (-50 a + 97)†	-21 (-54 a + 2)†	-20 (-50 a +8)†
aTNF-AR	-	+26 (-20 a +233)†	+47 (-19 a +123)†	+34 (-6 a + 166)†	+38 (+1 a +195)†
Δ Ig A %					
ABA-AR	-	-13 (-44 a +18)†	-22 (-61 a +22)†	-26 (-50 a -6)†	-20 (-40 a 0)†
aTNF-AR	-	+2 (-23 a +45)†	+4 (-23 a + 30)†	+12 (-25 a + 31)†	+4 (-4 a +28)†
Δ Kappa %					
ABA-AR	-	-16 (-46 a +17)†	-23 (-63 a +28)†	-24 (-56 a -4)†	-20 (-55 a + 12)†
aTNF-AR	-	+13 (-18 a +83)†	+11 (-21 a +43)†	+6 (-41 a + 33)†	+11 (-12 a + 36)†
Δ Lambda %					
ABA-AR	-	-20 (-56 a +17)†	-25 (-67 a +24)†	-22 (-61 a -4)†	-19 (-50 a -1)†
aTNF-AR	-	+16 (-13 a + 98)†	+18 (-20 a +60)†	+14 (-35 a + 44)†	+13 (-10 a +39)†

Os dados estão expressos como mediana (intervalo do mínimo ao máximo) da porcentagem de variação em cada tempo em relação ao valor basal (para mais ou menos); M = meses; Ig = imunoglobulina; Δ = porcentagem de variação em relação ao valor basal; † $P < 0,05$ para avaliação intergrupo pontual a cada momento.

No tempo zero, nenhum paciente apresentava nível sérico de Ig total inferior ao limite de normalidade (critério de exclusão), assim como para IgA, kappa e lambda. No entanto, no momento zero, houve valores inferiores ao valor de referência nos grupos ABA-AR e aTNF-AR para IgG 16,7%(n = 3) vs. 27,8%(n = 5) (P = 0,69) e IgM 11,1% (n = 2) vs. 27,8% (n = 5) (P = 0,4), respectivamente.

Prospectivamente, mais pacientes do grupo ABA-AR mostraram IgG baixa em algum momento do estudo, quando comparados ao grupo aTNF-AR [66,7%(n = 12) vs 33,3%(n=6), P = 0,046]. A redução foi recorrente (pelo menos em dois momentos) em 50% dos pacientes (n = 9) no grupo ABA-AR vs. 11,1% (n = 2), no grupo aTNF-AR, (P = 0,028). Entretanto, apenas um paciente evolui com nível sérico inferior a 600 mg/dL no ABA-AR, em um único momento, no 24^o mês (P = 0,48).

Durante os 24 meses do estudo a frequência total de infecções nos grupos ABA-AR e aTNF-AR foi 77,8 vs. 88,9%, (P = 0,66). Em todos os tempos, a frequência de infecções foi semelhante entre os grupos (Tabela 5).

Tabela 5 - Infecções nos grupos ABA-AR e aTNF-AR nos intervalos de tempo semestrais e no período total de 0-24 meses

	<i>Baseline-6M</i>	<i>6-12M</i>	<i>12-18M</i>	<i>18-24M</i>	<i>Baseline-24M</i>
Nº de pacientes					
ABA-AR	18	15	13	10	18
aTNF-AR	18	16	13	11	18
Nº de pacientes com infecção (%)					
ABA-AR	11(61)	11(73,3)	9(69,2)	7(70)	14(77,8)
aTNF-AR	12(67)	10(62,5)	7(53,8)	7(63,6)	16(88,9)
Nº de infecções por paciente					
ABA-AR	1 (0-3)	1(0-4)	1(0-2)	1(0-2)	3(0-7)
aTNF-AR	1 (0-2)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-2)	2,5(0-6)
Uso de antimicrobiano por infecção (%)					
ABA-AR	13(76,5)	14(82)	9(72)	8(80)	44(78,6)
aTNF-AR	10(77)	8(57)	8(73)	4(50)	31(67,4)

Os dados estão expressos como nº absoluto de pacientes, porcentagem (%) de infectados e tratados com antimicrobianos, e mediana (intervalo do mínimo ao máximo) das infecções por paciente; M = meses; † P < 0,05 para avaliação intergrupo pontual a cada momento.

Em relação à gravidade das infecções, não foram observadas infecções graves durante os 24 meses do estudo. O uso de antimicrobianos foi semelhante entre os grupos em todos os tempos ($P > 0,05$) (Tabela 5). Adicionalmente, as infecções não foram a causa de interrupção do uso de biológico em nenhum dos dois grupos.

Os sítios mais comuns de infecções nos grupos ABA-AR e aTNF-AR foram: trato respiratório superior (47,8 vs. 31,3%, $P = 0,39$), trato respiratório inferior (26,15% vs. 10,6%, $P = 0,13$) e infecção cutânea (10,9 vs. 27,1%, $P = 0,015$). Outros sítios de infecção foram trato gastrointestinal (7,1 vs. 14,6%, $P = 0,34$) e genitourinário (19,6 vs. 8,3%, $P = 0,16$).

Em uma subanálise dentro de cada um dos grupos, não houve correlação dos níveis de Ig total, frações ou cadeias leves entre os pacientes que infectaram e os que não apresentaram infecção. Ademais, também não houve diferença de DAS-28 e nem uso de DMARDs sintéticos entre esses grupos ($P > 0,05$).

Não foram observados outros eventos adversos não infecciosos durante o período de acompanhamento.

5 DISCUSSÃO

Até o momento, este é o primeiro estudo que demonstrou que a redução de níveis de imunoglobulinas totais e suas frações induzida pelo tratamento com abatacepte em longo prazo (24 meses) é leve e não está associada ao aumento da frequência de infecções em pacientes com AR.

Apesar de haver uma redução inicial nos primeiros seis meses de tratamento; os níveis imunoglobulina total, cadeias leves e subtipos específicos (exceto para IgM) permaneceram estáveis após o sexto mês e até o 24º mês de tratamento com ABA-AR, mostrando um efeito não progressivo. De fato, no presente estudo foi possível confirmar e expandir o achado prévio de que ABA reduz esses parâmetros aos seis meses (Scarsi *et al.*, 2014) sem quedas adicionais aos 12 meses.

Notadamente ABA-AR e aTNF-AR tinham níveis basais de atividade de doença comparáveis, assim como níveis de gamaglobulina e contagem total de linfócitos. Da mesma forma, houve semelhança no padrão de resposta (queda do DAS-28) em ambos os grupos em todas as avaliações. Como os valores séricos das cadeias leves já foram associados com atividade de AR, a semelhança desses fatores sugere que a queda de imunoglobulina total, subtipos e cadeias leves foi creditada ao abatacepte, mas não ao controle de atividade de doença.

A fração IgG foi o subtipo mais afetado, com reduções reais abaixo do limite inferior da normalidade em dois terços dos pacientes em qualquer momento, e recorrente em metade deles, alcançando diferença estatística em relação ao grupo aTNF-AR. No entanto, nível inferior a 600 mg/dL, que está associado ao risco aumentado de infecção em pacientes com AR tratados com rituximabe (Gottenberg *et al.*, 2010), foi observado em apenas um paciente.

Em relação à IgM, a ausência de redução do seu nível sérico pode ser explicada pelo mecanismo indireto da ação do ABA que, ao impedir a ligação de CD40-CD40L, afeta somente as imunoglobulinas que fazem troca de isotipo (van Kooten e Banchereau, 2000). Esses dados contrastam com achados anteriores de queda de IgM após uso de ABA (Scarsi *et al.*, 2014), o que também pode ser atribuído à amostra do presente trabalho de tamanho limitado.

Em relação às infecções, o mais relevante desfecho clínico, ambos os grupos apresentaram uma alta frequência de infecções, mas sem infecções graves. Na literatura a frequência de infecções graves varia de 2-6 infecções/100 pacientes-ano (Listing *et al.*, 2005). Acredita-se que esses achados podem estar relacionados ao protocolo de atendimento, com pesquisa sistemática de infecções, consultas frequentes e regulares antes de cada dose de biológico, possibilidade de consultas não agendadas em caso de intercorrências (permitindo instituição rápida de tratamento antimicrobiano antes de deterioração clínica), educação em saúde, vacinação antes do início de medicações biológicas, inclusão de pacientes que completaram pelo menos seis meses de tratamento (excluindo pacientes que apresentaram eventos adversos nos primeiros seis meses de tratamento) e tamanho da amostra.

No presente estudo, idade, duração de doença, frequência de comorbidades, contagem de linfócitos e dose de glicocorticoides foram semelhantes entre os grupos ABA-AR e aTNF-AR, equalizando possíveis fatores associados a complicações infecciosas. No entanto, o grupo ABA havia falhado previamente a um maior número de DMARDs biológicos e sintéticos, um fator possivelmente associado a infecções graves, em análises de comparações indiretas (Zink *et al.*, 2014). Mesmo assim, com possível maior risco infeccioso basal e apesar da redução dos níveis de imunoglobulinas serem observados apenas no grupo ABA-AR, não houve aumento da frequência de infecções nesse grupo, em comparação com o grupo ATNF-AR.

Estes dados comparativos demonstram que ABA induz uma redução leve, não progressiva, mas significativa nos níveis de imunoglobulinas em pacientes com AR. Entretanto, essa diminuição não parece ser clinicamente relevante, uma vez que não esteve associada com o aumento da frequência de infecções nesses pacientes.

6 REFERÊNCIAS

Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31(3):315-24.

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(19):2275-85.

Curtis JR, Xie F, Chen L, Baddley JW, Beukelman T, Saag KG, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, Winthrop K, Delzell E. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8):1401-6.

Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig-mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(7):758-67.

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(9):2287-93.

Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB, Gorla R, Filippini M, Marchesoni A. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev.* 2009; 8(3):266-73.

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, Watson KD, Lunt M, Symmons DP; BSRBR Control Centre Consortium; British Society for Rheumatology Biologics Register. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50(1):124-31.

Gottenberg JE, Aucouturier F, Goetz J, Sordet C, Jahn I, Busson M, Cayuela JM, Sibilia J, Mariette X. Serum immunoglobulin free light chain assessment in rheumatoid arthritis and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(1):23-7.

Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B, Dougados M, Flipo RM, Godeau B, Guillevin L, Le Loët X, Hachulla E, Schaeffer T, Sibilia J, Baron G, Mariette X; Autoimmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(9):2625-32.

Isvy A, Meunier M, Gobeaux-Chenevier C, Maury E, Wipff J, Job-Deslandre C, Kahan A, Allanore Y. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis: a long-term prospective single-center study of gammaglobulin concentrations and infections. *Joint Bone Spine*. 2012; 79(4):365-9.

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(8): 2263-71.

Lahiri M, Dixon WG. Risk of infection with biologic antirheumatic therapies in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015; 29(6):290-305.

Listing J, Strangfeld A, Kary S, Rau R, von Hinueber U, Stoyanova-Scholz M, Gromnica-Ihle E, Antoni C, Herzer P, Kekow J, Schneider M, Zink A. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(11):3403-12.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011; 365(23):2205-19.

Nakken B, Munthe LA, Konttinen YT, Sandberg AK, Szekanecz Z, Alex P, Szodoray P. B-cells and their targeting in rheumatoid arthritis - current concepts and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2011; 11(1):28-34.

Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res.* 1992; 5(3):119-29.

Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacepte and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled Trials. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (1):25-32.

Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, Cantagrel A, Combe B, Flipo RM, Schaeffer T, Houvenagel E, Gaudin P, Loeuille D, Rist S, Dougados M, Sibilia J, Le Loët X, Meyer O, Solau-Gervais E, Marcelli C, Bardin T, Pane I, Baron G, Perrodeau E, Mariette X; all the investigators of the ORA registry and the French Society of Rheumatology. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orenzia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(6):1108-13.

Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, Pedrini A, Piantoni S, Caimi L, Tincani A, Airò P. immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014; 41(4):666-672.

Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation - biology, therapeutic potential, and challenges. *N Engl J Med.* 2006; 355(10):973-5.

Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, Bergerhausen HJ, Klopsch T, Zink A, Listing J. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient?. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(11):1914-20.

van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, van de Laar MA, van Riel PL. Predictors for the 5-year risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor therapy: a cohort study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Rheumatology.* 2012; 52(6):1052-7.

van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol.* 2000; 67(1):2-17.

van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB. Longterm safety of rituximab: final report of the rheumatoid arthritis global clinical trial program over 11 years rheumatoid arthritis global. *J Rheumatol.* 2015; 42(10):1761-6.

Zink A, Manger B, Kaufmann J, Eisterhues C, Krause A, Listing J, Strangfeld A. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(9):1673-6.