
THIAGO JUNQUEIRA TREVISAN

**Associação entre os níveis de imunoglobulinas e o risco de infecção em
pacientes com artrite reumatoide tratados com Abatacepte**

(Versão corrigida. Resolução CoPGr n° 6018, de 11 de fevereiro de 2025. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**SÃO PAULO
2024**

THIAGO JUNQUEIRA TREVISAN

**Associação entre os níveis de imunoglobulinas e o risco de infecção em
pacientes com artrite reumatoide tratados com Abatacepte**

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

Programa de Ciências do Sistema
Musculoesquelético

Orientadora: Dra. Ana Cristina de Medeiros
Ribeiro

(Versão corrigida. Resolução CoPGr nº 6018, de 11 de fevereiro de 2025. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**SÃO PAULO
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Trevisan, Thiago Junqueira

Associação entre os níveis de imunoglobulinas e o risco de infecção em pacientes com artrite reumatoide tratados com Abatacepte / Thiago Junqueira Trevisan; Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Ciências do Sistema Musculoesquelético. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1.Artrite reumatoide 2.Terapia biológica 3.Abatacepte
4.Infecção 5.Imunoglobulinas I.Ribeiro, Ana Cristina de Medeiros, orient. II.Título

USP/FM/DBD-490/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Milena e Natalino, minha irmã Thais e minhas avós, Maria e Dirce, que sempre me apoiaram e ajudaram incondicionalmente.

Ao meu companheiro, Matheus, pela compreensão nos momentos de ausência e suporte durante toda a jornada.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Dra. Ana Cristina de Medeiros Ribeiro, por todo conhecimento transmitido, disponibilidade e suporte nos momentos necessários, e seus ensinamentos na elaboração do manuscrito. Como parte essencial, levarei seu exemplo de liderança e seu amor pela Reumatologia.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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. Divisão 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 Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

	Lista de Abreviaturas e Siglas	
	Lista de Tabelas	
	Lista de Figuras	
	Resumo	
	Abstract	
1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVOS.....	5
2.1	Objetivo primário	5
2.2	Objetivos secundários	5
3	MÉTODOS.....	7
3.1	Desenho do estudo, cenário e participantes	7
3.2	Variáveis, fonte de dados e medidas.....	8
3.3	Desfecho e Avaliação de Segurança.....	9
3.4	Análises de sensibilidade.....	10
3.5	Análise Estatística.....	10
4	RESULTADOS.....	12
4.1	Características dos pacientes na linha de base.....	12
4.2	Infecções.....	17
4.3	Níveis de Imunoglobulinas.....	20
4.4	Níveis de Imunoglobulinas e infecções.....	25
4.5	Subanálise em pacientes sem uso prévio de rituximabe.....	30
4.6	Características das infecções.....	42
5	DISCUSSÃO.....	46

6	CONCLUSÃO.....	51
7	REFERÊNCIAS.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ABA	Abatacepte
ACR	Colégio Americano de Reumatologia (American College of Rheumatology)
AAPC	Anticorpos anti-proteínas citrulinadas
Anti-CCP	Anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-cyclic citrullinated peptide)
AR	Artrite Reumatoide
AUC	Área sob a curva (area under the curve)
CD	Grupamento de diferenciação (cluster of differentiation)
CDAI	Índice de atividade de doença clínico (Clinical Disease Activity Index)
CLL	Cadeias leves livres
CTLA-4-Ig	Imunoglobulina do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico
DAS28	Índice de atividade de doença em 28 articulações (28-joints disease activity score)
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECR	Estudos controlados randomizados
EULAR	Liga Europeia de Associações pela Reumatologia (European Alliance of Associations for Rheumatology)
FR	Fator reumatoide
GGT	Gamaglobulina total
HAQ	Questionário de avaliação de saúde (Health Assessment Questionnaire)

Lista de Abreviaturas, Símbolos e Siglas

HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
Ig	Imunoglobulina
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
LIN	Limite inferior da normalidade
MMCD	Medicamento(s) modificador(es) do curso da doença
MMCDb	Medicamento(s) modificador(es) do curso da doença biológico(s)
MMCDs	Medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s)
p	Probabilidade de significância estatística
PCR	Proteína C Reativa
RABBIT	Registro Alemão de Terapia Biológica em Artrite Reumatoide (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie)
ROC	Curva de característica de operação do receptor (Receiver Operating Characteristic)
RTX	Rituximabe
TNFi	Inibidor de fator de crescimento tumoral (tumor necrosis factor inhibitor)
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VZV	Varicela Zoster Vírus

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte.....	15
Tabela 2 – Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte de acordo com a presença de infecção grave ou recorrente ao longo do seguimento.....	18
Tabela 3 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT), IgG, IgM e IgA nos pacientes com artrite reumatoide em uso de abatacepte.....	23
Tabela 4 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT) nos pacientes com Artrite Reumatoide com e sem infecção.....	26
Tabela 5 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina G (IgG) nos pacientes com Artrite Reumatoide com e sem infecção.....	27

Tabela 6 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina M (IgM) nos pacientes com Artrite Reumatoide com e sem infecção.....	28
Tabela 7 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina A (IgA) nos pacientes com Artrite Reumatoide com e sem infecção.....	29
Tabela 8 – Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe.....	31
Tabela 9 – Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe, de acordo com a presença de infecção grave ou recorrente ao longo do seguimento.....	33
Tabela 10 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT), IgG, IgM e IgA nos pacientes com artrite reumatoide em uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe.....	35

Tabela 11 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina G (IgG) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe.....	37
Tabela 12 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe.....	38
Tabela 13 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina M (IgM) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe.....	39
Tabela 14 – Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina A (IgA) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe.....	40
Tabela 15 – Características clínicas dos pacientes com artrite reumatoide que desenvolveram infecções graves ou recorrentes durante o tratamento com abatacepte, levando à interrupção do uso do medicamento.....	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama de fluxo de pacientes inseridos na coorte.....	13
Figura 2 – Curvas ROC mostrando área sob a curva (AUC) e pontos de corte para valor de queda absoluto (curva A) e percentual (curva B) de IgG aos 6 meses de tratamento comparada a linha de base associados à ocorrência de infecção em pacientes com artrite reumatoide tratados com abatacepte, sem tratamento prévio com rituximabe.....	41

RESUMO

Trevisan TJ. *Associação entre os níveis de imunoglobulinas e o risco de infecção em pacientes com artrite reumatoide tratados com Abatacepte* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

INTRODUÇÃO: Abatacepte (ABA) induz redução dos níveis de imunoglobulinas (Ig) em pacientes com Artrite Reumatoide (AR), porém tradicionalmente apresenta um bom perfil de segurança. A redução dos níveis de Ig está associada a maior risco de infecção em pacientes com AR tratados com Rituximabe (RTX). No entanto, não existem dados referentes à queda de Ig em pacientes com AR tratados com ABA e associação a risco de infecção.

OBJETIVO: Avaliar a associação entre a queda dos níveis de Ig nos pacientes com AR tratados com ABA e infecção grave/recorrente. **MÉTODOS:** coorte retrospectiva de pacientes com AR tratados com ABA (2007 a 2018). Pacientes foram avaliados em relação a dados clínicos e aos níveis séricos de Ig totais e específicas (IgG, IgM, IgA) antes do início do tratamento e após 3 e 6 meses, e a cada 6 meses. A ocorrência de infecções graves ou de repetição como motivo de descontinuação do tratamento foi registrada. Subanálises excluindo pacientes com uso prévio de RTX foram realizadas. **RESULTADOS:** Cento e setenta e seis pacientes com AR foram incluídos: 93% do sexo feminino e 84% com fator reumatoide positivo. Mediana (variação total) de idade e duração de doença foram 55(18-81,3) e 14(1,6-39,8) anos, respectivamente. Níveis de gamaglobulina total (GGT) na linha de base foram 1,2(0,5-2,8g/dl), IgG 1094(422-2785mg/dl), IgM 104,1(18,9-405mg/dl), e IgA 321,3(100-776,5mg/dl). Quarenta e nove pacientes(29%) apresentavam baixa IgG antes do ABA, mas apenas seis(3,5%) com IgG<600mg/dl. Houve uma redução significativa dos níveis Ig total e subtipos em todos os tempos avaliados (até 24 meses) comparada a linha de base ($p<0,05$), ocorrendo logo após início do tratamento, aos 3 meses, e foi progressiva apenas para GGT e IgG até 6 meses, mas permaneceu estável em avaliações subsequentes ($p>0,05$). Quatorze (7,9%) pacientes apresentaram infecções (3 recorrentes e 11 graves) como causa de suspensão do ABA. Ocorrência de infecção foi associada a maior tempo de duração de doença (21 vs. 14anos, $p=0,010$). A taxa de infecção no primeiro ano de tratamento foi 7,42(IC95% 3,71-13,3)/100 pacientes-ano; com queda para 2,5(0,30-9,04) no segundo ano ($p=0,137$), para 1,89(0-10,55) no terceiro ano ($p=0,158$) e 0(0-4,61) após 3 anos ($p=0,015$). A frequência de IgG baixa na linha de base e em todos os tempos de seguimento ($p>0,05$) foi semelhante entre os pacientes com e sem infecção. Houve maior queda percentual de níveis de IgG aos seis meses de tratamento no grupo com infecção comparado ao grupo sem

infecção (-11 vs. -5%, $p=0,025$). Tal diferença ficou mais evidente após exclusão dos pacientes com uso prévio de RTX. Nesses pacientes, análise com curva ROC demonstrou que uma queda absoluta de 410mg/dl aos 6 meses comparada a linha de base (sensibilidade 50%, especificidade 93%, área sob curva 0,727, $p=0,023$), e uma queda percentual de 27% (sensibilidade 50%; especificidade 91,8%, área sob a curva 0,737, $p=0,12$) foram associadas à ocorrência de infecção nos meses seguintes ao tratamento. **CONCLUSÃO:** Essa coorte de pacientes de vida real com AR mostra que a redução nos níveis de Ig pelo ABA é leve e não progressiva. A monitorização dos níveis séricos de Ig, especialmente IgG no primeiro ano de tratamento, pode melhorar a prática clínica e o cuidado ao paciente, uma vez que queda significativa em níveis de IgG poderia ser um biomarcador associada à ocorrência de infecção.

Descritores: Artrite reumatoide; Terapia biológica; Abatacepte; Infecção; Imunoglobulinas.

ABSTRACT

Trevisan TJ. *Association of immunoglobulin levels and infectious risk in rheumatoid arthritis patients treated with Abatacept* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2024.

INTRODUCTION: Abatacept(ABA) induces a reduction in immunoglobulins(Ig) levels in patients with Rheumatoid Arthritis (RA), but traditionally has a good infectious safety profile. Reduction in Ig levels is associated with risk of infection in RA patients treated with Rituximab (RTX). There are, however, no data on reduction in Ig levels in RA patients treated with ABA and risk of infection. **OBJECTIVE:** To evaluate the association between decreases in Ig levels of RA patients treated with ABA and severe/recurrent infection. **METHODS:** This is a retrospective cohort of RA patients undergoing ABA (2007 to 2018). Patients were evaluated regarding clinical data, total and specific (IgG, IgM, IgA) Ig assessed before, at 3 and 6 months, and then every 6 months. The occurrence of severe or recurrent infections as cause of discontinuation of treatment was recorded. Sub-analyses excluding patients with previous RTX therapy were performed. **RESULTS:** One hundred seventy-six RA patients were included: 93% were female and 84% had positive rheumatoid factor. Median(range) age and disease duration were 55(18-81.3) and 14(1.6-39.8) years, respectively. Baseline levels of total gamma-globulins (GGT) were 1.2(0.5-2.8g/dL), IgG 1,093(422-2,785mg/dL), IgM104.1(18.9-405mg/dL), and IgA 321.3(100-776.5mg/dL). Forty-nine patients(29%) had low IgG before ABA, but only 6(3.5%) had IgG<600mg/dL. There was a decrease in GGT and all subtypes levels at all time points (up to 24 months) compared to baseline ($p<0.05$), occurring soon after treatment started, at 3 months, and was progressive up to 6 months for GGT and IgG, but remaining stable in subsequent evaluations ($p>0.05$). Fourteen(7.9%) patients had ABA discontinued due to infections (3 recurrent and 11 severe infections). Infection was associated with longer disease duration (21 vs. 14years, $p=0.01$). The rate of infection in the first year was 7.42(95%CI 3.71-13.3)/100 patient-years; and dropped to 2.5 (0.30-9.04) in the second year ($p=0.137$), to 1.89 (0-10.55) in the third year ($p=0.158$) and 0 (0-4.61) after 3 years ($p=0.015$). The frequencies of low IgG at baseline and all time points($p>0.05$) were similar among patients with and without infection. IgG had a greater percentual decrease in 6 months among patients with infection compared to those without (-11vs.-5%, $p=0.025$). Such difference became more evident when RTX former users were excluded. Among the latter patients, ROC curve analyses demonstrated a decrease of IgG of 410mg/dL from baseline to six months (sensitivity 50%, specificity 93%, AUC 0.727; $p=0.023$), and the percentage IgG drop of 27% (sensitivity 50%, specificity 91.8%, AUC 0.737, $p=0.012$) associated with occurrence of infection in the

following months. **CONCLUSION:** This cohort of real-world RA patients shows that reduction in gamma-globulin levels induced by ABA is mild and non-progressive. Monitoring gamma-globulin levels, especially IgG in the first year of treatment, could improve clinical practice and patient care, since significant decrease in IgG levels could be a specific biomarker associated with occurrence of infection.

Descriptors: Arthritis, Rheumatoid; Biological therapy; Abatacept; Infections; Immunoglobulins.

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Pacientes com Artrite Reumatoide (AR) apresentam maior risco de infecção quando comparados à população geral, e parte desse risco é devido ao uso de medicamentos imunossupressores no tratamento da doença (1,2). Em particular, o uso de medicamentos anti-reumáticos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos está associado a um maior risco de infecção grave (3,4).

Entre os MMCD biológicos, o Abatacepte (ABA) é uma proteína de fusão humana recombinante contendo a imunoglobulina do antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4-Ig) que bloqueia a ativação de células T (5). ABA modula seletivamente a coestimulação linfocitária, inibindo a ativação do linfócito T ao se ligar aos receptores CD80 e CD86 (antígenos coestimuladores de superfície nas células apresentadoras de antígenos, incluindo a célula B), assim bloqueando a interação com o CD28 (receptor coestimulador na célula T). A interação entre células B e T através desse mecanismo leva à regulação positiva de CD154 na superfície das células T, um processo chave na aquisição de função de célula T “auxiliar” (7). Por outro lado, a interação entre o CD154 com seu ligante CD40 na célula B desempenha um papel crucial no processo de troca de isotipo e maturação de células B (7). Portanto, ao bloquear essa via, o ABA regula negativamente a ativação de célula B dependente de célula T.

A redução de atividade de células B em pacientes tratados com ABA foi descrita inicialmente por Scarsi M em uma coorte prospectiva de 30 pacientes

com AR tratados com ABA (tempo de seguimento de seis meses), elucidada clinicamente pela queda dos níveis séricos de diferentes classes de imunoglobulinas (Ig) e de cadeias leves livres (CLL), pela redução dos títulos de anticorpos anti-proteínas citrulinadas (AAPC) e de fator reumatoide (FR), e pela queda da porcentagem de células B de memória (8). Esses achados foram posteriormente confirmados por: Dinis V, em uma coorte prospectiva de 18 pacientes com AR (tempo de seguimento de 24 meses), com queda significativa de imunoglobulinas, CLL, e níveis séricos de AAPC e FR (9); por Conigliaro P, em uma coorte prospectiva de 48 pacientes com AR (tempo de seguimento de três meses), com queda significativa dos níveis séricos de imunoglobulinas (10); e por Tsuboi H, em uma coorte prospectiva de 36 pacientes com AR com Síndrome de Sjögren secundária (tempo de seguimento de seis meses), com queda dos níveis de IgG e FR (11). Apenas Dinis V avaliou a ocorrência de infecção, não evidenciando infecção grave durante o seguimento, apenas casos leves e não relacionados aos níveis de imunoglobulinas. A redução de Ig também está relacionada à redução da resposta humoral à vacinação em pacientes com AR (12-17).

Apesar disso, a segurança a longo prazo do ABA está bem estabelecida na literatura, tanto por estudos controlados randomizados (ECR) (18-26) e observacionais (27-36). Os principais fatores preditores de infecção grave descritos são idade mais avançada e história de infecções graves ou de repetição prévias (27). Maior frequência de eventos relacionados à infecção em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) também foi descrita (24).

Embora a hipogamaglobulinemia seja um fator preditor documentado de infecção em pacientes com AR tratados com Rituximabe (RTX) (37-38), um MMCD biológico depletor de células B, apenas um estudo avaliou a associação entre a IgG na linha de base e o risco de infecção grave nos pacientes tratados com ABA, com resultados negativos (27).

2. OBJETIVO

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

O objetivo desse estudo é avaliar a associação entre a redução dos níveis de imunoglobulinas nos pacientes com AR tratados com ABA e o risco de infecção grave ou recorrente com necessidade de interrupção do uso da medicação, em uma situação de vida real.

2.2 Objetivos secundários

Avaliar frequência das infecções e gravidade.

Avaliar incidência das infecções graves ou recorrentes ao longo do tempo.

Avaliar preditores de infecção grave ou recorrente na linha de base.

3. MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo, cenário e participantes

Nós avaliamos uma coorte retrospectiva de pacientes com AR tratados pela primeira vez com ABA, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2018. Todos os pacientes incluídos apresentavam diagnóstico de AR de acordo com o critério revisado de 2010 da Liga Europeia de Associações pela Reumatologia (EULAR) e do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (39) e idade ≥ 18 anos. Eles foram seguidos longitudinalmente no centro de infusão e ambulatório de reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, hospital universitário terciário, utilizando um protocolo uniformizado em prontuário eletrônico, incluindo todos os dados relevantes apresentados nessa análise. Pacientes foram tratados com ABA, com prescrição de dose conforme peso corporal (<60 Kg: 500 mg; 60-100 Kg: 750 mg; >100 Kg: 1000 mg), com infusão endovenosa da medicação na semana 0 (dose inicial), 2 e 4 semanas após dose inicial, e então a cada 4 semanas.

Critérios de exclusão foram: má adesão terapêutica, definida por falta em duas infusões consecutivas da medicação que não fosse por motivo de natureza infecciosa; dados não disponíveis quanto a dosagem de gamaglobulina total (GGT) e/ou imunoglobulina G (IgG) na linha de base e, pelo menos, em dois períodos diferentes durante o seguimento; diagnóstico de imunodeficiência primária ou de outra imunodeficiência secundária (ex: infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV).

Os procedimentos estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1964 e suas últimas emendas e foram aprovados pelo comitê de ética local em experimentação humana (Número CAPPesq: 01795518.6.0000.0068). Um termo de consentimento foi obtido de todos os participantes antes da inclusão desses no estudo.

3.2 Variáveis, fonte de dados e medidas

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados do prontuário e banco de dados eletrônico padronizado entre janeiro de 2019 e dezembro de 2020. Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados na linha de base, após 3 e 6 meses do início do tratamento, e a cada 6 meses até 24 meses; e/ou até a suspensão da medicação por infecção ou outro motivo, perda de seguimento ou término do período do estudo.

Características demográficas na linha de base, características da doença e tratamentos, incluindo uso prévio de MMCD sintéticos e biológicos, história prévia de infecção durante tratamento da AR, comorbidades e avaliação do risco de infecção usando o escore de risco de infecção do Registro Alemão de Terapia Biológica em Artrite Reumatoide (RABBIT) (40) foram avaliadas.

Todos os pacientes foram avaliados rotineiramente a cada 3 meses. A avaliação incluiu atividade de doença, através do índice de atividade de doença em 28 articulações (DAS28) e do índice clínico de atividade de doença (CDAI), qualidade de vida pelo questionário de avaliação de saúde (HAQ), e parâmetros laboratoriais de atividade de doença, com velocidade de hemossedimentação

(VHS, em mm na 1ª h, pelo método de Westergreen modificado) e proteína C reativa (PCR, em mg/L, pelo método de nefelometria).

Antes do início de tratamento com qualquer biológico, todos os pacientes foram vacinados para influenza/pneumococo, avaliados quanto à infecção latente ou ativa por tuberculose, e rastreados para infecções crônicas (HIV, hepatite C, hepatite B e sífilis). Um protocolo sistemático clínico para infecção foi aplicado antes de cada infusão da medicação. Visitas não agendadas foram permitidas, e a etiologia de infecções foi investigada conforme necessário.

Níveis séricos de imunoglobulinas foram avaliados na linha de base (antes do ABA) e durante tratamento com ABA. Gamaglobulina total (GGT) foi medida através de separação eletroforética semiquantitativa por densitometria (valor normal: 0,7-1,5g/dl). Níveis de subtipos de imunoglobulinas (Ig) foram mensurados por imunoturbidimetria, com os seguintes valores de referência para IgG: 952-1.538 mg/dl; IgM: 73-171 mg/dl; e IgA: 69-382 mg/dl.

Hipogamaglobulinemia e baixa Ig foram definidas com nível sérico abaixo do limite inferior da normalidade (LIN). IgG muito baixa foi definida por nível de IgG < 600 mg/dl.

3.3 Desfecho e Avaliação de Segurança

O desfecho primário consistiu em infecções graves e infecções de repetição levando à interrupção definitiva do tratamento. Infecção grave foi definida como infecção com necessidade de hospitalização e/ou antibiótico intravenoso e/ou morte. Infecções de repetição foram definidas como infecções

leves a moderadas sem necessidade de hospitalização, mas com recorrência frequente levando à interrupção definitiva da medicação.

3.4 Subanálise em pacientes sem uso prévio de Rituximabe (RTX)

Considerando que o uso prévio de RTX poderia interferir nos níveis séricos de imunoglobulinas (Ig), e os pacientes poderiam estar em recuperação dos níveis de Ig após o uso de RTX (41-42), foram realizadas sub-análises excluindo pacientes com terapia prévia com RTX.

3.5 Análise Estatística

Os resultados são apresentados em números (%) e em mediana (variação total) para variáveis categóricas e contínuas, respectivamente. Para variáveis categóricas, diferenças foram avaliadas usando o teste exato de Fischer ou teste do qui-quadrado, conforme apropriado. Para variáveis contínuas em grupos distintos, a diferença foi avaliada com o teste T ou teste Mann-Whitney, conforme apropriado, e, entre mesmo grupo, por teste T pareado ou teste de Wilcoxon.

Dados de densidade de incidência (acompanhados de intervalo de confiança 95% - IC95%) de infecção grave/recorrente foram estimados utilizando distribuição de Poisson e foram comparados entre pacientes com AR no primeiro ano de tratamento em comparação aos anos subsequentes, com significância relacionada a diferença de incidentes. Foram realizadas curvas ROC para

análise de queda de IgG em seis meses para prever infecção, com determinação de pontos de corte utilizando o índice Younden para as variáveis avaliadas, complementado com o cálculo de área sob a curva (AUC) para medida quantitativa da discriminação de poder dos marcadores entre os grupos. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância utilizado foi de 5% ($p < 0,05$). A maioria das análises estatísticas foi realizada com uso autorizado do software Stata/SE14 (Brasil, 2024). Para dados de densidade de incidência e curvas ROC, foi realizado uso da versão 3.06 do MedCalc.

4. RESULTADOS

4 RESULTADOS

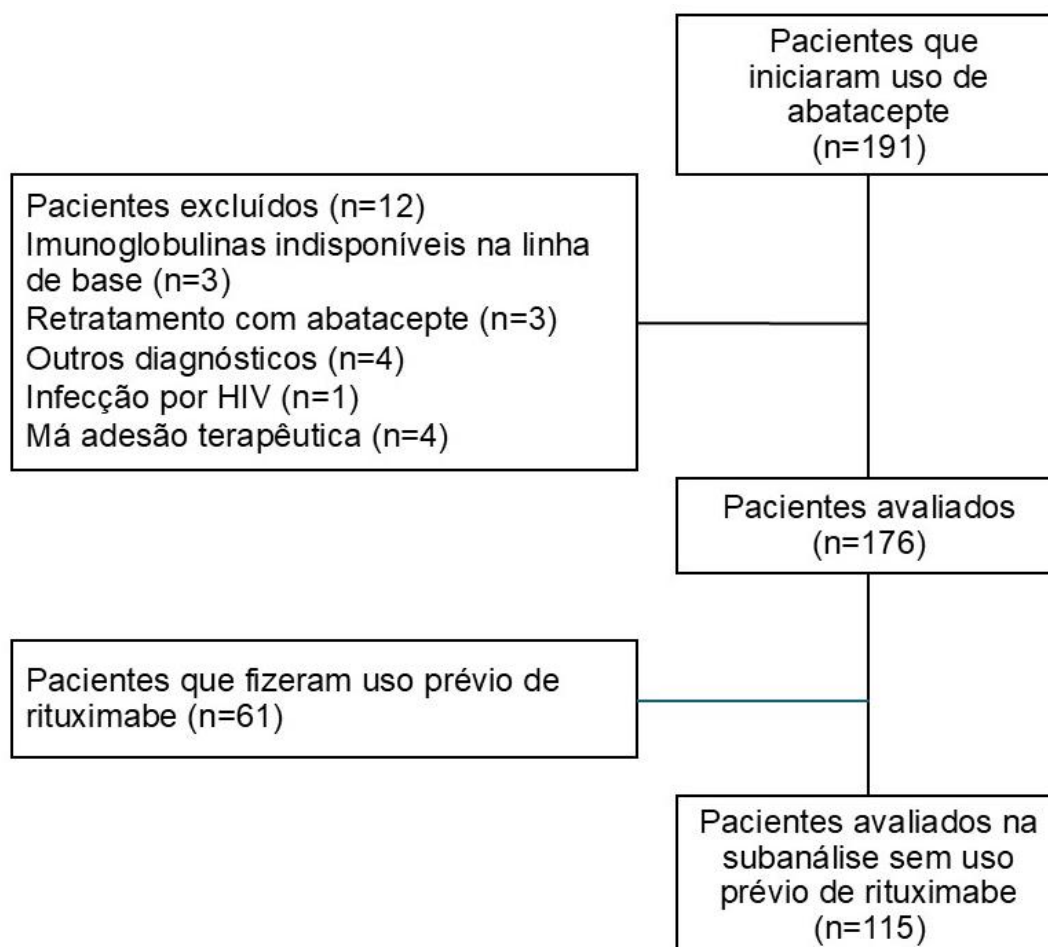
4.1 Características dos pacientes na linha de base

Nós identificamos um total de 191 pacientes que receberam ABA no período de primeiro de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2018. Desses, 179 satisfizeram critérios de inclusão e exclusão (**Figura 1**). Ao final, foram incluídos um total de 164 mulheres (93%) e 12 homens (7%). A mediana da idade foi de 55 anos. Características clínicas e demográficas na linha de base estão apresentadas na **Tabela 1**.

A mediana da duração do tempo de doença foi de 14 anos. O Fator Reumatoide (FR) era positivo em 148 pacientes (84%) na linha de base. A mediana do número de MMCD prévios usados pelos pacientes era de 5. ABA foi o primeiro MMCD em 27 pacientes (15,3%). Rituximabe (RTX) havia sido utilizado previamente em 61 (34,6%) pacientes, incluindo 44 pacientes como o último biológico antecedendo o ABA. Nesses pacientes, o intervalo mínimo entre a última infusão de RTX e a primeira infusão de ABA foi 6 meses, com a mediana de intervalo de 7 meses (6-29 meses).

Treze (7,4%) pacientes haviam apresentado infecção grave durante tratamento com outros MMCD biológicos, e apenas um paciente apresentou infecção grave no ano anterior ao início do ABA. Doze (6,8%) pacientes haviam apresentado infecções de repetição durante tratamento com outro MMCDb. Tuberculose ativa foi observada em um paciente durante tratamento prévio com RTX.

Figura 1. Diagrama de fluxo de pacientes com artrite reumatoide inseridos na coorte.



HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

Dados dos níveis séricos na linha de base para GGT, IgG, IgM e IgA estavam disponíveis para 150 (85,2%), 169 (96%), 109 (62%) e 108 (61,3%) pacientes, respectivamente (**Tabela 1**). Antes do início do ABA, hipogamaglobulinemia (<0,7g/dl), baixa IgG (<952 mg/dl) e baixa IgM (<73 mg/dl) foram observadas em sete (4,6%), 49 (29%) e 28 (25%) pacientes, respectivamente. Nenhum paciente apresentava baixa IgA (<69 mg/dl) na linha de base. Seis (3,5%) dos pacientes apresentavam IgG muito baixa (<600mg/dl) na linha de base.

Dos 49 pacientes com baixa IgG, 22 (45%) foram previamente tratados com RTX ($p=0,522$), incluindo 18 pacientes como último biológico anterior ao ABA. A mediana de intervalo entre a última aplicação de RTX e a primeira aplicação de ABA foi de 9,5 meses (6-72 meses). A mediana de número de ciclos de tratamento com RTX, com cada ciclo compreendendo administração de dois gramas da medicação, foi de dois ciclos (1-6 ciclos).

Dos pacientes com IgG muito baixa, quatro (66,7%) foram tratados com RTX ($p=0,230$), e em dois deles o RTX foi o último biológico utilizado anteriormente ao ABA. A mediana de intervalo entre a última infusão de RTX e a primeira infusão de ABA foi de 11 meses (6-72 meses). A mediana de número de ciclos de tratamento com RTX foi de três ciclos (2-3 ciclos).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte

	Total (n=176)
Sexo Feminino, n (%)	164 (93,2)
Idade, anos	55 (18-81,3)
Idade > 60 anos, n (%)	57 (32,4)
Características da doença	
FR positivo, n (%)	148 (84)
Anti-CCP positivo, n (%)	50/72 (69,4)
Duração Doença, anos	14 (1,6-39,8)
Envolvimento extra-articular da AR, n (%)	21 (12)
HAQ	1,5 (0-3)
DAS28	4,9 (2-8,6)
CDAI	27 (5-66)
VHS (mm na 1ª hora)	18 (2-111)
PCR (mg/l)	8,4 (0,1 -135,7)
Comorbidades	
DPOC, n (%)	3 (1,7)
Asma, n (%)	5 (2,8)
Insuficiência Cardíaca, n (%)	7 (4)
Doença Renal Crônica, n (%)	4 (2,3)
Diabetes Mellitus, n (%)	22 (12,5)
Infecção Grave Prévia (último ano), n (%)	1 (0,5)
Infecção Grave Prévia em uso de MMCDb, n (%)	13 (7,4)
Infecção de Repetição Prévia em uso de MMCDb, n (%)	12 (6,8)
Escore de Risco de Infecção do RABBIT	4 (1-20,4)
Tratamento Atual	
ABA como 1º MMCDb, n (%)	27 (15,3)
Número de MMCD Prévios, n (%)	5 (2-9)
TNFi – uso prévio, n (%)	133 (75,5)
RTX – uso prévio, n (%)	61 (34,6)
MMCDs associado, n (%)	157 (89,2)
Metotrexato, n (%)	81 (46)
Leflunomida, n (%)	53 (30,1)
Prednisona, n (%)	164 (93,2)
Dose prednisona diária (mg)	10 (0-50)

Continua

Resultados

Imunoglobulinas		Continuação
Dados disponíveis, n (%)	150 (85,2)	
GGT (g/dl) (VR 0,7-1,5)	1,2 (0,5-2,8)	
GGT baixa (<0,7g/dl), n (%)	7 (4,6)	
Dados disponíveis, n (%)	169 (96)	
IgG (mg/dl) (VR 952-1538)	1093 (521-2785)	
IgG baixa (<952mg/dl), n (%)	49 (29)	
IgG muito baixa (<600mg/dl), n (%)	6 (3,5)	
Dados disponíveis, n (%)	109 (61,9)	
IgM (mg/dl) (VR 73-171)	104 (19-405)	
IgM baixa (<73mg/dl), n (%)	28 (25,7)	
Dados disponíveis, n (%)	108 (61,4)	
IgA (mg/dl) (VR 69-382)	321 (100-777)	
IgA baixa (<69mg/dl), n (%)	0	

Dados apresentados em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número – n (frequência - %). FR: fator reumatoide; Anti-CCP: anti-peptídeo cíclico citrulinado; AR: artrite reumatoide; HAQ: questionário de avaliação de saúde (*Health Assessment Questionnaire*); DAS28: índice de atividade de doença em 28 articulações (*28-joints disease activity score*); CDAI: índice de atividade de doença clínico (*Clinical Disease Activity Index*); VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; MMCDb: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença biológico(s); RABBIT: *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*; ABA: abatacepte; MMCD: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença; TNFi: inibidor de fator de crescimento tumoral (*tumor necrosis factor inhibitor*); RTX: Rituximabe; MMCDs: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s). GGT: gamaglobulina total; Ig: imunoglobulina.

4.2 Infecções

O total de 14 pacientes (7,9%) apresentaram infecção como causa de descontinuação do tratamento: três devido a infecções de repetição e 11 por infecções graves. Um paciente faleceu. A mediana de tempo de seguimento dos pacientes com infecção (n=14) e sem infecção (n=165) foi de 10,5 (2-41) e 15 (2-105) meses, respectivamente (p=0,165).

Onze infecções ocorreram em 176 pacientes durante o primeiro ano de tratamento com ABA, duas infecções ocorreram em 67 pacientes durante o segundo ano de tratamento e uma infecção ocorreu em 44 pacientes durante o terceiro ano de tratamento. A taxa de infecção no primeiro ano foi de 7,42 (IC95% 3,71-13,3)/100 pacientes-ano, e caiu para 2,50 (IC95% 0,30-9,04; p=0,137) no segundo ano para 1,89 (IC95% 0-10,55; p=0,158) no terceiro ano e 0 (IC95% 0-4,61; p=0,015) após três anos. A taxa de infecção grave/repetição no primeiro ano foi maior do que a taxa encontrada nos anos subsequentes: 1,41 (IC95% 0,29-4,12; p=0,004).

A comparação das características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes que apresentaram infecção e os que não apresentaram estão na **Tabela 2**. O risco de infecção foi associado a maior tempo de duração de doença.

Tabela 2 - Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte de acordo com a presença de infecção grave ou recorrente ao longo do seguimento

	Com infecção (n=14)	Sem infecção (n=162)	P
Sexo Feminino, n (%)	13 (92,8)	151 (93,2)	>0,999
Idade, anos	59,4 (47,1-78,2)	55 (18-81,3)	0,129
Idade > 60 anos, n (%)	6 (42,8)	51 (31,5)	0,499
Características da doença			
FR positivo, n (%)	13 (92,8)	135 (83,3)	0,701
Anti-CCP positivo, n (%)	3/5 (60)	47/67 (70,1)	0,638
Duração Doença, anos	21 (7,1-34,3)	14 (1,6-39,8)	0,010
Envolvimento extra-articular da AR, n (%)	1 (7,1)	20 (12,3)	>0,999
HAQ	2 (0,75-2,75)	1,5 (0-3)	0,072
DAS28	5,5 (2-7)	4,9 (2,3-8,6)	0,786
CDAI	24 (5-42)	21 (5-66)	0,619
VHS (mm na 1ª hora)	16 (4-103)	19 (2-111)	0,962
PCR (mg/l)	7,2 (1-52)	8,8 (0,1-135,7)	0,886
Comorbidades			
DPOC, n (%)	1 (7,1)	2 (1,2)	0,221
Asma, n (%)	1 (7,1)	4 (2,5)	0,343
Insuficiência Cardíaca, n (%)	1 (7,1)	6 (3,7)	0,446
Doença Renal Crônica, n (%)	0	4 (2,5)	>0,999
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (14,3)	20 (12,3)	0,689
Infecção Grave Prévia (último ano), n (%)	0	1 (0,6)	>0,999
Infecção Grave Prévia em uso de MMCDb n (%)	1 (7,1)	12 (7,4)	>0,999
Infecção de Repetição Prévia em uso de MMCDb, n (%)	1 (7,1)	11 (6,8)	>0,999
Escore de Risco de Infecção do RABBIT	5,5 (1,9-14,2)	3,9 (1-20,4)	0,188
Tratamento Atual			
ABA como 1º MMCDb, n (%)	2 (14,3)	25 (15,4)	>0,999
Número de MMCD Prévios, n (%)	6 (4-8)	5 (2-9)	0,059
TNFi – uso prévio, n (%)	12 (85,7)	121 (74,7)	0,522
RTX – uso prévio, n (%)	5 (35,7)	56 (34,5)	>0,999
MMCDs associado, n (%)	12 (86)	145 (89,5)	0,651

Continua

Resultados

Continuação			
	Com infecção (n=14)	Sem infecção (n=162)	P
Metotrexato, n (%)	7 (50)	74 (45,7)	0,756
Leflunomida, n (%)	4 (28,5)	49 (30,2)	>0,999
Prednisona, n (%)	13 (92,8)	151 (93,2)	>0,999
Dose prednisona diária (mg)	10 (0-20)	10 (0-50)	0,747
Imunoglobulinas			
Dados disponíveis, n (%)	13 (92,8)	137 (84,6)	
GGT (g/dl) (VR 0,7-1,5)	1,2 (0,8-2,0)	1,2 (0,5-2,8)	0,944
GGT baixa (<0,7g/dl), n (%)	0	7 (5,1)	>0,999
Dados disponíveis, n (%)	14 (100)	155 (95,7)	
IgG (mg/dl) (VR 952-1538)	1124 (841-2001)	1087 (521-2785)	0,553
IgG baixa (<952mg/dl), n (%)	4 (28,6)	45 (29)	>0,999
IgG muito baixa (<600mg/dl), n (%)	0	6 (3,8)	>0,999
Dados disponíveis, n (%)	11 (78,6)	98 (60,5)	
IgM (mg/dl) (VR 73-171)	94 (64-316)	105 (19-405)	0,644
IgM baixa (<73mg/dl), n (%)	2 (18,2)	26 (26,5)	0,725
Dados disponíveis, n (%)	11 (78,6)	97 (60)	
IgA (mg/dl) (VR 69-382)	332 (113 -499)	321 (100-777)	0,443
IgA baixa (<69mg/dl), n (%)	0	0	>0,999

Dados apresentados em mediana (variação tota: mínimo a máximo) – n (frequência -%). FR: fator reumatoide; Anti-CCP: anti-peptídeo cíclico citrulinado; AR: artrite reumatoide; HAQ: questionário de avaliação de saúde (*Health Assessment Questionnaire*); DAS28: índice de atividade de doença em 28 articulações (*28-joints disease activity score*); CDAI: índice de atividade de doença clínico (*Clinical Disease Activity Index*); VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; MMCDb: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença biológico(s); RABBIT: *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*; ABA: abatacepte; MMCD: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença; TNFi: inibidor de fator de crescimento tumoral (*tumor necrosis factor inhibitor*); RTX: Rituximabe; MMCDs: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s). GGT: gamaglobulina total; Ig: imunoglobulina. Consideramos estatisticamente significante valores de $p < 0,05$.

4.3 Níveis de Imunoglobulinas

Houve uma queda nos níveis séricos de gamaglobulina total e subtipos em todos os tempos analisados (até 24 meses) em relação à linha de base (**Tabela 3**). Houve uma queda dos níveis de GGT e IgG aos seis e doze meses de tratamento compara da aos três meses. A redução ocorreu logo após o início do tratamento, sendo observada após três meses, e foi progressiva até seis meses apenas para GGT e IgG.

Dados em relação aos níveis séricos de GGT estavam disponíveis para 150 pacientes na linha de base, 113 (75%) aos três meses, 117 (81%) aos seis meses, 97 (90%) aos 12 meses, 74 (89%) aos 18 meses e 56 (85%) aos 24 meses, e o número de pacientes (%) com hipogamaglobulinemia ($<0,7\text{g/dl}$) era de sete (4,6%), dois (1,8%; $p=0,248$), três (2,5%; $p=0,371$), cinco (5,1%; $p=0,617$), um (1,3%; $p=0,371$) e um (1,8%; $p=0,617$), respectivamente, sem mudança em relação à linha de base. A mediana de queda de GGT foi de 0,1 g/dl em todos os tempos, correspondendo a uma mediana de decréscimo de 10% em relação a linha de base (**Tabela 3**).

Dados em relação aos níveis séricos de IgG estavam disponíveis para 169 pacientes na linha de base, 137 (81%) aos três meses, 148 (91%) aos seis meses, 102 (94%) aos 12 meses, 76 (95%) aos 18 meses e 62 (98%) aos 24 meses, e o número de pacientes (%) com baixa IgG era de 49 (29%), 53 (38,7%; $p=0,010$), 60 (40,5%; $p=0,003$), 43 (42,1%; $p=0,003$), 36 (47,3%; $p=0,067$) e 29 (46,8%; $p=0,045$), respectivamente, com aumento da frequência de IgG baixa desde o 3º mês. O número de pacientes (%) com IgG muito baixa era de seis

(3,5%) na linha de base, cinco (3,6%; $p>0,999$) aos três meses, quatro (2,7%; $p=0,724$) aos seis meses, dois (1,9%; $p=0,371$) aos 12 meses, três (3,9%; $p=0,617$) aos 18 meses, e dois (3,2%) aos 24 meses ($P>0,999$), sem diferença nos diferentes tempos em relação à linha de base. A mediana de queda de IgG em relação a linha de base foi de 4% aos três meses, 6% aos seis meses, 9% aos 12 meses, 10% aos 18 meses e 11% aos 24 meses (**Tabela 3**).

Dados em relação aos níveis séricos de IgM estavam disponíveis para 109 pacientes na linha de base, 87 (80%) aos três meses, 86 (82%) aos seis meses, 69 (82%) aos 12 meses, 52 (63%) aos 18 meses e 39 (68%) aos 24 meses, e o número de pacientes (%) com baixa IgM era de 28 (25%), 25 (28,7%; $p>0,999$), 29 (33,7%; $p=0,267$), 24 (34,8%; $p=0,302$), 19 (36,5%; $p=0,505$) e 13 (33,3%; $p=0,724$), respectivamente, sem diferença nos diferentes tempos em relação à linha de base. A mediana de queda de IgM em relação a linha de base foi de 5% aos três meses, 9% aos três meses, 10% aos 12 meses, 5% aos 18 meses e 6% aos 24 meses (**Tabela 3**).

Dados em relação aos níveis séricos de IgA estavam disponíveis para 108 pacientes na linha de base, 85 (79%) aos três meses, 85 (82%) aos seis meses, 69 (82%) aos 12 meses, 52 (73%) aos 18 meses e 38 (66%) aos 24 meses, e nenhum paciente apresentou nível sérico de IgA abaixo do LIN em nenhum momento da avaliação (**Tabela 3**).

Dos seis pacientes que apresentavam IgG muito baixa na linha de base, três deles mantiveram níveis de IgG muito baixa durante o seguimento, dois deles apresentaram aumento dos níveis séricos de IgG acima de 600 mg/dl, e um apresentou normalização do nível de IgG ($>952\text{mg/dl}$).

Resultados

Além desses seis pacientes, outros seis pacientes apresentaram IgG muito baixa ao longo do seguimento. Quatro deles com baixa IgG na linha de base e dois com níveis séricos normais na linha de base. A queda dos níveis de IgG abaixo de 600 mg/dl foi persistente em três pacientes e transitória nos outros três, os quais mantiveram níveis baixos de IgG ao longo do seguimento (<952mg/dl).

Tabela 3. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT), IgG, IgM e IgA nos pacientes com artrite reumatoide em uso de abatacepte

	Linha de Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Gamaglobulina Total (g/dl) (VR: 0,7-1,5)						
N (%)	150/150 (100%)	113/150 (75%)	117/144 (81%)	97/108 (90%)	74/83 (89%)	56/66 (85%)
GGT	1,2 (0,5 a 2,8)	1,1* (0,6 a 2,7)	1,1*° (0,5 a 2,9)	1,1*° (0,5 a 2,5)	1,1*° (0,6 a 2,3)	1,1* (0,6 a 2,1)
Δ GGT	-	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,1 (-1,2 a 0,6)	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,1 (-1,4 a 0,5)	-0,1 (-1,5 a 0,7)
% Δ GGT	-	-7% (-48 a 40)	-9% (-48 a 60)	-10% (-48 a 100)	-9% (-53 a 100)	-11% (-56 a 140)
GGT baixa	7 (4,6%)	2 (1,8%)	3 (2,5%)	5 (5,1%)	1 (1,3%)	1 (1,8%)
IgG (mg/dl) (VR: 952-1.538)						
N (%)	169/169 (100%)	137/169 (81%)	148/162 (91%)	102/108 (94%)	76/80 (95%)	62/63 (98%)
IgG	1094 (422 a 2785)	1000* (523 a 3009)	1.011*° (552 a 2404)	985*° (554 a 2225)	964* (544 a 2363)	994*° (550 a 2071)
Δ IgG	-	-50 (-646 a 643)	-66 (-637 a 317)	-107 (-936 a 483)	-112 (-936 a 673)	-119 (-1016 a 711)
% Δ IgG	-	-4% (-38 a 31)	-6% (-50 a 44)	-9% (-44 a 93)	-10% (-43 a 129)	-11% (-44 a 136)
IgG Baixa	49 (29%)	53 (38,7%)*	60 (40,5%)*	43 (42,1%)*	36 (47,3%)	29 (46,8%)*
IgG Muito Baixa	6 (3,5%)	5 (3,6%)	4 (2,7%)	2 (1,9%)	3 (3,9%)	2 (3,2%)
IgM (mg/dl) (VR: 73-171)						
N° (%)	109/109 (100%)	87/109 (80%)	86/105 (82%)	69/84 (82%)	52/71 (73%)	39/57 (68%)
IgM	104 (19 a 405)	98* (18 a 336)	91* (21 a 375)	95* (26 a 440)	91 (27 a 373)	85 (41 a 365)
Δ IgM	-	-3,9 (-68 a 46)	-8,9 (-107 a 67)	-8,7 (-129 a 108)	-3,5 (-142 a 89)	-5,3 (-138 a 74)
% Δ IgM	-	-5% (-34 a 78)	-9% (-51 a 90)	-10% (-53 a 468)	-5% (-50 a 178)	-6% (-52 a 183)
IgM baixa	28 (25%)	25 (28,7%)	29 (33,7%)	24 (34,8%)	19 (36,5%)	13 (33,3%)

Continua

Resultados

<i>Continuação</i>						
	Linha de Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
IgA (mg/dl) (VR: 69-382)						
Nº (%)	108/108 (100%)	85/108 (79%)	85/104 (82%)	69/84 (82%)	52/71 (73%)	38/57 (66%)
ΔIgA	321 (100 a 777)	306* (96 a 750)	297* (92 a 678)	304* (91 a 696)	287 (89 a 780)	276 (108 a 517)
Δ IgA	-	-11 (-132 a 80)	-16 (-138 a 91)	-16 (-299 a 178)	-5 (-292 a 192)	-21 (-295 a 178)
%Δ IgA	-	-4% (-25 a 25)	-7% (-41 a 29)	-6% (-40 a 47)	-2% (-40 a 65)	-7% (-41 a 67)
IgA baixa	0	0	0	0	0	0

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número (frequência). VR: valor de referência; GGT: gamaglobulina total; Δ: variação em relação ao valor da linha de base; %Δ: porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; Ig: imunoglobulina. N: número; %: frequência. GGT baixa: <0,7g/dl; IgG baixa: <952mg/dl; IgG muito baixa: <600mg/dl; IgM baixa: <73mg/dl; IgA baixa: <69mg/dl; *P < 0,050 (comparado a linha de base).

°P < 0,050 (comparado a três meses).

4.4 Níveis de Imunoglobulinas e Infecções

Nenhum dos pacientes com infecção apresentou hipogamaglobulinemia (**Tabela 4**). Não houve diferença em relação aos títulos, queda ou porcentagem de queda da gamaglobulina total entre pacientes que infectaram e os que não infectaram (**Tabela 4**).

Em relação à IgG, a frequência de IgG baixa na linha de base e em todos os tempos avaliados ($p>0,05$) foi semelhante entre os pacientes com e sem infecção, e nenhum paciente com infecção apresentou IgG muito baixa na linha de base ou durante o tratamento (**Tabela 5**). Houve uma tendência a maior queda de níveis séricos de IgG após seis meses de tratamento nos pacientes com infecção (-91mg/dl versus -61 mg/dl, $p=0,05$). Quando comparada a porcentagem de queda de IgG, houve uma maior queda aos seis meses nos pacientes com infecção (-11% versus -5%), com significância estatística ($p=0,025$) (**Tabela 5**).

Assim como a gamaglobulina total, não houve diferença em relação aos títulos, queda ou porcentagem de queda da IgM e da IgA entre pacientes que infectaram e os que não infectaram (**Tabelas 6 e 7**).

Tabela 4. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
		Gamaglobulina Total (g/dl) (VR: 0,7-1,5)					
n (%)	Com infec.	13/13 (100%)	12/13 (92%)	11/13 (84%)	7/7 (100%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)
	Sem infec.	137/137 (100%)	101/137 (74%)	106/131 (81%)	90/101 (89%)	71/79 (90%)	53/62 (85%)
GGT (g/dl)	Com infec.	1,2 (0,8 a 2,0)	1,1 (0,9 a 2)	1 ^o (0,9 a 1,7)	1,1 (0,9 a 1,8)	0,9 (0,8 a 1,3)	1,2 (1 a 1,3)
	Sem infec.	1,2 (0,5 a 2,8)	1,1* (0,6 a 2,7)	1,1* (0,5 a 2,9)	1,1* (0,5 a 2,5)	1,1* (0,6 a 2,3)	1,1* (0,6 a 2,1)
P		0,994	0,874	0,621	0,961	0,722	0,413
Δ GGT	Com infec.	-	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,2 (-0,7 a 0,1)	-0,2 (-0,6 a 0,2)	-0,4 (-0,9 a 0,1)	-0,4 (-0,5 a 0,2)
	Sem infec.	-	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,1 (-1,2 a 0,6)	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,1 (-1,4 a 0,5)	-0,1 (-1,5 a 0,7)
P			0,129	0,247	0,950	0,403	0,478
% Δ GGT	Com infec.	-	0 (-12 a 13)	-15 (-41 a 13)	-10 (-35 a 25)	-24 (-53 a 13)	-24 (-29 a 25)
	Sem infec.	-	-7 (-48 a 40)	-9 (-48 a 60)	-10 (-48 a 100)	-8 (-48 a 100)	-11 (-56 a 140)
P			0,135	0,751	0,878	0,511	0,743
GGT baixa	Com infec.	0	0	0	0	0	0
	Sem infec.	7 (5,1%)	2 (2%)	3 (2,8%)	5 (5,5%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; GGT: gamaglobulina total; Δ : variação em relação ao valor da linha de base; % Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; GGT baixa: <0,7g/dl.

*P < 0,050 (comparado a linha de base). ^oP < 0,050 (comparado a 3 meses).

Tabela 5. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de imunoglobulina G (IgG) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
IgG (mg/dl) (VR: 925-1.538)							
n (%)	Com infec.	14/14 (100%)	11/14 (78%)	13/13 (100%)	7/7 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
	Sem infec.	155/155 (100%)	126/155 (81%)	135/149 (90%)	95/101 (94%)	72/76 (95%)	58/59 (98%)
IgG	Com infec.	1128 (841 a 2001)	1017* (847 a 1718)	891* (775 a 1364)	903 (877 a 1361)	1158 (882 a 1426)	1188 (891 a 1262)
	Sem infec.	1090 (521 a 2785)	999* (523 a 3009)	1025* (552 a 2404)	994* (554 a 2225)	959* (544 a 2363)	966* (550 a 2071)
P		0,553	0,566	0,294	0,771	0,166	0,304
Δ IgG	Com infec.	-	-74 (-389 a 81)	-91 (-637 a 14)	-215 (-640 a 94)	-336 (-575 a 34)	-305 (-739 a 43)
	Sem infec.	-	-45 (-646 a 643)	-61 (-620 a 317)	-107 (-936 a 483)	-109 (-936 a 673)	-113 (-1016 a 711)
P			0,334	0,050	0,412	0,113	0,173
% Δ IgG	Com infec.	-	-6 (-31 a 10)	-11 (-39 a 2)	-20 (-40 a 11)	-22 (-29 a 4)	-20 (-37 a 5)
	Sem infec.	-	-4 (-38 a 31)	-5 (-50 a 44)	-9 (-44 a 93)	-9 (-43 a 129)	-10 (-44 a 136)
P			0,368	0,025	0,362	0,259	0,296
IgG baixa	Com infec.	4 (28,6%)	3 (27,3%)	8 (61,5%)	4 (57,1%)	1 (25%)	1 (25%)
	Sem infec.	45 (29%)	50 (39,7%)	52 (38,5%)	39 (41,1%)	35 (48,6%)	28 (48,3%)
P		>0,999	0,529	0,106	0,451	0,617	0,616
IgG<600		0	0	0	0	0	0
	Com infec.	6 (3,8%)	5 (4%)	4 (3%)	2 (2,1%)	3 (4,2%)	2 (3,4%)
P	Sem infec.	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; IgG: imunoglobulina G; Δ : variação em relação ao valor da linha de base;

% Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgG baixa: <952mg/dl; IgG

muito baixa: <600mg/dl. *P < 0,050 (comparado a linha de base).

Tabela 6. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de imunoglobulina M (IgM) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
IgM (mg/dl) (VR: 73-171)							
n (%)	Com infec.	11/11 (100%)	8/11 (73%)	9/11 (82%)	5/7 (71%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)
	Sem infec.	98/98 (100%)	79/98 (80%)	77/94 (82%)	64/77 (83%)	49/67 (73%)	36/53 (68%)
IgM	Com infec.	94 (64 a 316)	104 (69 a 282)	88 (53 a 237)	77 (58 a 145)	59 (52 a 84)	84 (65 a 87)
	Sem infec.	105 (19 a 405)	96* (18 a 334)	94* (21 a 375)	98* (26 a 440)	98 (27 a 373)	92 (41 a 365)
P		0,644	0,686	0,621	0,398	0,182	0,617
Δ IgM	Com infec.	-	-4 (-34 a 22)	-25 (-78 a 30)	-19 (-27 a 51)	-20 (-32 a 20)	0 (-14 a 23)
	Sem infec.	-	-4 (-68 a 46)	-7 (-107 a 67)	-8 (-129 a 108)	-3 (-142 a 89)	-6 (-138 a 74)
P			0,906	0,345	0,672	0,924	0,654
% Δ IgM	Com infec.	-	-4 (-26 a 20)	-22 (-34 a 31)	-24 (-31 a 54)	-25 (-38 a 31)	0 (-18 a 36)
	Sem infec.	-	-5 (-34 a 78)	-8 (-51 a 90)	-10 (-53 a 468)	-5 (-50 a 178)	-7 (-52 a 183)
P			0,654	0,539	0,880	0,530	0,693
IgM baixa	Com infec.	2 (18%)	1 (12,5%)	3 (33,3%)	2 (40%)	2 (66,6%)	1 (33,3%)
	Sem infec.	26 (26%)	24 (30,4%)	26 (33,7%)	22 (34,3%)	17 (34,7%)	12 (33,3%)
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; IgM: imunoglobulina M; Δ : variação em relação ao valor da linha de base;

% Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgM baixa: <73 g/dl. *P < 0,050 (comparado a linha de base).

Tabela 7. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de imunoglobulina A (IgA) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
		IgA (mg/dl) (VR: 69-382)					
n (%)	Com infec.	11/11 (100%)	8/11 (73%)	9/11 (82%)	5/7 (71%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)
	Sem infec.	97/97 (100%)	77/97 (79%)	76/93 (82%)	64/77 (83%)	49/67 (73%)	35/53 (66%)
IgA	Com infec.	332 (112 a 498)	303 (115 a 444)	284 (121 a 469)	330 (161 a 556)	302 (158 a 305)	266 (171 a 350)
	Sem infec.	321 (100 a 776)	306* (96 a 750)	298* (92 a 677)	298* (90 a 696)	286 (89 a 780)	279 (107 a 517)
P		0,443	0,707	0,539	0,427	0,544	0,674
Δ IgA	Com infec.	-	-6 (-57 a 39)	-37 (-137 a 91)	6 (-72 a 178)	-31 (-73 a 5)	-28 (-66 a 18)
	Sem infec.	-	-11 (-132 a 80)	-15 (-127 a 73)	-19 (-299 a 129)	-1 (-292 a 192)	-20 (-295 a 178)
P			0,572	0,684	0,141	0,505	0,936
% Δ IgA	Com infec.	-	-2 (-12 a 10)	-17 (-41 a 24)	1 (-19 a 47)	-9 (-19 a 3)	-7 (-20 a 11)
	Sem infec.	-	-4 (-25 a 25)	-7 (-33 a 29)	-7 (-40 a 38)	0 (-40 a 65)	-8 (-41 a 67)
P			0,511	0,573	0,146	0,649	0,874
IgA baixa	Com infec.	0	0	0	0	0	0
	Sem infec.	0	0	0	0	0	0
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número – n (frequência - %).

VR: valor de referência; IgA: imunoglobulina A; Δ : variação em relação ao valor da linha de base;

% Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgA baixa: <69 g/dl. *P < 0,050 (comparado a linha de base).

4.5 Subanálise em pacientes sem uso prévio de rituximabe

A subanálise incluindo apenas pacientes que não fizeram uso de RTX mostrou o mesmo padrão de demografia (**Tabela 8**), preditor de infecção na linha de base (**Tabela 9**) e queda das imunoglobulinas (**Tabela 10**). No subgrupo de pacientes sem uso prévio de RTX, foi evidenciado uma queda mais significativa dos níveis de IgG aos seis meses de tratamento nos pacientes com infecção, tanto absoluto (-313 versus -83mg/dl, $p=0,035$) quanto percentual (-24% versus -9%, $p=0,028$), em comparação aos pacientes sem infecção (**Tabela 11**). Não houve diferença entre o padrão das GGT, IgM e IgA (**Tabelas 12-14**).

A construção da curva ROC com dados de queda (delta) IgG e porcentagem de queda, ambos em 6 meses, evidenciou um valor absoluto de queda de 410 mg/dl de IgG aos 6 meses a partir da linha de base com sensibilidade de 50%, especificidade de 93% e AUC de 0,727 ($p=0,023$). Já o percentual de queda de IgG aos 6 meses de mais de 27% teve sensibilidade de 50%, especificidade de 91,8% e AUC de 0,737 ($p=0,012$) como preditor de ocorrência de infecção nos meses seguintes (**Figura 2**).

Tabela 8 - Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe

	Total (n=115)
Sexo Feminino, n (%)	103 (89,6)
Idade, anos	57 (18-81,3)
Idade > 60 anos, n (%)	43 (37,4)
Características da doença	
FR positivo, n (%)	93 (80,8)
Anti-CCP positivo, n (%)	35/51(68,6)
Duração Doença, anos	14 (1,6-39,8)
Envolvimento extra-articular da AR, n (%)	16 (13,9)
HAQ	1.5 (0-3)
DAS28	4,7 (2-8,6)
CDAI	20 (5-66)
VHS (mm na 1ª hora)	19 (2-103)
PCR (mg/l)	9,9 (0,1-135,7)
Comorbidades	
DPOC, n (%)	1 (0,8)
Asma, n (%)	3 (2,6)
Insuficiência Cardíaca, n (%)	0
Doença Renal Crônica, n (%)	3 (2,6)
Diabetes Mellitus, n (%)	11(9,5)
Infecção Grave Prévia (último ano), n (%)	0
Infecção Grave Prévia em uso de MMCDb, n (%)	6 (5,2)
Infecção de Repetição Prévia, n (%)	10 (8,7)
Escore de Risco de Infecção do RABBIT	3,7 (1-20,4)
Tratamento Atual	
ABA como 1º MMCDb, n (%)	27 (23,5)
Número de MMCD Prévios, n (%)	5 (2-8)
TNFi – uso prévio, n (%)	87 (75,6)
RTX – uso prévio, n (%)	0
MMCDs associado, n (%)	104 (90,4)
Metotrexato, n (%)	53 (46,1)
Leflunomida, n (%)	39 (33,9)

Continua

Resultados

		Continuação
Prednisona, n (%)	108 (93,9)	
Dose prednisona diária (mg)	10 (0-30)	
Imunoglobulinas		
Dados disponíveis, n (%)	98 (85,2)	
GGT (g/dl) (VR 0,7-1,5)	1,2 (0,5-2,8)	
GGT baixa (<0,7g/dl), n (%)	3 (3,2)	
Dados disponíveis, n (%)	109 (94,8)	
IgG (mg/dl) (VR 952-1538)	1129 (538-2785)	
IgG baixa (<952mg/dl), n (%)	27 (24,8)	
IgG muito baixa (<600mg/dl), n (%)	2 (1,8)	
Dados disponíveis, n (%)	67 (58,3)	
IgM (mg/dl) (VR 73-171)	106 (46-347)	
IgM baixa (<73mg/dl), n (%)	8 (11,9)	
Dados disponíveis, n (%)	67 (58,3)	
IgA (mg/dl) (VR 69-382)	325 (101-739)	
IgA baixa (<69mg/dl), n (%)	0	

Dados apresentados em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número – n (frequência - %). FR: fator reumatoide; Anti-CCP: anti-peptídeo cíclico citrulinado; AR: artrite reumatoide; HAQ: questionário de avaliação de saúde (*Health Assessment Questionnaire*); DAS28: índice de atividade de doença em 28 articulações (*28-joints disease activity score*); CDAI: índice de atividade de doença clínico (*Clinical Disease Activity Index*); VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; MMCDb: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença biológico(s); RABBIT: *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*; ABA: abatacepte; MMCD: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença; TNFi: inibidor de fator de crescimento tumoral (*tumor necrosis factor inhibitor*); MMCDs: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s). GGT: gamaglobulina total; Ig: imunoglobulina.

Tabela 9 - Características demográficas e clínicas na linha de base dos pacientes com artrite reumatoide iniciando o uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe, de acordo com a presença de infecção grave ou recorrente ao longo do seguimento

	Infectados (N=9)	Não Infectados (N=106)	P
Sexo Feminino, n (%)	8 (89)	95 (89,6)	>0,999
Idade, anos	60,6 (49,2-78,2)	56 (18-81,3)	0,204
Idade > 60 anos, n (%)	5 (55,5)	38 (35,8)	0,291
Características da doença			
FR positivo, n (%)	8 (88,9)	85 (80)	>0,999
Anti-CCP positivo, n (%)	2/3 (66,6)	33/48(68,7)	>0,999
Duração Doença, anos	24 (12,6-34,3)	13 (1,6-39,8)	0,004
Envolvimento Extra articular da AR, n (%)	1 (11,1)	15 (14,2)	>0,999
HAQ	1,88 (0,75-2,5)	1,5 (0-3)	0,248
DAS28	5,9 (2-7)	4,7 (2,3-8,6)	0,783
CDAI	17 (5-42)	20 (5-66)	0,901
VHS (mm na 1ª hora)	12 (4-103)	20 (2-85)	0,690
PCR (mg/l)	12 (2,4-52)	9,8 (0,1-135,7)	0,805
Comorbidades			
DPOC, n (%)	1 (11)	0	0,078
Asma, n (%)	1 (11)	2 (1,8)	0,219
Insuficiência Cardíaca, n (%)	0	0	>0,999
Doença Renal Crônica, n (%)	0	3 (2,8)	>0,999
Diabetes Mellitus, n (%)	0	11 (10,3)	0,597
Infecção Grave Prévia (último ano), n (%)	0	0	>0,999
Infecção Grave Prévia em uso de MMCDb, n (%)	1 (11)	5 (4,7)	0,394
Infecção de Repetição Prévia em uso de MMCDb, n (%)	1 (11)	9 (8,5)	0,573
Escore de Risco de Infecção do RABBIT	4 (1,9-14,2)	3,6 (1-20,4)	0,333
Tratamento Atual			
ABA como 1º MMCDb, n (%)	2 (22,2)	25 (23,6)	>0,999
Número de MMCD Prévios, n (%)	5 (4-6)	5 (2-8)	0,219
TNFi – uso prévio, n (%)	7 (77,8)	80 (75,5)	>0,999
MMCDs associado, n (%)	9 (100)	95 (89,6)	0,597
Metotrexato, n (%)	5 (55,6)	48 (45,3)	0,731

Continua

Resultados

	Continuação		
	Infectados (N=9)	Não Infectados (N=106)	P
Leflunomida, n (%)	3 (33,3)	36 (34)	>0,999
Prednisona, n (%)	8 (88,9)	100 (94,3)	0,444
Dose prednisona diária (mg)	5 (0-15)	10 (0-30)	0,233
Imunoglobulinas			
Dados disponíveis, n (%)	8 (88,9)	90 (84,9)	
Ig Total (g/dl) (VR 0,7-1,5)	1,2 (0,8-2,0)	1,2 (0,5-2,8)	0,692
Baixa IgT (<0,7g/dl), n (%)	0	3 (3,3)	>0,999
Dados disponíveis, n (%)	9 (100)	100 (94,3)	
IgG (mg/dl) (VR 952-1538)	1273 (848-2001)	1124 (538-2785)	0,264
Baixa IgG (<952mg/dl), n (%)	2 (22,2)	25 (25)	>0,999
Muito Baixa IgG (<600mg/dl), n (%)	0	2 (2)	>0,999
Dados disponíveis, n (%)	7 (77,8)	60 (56,6)	
IgM (mg/dl) (VR 73-171)	85 (64-316)	110 (46-347)	0,320
Baixa IgM (<73mg/dl), n (%)	1 (14,3)	7 (11,7)	>0,999
Dados disponíveis, n (%)	7 (77,8)	60 (56,6)	
IgA (mg/dl) (VR 69-382)	318 (154-499)	328 (101-739)	0,351
Baixa IgA (<69mg/dl), n (%)	0	0	>0,999

Dados apresentados em mediana (variação tota: mínimo a máximo). FR: fator reumatoide; Anti-CCP: anti-peptídeo cíclico citrulinado; AR: artrite reumatoide; HAQ: questionário de avaliação de saúde (*Health Assessment Questionnaire*); DAS28: índice de atividade de doença em 28 articulações (*28-joints disease activity score*); CDAI: índice de atividade de doença clínico (*Clinical Disease Activity Index*); VHS: velocidade de hemossedimentação; PCR: proteína C reativa; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; MMCDb: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença biológico(s); RABBIT: *Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy*; ABA: abatacepte; MMCD: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença; TNFi: inibidor de fator de crescimento tumoral (*tumor necrosis factor inhibitor*); MMCDs: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s). GGT: gamaglobulina total; Ig: imunoglobulina. n: número de indivíduos; consideramos estatisticamente significante valores de $p < 0,05$.

Tabela 10 - Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT), IgG, IgM e IgA nos pacientes com artrite reumatoide em uso de abatacepte, sem terapia prévia com rituximabe

	Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Gamaglobulina Total (g/dl) (VR: 0,7-1,5)						
n (%)	98/98 (100%)	70/98 (71%)	73/93 (78%)	58/66 (88%)	41/48 (85%)	33/41 (80%)
GGT	1,2 (0,5 a 2,8)	1,1* (0,6 a 2,7)	1,1* ^o (0,6 a 2,9)	1,1* ^o (0,5 a 2,5)	1* ^o (0,6 a 2,3)	1* ^o (0,7 a 1,5)
Δ GGT	-	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,2 (-1,2 a 0,6)	-0,2 (-1,3 a 0,3)	-0,2 (-1,4 a 0,3)	-0,2 (-1,5 a 0,3)
% Δ GGT	-	-8% (-48 a 40)	-13% (-44 a 40)	-16% (-48 a 60)	-17% (-53 a 60)	-13% (-56 a 60)
GGT baixa	3 (3,1%)	1 (1,4%)	2 (2,7%)	3 (5,2%)	1 (2,4%)	0
IgG (mg/dl) (VR: 952-1.538)						
n (%)	109/109 (100%)	84/109 (77%)	94/104 (90%)	62/66 (94%)	43/46 (93%)	38/39 (97%)
IgG	1129 (538 a 2785)	1044* (542 a 3009)	1034* (552 a 2404)	975* ^o (587 a 2225)	944* ^o (598 a 2363)	918* ^o (550 a 1307)
Δ IgG	-	-72.5 (-646 a 643)	-96 (-637 a 308)	-143.5 (-936 a 231)	-213 (-936 a 222)	-207.5 (-1016 a 255)
% Δ IgG	-	-6.5% (-38 a 31)	-9% (-50 a 29)	-12.5% (-44 a 29)	-15% (-43 a 38)	-18% (-44 a 29)
IgG Baixa	27 (24,8%)	25(29,8%)	36 (38,3%)	28 (45,2%)	23 (53,5%)	22 (57,9%)
IgG <600	2 (1,8%)	3 (3,5%)	3 (3,2%)	1 (1,6%)	1 (2,3%)	2 (5,3%)
IgM (mg/dl) (VR: 73-171)						
n (%)	67/67 (100%)	50/67 (75%)	49/64 (77%)	36/48 (75%)	27/40 (68%)	21/34 (62%)
IgM	106 (46 a 347)	112* (39 a 334)	109* (41 a 317)	103* (39 a 440)	102* (40 a 373)	101* (41 a 365)
Δ IgM	-	-8 (-55 a 31)	-14 (-107 a 67)	-19 (-129 a 108)	-20 (-142 a 41)	-14 (-137 a 32)
% Δ IgM	-	-5% (-22 a 34)	-11% (-49 a 90)	-15% (-47 a 33)	-17% (-50 a 31)	-17% (-50 a 36)
IgM baixa	8 (11,9%)	6 (12%)	12 (24,5%)	11 (30,6%)	7 (25,9%)	4 (19%)

Continua

Resultados

<i>Continuação</i>						
	Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
IgA (mg/dL) (NR: 69-382)						
n (%)	67/67 (100%)	49/67 (73%)	49/64 (76.5%)	36/48 (75%)	27/40 (67.5%)	21/34 (62%)
IgA	325 (101 a 739)	325* (129 a 628)	297* (94 a 603)	301* (91 a 647)	263* (110 a 546)	266* (108 a 485)
Δ IgA	-	-13 (-132 a 35)	-27 (-137 a 73)	-50 (-299 a 118)	-41 (-292 a 53)	-49 (-295 a 121)
%Δ IgA	-	-5% (-25 a 12)	-9% (-41 a 29)	-14% (-40 a 22)	-12% (-40 a 24)	-20% (-41 a 62)
IgA baixa	0	0	0	0	0	0

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número (frequência). VR: valor de referência; GGT: gamaglobulina total; Δ: variação em relação ao valor da linha de base; %Δ: porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; Ig: imunoglobulina. N: número; %: frequência. GGT baixa: <0,7g/dl; IgG baixa: <952mg/dl; IgG muito baixa: <600mg/dl; IgM baixa: <73mg/dl; IgA baixa: <69mg/dl; *P < 0,050 (comparado a linha de base). °P < 0,050 (comparado a três meses).

Tabela 11. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina G (IgG) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses
n (%)	Com infecção	9/9 (100%)	7/9 (78%)	8/8 (100%)	5/5 (100%)
	Sem infecção	100/100 (100%)	77/100 (77%)	86/96 (89,5%)	57/61 (93%)
IgG	Com infecção	1273 (848 a 2001)	1067* (884 a 1718)	899* (778 a 1364)	903* (877 a 1361)
	Sem infecção	1124 (538 a 2785)	1034* (542 a 3009)	1046* (552 a 2404)	979* (587 a 2225)
P		0,264	0,544	0,405	0,887
Δ IgG	Com infecção	-	-75 (-389 a 48)	-313 (-637 a -14)	-421 (-640 a 55)
	Sem infecção	-	-71 (-646 a 643)	-83 (-620 a 308)	-132 (-936 a 231)
P			0.257	0.035	0.059
% Δ IgG	Com infecção	-	-7 (-31 a 5)	-24 (-39 a -2)	-28 (-40 a 6)
	Sem infecção	-	-6 (-38 a 31)	-9 (-50 a 29)	-12 (-44 a 29)
P			0.352	0.028	0.160
IgG baixa	Com infecção	2 (22,2%)	1 (14,3%)	5 (62,5%)	3 (60%)
	Sem infecção	25 (25%)	24 (31,2%)	31 (36%)	25 (43,9%)
P		0,500	>0,999	>0,999	>0,999
IgG<600	Com infecção	0	0	0	0
	Sem infecção	2 (2%)	3 (4%)	3 (3.5%)	1 (1.7%)
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

IgG: imunoglobulina G; Δ : variação em relação ao valor da linha de base; % Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgG baixa: <952mg/dl; IgG muito baixa: <600mg/dl. *P < 0,050 (comparado a linha de base).

Tabela 12. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de gamaglobulina total (GGT) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses
n (%)	Com infecção	8/8 (100%)	7/8 (87,5%)	6/8 (75%)	5/5 (100%)
	Sem infecção	90/90 (100%)	63/90 (70%)	67/85 (79%)	53/61 (89%)
GGT	Com infecção	1,2 (0,8 a 2,0)	1,2* (0,9 a 2,0)	1,0* (0,9 a 1,7)	1,1 (0,9 a 1,8)
	Sem infecção	1,2 (0,5 a 2,8)	1,1* (0,6 a 2,7)	1,1* (0,6 a 2,9)	1,1* (0,5 a 2,5)
P		0,692	0,667	0,936	0,561
Δ GGT	Com infecção	-	0 (-0,2 a 0,1)	-0,2 (-0,7 a -0,1)	-0,2 (-0,6 a 0,2)
	Sem infecção	-	-0,1 (-1,3 a 0,5)	-0,1 (-1,2 a 0,6)	-0,2 (-1,3 a 0,3)
P			0,264	0,160	0,551
% Δ GGT	Com infecção	-	-0 (-12 a 13)	-15 (-41 a 13)	-18 (-35 a 25)
	Sem infecção	-	-8 (-48 a 40)	-13 (-44 a 40)	-15 (-48 a 60)
P			0,252	0,907	>0,999
GGT baixa	Com infecção	0	0	0	0
	Sem infecção	3 (3,3%)	1 (1,5%)	2 (2,3%)	3 (5,6%)
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; GGT: gamaglobulina total; Δ : variação em relação ao valor da linha de base; % Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; GGT baixa: <0,7g/dl.

*P < 0,050 (comparado a linha de base).

Tabela 13. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina M (IgM) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses
n (%)	Com infecção	7/7 (100%)	4/7 (57%)	5/7 (71%)	3/5 (60%)
	Sem infecção	60/60 (100%)	46/60 (77%)	44/57 (77%)	33/43 (77%)
IgM	Com infecção	85 (64 a 316)	115 (87 a 282)	70 (53 a 237)	60 (58 a 77)
	Sem infecção	110 (46 a 347)	112* (39 a 334)	113* (41 a 317)	110* (39 a 440)
P		0,320	0,707	0,222	0,097
Δ IgM	Com infecção	-	-1 (-37 a 22)	-26 (-78 a 6)	-19 (-26 a 13)
	Sem infecção	-	-8 (-55 a 31)	-13 (-107 a 67)	-19 (-129 a 108)
P			0,722	0,109	0,689
% Δ IgM	Com infecção	-	1 (-11 a 20)	-25 (-34 a 10)	-24 (-31 a 19)
	Sem infecção	-	-5 (-22 a 34)	-9 (-49 a 90)	-14 (-47 a 33)
P			0,252	0,121	0,885
IgM baixa	Com infecção	1 (14,2%)	0	3 (60%)	2 (66,6%)
	Sem infecção	7 (11,6%)	6 (13%)	9 (20,4%)	9 (27,2%)
P		>0,999	>0,999	>0,999	>0,999

Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; IgM: imunoglobulina M; Δ : variação em relação ao valor da linha de base;

% Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgM baixa: <73mg/dl.

*P < 0,050 (comparado a linha de base).

Tabela 14. Medidas longitudinais, variação (Δ) e porcentagem (%) de variação em relação à linha de base dos níveis de Imunoglobulina A (IgA) nos pacientes com artrite reumatoide com e sem infecção, sem terapia prévia com rituximabe

		Linha Base	3 meses	6 meses	12 meses
n (%)	Com infecção	7/7 (100%)	4/7 (57%)	5/7 (71%)	3/5 (60%)
	Sem infecção	60/60 (100%)	45/60 (75%)	44/57 (77%)	33/43 (77%)
IgA	Com infecção	318 (154 a 499)	240 (167 a 441)	195 (144 a 366)	307 (162 a 330)
	Sem infecção	328 (101 a 739)	325* (129 a 628)	299* (94 a 603)	297* (91 a 647)
P		0,351	0,399	0,194	0,656
Δ IgA	Com infecção	-	-22 (-57 a 10)	-63 (-137 a 12)	-2 (-72 a 8)
	Sem infecção	-	-13 (-132 a 35)	-19 (-127 a 73)	-50 (-299 a 118)
P			0,571	0,078	0,331
% Δ IgA	Com infecção	-	-9 (-12 a 6)	-21 (-41 a 8)	-1 (-19 a 5)
	Sem infecção	-	-5 (-25 a 12)	-8 (-33 a 29)	-14 (-40 a 22)
P			0,825	0,115	0,284
IgA baixa	Com infecção	0	0	0	0
	Sem infecção	0	0	0	0
P		0,500	>0,999	>0,999	>0,999

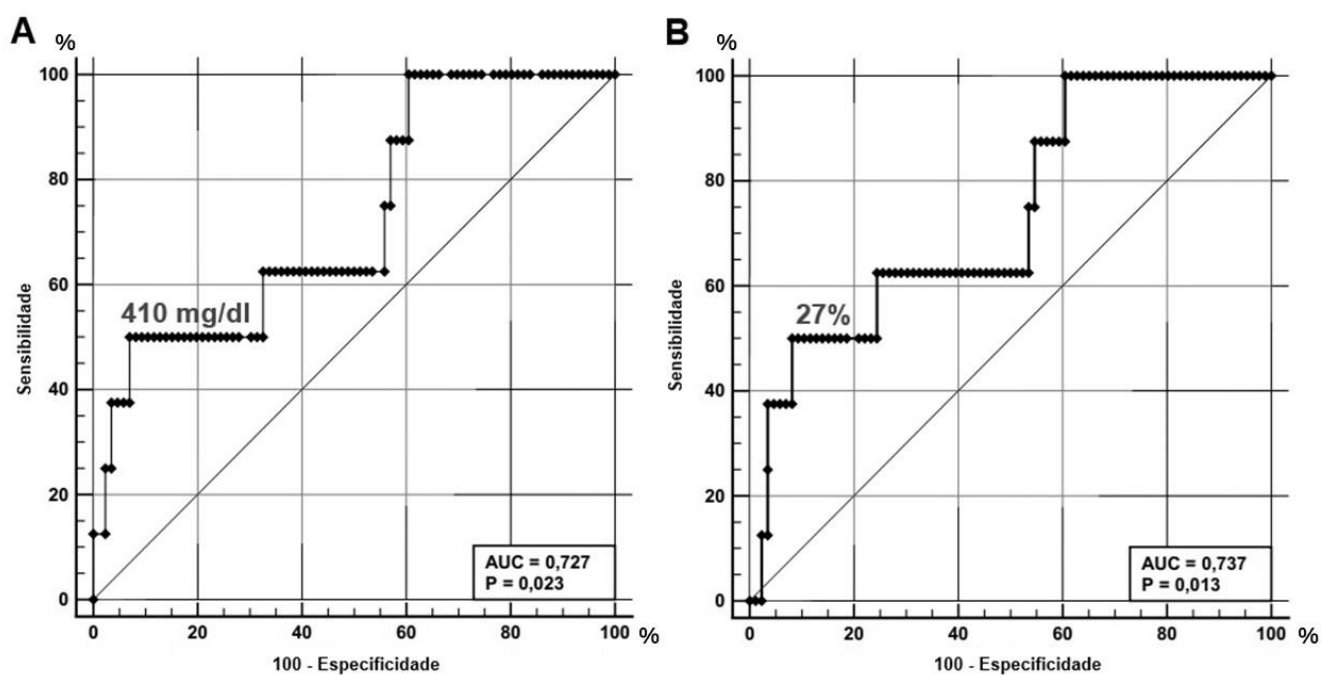
Dados expressos em mediana (variação total: mínimo a máximo) e número - n (frequência - %).

VR: valor de referência; IgA: imunoglobulina A; Δ : variação em relação ao valor da linha de base;

% Δ : porcentagem de variação em relação ao valor da linha de base; IgA baixa: <69mg/dl.

*P < 0,050 (comparado a linha de base).

Figura 2. Curvas ROC mostrando área sob a curva (AUC) e pontos de corte para valor de queda absoluto (curva A) e percentual (curva B) de IgG aos 6 meses de tratamento comparada a linha de base associados à ocorrência de infecção em pacientes com artrite reumatoide tratados com abatacepte, sem tratamento prévio com rituximabe



4.6 Características das Infecções

As características e as infecções dos pacientes estão resumidas na **Tabela 15**. As infecções graves foram: pele ou partes moles (n=5, 45,5%, incluindo 2 casos de herpes zoster complicada), osteoarticular (três, 27,3%, incluindo duas osteomielites e uma infecção articular artrodese), gastrointestinal (uma diverticulite e uma colecistite complicadas, 18,2%, incluindo um óbito), e tuberculose pulmonar (uma, 9%). Seis pacientes (42,8%) haviam sido previamente tratados com RTX. Infecção grave resultou em um óbito por colecistite aguda perfurada.

As três infecções de repetição foram: exacerbações infecciosas de bronquiolite obliterante (33,3%), sinusite bacteriana (33,3%), e infecção de úlcera cutânea (33,3%). Todos os três pacientes apresentaram dois episódios de infecção em seis meses, levando à interrupção do tratamento.

Três infecções oportunistas foram reportadas: dois casos graves de infecção pelo VVZ com acometimento de pelo menos três dermatômos contínuos, com necessidade de hospitalização e tratamento com aciclovir endovenoso, e um caso de tuberculose pulmonar, com necessidade de hospitalização para suporte ventilatório não invasivo. A paciente com tuberculose pulmonar, 64 anos de idade e do sexo feminino, havia sido previamente tratada para tuberculose latente (teste tuberculínico = 12 mm) com isoniazida por seis meses nove anos antes do início do ABA. Ela havia sido exposta a três tratamentos com diferentes tipos de inibidores do fator de necrose tumoral (infliximabe, adalimumabe e etanercepte, nessa ordem) antes do início do ABA, sem sintomas pulmonares.

Apenas quatro pacientes (28,6%) apresentavam baixa IgG no momento do desfecho infeccioso, mas nenhum deles com IgG muito baixa. Apenas um desses pacientes havia sido previamente tratado com RTX, com o total de dois ciclos, com última administração 60 meses antes do início do ABA.

Tabela 15. Características clínicas dos pacientes com artrite reumatoide que desenvolveram infecções graves ou recorrentes durante o tratamento com abatacepte, levando à interrupção do uso do medicamento

	Idade	Infecção	Tempo de uso	Dose de Pred (mg/d)	MMCD	Uso prévio de RTX	Comorbidade	IgG aos 6 meses (mg/dl)	Δ IgG (mg/dl)	% Δ IgG
#1	62	Infecção em articulação de artrodese	11	20	LEF	Sim	-	775	-91	-11%
#2	56	Osteomielite	7	5	MTX	Sim	Diabetes	970	-223	-19%
#3	78	Osteomielite	2	5	LEF	Não	-	-	-	-
#4	58	Celulite	10	10	-	Sim	-	855	+14	+2%
#5	60	Infecção de Sítio Cirúrgico	10	20	-	Sim	Diabetes e IC	1128	+8	+1%
#6	60	Celulite	6	10	SSZ	Não	-	1067	-61	-5%
#7	49	Herpes Zoster	6	7,5	MTX	Não	-	867	-56	-6%
#8	62	Herpes Zoster	12	5	LEF	Não	-	877	-215	-20%
#9	53	Óbito – Colecistite Aguda Perfurada	41	5	MTX	Não	-	1079	-410	-28%
#10	70	Diverticulite perfurada	30	0	MTX	Não	DPOC	921	-578	-39%
#11	64	Tuberculose Pulmonar	33	0	LEF	Não	-	1364	-637	-32%
#12	60	Exacerbação infecciosa de bronquiolite de repetição	9	0	LEF	Não	Bronquiolite Obliterante	778	-495	-39%
#13	47	Infecção de Trato Respiratório Superior de repetição	7	0	MTX	Sim	-	891	-70	-7%
#14	56	Infecção de Úlcera cutânea de repetição	23	2,5	MTX	Não	-	834	-14	-2%

Legenda: Pred: prednisona; MMCDs: medicamento(s) modificador(es) do curso da doença sintético(s); RTX: rituximabe; IgG: imunoglobulina G; Δ IgG: variação da Imunoglobulina G em 6 meses em relação ao valor da linha de base; % Δ IgG: porcentagem de variação da Imunoglobulina G em 6 meses em relação ao

Resultados

valor da linha de base; LEF: leflunomida; MTX: metotrexato; SSZ: sulfassalazina; IC: insuficiência cardíaca; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

5. DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo compreende o maior e mais longo estudo avaliando redução dos níveis de imunoglobulinas induzida pelo ABA em pacientes com AR em uma situação de vida real, evidenciando novo dado quanto à associação da queda dos níveis de IgG aos seis meses de tratamento e ocorrência de infecções grave/repetição. Além disso, demonstramos redução nas taxas de infecção do primeiro ano de tratamento em comparação aos anos subsequentes (35), e confirmamos dados prévios que mostravam redução dos níveis de Ig logo após três meses do início do tratamento de pacientes com AR com ABA (8-11).

Esse estudo apresenta muitas vantagens, uma vez que inclui uma grande coorte de pacientes com AR iniciando tratamento com ABA em uma situação de vida real, mas com medidas seriadas de Ig em diferentes tempos do tratamento. A avaliação de dados clínicos foi baseada em um banco de dados eletrônico contendo todas as informações clínicas relevantes. Todos os pacientes foram rastreados para infecção antes e durante o tratamento com ABA e vacinados de acordo com as recomendações locais e internacionais (43).

A respeito das taxas de infecção em pacientes com AR em tratamento com ABA, a frequência de infecção grave/repetição levando à descontinuação do tratamento é pequena (7,9%), e está de acordo com outros estudos observacionais, como o registro ORA (27), com 8% de infecção grave. No entanto, essas baixas frequências são maiores do que as observadas em ECR (18-26), variando de 1,9% a 2,9% (23-25). Essa diferença pode ser atribuída a viés de canalização, uma vez que os pacientes avaliados nesse estudo são os

de vida real, com AR de longa data, múltiplas comorbidades, múltiplas falências terapêuticas prévias, uso crônico de glicocorticoide e menor status socioeconômico (44). Notavelmente, a taxa de infecção no primeiro ano foi maior do que nos anos subsequentes, como descrito anteriormente para o ABA e outros MMCD biológicos (35), conforme o princípio da sobrevivência do mais adaptado (45).

Quanto as características clínicas das infecções, nós observamos um caso de tuberculose pulmonar e dois casos de infecção grave pelo Vírus Varicela Zoster (VVZ). Embora o risco de infecção por tuberculose durante o tratamento com ABA (19) não seja tão alto quanto aquele observado com o uso de agentes inibidores do fator de necrose tumoral (46-47), o rastreio de tuberculose é recomendado antes do início de qualquer terapia biológica na AR (48). Nossa paciente havia sido previamente tratada para tuberculose latente nove anos anteriormente ao início do ABA, porém a tuberculose é uma doença endêmica no Brasil, e isso possivelmente representa maior risco de reexposição e infecção em nossa paciente. Quanto ao risco de infecção pelo VVZ, esse é maior em pacientes com AR iniciando tratamento com MMCDb (49), mas riscos comparáveis têm sido descritos entre os MMCDb não inibidores de TNF (50), com maior risco descrito para MMCD sintéticos alvo-específicos inibidores de JAK (51).

Entre os fatores de risco tradicionais para infecção em pacientes com AR, apenas uma maior duração de doença foi positivamente associada a infecção grave ou de repetição. Possivelmente, a maior duração de doença nessa coorte de pacientes com AR com diversas falhas terapêuticas prévias reflete doença ativa por um maior período, mais terapia imunossupressora e uso crônico de

glicocorticoide (44). O tamanho relativamente pequeno da amostra impediu o aparecimento de outros fatores de risco tradicionalmente descritos para infecção, como idade e histórico de infecção grave prévia (27).

Quando discutindo fatores de risco para infecção em pacientes com AR em uso de ABA, os níveis de gamaglobulinas convencionalmente não são uma preocupação, uma vez que o ABA raramente leva a níveis muito baixos de IgG (8-11), ao contrário do que é descrito para o RTX (37). Na verdade, nós demonstramos uma queda significativa dos níveis séricos de gamaglobulinas especialmente durante os primeiros três a seis meses de tratamento, em acordo com estudos prévios (8-11). Esse estudo adiciona informação do seguimento a longo prazo, mostrando ausência de progressão significativa da queda de gamaglobulinas em grande parte das análises, possivelmente justificando a segurança a longo prazo do ABA em comparação a outros MMCD biológicos, incluindo o RTX (31), o qual leva a quedas adicionais dos níveis de gamaglobulinas em terapias sequenciais (41). A respeito disso, o RTX compreende um anticorpo monoclonal anti-CD20, levando a depleção de células B, incluindo células B de memória, com efeito cumulativo que persiste mesmo após suspensão da droga (51). Em contraste, o ABA inibe a coestimulação de linfócitos T, modulando a interação entre linfócitos T e B, limitando as expansões clonais, mas sem depleção completa de células B (8). A diferença do grau de redução de IgG por esses dois MMCD biológicos também pode ser observada pela diferença na redução da resposta humoral após vacinação (14, 52-54) e no risco de reativação do vírus da hepatite B, devido à queda do anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs) (55-56), descritos para as duas drogas, mas com achados muito mais significativos para RTX do que ABA.

Apesar do perfil de segurança a longo prazo do ABA, nós encontramos a associação entre quedas maiores de níveis séricos de IgG após seis meses de tratamento e ocorrência de infecção subsequente, especialmente após exclusão de pacientes com tratamento prévio com RTX. Nessa subpopulação, quedas absolutas (>410 mg/dl) e percentuais (>27%) de níveis de IgG em seis meses comparadas a linha de base mostrou alta especificidade na predição de infecção, sugerindo que a dosagem sérica de IgG aos seis meses de tratamento com ABA poderia identificar pacientes com maior risco de infecção.

As limitações do estudo incluem desenho observacional, pequeno número de infecções, ausência de dados e de grupos de pacientes com AR com outros MMCD sintéticos ou biológicos para comparação. O uso de ABA em pacientes com AR com diversas falências terapêuticas prévias nessa coorte também limita a inferência externa.

6. CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, essa coorte de vida real de pacientes com AR mostra que a redução dos níveis de imunoglobulinas induzidas pelo ABA é leve e não progressiva. Monitorização de níveis de imunoglobulinas, especialmente IgG nos primeiros seis meses de tratamento, poderia melhorar a prática clínica e o cuidado ao paciente, uma vez que queda significativa de IgG poderia ser um biomarcador associada a ocorrência de infecção. Estudos maiores prospectivos são necessários para confirmar esses achados.

7. REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46(9): 2287-2293.
2. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2008; 35: 387-393.
3. Singh JA. Infections with biologics in rheumatoid arthritis and related conditions: a scoping review of serious or hospitalized infections in observational studies. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 46:2287-93.
4. Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology* 2012; 51: 37-43.
5. Cutolo M, Nadler SG. Advances in CTLA-4-Ig mediated modulation of inflammatory cell and immune response activation in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2013; 12: 758-767.
6. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal Rheumatology* 2010; 37:234-245.
7. van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *Journal of Leucocyte Biology* 2000; 67:2-17.
8. Scarsi M, Paolini L, Ricotta D, et al. Abatacept reduces levels of switched memory B cells, autoantibodies, and immunoglobulins in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2014; 41(4): 666-672.

-
9. Dinis VG, Viana VT, Leon EP, et al. Abatacept induced long-term non-progressive reduction in gamma-globulins and autoantibodies: dissociation from disease activity control. *Clinical Rheumatology* 2020.
 10. Conigliaro P, Triggianese P, Giampà E, et al. Effects of abatacept on T-lymphocyte sub-populations and immunoglobulins in patients affected by rheumatoid arthritis. *IMAJ* 2017; 19: 406-410.
 11. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, et al. Effectiveness of abatacept for patients with Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. An open label, multicenter, one-year, prospective study: ROSE (Rheumatoid Arthritis with Orencia Trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy) trial. *Mod Rheumatol* 2016; 26(6): 891-899.
 12. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2013; 65(3): 476-480.
 13. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17(357): 1-10.
 14. Kapetanovic MC, Saxne T, Jönsson G, et al. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15:R171.
 15. Medeiros-Ribeiro AC, Bonfiglioli KR, Domiciano DS, et al. Distinct impact of DMARD combination and monotherapy in immunogenicity of an inactivated SARS-Cov-2 vaccine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 710-719.

-
16. Farroni C, Picchianti-Diamanti A, Aiello A, et al. Kinetics of the B- and T-cell immune responses after 6 months from SARS-Cov-2 mRNA vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Frontiers in Immunology* 2022; 13: 1-16.
 17. Auroux M, Laurent B, Coste B, et al. Serological response to SARS-Cov-2 vaccination in patients with inflammatory rheumatic disease treated with disease modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study and a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2022; 89: 1-10.
 18. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1907-1915.
 19. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 865-876.
 20. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58(4): 953-963.
 21. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al. Abatacept of rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1114-1123.
 22. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumor necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 547–554.

-
23. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1870–1877.
24. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, et al. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(9): 2807-2816.
25. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1096–1103.
26. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Clinical response and tolerability to abatacept in patients with rheumatoid arthritis previously treated with infliximab or abatacept: open-label extension of the ATTEST trial. *Ann Rheum Dis* 2011.
27. Salmon JH, Gottenberg JE, Ravaud P, et al. Predictive risk factors of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept in common practice: results from the Orencia and Rheumatoid Arthritis (ORA) registry. *Ann Rheum* 2015; 0:1-6.
28. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in medicare. *Arthritis & Rheumatology* 2016; 68(1): 56-66.
29. Khraishi M, Russell A, Olszynski WP. Safety profile of abatacept in rheumatoid arthritis: a review. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(11): 1855-70.
-

30. Montastruc F, Renoux C, Hudson M, et al. Abatacept initiation in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection: a population-based cohort study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2019; 49: 1053-58.
31. Ozen G, Pedro S, Schumacher R, et al. Safety of abatacept compared with other biologic and conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: data from an observational study. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21:141.
32. Simon TA, Boers M, Hochberg M, et al. Comparative risk of malignancies and infections in patients with rheumatoid arthritis initiating abatacept versus other biologics: a multi-database real-world study. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21:228.
33. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40(6): 787-797.
34. Gron KL, Grintborg B, Norgaard M, et al. Overall infection risk in rheumatoid arthritis during treatment with abatacept, rituximab and tocilizumab; an observational cohort study. *Rheumatology* 2019; 0:1-8.
35. Gron KL, Arkema EV, Grintborg B, et al. Risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated in routine care with abatacept, rituximab and tocilizumab in Denmark and Sweden. *Ann Rheum Dis* 2019; 0: 1-8.
36. Chen SK, Liao KP, Liu J, et al. Risk of hospitalized infection and initiation of abatacept versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched cohort study. *Arthritis Care Res* 2020; 72(1):9-17.

-
37. Md Yusof MD, Vital EM, McElvenny DM, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(11): 1812-1823.
38. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, et al. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA* 2018; 1(7): 1-14.
39. Aletha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2569-81.
40. Zink A, Manger B, Kaufmann J, et al. Evaluation of the RABBIT risk score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1673-1676.
41. Tsilifis C, Hartley K, Vasey N, et al. Prolonged IgG recovery following rituximab administration. *Arch Dis Child* 2022; 19;107(11):1060-1061.
42. Barmettler S, Price C. Continuing IgG replacement therapy for hypogammaglobulinemia after rituximab - for how long? *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5):1407-9.
43. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52.
44. Ozen G, Pedro S, England BR, et al. Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic Versus Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *ACR Open Rheumatol* 2019; 6;1(7):424–432.
45. Stranfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. 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.

46. Brode SK, Jamieson FB, Ng R, et al. Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax* 2015; 0: 1-6.

47. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *The Journal of Rheumatology* 2014; 41(91): 56-64.

48. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research* 2015; 1-25.

49. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care & Research* 2015; 67(12): 1671-1678.

50. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(5): 731-736.

51. Curtis JR, Xie F, Yun H, et al. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(10): 1843-1847.

51. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy* 2018; 10(8):713-728.

52. Adler S, Krivine A, Weix J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(4):695-700.
53. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2022; 81(7):e133.
54. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med* 2021; 27(10):1744-1751.
55. Chen MH, Lee IC, Chen MH, et al. Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(11):1393-1399.
56. Wang J, Zhang X, Geng X, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation following treatment with abatacept: A retrospective study of international pharmacovigilance databases. *EClinicalMedicine* 2022; 48:101425.