

ASSOCIAÇÃO ENTRE PRESENÇA DE FACTORES REUMATÓIDES IgM NO SORO E RESPOSTA À TERAPÊUTICA COM AGENTES INIBIDORES DO TNF α EM DOENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE

Ana Filipa Mourão,* FM Pimentel dos Santos,** Sandra Falcão,** Rita Barros,* Teresa Laura Pinto,*
Alexandra Mendes,** Walter Castelão,* Patrícia Nero,** João Eurico Fonseca,**
António Alves de Matos,** Jaime C. Branco**

Resumo

Introdução: O objectivo deste trabalho foi analisar em que medida a presença de factores reumatóides (FR) IgM no soro dos doentes com AR influencia a resposta obtida com os diferentes agentes inibidores do TNF α .

Material e Métodos: Recrutaram-se de forma consecutiva os doentes seguidos na Consulta Externa do nosso hospital, com o diagnóstico de AR, medicados com inibidores do TNF α . Foi aplicado, de forma transversal, um protocolo com a avaliação de dados demográficos, clínicos e laboratoriais, que permitiam calcular o DAS28. Registaram-se ainda as terapêuticas concomitantes e a presença de FR IgM no soro.

Resultados: 57 doentes avaliados, 52 do sexo feminino. O tempo médio de duração de terapêutica biológica foi de $30,9 \pm 15,9$ meses. Vinte e quatro doentes medicados com infliximab, 17 com adalimumab e 16 com etanercept. Quarenta e um doentes tinham FR IgM detectáveis no soro (grupo FR+) e 16 não tinham (grupo FR-). No grupo FR+, a variação do DAS28 foi de $-1,75 \pm 1,53$ vs $-1,04 \pm 1,76$, no grupo FR- ($p=0,135$). O tempo médio de duração de terapêutica foi semelhante nos dois grupos ($31,9 \pm 15,9$ vs $29,5 \pm 16,16$ meses). Os doentes tratados concomitantemente com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 ($-1,87 \pm 1,70$ vs $-0,80 \pm 1,09$; $p=0,041$) e quanto maior a dose de metotrexato maior a variação de DAS 28 ($p=0,056$).

*Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

**Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa

***Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO), EPE, Hospital Egas Moniz, Lisboa

****Serviço de Reumatologia e de Doenças Ósseas Metabólicas do Hospital de Santa Maria, EPE, Lisboa

Conclusões: Os nossos resultados sugerem que a presença de FR IgM detectáveis no soro não interfere com a resposta à terapêutica com estes agentes.

Palavras-chave: Factor Reumatóide; Agentes Inibidores do TNF α ; Disease Activity Score 28; Artrite Reumatóide.

Abstract

Aim: To verify if the response to TNF α inhibitors is influenced by the presence of IgM rheumatoid factor (RF), in patients with RA.

Material and Methods: In this study, the patients with the diagnosis of RA treated with TNF α inhibitors followed in our hospital were recruited. A protocol was applied including demographic, clinical and laboratory data, in order to calculate DAS 28. The presence/absence of IgM RF and associated therapies were record.

Results: Fifty-seven patients, 52 female, with a mean duration of anti-TNF α treatment of $30,9 \pm 15,9$ months were studied. Twenty-four patients were being treated with infliximab, 17 with adalimumab and 16 with etanercept. Forty-one patients had IgM RF detectable in serum (RF positive group). In the RF positive group, the variation of DAS 28 was $-1,75 \pm 1,53$ vs $-1,04 \pm 1,76$ in the RF negative group ($p=0,135$). The mean duration of anti-TNF α treatment was similar in both groups ($31,9 \pm 15,9$ vs $29,5 \pm 16,16$ months). Patients who were treated with methotrexate presented a higher variation of DAS 28 ($-1,87 \pm 1,70$ vs $-0,80 \pm 1,09$; $p=0,041$) and this variation was dose dependent ($p=0,056$).

Conclusions: Despite needing a replication in a larger cohort, our results suggest that the presence of

IgM RF in the serum did not interfere with the response to treatment with TNF α inhibitors.

Keywords: Rheumatoid Factor; TNF α Inhibitors; Disease Activity Score 28; Rheumatoid Arthritis.

Introdução

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistémica de causa desconhecida que é caracterizada por um curso variável, podendo resultar em destruição articular e incapacidade grave. O controlo da doença requer um diagnóstico precoce e tratamento agressivo imediato.¹ Este último aspecto torna-se actualmente muito importante dado que os novos tratamentos demonstraram reduzir a progressão da doença.^{2,3}

Actualmente estão disponíveis no mercado três agentes inibidores do factor de necrose tumoral alfa (TNF α) para o tratamento da AR activa, e todos reduzem eficazmente os sinais e sintomas da doença, inibindo a progressão da lesão articular radiológica.⁴⁻⁷ Apesar de estes fármacos terem alterado dramaticamente o tratamento da AR, cerca de um terço dos doentes permanecem maus-respondedores e ainda não foram identificados de forma consistente factores serológicos predictivos de resposta à terapêutica.^{8,9}

Os custos destes agentes inibidores do TNF α são elevados e só uma parte dos doentes tem o máximo benefício do tratamento. Assim, é fundamental o desenvolvimento de métodos que identifiquem eficazmente os doentes com rápida progressão da doença e com potencial para uma melhor resposta à terapêutica instituída.

O clássico factor reumatóide (FR) IgM é facilmente determinado na prática clínica e é detectado na maioria dos doentes com AR estabelecida, constituindo um dos critérios de classificação da doença, definidos pelo Colégio Americano de Reumatologia.¹⁰ Embora em alguns estudos a associação entre a presença de factores reumatóides (FR) no soro dos doentes com AR e o desenvolvimento de lesão articular radiológica não tenha sido demonstrado,¹¹⁻¹⁵ outros estudos provam claramente a presença desta associação.¹⁶ Desde a sua introdução, o FR é considerado um forte factor predictivo de mau prognóstico.¹⁷ Alguns trabalhos demonstraram que o isotipo IgA pode estar fortemente associado a doença mais grave¹⁸⁻²⁰ e a má resposta à terapêutica com fármacos inibidores do factor de ne-

crose tumoral alfa (TNF α).²¹

O objectivo deste estudo foi analisar em que medida a presença de FR IgM no soro dos doentes com AR influencia a resposta obtida com os diferentes agentes biotecnológicos inibidores do TNF α , nomeadamente infliximab, adalimumab e etanercept.

Material e Métodos

Foram avaliados retrospectivamente, de forma consecutiva, doentes com o diagnóstico de AR seguidos na Consulta Externa do Serviço de Reumatologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE, Hospital Egas Moniz, medicados com agentes antagonistas do TNF α no período de Março de 2001 a Novembro de 2005. Foi aplicado, de forma transversal, um protocolo que avaliava dados demográficos (idade e sexo), clínicos (contagem do número de articulações dolorosas e tumefactas, escala visual analógica da avaliação da actividade da doença pelo doente) e laboratoriais (velocidade de sedimentação) que permitiam calcular o *Disease Activity Score 28* (DAS 28). Para cada doente foi registada a terapêutica com agente biológico e calculada a variação de DAS 28 (DAS 28 actual – DAS 28 inicial). Registaram-se ainda as terapêuticas concomitantes com metotrexato e prednisona, a presença de FR no soro e o tempo decorrido desde o início da terapêutica biológica. Na avaliação inicial foi ainda registada a terapêutica concomitante com outros fármacos modificadores de doença reumática (DMARDs) clássicos.

A presença de FR no soro foi medida por nefelometria (Dade Behring®) para o isotipo IgM e um nível superior a 16 IU/mL foi considerado positivo. Os doentes foram divididos em 2 grupos (FR positivos e FR negativos) de acordo com a presença ou ausência de FR detectáveis no soro, respectivamente.

Na análise estatística foram utilizados os testes T-student e Pearson Qui-quadrado, de acordo com as variáveis estudadas. O teste ANOVA foi utilizado para a análise de mais de 2 variáveis paramétricas. Resultados de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Foram avaliados 57 doentes com AR, 52 do sexo fe-

Quadro I. Características demográficas e clínicas dos dois grupos de doentes: FR positivos e FR negativos.

	Grupo FR IgM positivo	Grupo FR IgM negativo	Valor p
Número de doentes (n)	41	16	
Idade (média \pm dp)	59,37 \pm 12,04	54,75 \pm 15,11	0,231
Sexo (feminino/masculino)	36/5	16/0	0,548
Tempo médio terap. biológica (meses)(média \pm dp)	31,89 \pm 15,88	29,50 \pm 16,16	0,613
Número doentes infliximab (%)	18 (43,9%)	6 (37,5%)	0,03
Número doentes adalimumab (%)	10 (24,4%)	7 (43,7%)	0,605
Número doentes etanercept (%)	13 (31,7%)	3 (18,8%)	
DAS28 inicial	5,29 \pm 1,45	5,05 \pm 1,80	
Varição DAS 28	-1,75 \pm 1,53	-1,04 \pm 1,76	0,135

minino, com idade média de 58,1 \pm 13,0 anos. As características demográficas e clínicas dos 2 grupos de doentes estão descritas no Quadro I. Trinta doentes (71,4%) no grupo FR positivo faziam medicação concomitante com metotrexato (dose média 14,7 \pm 5,3 mg) e 10 doentes (62,5%) no grupo FR negativo (dose média 13 \pm 5,5 mg); 29 doentes (69%) estavam medicados com prednisona (dose média 6,5 \pm 2,4 mg) no grupo FR positivo e 15 (93,7%) (dose média 6,3 \pm 1,9 mg) no grupo FR negativo.

Ao compararmos a redução do DAS28 entre o grupo FR positivo e FR negativo verifica-se que não existem diferenças estatisticamente significativas. Adicionalmente verificámos que os doentes tratados concomitantemente com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente aos doentes que não estavam medicados com este fármaco (-1,87 \pm 1,70 *vs* -0,80 \pm 1,09), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p=0,041). Verificámos ainda que existiu associação positiva entre a dose de metotrexato e a variação de DAS28, isto é, quanto maior a dose de metotrexato a que os doentes estavam submetidos, maior a variação de DAS28 (p=0,056), sendo, deste modo, melhor a resposta clínica. Pelo contrário, a terapêutica concomitante com prednisona não interferiu com a variação de DAS28 (-1,41 \pm 1,47 *vs* -2,04 \pm 1,99, p=0,49).

Comparámos ainda a variação de DAS28 nos doentes tratados com os 3 agentes inibidores do TNF α e verificámos que os doentes tratados com infliximab apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente com os doentes tratados com etanercept (-2,04 \pm 1,69 *vs* -0,64 \pm 1,35, p=0,02), sendo a diferença encontrada estatisticamente significativa.

Não foi detectada diferença significativa entre a

resposta à terapêutica com adalimumab e qualquer um dos outros agentes biológicos (adalimumab *vs* infliximab, p=1,00; adalimumab *vs* etanercept, p=0,13).

Discussão

O objectivo do nosso trabalho foi analisar a possível associação entre a presença de FR IgM detectável no soro de doentes com AR e a resposta clínica à terapêutica com agentes inibidores do TNF α , avaliada pelo DAS 28.

Os nossos resultados sugerem que a presença de FR IgM no soro dos doentes com AR não interfere com a resposta a estes agentes, traduzida pela variação de DAS28, dado que a diferença encontrada entre os grupos não foi estatisticamente significativa (p=0,135).

Desde a introdução do teste do FR, este tem sido considerado um factor predictivo de mau prognóstico na população em geral²² e nos doentes com AR^{17,23-25} devido, em parte, à forte associação com manifestações extra-articulares da doença^{25,26} e lesão radiológica.¹⁶ No nosso estudo, optámos por não quantificar individualmente o FR porque não pretendemos avaliar o seu perfil durante o tratamento. Um estudo com doentes italianos publicado recentemente²¹ demonstrou que a presença de FR no soro não se correlaciona com a resposta clínica, mas níveis elevados de FR IgA estão associados a má resposta aos inibidores do TNF α . No estudo referido, verificou-se ainda uma tendência para os doentes não-respondedores apresentarem níveis mais elevados de FR IgG e IgM. O FR IgA tem sido descrito como sendo mais específico para a AR

do que o clássico FR IgM e está associado a erosões radiográficas na doença inicial.^{20,28-30}

Não realizámos a medição dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados (Ac anti-CCP), uma vez que este teste ainda não estava disponível no nosso hospital no início do estudo. Contudo, estudos publicados com séries pequenas, sugerem uma má resposta à terapêutica inibidora do TNF α nos doentes com elevados níveis de Ac anti-CCP.^{31,32} São necessários mais estudos para se determinar em que medida os Ac anti-CCP e os FR IgG ou IgM podem ser factores predictivos da resposta clínica aos tratamentos com agentes inibidores do TNF α .

Os doentes tratados com infliximab apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente com os doentes tratados com etanercept ($p=0,02$). Este resultado não pode ser atribuído ao tempo decorrido desde o início do tratamento biológico, dado que foi semelhante nos 3 grupos de doentes ($p=0,09$). Contudo, a grande maioria dos doentes tratados com infliximab, estava medicada concomitantemente com metotrexato (92%), quando comparado com os doentes a fazer adalimumab (apenas 53% tratados com metotrexato) e etanercept (56% tratados com metotrexato), o que pode ter constituído um viés importante a ter em conta na interpretação dos resultados.

Foi ainda avaliado o potencial papel do tratamento concomitante com metotrexato e prednisona. No nosso estudo, os doentes tratados com metotrexato apresentavam maior variação de DAS28 comparativamente aos doentes não medicados com este fármaco, o que pode ser explicado, não só pela menor ocorrência de anticorpos anti-TNF nos doentes tratados com metotrexato, mas também pelas suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. O metotrexato inibe a proliferação de linfócitos T e B, conduzindo à diminuição da produção de IL-1, INF γ , TNF α e outras citocinas que regulam a função dos neutrófilos. Adicionalmente, um trabalho publicado recentemente³³ demonstrou que, em doentes com AR inicial, existe um atraso na apoptose dos neutrófilos, corrigido pela introdução do MTX. Esta perturbação da apoptose pode ser o resultado da acção das citocinas proinflamatórias, nomeadamente, o TNF α , criando as condições adequadas para a ocorrência de um ciclo vicioso inflamatório, e, contribuindo, deste modo, para a perpetuação da artrite. Assim, os fármacos antagonistas do TNF α , podem actuar de forma sinérgica com o metotrexato, de forma a anular este ciclo vicioso inflamatório, melhorando

a resposta clínica dos doentes, traduzida pela maior variação de DAS28.

A terapêutica concomitante com prednisona não interferiu com a variação de DAS28, o que pode ser explicado pelas baixas doses utilizadas nestes doentes e ainda pela maior eficácia dos agentes biológicos e do metotrexato. No estudo citado previamente,³³ a terapêutica com corticosteróides em baixas doses, não demonstrou ter capacidade para induzir a apoptose dos neutrófilos circulantes, o que apoia os nossos resultados.

Não foi avaliada a terapêutica concomitante com outros fármacos modificadores da doença (DMARDs), nomeadamente, leflunamida, hidroxiquina e sulfassalazina, dado o número reduzido de doentes tratados concomitantemente com estes fármacos (3 doentes tratados com leflunamida, 3 doentes tratados com hidroxiquina e 1 doente medicado com hidroxiquina em associação com sulfassalazina).

O número reduzido de doentes foi um dos factores limitantes deste trabalho, o que restringiu a potência para detectar diferenças importantes entre os dois grupos avaliados. Torna-se, assim, necessária a confirmação destes dados com uma amostra de maiores dimensões.

Correspondência para

Ana Filipa Mourão
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE,
Hospital Egas Moniz
Rua da Junqueira, 126
1349-019 Lisboa
E-mail: filipamourao@yahoo.com

Referências

1. American College of rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:713-722.
2. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Lancet* 1999;353:259-266.
3. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999;354:1932-1939.
4. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-1602.
5. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid

- arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443-1450.
6. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM et al. Longterm safety, efficacy and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1232-1242.
 7. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1400-1411.
 8. Keystone EC. Tumour necrosis factor-alpha blockade in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:427-443.
 9. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DP. Predictors of response to anti-TNFalpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2006;45:1558-1565.
 10. Arnett F C, Edworthy S M, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
 11. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ et al. Predictors of response to anti-TNF alpha therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatol* 2006;45:1558-1565.
 12. Fex E, Jonsson K, Johnson U, Eberhardt K. Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of a Swedish cohort. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1106-1115.
 13. Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, McConkey B. Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *BMJ* 1977;1:195-197.
 14. Dawes PT, Fowler PD, Jackson R et al. Prediction of progressive joint damage in patients with rheumatoid arthritis receiving gold or d-penicillamine therapy. *Ann Rheum Dis* 1986;45:945-949.
 15. Westedt ML, Daha MR, Balwin WH, Stijnen T, Cats A. Serum immune complexes containing IgA appear to predict erosive arthritis in a longitudinal study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:809-815.
 16. Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ et al. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum* 2002;46:906-912.
 17. van der Heijde DM, van Riel PL, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Influence of prognostic features on the final outcome in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1988;17:284-292.
 18. Zlablinger GJ, Haberhauer G, Dax K, Menzel EJ, Broll H. Rheumatoid factor isotypes and circulating immune complexes in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:113-119.
 19. Jorgensen C, Legouffe MC, Bologna C, Brochier J, Sany J. IgA isotype rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: clinical implications. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:301-304.
 20. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 2006;65:453-458.
 21. Bobbio-Pallavicini F, Caporalli R, Alpini C et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:302-307.
 22. Heliovaara M, Aho K, Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:811-814.
 23. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36:1045-1053.
 24. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:481-494.
 25. Sihvonen S, Korpela M, Mustila A, Mustonen J. The predictive value of rheumatoid factor isotypes, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, and antineutrophil cytoplasmic antibodies for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:2089-2094.
 26. Turesson C, Jacobsson LTH, Sturfelt G et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:59-64.
 27. De Rycke L, Peene I, Hoffman IEA et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1587-1593.
 28. Bas S, Perneger TV, Kunzle E, Vischer TL. Comparative study of different enzyme immunoassays for measurement of IgM and IgA rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis* 2002;61:505-510.
 29. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42:677-680.
 30. Combe B, Dougados M, Goupille P et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1736-1743.
 31. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNF therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1218-1221.
 32. Braun-Moscovici Y, Markovits D et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33: 497-500.
 33. Weinmann P, Moura R, Lopes J et al. Delayed neutrophil apoptosis in very early rheumatoid arthritis patients is abrogated by methotrexate therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:885-887.