

---

**Terapia com Inibidores de TNF: riscos e benefícios dos novos tratamentos**

**Marcos Antonio Rodrigues\***  
**Waldiceu Aparecido Verri Júnior\*\***

O Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina cujas atividades incluem a indução de dor, reabsorção óssea, migração de neutrófilos, febre, liberação de outras citocinas, entre outras. Considerando as atividades biológicas do TNF- $\alpha$ , foram desenvolvidas, pela primeira vez, terapias específicas com ação sobre uma citocina, que, no caso, atuam contra o TNF- $\alpha$  ou inibindo a atividade de mediadores que se ligam aos receptores do TNF- $\alpha$  p55 e p75, ou TNFR1 e TNFR2, respectivamente. Ainda, foi demonstrado que terapias anti-TNF- $\alpha$  eram eficazes na inibição da sintomatologia (dor, edema) de doenças inflamatórias como a artrite reumatóide (AR), o que é a sua principal aplicação atualmente.

Porém, apesar da eficácia dessas terapias anti-TNF- $\alpha$  no controle da AR, também é importante ressaltar que a inibição da atividade dessa citocina resulta em uma redução da capacidade do organismo em responder a patógenos como bactérias e fungos. Esse é um efeito adverso das terapias anti-TNF que deve ser ponderado pelos profissionais. Todavia, para analisar de maneira contundente os resultados descritos na literatura, Bongartz e cols (2006) fizeram uma revisão sistemática e meta-análise ("análise estatística de uma grande coleção de análises, resultante de estudos individuais com o propósito de integração dos resultados" – Glass, 1976) de efeitos prejudiciais em testes aleatórios controlados. O estudo envolveu uma seleção dos ensaios publicados nas bases de dados mais importantes e comparou terapias com anticorpos anti-TNF (infliximabe e adalimumabe) com placebo na presença ou ausência de outros fármacos modificadores de doença utilizados em pacientes com AR. A análise revelou que as terapias anti-TNF aumentavam o risco de desenvolvimento de tumores malignos e infecções sérias (referindo-se às que necessitam de terapia antimicrobiana ou hospitalização). Assim, foi concluído que os efeitos adversos dessas terapias anti-TNF requisitam cuidados especiais, considerando o tempo de tratamento e exposição dos pacientes a patógenos.

O estudo comparou os resultados apenas de dois anticorpos monoclonais específicos para TNF- $\alpha$ , contudo, comentou que a inclusão de um outro medicamento com ação sobre o TNF - o receptor solúvel do TNF p75 (etanercepte) - provavelmente não alteraria os resultados, mas sim, os tornaria mais consistentes. Outro detalhe importante discutido foi que um estudo de meta-análise bem desenhado utiliza populações homogêneas de pacientes. Entretanto, o estudo de Bongartz e cols (2006) utilizou dados de pacientes em fases iniciais e avançadas da AR. Esse é um critério que deveria ter sido observado, já que pacientes na fase inicial tendem a ser mais saudáveis, enquanto que aqueles em fases mais adiantadas tendem a enriquecer os efeitos adversos.

As malignidades mais detectadas foram os cânceres de pele, seguidos de linfomas e tumores sólidos. Também foram relatados alguns casos de tuberculose e doenças respiratórias, que aparecem como as infecções mais frequentes e, as menos frequentes, infecções urinárias e articulares. A propensão a estas infecções e malignidades pareceu aumentar conforme a dose e o tempo de tratamento, levando, portanto, à conclusão de que a relação risco-benefício também deve ser avaliada cuidadosamente.

Sabe-se que outros medicamentos também podem aumentar estes riscos, de modo que a história do paciente, riscos hereditários de câncer, infecções oportunistas, osteomielite crônica e os respectivos tratamentos realizados devem ser considerados. Mais ainda, ao final, a decisão de usar a terapia anti-TNF deve ser, de fato, definida em conjunto pelo profissional da saúde e paciente após considerarem os benefícios e riscos potenciais. Ademais, vale ressaltar que atualmente são utilizadas terapias combinadas com diferentes drogas modificadoras da doença para AR como, por exemplo, o metotrexato (Métrorex®). O

princípio é que a associação de diferentes drogas reduz a dose necessária de cada droga e, assim, os efeitos colaterais também são reduzidos. No caso das terapias anti-TNF, são utilizadas na forma de uma dose alta com intervalos de vários meses entre cada dose. Ainda, são utilizadas em pacientes que não respondem às terapias com drogas modificadoras de doença.

Embora os efeitos adversos das terapias anti-TNF sejam em parte conhecidos e a cada momento, com o aumento de sua utilização, tornem-se mais evidentes, certamente todos os profissionais ligados à AR devem considerá-los importantes, pois as comorbidades aumentam os riscos de ocorrência de eventos indesejados graves. Além disso, tais profissionais devem monitorar seus pacientes mais proximamente, dedicando mais atenção e observando atentamente o desenvolvimento de infecções, sinais e sintomas que possam indicar alguma malignidade, prevenindo ou possibilitando o tratamento precoce, antes que se tornem mais sérios.

### Referências

- Bongartz, T., A. J. Sutton, *et al.* *Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials.* JAMA, v.295, n.19, May 17, p.2275-85. 2006.
- Corona, R. & M. Bigby. *What are the risks of serious infections and malignancies for patients treated with anti-tumor necrosis factor antibodies?* Arch Dermatol, v.143, n.3, Mar, p.405-6. 2007.
- Glass, GV. *Primary, secondary and meta-analysis of research.* Educ Res, v.5, p.3-8. 1976.

### Leitura Complementar

- Entrevista completa: TNF-Inhibitor Therapy and Risk for Side Effects: An Expert Interview With Arthur Kavanaugh, MD.
- Cartas ao Editor: Costenbader, K. H., R. Glass, *et al.* *Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis.* JAMA, v.296, n.18, Nov 8, p.2201; author reply 2203-4. 2006.

---

\* Farmacêutico-Bioquímico, Doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

\*\* Farmacêutico-Bioquímico, Pós-Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP