

Rochele Mosmann Menezes¹

Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da UNISC, Farmacêutica Clínica no Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Santa Cruz. E-mail: rochelemenezes@unisc.br

Paula Trevisan²

Farmacêutica Residente Pós-graduanda do Programa de Residência Multiprofissional do Hospital Santa Cruz - Santa Cruz do Sul. E-mail: paulatrevisan@unisc.br

Ana Paula Helfer Schneider³

Docente do Curso de Farmácia UNISC – Doutora em Saúde Coletiva pela Universidade do Vale do Sinos – UNISINOS. E-mail: anahelfer@unisc.br

Jane Dagmar Pollo Renner⁴

Farmacêutica Residente Pós-graduanda do Programa de Residência Multiprofissional do Hospital Santa Cruz - Santa Cruz do Sul. E-mail: janerenner@unisc.br

Lisoni Morsch⁵

Docente do Curso de Farmácia UNISC – Mestre em Ciência e Tecnologia Farmacêutica pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM. E-mail:lmorsch@unisc.br

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE INFLIXIMABE E MEDICAMENTOS DE USO DOMICILIAR EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

DRUG INTERACTIONS BETWEEN INFLIXIMAB AND HOME USE MEDICATIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune e inflamatória, o infliximabe é utilizado para o seu tratamento. Pacientes com AR possuem diversas comorbidades associadas e muitas vezes fazem uso de polifarmácia, com risco aumentado para interações medicamentosas. O objetivo desta pesquisa foi verificar possíveis interações medicamentosas entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar em pacientes com artrite reumatoide. Trata-se de um estudo analítico transversal, em que foram analisados 21 prontuários de pacientes adultos de ambos os sexos em tratamento ambulatorial, utilizando o anticorpo monoclonal infliximabe e medicamentos de uso domiciliar incluindo automedicação e medicamentos prescritos, verificando as possíveis interações medicamentosas. Os medicamentos de uso domiciliar foram tabulados e consolidados no banco de dados do Microsoft Office Excel 2013. A análise das interações medicamentosas foi realizada através de pareamento do infliximabe com os demais medicamentos e classificadas de acordo com a gravidade da interação, utilizando a base de dados Drugs.com (2017), onde as interações medicamentosas foram classificadas como: maiores, moderadas e menores. Dos 21 prontuários, 19 (90,8%) possuíam alguma interação medicamentosa, sendo que, dos 59 medicamentos analisados, 11 (18,6%) possuíam interação medicamentosa com o infliximabe, destes 6 (54,5%) foram classificadas como interação medicamentosa moderada e 5 (45,5%) possuíam classificação de interação medicamentosa maior. Pode-se concluir a existência de interações medicamentosas entre o imunobiológico e medicamentos de uso domiciliar.

PALAVRAS-CHAVE: Artrite reumatoide. Infliximabe. Medicamentos de uso domiciliar. Interação medicamentosa.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune and inflammatory disease, infliximab is used for its treatment. Patients with chronic diseases such as RA have several associated comorbidities and often use polypharmacy, with an increased risk for drug interactions. The objective to verify possible drug interactions between infliximab and home-use medications in patients with rheumatoid arthritis. This is a cross-sectional analytical study where patients' records were analyzed using the monoclonal antibody infliximab and home-use drugs including self-medication and prescription drugs, verifying possible drug interactions. The sample consisted of the analysis of 21 medical records of adult patients of both sexes who used infliximab, diagnosed with rheumatoid arthritis in outpatient treatment. The drugs for home use were tabulated and consolidated in the database of Microsoft Office Excel 2013. The analysis of the drug

interactions were performed by matching the infliximab with the other drugs and classified according to the severity of the interaction using the database Drugs.com (2017), where drug interactions were classified as: major, moderate, and minor. Of the 21 drugs analyzed, 19 (90.8%) had some drug interaction, and of the 59 drugs analyzed, 11 (18.6%) had drug interaction with infliximab, of which 6 (54.5%) were classified as moderate drug interaction and 5 (45.5%) had a higher drug interaction rating. One can conclude the existence of drug interactions between immunobiological and home use drugs.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis. Infliximab. Medicines for home use. Drug interaction.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica autoimune inflamatória que afeta aproximadamente 1% da população mundial. A qualidade de vida em pacientes com artrite reumatoide é significativamente reduzida pela dor, fadiga, perda de função corporal devido a destruição progressiva do tecido normal, além de afetar as atividades diárias, os pacientes têm sua expectativa de vida reduzida por 5-10 anos. De acordo com as recomendações da Liga Europeia contra o Reumatismo, várias opções de tratamento estão disponíveis para esses pacientes e incluem anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), corticosteroides, medicamento modificador do curso da doença e terapia biológica (Radu *et al.*, 2021). A AR ainda está associada à incapacidade crescente e custos elevados referentes a intervenções medicamentosas e hospitalização. A prevalência da artrite reumatoide aumenta com a idade, estima-se que até 2,2% da população acima de 55 anos irá desenvolver essa patologia (SCHERER *et al.*, 2020).

O tratamento da artrite reumatoide mudou significativamente nas últimas décadas, com introduções nos anos de 1980 de metotrexato e sulfassalazina e em 1990 leflunomida. Em 2002, o *American College of Rheumatology* definiu uma medida de qualidade especificando que um paciente com artrite reumatoide estabelecida deveria ser tratado com um medicamento modificador do curso da doença, exceto se houvesse uma contra indicação, doença inativa, ou recusa do paciente. Em 2012, o *American College of Rheumatology* revisou essas recomendações, visando a remissão ou baixa atividade da doença, e realizou a inclusão de terapias biológicas. Os ensaios clínicos demonstraram que os anticorpos monoclonais utilizados nas terapias biológicas reduzem a inflamação e lesões articulares, além de melhorar a capacidade funcional e qualidade de vida destes pacientes (HERRINTON *et al.*, 2016).

O infliximabe é classificado com um anticorpo monoclonal quimérico antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) IgG recombinante, formado por 75% de proteína de origem humana e 25% de origem murina, que se liga ao TNF α fixado à membrana, podendo provocar a destruição dessas células por citotoxicidade. Desse modo, o fármaco pode reduzir populações específicas de células inflamatórias subepiteliais. Possui elevada afinidade e especificidade para as formas monoméricas, trimérica e transmembranar do TNF α , impedindo a interação com os seus receptores, bloqueando a atividade biológica das citocinas inflamatórias. Isto traduz-se na interrupção da reabsorção óssea, na redução de infiltrados sinoviais e na progressão das lesões articulares, ou seja, uma melhoria dos sinais e sintomas comuns à artrite reumatoide (YE *et al.*, 2023; GHOLAMI *et al.*, 2021; DIEP *et al.*, 2022).

Problemas relacionados a medicamentos como reações adversas, interações medicamentosas, reações idiossincráticas e reações de hipersensibilidade continuam sendo um grande desafio na prática clínica. As interações medicamentosas podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, modificando a resposta terapêutica, muitos dos eventos adversos podem ser prevenidos por meio da identificação destas interações

(JACK *et al.*, 2020). As interações medicamentosas podem reduzir os efeitos terapêuticos de alguns fármacos e ainda provocar efeitos indesejáveis graves, a polifarmácia é comum em pacientes idosos, pacientes com doenças crônicas e autoimunes e são uma das causas mais comuns de eventos adversos em países desenvolvidos, com prevalência de 20-40%, o que acaba por dificultar a gestão terapêutica (DEMIRSOY, KARAIBRAHIMOGLU, 2023).

Dentro deste contexto o presente estudo tem como objetivo verificar possíveis interações medicamentosas entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar em pacientes com artrite reumatoide em tratamento ambulatorial em clínicas de reumatologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo analítico transversal descritivo, em que foram analisados prontuários de pacientes utilizando o anticorpo monoclonal infliximabe e medicamentos de uso domiciliar incluindo automedicação e medicamentos prescritos, verificou-se as possíveis interações medicamentosas.

A amostra foi composta pela análise de vinte e um prontuários médicos, de pacientes adultos de ambos os sexos que faziam uso de infliximabe, diagnosticados com artrite reumatoide em tratamento ambulatorial em uma clínica de oncologia e reumatologia privada localizada no interior do Rio Grande do Sul. A coleta de dados foi realizada no período de novembro 2015 a setembro 2016, e a técnica empregada foi análise documental, com revisão dos prontuários. As variáveis pesquisadas foram sexo, idade, tempo médio de diagnóstico de artrite reumatoide e os medicamentos em uso domiciliar.

Os medicamentos de uso domiciliar foram tabulados e consolidados no banco de dados do Microsoft Office Excel 2013[®]. A análise das Interações Medicamentosas (IM) foram realizadas através de pareamento do infliximabe com os demais medicamentos e classificadas quanto a gravidade da interação utilizando as bases de dados (Drugs.com, 2024) onde as interações medicamentosas foram classificadas como: “maiores”, “moderadas” e “menores”, sendo definidas como maiores aquelas em que os efeitos são potencialmente fatais ou capaz de causar danos permanentes se não monitorada devidamente, requer intervenção a fim de prevenir ou minimizar os efeitos adversos, geralmente são associadas a reações adversas clinicamente relevantes; moderadas ocorre exacerbação ou alteração no quadro clínico do paciente, podem ser necessárias alterações na terapia e menores quando o efeito da interação pode não afetar o paciente, ou se afetar os efeitos são passageiros, não sendo necessário alterar o tratamento ou realizar intervenções mais complexas.

Considerando a quantidade de fármacos utilizados pelos pacientes, classificou-se a presença ou não de polifarmácia. No presente estudo, a polifarmácia foi definida como a associação de cinco ou mais medicamentos.

A fim de obedecer aos aspectos éticos da pesquisa, conforme a resolução 466/12, o estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) sob nº 58655416.9.0000.5343 Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra em estudo foi constituída por 21 prontuários médicos, sendo 17 (80,9%) do sexo feminino e 4 (19,1%) do sexo masculino, com média de idade de 55,6 (DP = 13,6) anos. O tempo médio de diagnóstico de artrite reumatoide foi de 7,8 (DP = 7,6) anos, além da artrite reumatoide os pacientes possuíam outras comorbidades como: hipertensão arterial, diabetes, depressão, dislipidemia, hipotireoidismo, obesidade, entre outras.

O número de medicamentos por paciente variou de 1 até no máximo 15, onde evidenciou-se a presença de polifarmácia em 16 (76,2%) pacientes com a utilização média de 8,1 (DP= 3,4) medicamentos.

Dos 59 medicamentos analisados, 11 (18,6%) possuíam interação medicamentosa com o infliximabe, destas 6 (54,5%) foram classificadas como interação medicamentosa moderada e 5 (45,5%) possuíam classificação de interação medicamentosa maior, não foram encontradas na base de dados interações medicamentos classificadas como menores entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar.

Na tabela 1 identifica-se os medicamentos que foram pareados com o infliximabe e apresentaram classificação de IM moderada, assim como a sua significância clínica.

Tabela 1: Interações medicamentosas entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar – Classificação IM Moderada.

Medicamento de uso domiciliar	Classificação IM	Significância Clínica
Anlodipino	Moderada	Diminuição da eficácia anlodipino
Clonazepam	Moderada	Diminuição da eficácia clonazepam
Diazepam	Moderada	Diminuição da eficácia diazepam
Isoniazida	Moderada	Aumento do risco de neuropatia periférica
Medroxiprogesterona	Moderada	Diminuição da eficácia da medroxiprogesterona
Sinvastatina	Moderada	Diminuição da eficácia sinvastatina

Na tabela 2 encontram-se os medicamentos que foram pareados com o infliximabe e apresentaram classificação de IM maior, assim como a sua significância clínica.

Tabela 2: Interações medicamentosas entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar – Classificação IM Maior.

Medicamento de uso domiciliar	Classificação IM	Significância Clínica
Formoterol+Budesonida	Maior	Aumento do risco de infecções
Leflunomida	Maior	Risco aumentado para infecções
Metotrexato	Maior	Risco aumentado para infecções graves
Prednisolona	Maior	Risco aumentado para infecções graves
Prednisona	Maior	Risco aumentado para infecções graves

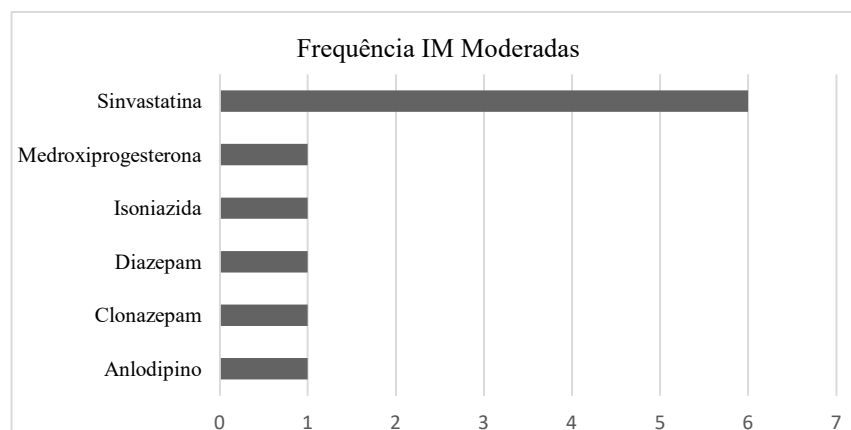
Após análise criteriosa dos prontuários observou-se que 19 (90,8%) possuíam alguma interação medicamentosa. Na tabela 3 estão dispostos os resultados referentes ao número de prontuários de pacientes que utilizavam o infliximabe e que possuíam associações de fármacos com risco potencial para interações medicamentosas.

Tabela 3: Número de prontuários com risco potencial para IM em relação ao uso de medicamentos domiciliares associados ao infliximabe.

Medicamento de uso domiciliar	Nº de prontuários
Diazepam	1 (4,7%)
Medroxiprogesterona	
Metotrexato	1 (4,7%)
Sinvastatina	
Leflunomida	
Prednisona	1 (4,7%)
Sinvastatina	
Anlodipino	1 (4,7%)
Sinvastatina	
Prednisolona	2 (9,5%)
Prednisolona	1 (4,7%)
Clonazepam	
Metotrexato	4 (19,0%)
Metotrexato	
Sinvastatina	1 (4,7%)
Formoterol+Budesonida	
Prednisona	2 (9,5%)
Metotrexato	
Isoniazida	1 (4,7%)
Metotrexato	
Prednisolona	1 (4,7%)
Sinvastatina	
Prednisolona	2 (9,5%)
Metotrexato	
Sinvastatina	
Metotrexato	1 (4,7%)

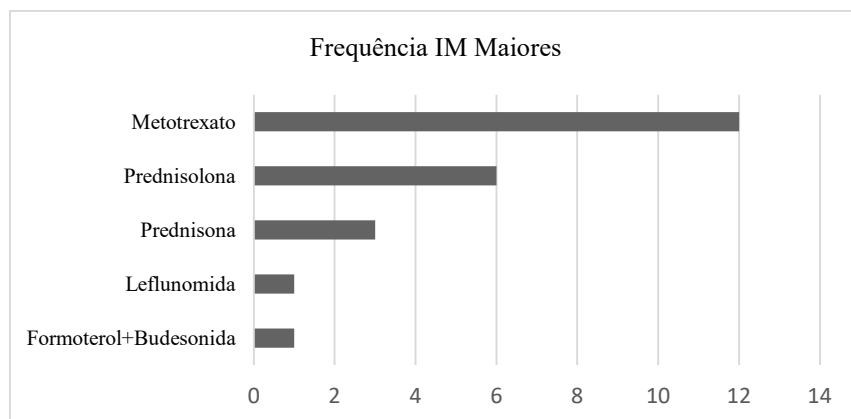
Na figura 1 encontra-se a frequência dos medicamentos que apresentaram IM moderadas com o infliximabe.

Figura 1: Frequência das IM Moderadas entre infliximabe e medicamentos de uso domiciliar.



Na figura 2 encontra-se a frequência dos medicamentos que apresentaram IM maiores com o infliximabe.

Figura 2: Frequência das IM Maiores entre infliximabe e medicamentos de uso domiciliar.



No presente estudo verificou-se possíveis interações medicamentosas entre o infliximabe e medicamentos de uso domiciliar. Após análise de 21 prontuários de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide em uso de terapia biológica com infliximabe notou-se que a população do sexo feminino representava 80,9% da amostra e o tempo médio de diagnóstico de artrite reumatoide foi de 7,8 (DP = 7,6) anos, vários estudos (KIM, YANG, KIM, 2023; ZHANG *et al.*, 2022; JACK *et al.*, 2020) apresentaram resultados semelhantes ao encontrado, onde um maior número de mulheres são frequentemente acometidas por essa patologia e tempo médio de diagnóstico de artrite reumatoide se manteve próximo ao obtido.

O correto e o crescente uso de drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs) sintéticas e biológicas melhorou o prognóstico da artrite reumatoide e tem por objetivo atingir uma remissão ou minimizar a atividade inflamatória. Neste estudo a quantidade de medicamentos utilizada por paciente variou de 1 até 15 medicamentos, e a polifarmácia estava presente em 16 pacientes com média de 8,1 medicamentos. A pesquisa de Jack *et al* (2020) com o objetivo de avaliar a polifarmácia e os aspectos relacionados à medicação em pacientes centro-europeus com artrite reumatoide obteve como resultado que o número total médio de medicamentos foi de $6,6 \pm 3,5$, com $2,4 \pm 1,2$ medicamentos tomados especificamente para tal doença. Já Kara *et al* (2023) citam em seu trabalho que a incidência de polifarmácia estava presente no início do tratamento em 115 (49,6%) dos pacientes com artrite reumatoide. Segundo os autores, os pacientes com artrite reumatoide que estavam recebendo tratamento com polifarmácia no início eram significativamente maiores do que as idades médias daqueles que não estavam recebendo tratamento com polifarmácia.

Entre as interações moderadas, destaca-se a frequência de associação com o infliximabe a sinvastatina, sendo sua significância clínica a diminuição da eficácia da estatina, porém em pesquisa realizada por Hot *et al* (2013) os autores descrevem que a associação destes fármacos gera um efeito sinérgico com melhora na rigidez e danos às articulações, estando este dado em conflito ao presente estudo.

A interação medicamentosa classificada como maior entre a leflunomida e infliximabe, apresentada neste estudo, estão em desacordo com os resultados de Chen *et al* (2021), que relatam que a terapia de combinação entre esses dois medicamentos podem aumentar a resposta clínica dos pacientes ao tratamento, com possível remissão da AR, porém é necessário o monitoramento de possíveis eventos adversos. Chen *et al* (2021) relatam em seu trabalho que 30% dos

pacientes com artrite reumatoide (AR) respondem mal à terapia combinada de metotrexato + leflunomida + infliximabe.

Em estudo realizado no Brasil por Silva *et al* (2022) concluíram que algumas DMARDs incluindo o infliximabe, quando administrados concomitantemente com corticoides convencionais como a prednisona e prednisolona causam interação medicamentosa significativa e aumento dos riscos de desenvolver tuberculose pulmonar. O risco do desenvolvimento de tuberculose não foi avaliado neste estudo, porém identificou-se a interação medicamentosa após o início de infliximabe, em paciente que corticoide dependente.

Além da tuberculose como DMARDs, vários estudos relataram que o uso concomitante concluíram que corticoides, tais como a prednisona, utilizados em associação ao infliximabe aumentam significativamente o risco de desenvolver infecções, os autores recomendam que os corticoides devem ser utilizados durante menor período possível até alcançar a remissão da doença, posterior a remissão o mesmo deverá ser suspenso (LAUTON *et al.*, 2023; Da SILVA *et al.*, 2022; LANDEMAINE *et al.*, 2021; PEYRIN-BIROULET *et al.*, 2022).

A mais frequente IM deste estudo ocorreu entre o infliximabe e metotrexato, com a significância clínica de aumento de infecções graves. Estudos citam este achado em artigo de revisão sistemática que infecções graves foram contatadas nos subgrupos de pacientes que realizavam infusões de infliximabe concomitante o ao tratamento com metotrexato, esses pacientes ainda apresentavam reações infusionais ao infliximabe, no subgrupo que utilizava monoterapia com metotrexato não houve relatos de infecções graves (Da SILVA *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante sobre a interação entre o infliximabe e metotrexato foi disposto por Ferri *et al* (2016) que ressalta a ocorrência de alteração no perfil farmacocinético do infliximabe com redução da depuração. As concentrações séricas de infliximabe foram consistentemente mais elevadas na presença de metotrexato em comparação com os grupos não tratados com metotrexato. Estes resultados sugerem que o metotrexato reduziu a depuração do infliximabe e que este poderia ser em grande parte, atribuído ao efeito imunossupressor do metotrexato. Outros estudos também relatam que as concentrações séricas de infliximabe diminuíram na presença de metotrexato. No presente estudo não foram avaliados os aspectos farmacocinéticos, porém tratam-se de parâmetros importantes para eficácia do tratamento farmacológico (AL-SALAMA, 2018; YE *et al.*, 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacoterapia com a inserção dos anticorpos monoclonais melhorou significativamente os resultados dos tratamentos de muitas doenças crônicas incluindo a artrite reumatoide, o infliximabe é comumente utilizado com essa finalidade, porém pode-se concluir a existência de interações medicamentosas entre o imunobiológico e medicamentos de uso domiciliar, contudo são escassos os estudos que explicam o mecanismo desta interação de forma objetiva. Combinações de fármacos muitas vezes são essenciais para que o paciente tenha um manejo clínico adequado, essas interações devem ser levadas em consideração durante o tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS

AL-SALAMA, Zaina T. PF-06438179/GP1111: um biossimilar do infliximabe. **BioDrugs**, v. 32, n. 6, pág. 639-642, 2018.

CHEN, Jian *et al.* A análise proteômica baseada em iTRAQ e PRM fornece novos insights sobre mecanismos de resposta à terapia tripla em pacientes com artrite reumatoide. **Journal of Inflammation Research**, p. 6993-7006, 2021.

CHEN, Jian *et al.* Proteomic analysis of biomarkers predicting the response to triple therapy in patients with rheumatoid arthritis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 116, p. 109026, 2019.

DA SILVA, *et al.* Terapia biológica com o infliximabe na doença de Crohn: Biological therapy with infliximab in Crohn's disease. **Revista Científica Eletrônica do Conselho Regional de Farmácia da Bahia**, p. e01012205-e01012205, 2022.

DEMIRSOY, Idris; KARAIBRAHIMOGLU, Adnan. Identifying drug interactions using machine learning. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 32, n. 8, p. 829-838, 2023.

DIEP, Laetitia *et al.* Comparison of Rheumatoid Arthritis Patients'2-Year Infliximab, Abatacept, and Tocilizumab Persistence Rates. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 20, p. 5978, 2022.

Drugs.Com. **Drug Interactions Checker**. Disponível em <http://www.drugs.com/drug_interactions.php> Acesso em 08 jul, 2024.

FERRI N, Bellosta F, Baldessin L, Boccia D, Racagni G, Corsini A. Pharmacokinetics interactions of monoclonal antibodies. *Pharmacol. Res.* 2016;111:592-599. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.015>

GHOLAMI, Ahmad *et al.* Cost-Effectiveness analysis of biopharmaceuticals for treating rheumatoid arthritis: infliximab, adalimumab, and etanercept. **BioMed Research International**, v. 2021, n. 1, p. 4450162, 2021.

HERRINTON L. J.; *et al.* Population Variations in Rheumatoid Arthritis Treatment and Outcomes, Northern California, 1998-2009. **The Permanente Journal**, v. 20, n. 1, p. 4-12, 2016.

HOT, A.; *et al.* Simvastatin inhibits the pro inflammatory and pro-thrombotic effects of IL-17 and TNF- α on endothelial cells. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 72, n. 5, p. 754-760, 2013.

JACK, Jacqueline Désirée *et al.* Polifarmácia em pacientes com artrite reumatoide da Europa Central: uma análise de coorte longitudinal retrospectiva com revisão sistemática da literatura. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 573542, 2020.

KARA, Mete *et al.* O efeito da polifarmácia no tratamento da artrite reumatoide e psoriática: estudo retrospectivo. **PeerJ**, v. 11, p. e16418, 2023.

KIM, Yerin; YANG, Hyung-In; KIM, Kyoung-Soo. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 19, p. 14509, 2023.

LANDEMAINE, Amandine *et al.* Cumulative exposure to infliximab, but not trough concentrations, correlates with rate of infection. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 19, n. 2, p. 288-295. e4, 2021.

LAUTON, Priscilla Moreira *et al.* Adesão ao tratamento com infliximabe em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas atendidos em um centro de infusão de um hospital universitário em Salvador–BA. 2023.

PEYRIN-BIROULET, Laurent *et al.* Comparative efficacy and safety of infliximab and vedolizumab therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 291, 2022.

RADU, Andrei-Flavius; BUNGAU, Simona Gabriela. Management of rheumatoid arthritis: an overview. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 2857, 2021.

SCHERER, Hans Ulrich; HÄUPL, Thomas; BURMESTER, Gerd R. The etiology of rheumatoid arthritis. **Journal of autoimmunity**, v. 110, p. 102400, 2020.

SILVA, Fernanda Rodrigues; GONÇALVES, Nathália Santos; MARQUES, Ana Clara Fernandes. Tuberculose pulmonar causada pelo uso de infliximab em paciente com Doença de Crohn. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 20, n. 2, p. 113-115, 2022.

YE, Hua *et al.* Efficacy and Safety of CMAB008 Compared with Innovator Infliximab in Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Receiving Concomitant Methotrexate: A Randomized, Double-blind, Multi-center, Phase III Non-inferiority Study. **Rheumatology and Therapy**, v. 10, n. 3, p. 757-773, 2023.

ZHANG, Dingyi *et al.* Mendelian randomization study reveals a causal relationship between rheumatoid arthritis and risk for pre-eclampsia. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 1080980, 2022.

Recebido em: 02-11-2018

Aceito em: 04-12-2024