



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES NO GENE *IL17* COM A RESPOSTA E SEGURANÇA AO  
TRATAMENTO COM IMUNOBIOLÓGICOS ANTI-TNF EM PACIENTES COM  
ARTRITE REUMATOIDE**

por

LÍLIAN DE SÁ GARCIA LANDEIRO

**Trabalho de Conclusão do Curso** apresentado ao  
Instituto de Biologia da Universidade Federal Bahia como  
exigência para obtenção do grau de Bacharel em Ciências  
Biológicas

Salvador, BA

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
INSTITUTO DE BIOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES NO GENE *IL17* COM A RESPOSTA E SEGURANÇA AO  
TRATAMENTO COM IMUNOBIOLOGICOS ANTI-TNF EM PACIENTES COM  
ARTRITE REUMATOIDE**

por

LÍLIAN DE SÁ GARCIA LANDEIRO

**Trabalho de Conclusão do Curso** apresentado ao  
Instituto de Biologia da Universidade Federal Bahia como  
exigência para obtenção do grau de Bacharel em Ciências  
Biológicas

Ryan dos Santos Costa  
**Orientador**

Pedro Augusto Silva dos Santos Rodrigues  
**Coorientador**

Salvador, BA

2023

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Instituto de Biologia pelo excelentes professores que cimentaram minha jornada;

Ao IMUNOBIO por ceder o espaço e materiais que me permitiram desenvolver este projeto;

Ao meu orientador, Dr. Ryan Costa, por aceitar fazer parte da minha trajetória;

Ao meu coorientador, Dr. Pedro Augusto Rodrigues, pela presença, paciência e disponibilidade para sanar todas minhas dúvidas;

Aos meus colegas do IMUNOBIO pelo suporte e apoio;

À meus pais, José Carlos e Ellen, por sempre incentivarem minha jornada;

À meus amigos e namorada por sempre acreditarem no meu potencial.

## RESUMO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica que afeta as articulações e pode causar destruição irreversível. Medicamentos biológicos (imunobiológicos) modificadores do curso da doença, como os medicamentos anti-TNF, são usados na farmacoterapia de pacientes com AR quando os medicamentos sintéticos falham. O uso desses medicamentos tem se mostrado muito promissor devido à melhora na evolução e no prognóstico da doença. No entanto, 60–70% dos pacientes têm uma resposta boa a moderada ao tratamento, enquanto 30–40% têm resposta nula ou inadequada. Essa falha na terapia imunobiológica tem sido associada a variantes genéticas. A interleucina-17 (IL-17) é uma subclasse de citocinas pró-inflamatórias que está envolvida na patogênese da AR, participando da inflamação e destruição tecidual ao induzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Polimorfismos no gene da *IL17* têm sido associados a respostas à terapia imunobiológica. Na população brasileira ainda não existem estudos que avaliem a resposta a esses medicamentos correlacionando-os com polimorfismos genéticos em *IL17*. Portanto, este projeto tem como objetivo avaliar a associação das variantes genéticas rs763780 e rs2275913 de *IL17* em pacientes com AR regularmente cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) em tratamento com imunobiológicos na cidade de Salvador, BA. Os polimorfismos foram genotipados através de RT-qPCR. As concentrações plasmáticas de IL-17 foram medidas por ELISA. Não foram observadas associações significativas entre SNPs e falha no tratamento com imunobiológicos. Entretanto, foi observada uma associação significativa entre o alelo C do SNP rs763780 e proteção contra suspensão do tratamento devido à ocorrência de efeitos adversos no modelo aditivo (OR: 0,12; IC 95%: 0,01-0,91, p=0,039) e dominante modelo (OR: 0,11; IC 95%: 0,01-0,87; p=0,037). Nenhuma das variantes genéticas foi associada com diferenças na concentração plasmática de IL-17. Essas informações podem ser úteis para a caracterização de pacientes em nível molecular para orientar escolhas terapêuticas.

**Palavras-chaves:** Artrite reumatoide, anti-TNF, variantes genéticas, IL-17, imunogenética.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease that affects the joints and can cause irreversible joint destruction. Biological disease-modifying medications (immunobiologicals), like anti-TNF drugs, are used in the pharmacotherapy of patients with RA when synthetic medications fail. The use of these drugs has been very promising due to the improvement in the evolution and prognosis of the disease. Despite their benefits, only 60-70% of patients have a good to moderate response to treatment with anti-TNF, and more than 50% of initial respondents experienced loss of response within the first year of therapy. This failure in immunobiological therapy has been associated with variations in genetic factors. Interleukin-17 (IL-17) is a subclass of pro-inflammatory cytokines that is involved in the pathogenesis of RA, participating in tissue inflammation and destruction by inducing the expression of pro-inflammatory cytokines such as TNF, IL-1 $\beta$ , and IL-6. Polymorphisms in the *IL17* gene have been associated with responses to immunobiological therapy. In the Brazilian population, there are still no studies that evaluate the response to these medications by correlating them with genetic polymorphisms in *IL17*. Therefore, this project aims to evaluate the association of the genetic variants rs763780 and rs2275913 of *IL17* in patients with RA regularly registered with the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF) undergoing treatment with immunobiologicals in the city of Salvador, BA. Polymorphisms were genotyped using RT-qPCR. Plasma IL-17 concentrations were measured by ELISA. No statistical significance was found between SNPs and failure in treatment with immunobiologicals. However, a significant association between the C allele of SNP rs763780 and protection against treatment suspension due to the occurrence of an adverse effect was observed in the additive model (OR: 0.12; 95% CI: 0.01-0.91, p=0.039) and dominant model (OR: 0.11; 95% CI: 0.01-0.87; p=0.037). The genetic variants were not associated with differences in IL-17 plasma concentration. This could be useful for the characterization of patients at the molecular level to guide therapeutic choices.

**Key-words:** Rheumatoid arthritis, anti-TNF, genetic variants, IL-17, immunogenetics.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

ACPA	Anticorpos contra modificaes como a citrulinao
Act1	Ativador de NF- $\kappa$ B 1
AINE	Anti-inflamatrio não esteroide
AKT	Proteína Quinase B
AR	Artrite Reumatoide
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CQ	Cloroquina
DAS28	Escore de Atividade da Doença (do inglês, Disease Activity Score)
DD	Domínio de morte
EULAR	European League Against Rheumatism
EVAD	Escala Visual Analógica da Dor
FLS	Fibroblastos sinoviais
FR	Fator reumatoide
HAQ	Questionário de Avaliação de Saúde (do inglês Health Assessment Questionnaire)
HCQ	Hidroxicloroquina
HLA	Antígeno leucocitário humano
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IMC	ndice de massa corpórea (do inglês, BMI - Body Mass Index)
LEF	Leflunomida
mAb	Anticorpo monoclonal
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MLKL	Proteína Quinase de Domínio de Linhagem Mista

MLS	Macrófagos sinoviais
MMCD	Medicamento modificador do curso da doença
MMCDbio	Medicamento modificador do curso da doença biológico
MMCDs	Medicamento modificador do curso da doença sintético
MMCDsae	Medicamento modificador do curso da doença sintético alvo específico
MMP	Metaloproteinases de matriz
mRNA	RNA mensageiro
MTX	Metotrexato
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
PCR	Proteína C-reativa
RANKL	Ativador de receptores do ligante do NF-κB
RBP	Proteínas de ligação a RNA
RIPK	Proteína Serina-Treonina Quinases de Interação com Receptores
RNA	Ácido Ribonucleico
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (do inglês, Single Nucleotide Polymorphism)
SSZ	Sulfassalazina
sTNF	Fator de Necrose Tumoral solúvel
TACE	Enzima conversora de Fator de Necrose Tumoral
TAK1	Proteína Quinase do Fator de Transformação do Crescimento Beta Quinase 1
Th	Células T-helper
tmTNF	Fator de Necrose Tumoral transmembrana
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TNFR1	Receptor 1 do Fator de Necrose Tumoral
TNFR2	Receptor 2 do Fator de Necrose Tumoral

TRADD	Domínio de morte (DD) associado ao TNFR1
TRAF	Fator associado ao TNFR
Treg	Célula T Regulatória
VHS	Velocidade de hemossedimentação

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>11</b>
2.1. Artrite reumatoide	11
2.1.1. Epidemiologia	13
2.1.2. Imunopatogênese	13
2.1.3. Abordagens terapêuticas e monitoramento	15
2.2. Imunobiológicos anti-TNF	17
2.2.1. Farmacogenética da via TNF	19
2.3. IL17	20
2.3.1. IL17 na artrite reumatoide	22
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1. Objetivo geral	24
3.2. Objetivos específicos	24
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>25</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>29</b>
5.1. Descrição da população de estudos	29
5.2. Descrição das variantes	33
5.3. Análise da resposta ao tratamento com imunobiológicos de acordo com genótipos	34
5.4. Análise do escore HAQ de acordo com genótipos	35
5.5. Análise da concentração plasmática de IL17 de acordo com genótipos	36
5.6. Análise do escore HAQ de acordo com a concentração plasmática de IL17	36
<b>6. DISCUSSÃO</b>	<b>36</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>38</b>
<b>9. ANEXOS</b>	<b>39</b>

# 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é classificada como uma doença sistêmica autoimune, associada com um processo de inflamação crônica. Sua principal manifestação clínica consiste na inflamação do tecido sinovial, entretanto, apesar de afetar principalmente as articulações, alguns portadores podem apresentar ou posteriormente desenvolver manifestações em outros órgãos, como: coração, rim, pulmão, sistema digestivo, olhos, pele e sistema nervoso (Sparks, 2019; Radu; Bangau, 2021; Cojocarú et al, 2010). Essa característica sistêmica pode prejudicar gravemente a função física e a qualidade de vida do paciente (Sparks, 2019), além de aumentar as chances de uma morte precoce (Dadoun et al, 2013).

A etiologia da AR é desconhecida, todavia estima-se que aproximadamente 50-60% do risco de desenvolver esse distúrbio seja devido a influências genéticas (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020; Derksen et al, 2017). Polimorfismos em genes de vias inflamatórias, especialmente citocinas e seus receptores, exercem papel importante na patogênese dessa enfermidade (Marwa et al, 2017).

A IL-17 desempenha um papel fundamental na patogênese de diversas doenças inflamatórias autoimunes, como psoríase, esclerose múltipla e artrite reumatoide (Kuwabara et al, 2017; Roeleveld; Koenders, 2015). A família de citocinas IL-17 é composta por seis membros, IL-17A a IL-17F (Mateen et al, 2016). As células T CD4<sup>+</sup> Th17 são sua principal fonte de produção, apesar de muitas outras células produtoras de IL-17 terem sido relatadas (Schinocca et al, 2021). As IL-17B-E possuem funções pouco conhecidas (Roeleveld; Koenders, 2015), contudo IL-17A e IL-17F são mais amplamente estudadas e apresentam fortes associações com distúrbios autoimunes (Mateen et al, 2016).

A principal função da IL-17 consiste na indução de outras citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, com o objetivo de amplificar o processo inflamatório (Noack; Miossec, 2017). Tanto a IL-17A quanto a IL-17F induzem a produção de mediadores inflamatórios e podem estimular fibroblastos, osteoblastos, sinoviócitos, macrófagos e células endoteliais, promovendo a inflamação (Gomes da Silva et al, 2016). Os polimorfismos *IL17A* 152G/A (rs2275913) e *IL17F* 7488A/G (rs763780) demonstraram estar associados à artrite reumatoide, doença autoimune da tireoide, colite ulcerativa, asma e câncer (Marwa et al, 2017).

A hiperfunção das células Th17 está associada a doenças autoimunes devido à hipersecreção de IL-17 (Azizi et al, 2013). De acordo com a literatura, níveis elevados de IL-17 sérica e células Th17 circulantes foram relatados na AR (Ruiz de Morales et al, 2020; Farag et al, 2020; Selimov et al, 2023). As células Th17 estão presentes tanto no tecido sinovial inflamado quanto no líquido sinovial, e as frequências das células Th17 estão aumentadas no sangue periférico de pacientes com

doença precoce, bem como em pacientes com doença estabelecida e ativa (Al-Saadany et al, 2015; Van Hamburg; Tas, 2018). Na AR, IL-17 contribui para a erosão óssea e destruição da cartilagem (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020).

O tratamento da AR tem como objetivo geral a remissão sustentada ou baixa atividade da doença (Brasil, 2021; Smolen et al, 2023). O desenvolvimento de medicamentos biológicos, como os anti-TNF, foi estabelecida como uma estratégia terapêutica eficaz na AR, melhorando significativamente o controle dos sintomas tanto na AR grave quanto em pacientes que falharam na terapia de primeira linha (Mitoma et al 2016; Jezernik; Gorenjak; Potocnik, 2020). No entanto, cerca de 10 a 30% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial e 23-46% apresentam falha secundária (Roda et al, 2016). Sendo assim, a falta de resposta à terapia anti-TNF representa imprecisão no controle da AR, bem como exposição desnecessária a efeitos adversos e uso ineficiente de medicamentos de alto investimento (Jezernik; Gorenjak; Potocnik, 2020).

Do ponto de vista farmacogenético, as variantes genéticas que codificam componentes das vias-alvo desses medicamentos poderiam explicar, em parte, a resposta heterogênea ao tratamento (Batalla et al, 2018). Níveis crescentes de células Th17 circulantes e IL-17 foram observados em pacientes com resposta inadequada à terapia anti-TNF (Azizi et al, 2013). Portanto, levando em consideração o papel da via IL-17 na patogênese da AR, o objetivo do presente estudo é analisar o envolvimento de variantes dos genes IL-17A e IL-17F na imunopatogênese e resposta aos medicamentos biológicos na AR.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Artrite reumatoide**

A artrite reumatoide (AR) é definida como uma doença autoimune sistêmica, em que a inflamação articular consiste na principal *hallmark* (van der Woude; van der Helm-van Mil, 2018). O quadro clínico e histomorfológico da AR é o resultado de diferentes fenômenos: a inflamação é refletida por dor articular, edema e subsequente degradação da cartilagem e osso, bem como manifestações sistêmicas causadas por metabólitos e citocinas inflamatórias (Scherer; Häuplb; Burmester, 2020).

Os sintomas da AR diferem clinicamente entre o estágio inicial e os estágios posteriores da doença insuficientemente tratados. No estágio inicial, a AR é caracterizada por sintomas generalizados da doença, como fadiga, articulações inchadas e rigidez matinal. Nesse estágio, é comum encontrar níveis elevados de proteína C reativa (PCR) sérica e um aumento da taxa de

hemossedimentação (VHS). Entretanto, quando insuficientemente tratada, a AR pode apresentar um quadro clínico mais complexo com a ocorrência de manifestações sistêmicas graves, como derrame pleural, nódulos pulmonares, linfomas, vasculite, aterosclerose, anormalidades hematológicas, desalinhamento articular, perda de amplitude de movimento, erosão óssea, destruição de cartilagem e nódulos reumáticos (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020; Brzustewicz et al, 2017).

A AR é tipicamente dividida em dois subgrupos: doença soropositiva e soronegativa, sendo a soropositividade definida pela elevação sérica de autoanticorpos (Deane et al, 2017). O fator reumatoide (FR), autoanticorpo que reconhece o domínio Fc de IgG, foi o primeiro sistema de autoanticorpos a ser descrito. Entretanto, atualmente a maioria das pesquisas sobre o papel dos autoanticorpos na fisiopatologia da AR concentra-se nos anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPA) (Holers, 2013).

A presença dos autoanticorpos pode ser observada em 50% dos pacientes com AR inicial e em até 80% dos pacientes com AR estabelecida, já que muitos pacientes negativos para FR e ACPA não desenvolvem uma doença crônica progressiva e, portanto, coortes que acompanham pacientes durante longos períodos retêm majoritariamente pacientes soropositivos (Volkov; van Schie; van der Woude, 2019). A AR soropositiva está associada a maior dano articular, doença mais grave e piores resultados clínicos (Derksen; Huizinga; van der Woude, 2017; Volkov; van Schie; van der Woude, 2019).

A herdabilidade da AR foi estimada em cerca de 60%, entretanto a concordância da doença entre gêmeos monozigóticos é de apenas 15%, indicando que fatores ambientais também desempenham um papel importante em sua suscetibilidade (Scherer; Häuplb; Burmester, 2020; Kurkó et al, 2013).

Estima-se que a exposição ao fumo é responsável por 20-30% do risco ambiental para AR, entretanto fumar está mais fortemente associado à AR positiva para ACPA. Outras exposições como pó de sílica, solventes, poluição do ar e luz ultravioleta (UV) também mostraram modestas associações com a AR (van der Woude; van der Helm-van Mil, 2018; Deane et al, 2017). Ademais, vários estudos retratam uma associação epidemiológica entre periodontite e AR (Bergot; Giri; Thomas, 2020). Entre as diferentes bactérias causadoras de doença periodontal, *P. gingivalis* mostra-se como um fator significativo para a etiologia da AR, sendo o único organismo procariótico conhecido que contém a enzima peptidilarginina deiminase, essencial para a geração de autoantígenos citrulinados (Smolen et al, 2018). A presença de anticorpos contra *P. gingivalis* no soro de indivíduos com AR foi associada à maior atividade da doença e maior comprometimento funcional (Bergot; Giri; Thomas, 2020).

Múltiplos fatores genéticos foram associados à AR, incluindo os antígenos do complexo principal de histocompatibilidade de classe II/antígenos leucocitários humanos (HLA-DR), bem como genes não-HLA (Kurkó et al, 2013; Deane et al, 2017). Entre os 31 loci não-HLA confirmados que contribuem para o risco de AR, as associações mais fortes foram encontradas nos genes *PTPN22* e *IL23R* (Kurkó et al, 2013). Além disso, há uma compreensão crescente de que alterações epigenéticas estão associadas à AR. Por exemplo, estudos mostram que variantes genéticas relacionadas à AR são enriquecidas em marcas epigenéticas de cromatina ativa em células T auxiliares CD4+ (Deane et al, 2017; Smolen et al, 2018).

### 2.1.1. Epidemiologia

A AR afeta cerca de 1% da população mundial. Uma das primeiras descrições da doença foi feita por Landre-Beauvais em 1800, mas pinturas do século XVII exibiam articulações reumáticas, indicando existência prévia (van der Woude; van der Helm-van Mil, 2018).

Embora possa ocorrer em qualquer idade, o pico de incidência da AR é entre 50-60 anos de idade (Sparks, 2019). Além disso, observa-se uma maior prevalência entre mulheres, característica parcialmente atribuída aos efeitos estimuladores do estrogênio sobre o sistema imunológico. No entanto, o papel dos fatores hormonais no desenvolvimento da AR permanece controverso (Ngo; Steyn; McCombe, 2014; Smolen et al, 2018)

Mundialmente, as maiores prevalências da AR são observadas na Argentina (1,97%) e Japão (1,70%), enquanto Servia (0,18%), China (0,28%), França (0,31%), Itália (0,33%) e Estados Unidos (0,41%) apresentaram menores taxas. Em nível regional, vários estudos retratam diferentes índices de incidência. Possíveis explicações para essas variações são exposição ambiental a produtos químicos, alterações climáticas, doenças infecciosas e alterações alimentares (Radu; Bangau, 2021).

### 2.1.2 Imunopatogênese

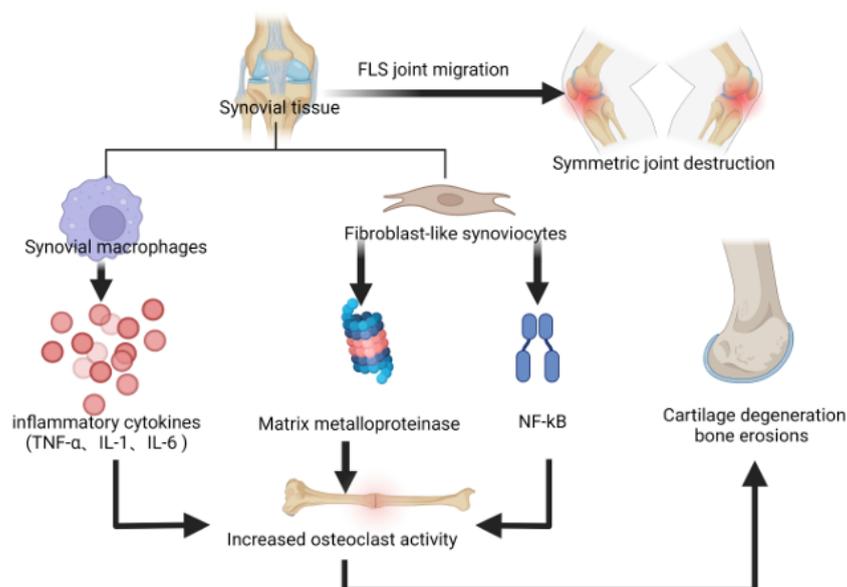
Apesar da etiologia da AR não estar totalmente elucidada, os processos imunes que ocorrem na sinóvia articular e no líquido sinovial são achados de destaque em indivíduos diagnosticados com artrite reumatoide (Wu et al, 2020). A sinovite inflamatória é resultado da infiltração de leucócitos no compartimento sinovial (McInnes; Schett, 2019), levando à degeneração cartilaginosa e óssea (Mellado et al, 2015).

Duas mudanças sistêmicas são evidentes na AR. Em primeiro lugar, uma hiperplasia do tecido sinovial ocorre como resultado do aumento e ativação de ambos os tipos de sinoviócitos - sinoviócitos semelhantes a macrófagos (MLSs) e sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLSs) (Smolen et al., 2018; Jang; Kwon; Lee, 2022).

FLSs ativados secretam matriz metaloproteinasas (MMPs) e pequenos mediadores como prostaglandinas e leucotrienos, que degradam a matriz da cartilagem. Além disso, FLSs secretam o ativador do receptor de NFκB ligante (RANKL) promovendo a formação de osteoclastos e, conseqüentemente, aumentando a atividade osteoclástica (Sioutia; Andreakosa, 2019). Os fibroblastos ativados não apenas produzem RANKL e MMPs, contribuindo diretamente para o dano articular local, mas também migram entre as articulações, explicando o caráter simétrico da AR (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020).

Já os MLSs produzem uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6 e TNF (Smolen et al., 2018; Jang; Kwon; Lee, 2022), que promovem o estabelecimento e manutenção de um meio inflamatório na sinóvia (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020). Ademais, dados recentes sugerem que macrófagos estão envolvidos na apresentação de antígenos artritogênicos, como anticorpos anti-proteína citrulinada (ACPAs) e fator reumatóide (FR) para células T autorreativas (Sioutia; Andreakosa, 2019).

Monócitos e macrófagos da sinóvia na AR demonstraram liberar quimiocinas como CXCL8 e CCL2, importantes fatores para o recrutamento de neutrófilos e novos monócitos (Sioutia; Andreakosa, 2019). Os neutrófilos ativados liberam altos níveis de oxidantes, citocinas e agentes inflamatórios, incluindo TNF, proteases, fosfolipases, defensinas e mieloperoxidases, que contribuem ainda mais para a destruição articular (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020).



**Figura 1:** Processos imunológicos na sinóvia articular e no líquido sinovial. (Adaptado de Wu et al., 2022).

A segunda alteração associada à AR é a infiltração de células imunes adaptativas no sublinhado sinovial. Aproximadamente metade das células sublinhadas são células de memória T CD4+ que se infiltram difusamente no tecido ou, em 15-20% dos pacientes, formam centros germinativos ectópicos onde células B maduras proliferam-se, diferenciam-se e produzem anticorpos (Smolen et al., 2018; Jang; Kwon; Lee, 2022).

Células T ativadas migram para a sinóvia e interagem localmente com macrófagos residentes, células dendríticas, sinoviócitos e osteoclastos (Lin; Anzaghe; Schulke, 2020). A AR foi classicamente considerada uma doença mediada por células Th1, mas evidências atuais indicam envolvimento claro de células Th17, Th22 e Treg. Embora as células T sejam abundantes no meio sinovial, seu papel funcional permanece insuficientemente compreendido (McInnes; Schett, 2019; Mellado et al, 2015).

### 2.1.3 Abordagens terapêuticas e monitoramento

O objetivo do tratamento da AR é a remissão da atividade da doença, sendo aceitável também a baixa atividade em casos específicos (Brasil, 2020). O tratamento deve normalizar a função física na doença inicial e maximizar a função física na doença estabelecida, além de evitar a ocorrência de dano articular ou, se existente, sua progressão (Smolen et al, 2018).

A meta terapêutica (*treat to target*) é a abordagem recomendada, independentemente do nível de atividade da doença. O princípio do tratamento consiste em estabelecer uma meta para o controle dos sintomas, levando em consideração a decisão compartilhada entre o paciente e o profissional de saúde. O balanço entre custos e benefícios, facilidade de acesso, disponibilidade de medicamentos, condições de armazenamento, existência de centros de infusão e educação do paciente devem sempre ser consideradas (Brasil, 2020).

O tratamento deve proporcionar uma melhora de pelo menos 50% em 3 meses de administração, e o objetivo do tratamento deve ser alcançado nos 3 meses seguintes. Caso não sejam alcançados, a estratégia de tratamento deverá ser modificada (Abbasi et al, 2018; Smolen et al, 2018). Os pacientes podem apresentar falha primária de eficácia, não respondendo desde o início ao tratamento, ou perda secundária de eficácia, na qual a resposta inicial não é mantida devido à resistência adquirida ao medicamento (Emery, 2012).

A atividade da AR pode ser medida por meio de índices combinados de atividade de doença e algum instrumento de medida da capacidade funcional, como o Health Assessment Questionnaire (HAQ). O tratamento medicamentoso da AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), glicocorticóides, imunossupressores e medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos (Brasil, 2020).

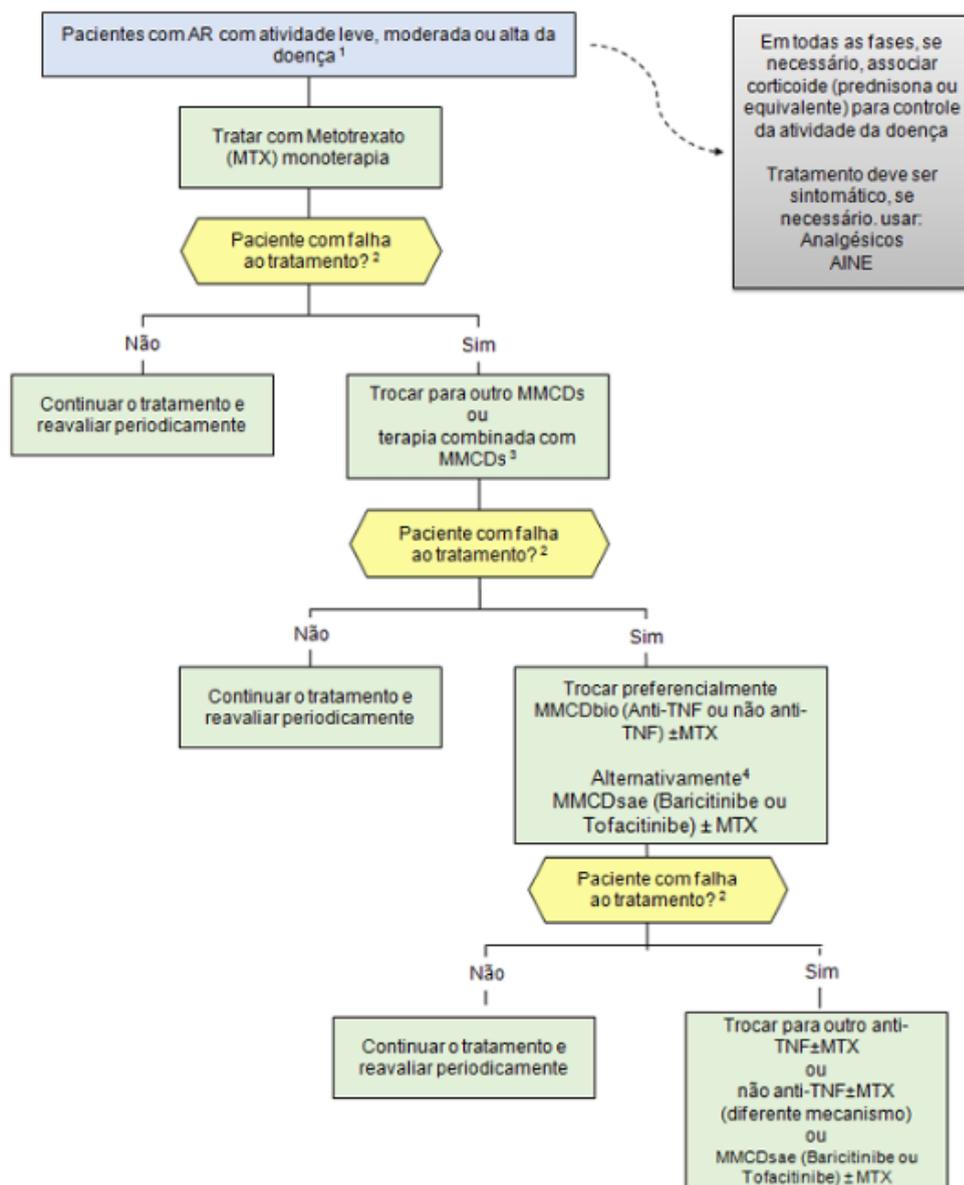
Os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) são uma classe heterogênea de medicamentos, que inclui metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), hidroxiquina (HCQ) e sulfassalazina (SSZ), e são normalmente usados como terapias de primeira linha (Radu; Bungau, 2021). Após o diagnóstico de AR, o MTX deve ser a primeira escolha terapêutica (Brasil, 2020; Smolen et al, 2018; Lin; Anzaghe; Schülke, 2020). Com este regime de tratamento, 30-50% dos pacientes com AR inicial são capazes de atingir um estado de remissão ou baixa atividade da doença (Lin; Anzaghe; Schülke, 2020). Entretanto, no caso da impossibilidade de uso do MTX, deve-se usar, também em monoterapia, LEF ou SSZ, sendo a terapia isolada com HCQ pouco efetiva. Caso haja falha da monoterapia inicial, segue-se para a terapia com a combinação dupla ou tripla de MMCDs (Brasil, 2020).

Em caso de falha de ambos esquemas terapêuticos de primeira linha, utiliza-se um medicamento modificador do curso da doença biológico (MMCDbio), como: abatacepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe, ou um medicamento modificador do curso da doença sintético alvo específico (MMCDsae) (Brasil, 2020). Devido a uma maior experiência com MMCDbio em relação à MMCDsae, a *European Alliance of Associations for Rheumatology* recomenda preferência inicial por MMCDbio (Smolen et al, 2018). Todavia, a escolha do medicamento específico deve ser feita

em conjunto com o paciente, levando em consideração suas preferências pessoais quanto à via de administração, frequência de administração, fatores financeiros e individuais (Sparks, 2019). MMCDbio deve ser sempre associado a um MMCDs (Brasil, 2020).

Na eventualidade de persistência da atividade da doença após o período de 3 meses da segunda etapa terapêutica ou efeito adverso inaceitável ao medicamento, pode-se estabelecer o uso de outro MMCDbio ou MMCDsae, desde que não utilizado previamente (Brasil, 2020). Esquematização gráfica do algoritmo de decisão terapêutica utilizado no Brasil pode ser observado na Figura 2.

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e os glicocorticóides podem ser usados conforme a necessidade durante episódios de alta atividade da doença, devido ao rápido início de ação e eficácia no alívio da dor. No entanto, os pacientes devem ser completamente desmamados ou receberem a menor dose possível, já que muitas consequências são atreladas ao uso a longo prazo. Sendo assim, esses medicamentos podem ser prescritos apenas para o controle sintomático (Sparks, 2019; Brasil, 2020).



**Figura 2:** Fluxograma para tratamento da artrite reumatoide 1- Tratamento com meta terapêutica: remissão ou baixa atividade da doença (reavaliar periodicamente); 2- A suspensão do tratamento pode se dar por eventos adversos intoleráveis ou por falha terapêutica (não atingimento de meta terapêutica). Para avaliar a eficácia, deve-se aguardar pelo menos 3 meses do tratamento vigente, não devendo ser trocada de linha ou etapa terapêutica em intervalo de tempo inferior; 3- Considerar o uso de MTX injetável nas combinações de terapias duplas ou triplas (Brasil, 2020)

## 2.2. Imunobiológicos anti-TNF

A quimerização e humanização de anticorpos monoclonais (mAbs) levaram à formação de uma nova classe de medicamentos biológicos. Os imunobiológicos utilizam o papel central dos

anticorpos para reconhecimento e neutralização de antígenos com intuito de inibir proteínas humanas envolvidas em processos patogênicos (Willrich; Murray, Snyder, 2015).

A compreensão do papel das redes de citocinas pró-inflamatórias na sinóvia reumatóide levou à identificação do TNF como alvo terapêutico relevante (Semerano et al, 2016). Atualmente cinco medicamentos baseados no bloqueio de TNF estão em uso clínico: infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol. Nas últimas décadas, inúmeros ensaios clínicos foram conduzidos com esses compostos que demonstraram excelente eficácia e melhoria dos resultados clínicos, funcionais e radiológicos de pacientes com AR (Radner; Aletaha, 2015).

Infliximabe, adalimumabe e golimumabe atuam bloqueando a interação entre TNF e seus receptores. Apesar de possuírem o mesmo mecanismo de ação, o adalimumabe e golimumabe são mAbs IgG1 humanizados e o infliximabe é constituído de um mAbs IgG1 quimérico. O etanercepte é uma proteína de fusão que inclui duas regiões extracelulares TNFR2 idênticas conectadas ao fragmento Fc da IgG1 humana. Sua ação é resultado da ligação da proteína a sTNF ou tmTNF levando-as a inativação (Jang et al, 2021; Radner; Aletaha, 2015). Por último, o certolizumab pegol é um fragmento de anticorpo Fab monovalente humanizado ligado a polietilenoglicol capaz de induzir uma sinalização reversa nas células (Jang et al, 2021; Radner; Aletaha, 2015; Tracey et al, 2008). Além dos imunobiológicos anti-TNF, terapias adicionais utilizadas para o tratamento da AR incluem tocilizumabe, um inibidor de IL-6; rituximabe, agente de depleção de células B e abatacepte, um bloqueador de coestimulação de células T (Kearsley-Fleet et al, 2018; De Mota et al 2015).

A utilização de medicamentos biológicos é considerada uma estratégia terapêutica eficaz na AR e melhorou significativamente o controle dos sintomas na doença grave e em pacientes que falharam na terapia de primeira linha (Mitoma et al 2016; Jezernik; Gorenjak; Potocnik, 2020). No entanto, apenas 60–70% dos pacientes têm uma resposta boa a moderada ao tratamento, enquanto 30–40% têm resposta nula ou inadequada devido à ineficácia, efeitos adversos ou intolerância (Beck et al, 2017; Kearsley-Fleet et al, 2018). A falha de tratamento leva às outras consequências além de não alcançar um escore ideal de atividade da doença, como dor persistente, fadiga, mau humor e incapacidade de trabalhar ou levar uma vida normal. (Nikiphorou; Lempp; Kohrt, 2019).

Um dos conceitos mais inovadores em cuidados de saúde é a medicina personalizada. Essa definição refere-se a um modelo médico que utiliza a caracterização dos genótipos e fenótipos dos indivíduos para personalizar a estratégia terapêutica. Na AR, a medicina de precisão ainda é uma área emergente e o plano de tratamento atual permanece de tentativa e erro (Beck et al, 2017; Muskardin et al, 2020). Dessa forma, os pacientes podem permanecer com alta atividade da doença causada pela inflamação não suprimida, bem como estarem expostos a efeitos adversos

desnecessários (Beck et al, 2017; Jezernik; Gorenjak; Potocnik, 2020; Nikiphorou; Lempp; Kohrt, 2019). Sendo assim, a descoberta de marcadores prognósticos aceleraria o processo de controle da doença, evitaria a exposição dos pacientes a medicamentos sem resposta e reduziria a ocorrência de efeitos adversos, além de ajudar a melhorar o uso dos recursos de saúde pública (Beck et al, 2017; Muskardin et al, 2020).

### 2.2.1 Via do Fator de necrose tumoral (TNF)

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina pleiotrópica funcionalmente conhecida por desencadear a ativação de outras moléculas inflamatórias, incluindo citocinas e quimiocinas (Jang et al, 2021). TNF é produzido principalmente por monócitos/macrófagos, mas vários outros tipos celulares, como linfócitos T e B, mastócitos, células natural killer, neutrófilos, fibroblastos e osteoclastos, também são capazes de secreta-lo (Holbrook et al, 2019).

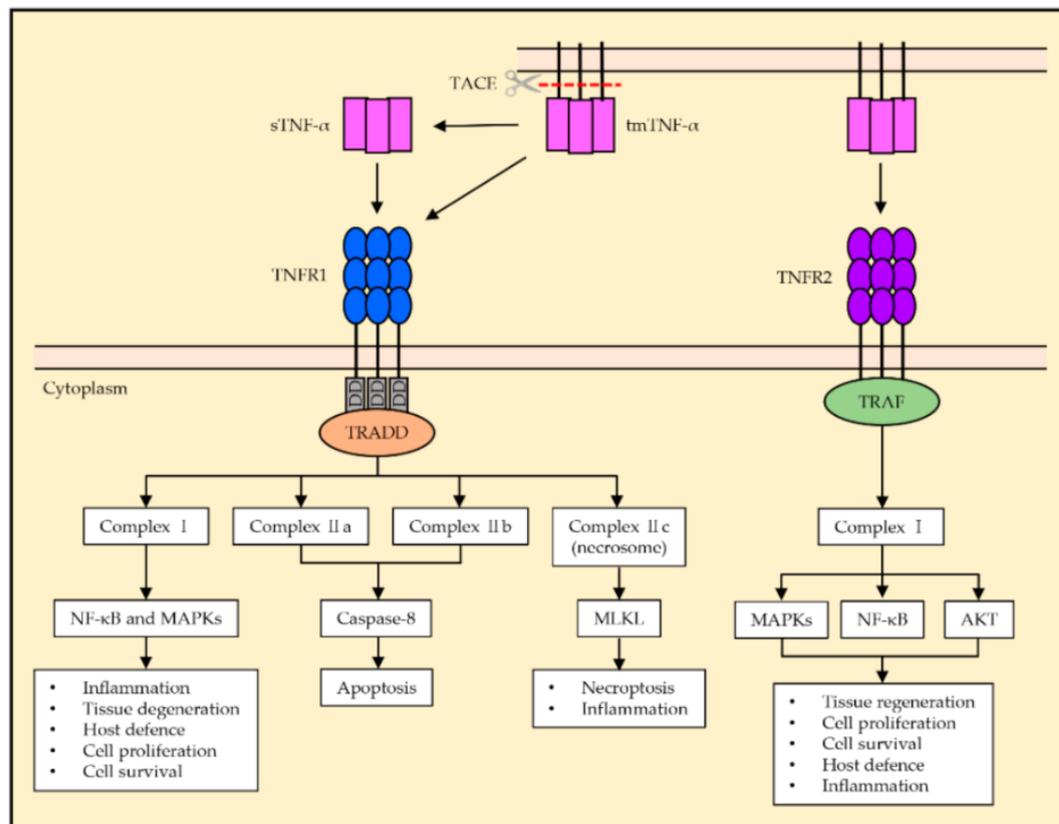
O TNF pode ser encontrado em duas conformações: solúvel e transmembranar. O TNF transmembranar (tmTNF) consiste no formato precursor e, ao ser processado pela enzima conversora de TNF (TACE), uma desintegrina metaloproteinase ligada à membrana, é liberado como TNF solúvel (sTNF) (Jang et al, 2021). Ambas as formas são biologicamente ativas e o equilíbrio entre elas é influenciado pelo tipo celular e seu estado de ativação (Steeland; Libert; Vandenbroucke, 2018).

tmTNF e sTNF desempenham suas funções celulares mediadas por dois receptores: TNFR1, expresso em todos os tecidos humanos, e TNFR2, expresso principalmente em células do sistema imunológico, neurônios e células endoteliais (Holbrook et al, 2019). Os receptores de TNF ligam-se a proteínas adaptadoras intracelulares para ativar os processos de sinalização e desencadear os efeitos pleiotrópicos do TNF (Horiuchi et al, 2010).

TNFR1 é ativado por ambas as formas de TNF e processa um domínio de morte (DD, do inglês Death Domain) em sua porção citoplasmática. A interação de DD à proteína adaptadora do domínio de morte associado ao TNFR1 (TRADD) pode desencadear a formação de diferentes complexos de sinalização, denominados complexos I, IIa, IIb e IIc, dependendo do estado de ubiquitinação da proteína serina-treonina quinase 1 de interação com receptores (RIPK1) (Jang et al, 2021; Holbrook et al, 2019). A via primária de sinalização leva à ativação do fator nuclear kappa-B1 (NF-κB1) e de proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs). O resultado funcional desta sinalização é a sobrevivência e proliferação celular, defesa imunológica contra patógenos e a indução inflamatória. A segunda via desencadeia a apoptose dependente de caspase-8, já quando o

terceiro complexo se forma, a proteína quinase de domínio de linhagem mista é ativada (MLKL), induzindo necroptose e inflamação (Jang et al, 2021; Tracey et al, 2008) (Figura 3).

Ao contrário de TNFR1, o TNFR2 é apenas ativado por tmTNF e não possui um domínio de morte, sendo incapaz de induzir diretamente a morte celular programada. TNFR2 permite a ativação a jusante de NF- $\kappa$ B, MAPKs e proteína quinase B (AKT) (Jang et al, 2021; Holbrook et al, 2019). Portanto, enquanto o TNFR1 está associado a efeitos pró-inflamatórios e apoptóticos, o TNFR2 tem sido associado a uma variedade de funções imunorreguladoras e anti-inflamatórias (Steeland; Libert; Vandenbroucke, 2018) (Figura 3).



**Figura 3:** Via geral de sinalização do fator de necrose tumoral (TNF) de TNFR1 e TNFR2 (Jang et al, 2021).

### 2.3. IL17

A interleucina 17 (IL-17) é uma citocina pró-inflamatória altamente versátil (Li et al, 2019). Embora suas propriedades pró-inflamatórias sejam fundamentais para a capacidade protetora do hospedeiro, a sinalização desenfreada de IL-17 está associada a doenças autoimunes e progressão tumoral (Amatya; Garg; Gaffen, 2017).

A família de citocinas IL-17 é composta por seis membros, IL-17A a IL-17F (Mateen et al, 2016). As células T CD4<sup>+</sup> Th17 são sua principal fonte de produção, apesar de muitas outras células produtoras de IL-17 terem sido relatadas (Schinocca et al, 2021). IL17B-E possuem funções pouco conhecidas (Roeleveld; Koenders, 2015), contudo IL-17A e IL-17F são mais amplamente estudadas e apresentam fortes associações com distúrbios autoimunes (Mateen et al, 2016). IL-17A e IL-17F são produzidas por vários tipos de células imunes, enquanto IL-17B, IL-17C e IL-17D são produzidas principalmente por células epiteliais (Ruiz de Morales et al, 2020).

A responsividade biológica às citocinas IL-17 é mediada por cinco subunidades receptoras. IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RD e IL17RE. Os receptores possuem domínio SEFIR citoplasmático responsável pelas interações homotípicas e heterotípicas entre IL17Rs e sua molécula adaptadora Act1 (Amatya; Garg; Gaffen, 2017; Swaidani et al, 2019).

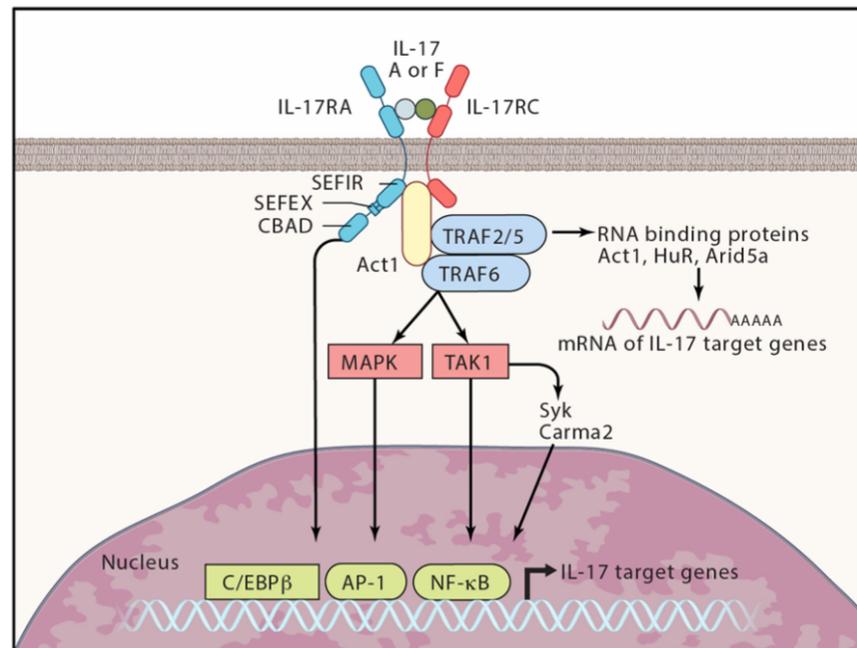
IL17A e IL17F existem como homodímeros, mas também podem ser produzidos como heterodímero de IL17AF. Todas as três conformações induzem o heterodímero dimérico obrigatório de IL17RA e IL17RC. IL17A, IL17AF e IL17F desencadeiam vias de sinalização semelhante, visto que utilizam o mesmo complexo receptor, entretanto, IL17A induz um sinal mais vigoroso em comparação com IL17F, sendo IL17AF considerado um sinalizador intermediário (McGeachy; Cua; Gaffen, 2019).

A indução de IL17R produz uma ampla variedade de moléculas, como citocinas (IL-6, GCSF, GMCSF), quimiocinas (CCL2, CCL7, CCL20, CXCL1, CXCL5), peptídeos antimicrobianos ( $\beta$  defensina-2, S100A7, S100A8, S100A9), mucinas (MUC5B e MUC5AC) e metaloproteinases de matriz (MMP1, MMP3, MMP9, MMP12 e MMP13), dependendo do tipo celular que o receptor se encontra. IL17 regula positivamente a expressão de genes inflamatórios induzindo a transcrição de genes *de novo* ou estabilizando transcritos de mRNA alvo (Swaidani et al, 2019; Amatya; Garg; Gaffen, 2017; Chang; Dong, 2012).

Após a ligação de IL17 aos seus receptores, Act1 ativa múltiplas cascatas de sinalização através de fatores associados ao receptor de TNF (TRAF). O envolvimento do TRAF6 ativa TAK1, levando à ativação da via NF- $\kappa$ B. O NF- $\kappa$ B regula positivamente a expressão de genes pró-inflamatórios e antimicrobianos. Ademais, TRAF6 também promove a ativação da via MAPK/AP-1 (Li et al, 2020; McGeachy; Cua; Gaffen, 2019) (Figura 4).

IL17 é um ativador moderado de NF- $\kappa$ B, contudo é considerado um grande indutor de citocinas inflamatórias devido à sua capacidade sinérgica. A coestimulação de IL17 e TNF resulta na estabilização de transcritos de mRNA induzidos por TNF. Os transcritos inflamatórios de mRNA são naturalmente instáveis, uma propriedade impulsionada por sequências não traduzidas na região 3'. IL17 recruta TRAF2 e TRAF5 para Act1 ativando proteínas de ligação a RNA (RBPs) (Figura

4). Alguns RBPs atuam aumentando a expressão de mRNAs alvo de IL17, como HuR e Arid5a e outros promovem seu decaimento, como o fator de *splicing* multifuncional RBP 2 (SF2) (Li et al, 2020; Amatya; Garg; Gaffen, 2017; Gu; Wu; Li, 2013).



**Figura 4:** Vias de sinalização de IL17 (Amatya; Garg; Gaffen, 2017)

### 2.3.1. IL17 na artrite reumatoide

A IL17 desempenha um papel fundamental na patogênese de diversas doenças inflamatórias autoimunes (Kuwabara et al, 2017). O comportamento patogênico das células Th17 e suas moléculas efetoras na AR envolve várias interações com células estromais e imunológicas, como FLS e macrófagos, que contribuem para a inflamação (Van Hamburg; Tas, 2018) (Figura 5).

A sinalização de IL17 promove a produção de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1b, IL-6, IL-8, TNF, prostaglandina E2 e metaloproteínas de matriz (MMPs). Se não adequadamente controlada, IL17 pode levar à amplificação de respostas inflamatórias locais, além do recrutamento de células inflamatórias e a degradação de componentes da matriz extracelular (Van Hamburg; Tas, 2018).

Níveis elevados de IL17A sérica e células Th17 circulantes foram relatados na AR (Ruiz de Morales et al, 2020; Farag et al, 2020; Selimov et al, 2023). As células Th17 estão presentes tanto no tecido sinovial inflamado quanto no líquido sinovial, e as frequências das células Th17 estão aumentadas no sangue periférico de pacientes com doença precoce, bem como em pacientes com



nas frequências de células Th17 circulantes após terapia anti-TNF foi observada em indivíduos respondedores, enquanto níveis crescentes de células Th17 circulantes e IL17 foram observados em pacientes com resposta inadequada. Portanto, é possível que níveis elevados de IL17 possam ter um valor preditivo para a falta de resposta terapêutica aos inibidores TNF (Chen et al, 2011; Azizi, Jadidi-Niaragh, Mirshafiey; 2013).

Do ponto de vista farmacogenético, as variantes genéticas que codificam componentes das vias-alvo desses medicamentos podem explicar, em parte, a resposta heterogênea ao tratamento (Batalla et al, 2018). Portanto, levando em consideração o papel da via IL17 na patogênese da AR, é presumível que polimorfismos na via IL17 possam estar envolvidos nas divergentes resposta à terapia anti-TNF.

Estudos anteriores demonstraram que células T de indivíduos saudáveis possuindo o alelo A do SNV rs2275913 produziram significativamente mais IL17 quando estimuladas *in vitro* quando comparado com o alelo G (Espinosa et al, 2011). Ademais, o genótipo CC da variante rs763780 foi associado à menor produção de citocinas e quimiocinas em células epiteliais brônquicas *in vitro*. Sendo assim, é argumentável que variações genéticas nas citocinas Th17 possam influenciar sua regulação transcricional (Agonia et al, 2020).

Em relação ao tratamento com anti-TNF, rs2275913 foi associado com maiores escores de atividade (DAS28) em indivíduos com artrite reumatoide após três meses de terapia (Bank et al, 2015). O mesmo SNP foi relacionado com a efetividade do medicamento em pacientes dinamarqueses com doença inflamatória intestinal (Bogunia-Kubik et al, 2015). Além disso, Pietro-Pérez et al (2015) obteve resultados significativos entre o SNP rs763780 e a resposta ao tratamento em uma coorte com psoríase.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar a associação de variantes nos genes *IL17A* e *IL17F* com a efetividade e segurança do tratamento com imunobiológicos anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide em uma população baiana.

### 3.2 Objetivos específicos

- Descrever a frequência das variantes nos genes *IL17A* e *IL17F* em uma população baiana acometida por artrite reumatoide;
- Avaliar a associação das variantes nos genes *IL17A* e *IL17F* com a resposta ao tratamento com imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide;
- Avaliar a associação de variantes nos genes *IL17A* e *IL17F* com a segurança do tratamento com imunobiológicos em pacientes com artrite reumatoide;
- Avaliar a associação de variantes nos genes *IL17A* e *IL17F* com os níveis de IL-17 na corrente sanguínea de pacientes com artrite reumatoide.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 População de Estudo

A população de estudo é composta por 294 pacientes diagnosticados com artrite reumatoide, em uso de imunobiológicos, regularmente cadastrados através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e atendidos no Centro de Infusão do Hospital Universitário Professor Edgard Santos - HUPES e no Centro de Infusão e Medicamentos Especializados da Bahia - CIMEB para tratamento de doenças autoimunes que aceitaram participar da coorte a qual esse trabalho faz parte.

**Critérios de inclusão:** Pacientes regularmente cadastrados no CEAF em uso de Imunobiológicos em um dos Centros de Infusão, com diagnóstico de Artrite Reumatoide conforme Portaria GM/MS vigente, que aceitaram participar da coorte mediante assinatura de TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

**Critérios de exclusão:** Pacientes em uso de Imunobiológicos via ação judicial ou casos especiais (CE); Pacientes transferidos para outras Unidades de Referência/Núcleos Regionais; Pacientes que não utilizam ou nunca utilizaram medicamentos anti-TNF.

## 4.2 Considerações éticas

A população do estudo assinou o TCLE, no qual consta informações em linguagem acessível sobre o objetivo, metodologia, os riscos e benefícios envolvidos com o estudo. O estudo não acarretou risco para a vida dos pacientes, cumprindo os princípios éticos da não maleficência e da beneficência. Todos os pacientes tiveram conhecimento que podem não aceitar participar do estudo, não responder a todas as perguntas, além de poder deixar de participar quando desejar. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES/UFBA), nº 5.341.882.

## 4.3 Coleta de dados

Os dados coletados são provenientes de prontuários armazenados nos polos da pesquisa, registros de dispensação de medicamentos arquivados nos Centros de Infusão e aplicação de questionário de avaliação ao paciente. Um novo questionário foi realizado após, no mínimo, 6 meses desde a primeira aplicação para avaliação da efetividade do tratamento, visto que este intervalo de tempo é suficiente para avaliação da resposta ao tratamento com imunobiológicos, conforme linhas de cuidados definidas nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (Brasil, 2021).

Outras análises foram realizadas ao longo do projeto, como avaliação de segurança do tratamento e impacto na qualidade de vida. A partir dos questionários foram avaliados dados que caracterizem o perfil populacional (sexo biológico, idade), condição patológica (diagnóstico, tempo de diagnóstico, gravidade da doença, presença de comorbidades) e tratamento (tempo de tratamento, história medicamentosa, problemas relacionados a medicamentos, motivos para troca de terapia e reações adversas experimentadas).

## 4.4 Tratamento

A farmacoterapia prescrita para os pacientes incluídos no estudo segue protocolo estabelecido pela Portaria GM/MS vigente, respeitando os critérios de falha e o algoritmo de decisão terapêutica (Brasil, 2021). Os medicamentos MMCDb atualmente utilizados são apresentados à seguir:

**a) Apresentação dos medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDb) incluídos**

**i) Anti-TNFs:**

- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg.
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.

**ii) Demais imunobiológicos:**

- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

**b) Esquema Terapêutico dos MMCDb anti-TNF segundo Portaria GM/MS vigente**

- Adalimumabe: Dose de 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês. Em crianças, a partir dos 4 anos de idade, com peso corporal entre 15 e 30 kg, administração de 20mg, por via subcutânea, duas vezes/mês; e em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal acima de 30 kg, dose de 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.

- Certolizumabe pegol: Dose de 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter 200 mg duas vezes/mês ou 400 mg a cada mês.

- Etanercepte: Dose de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês). Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, com peso corporal igual ou inferior a 63 kg, deve-se administrar 0,8 mg/kg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês) até a dose máxima de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês); em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal superior a 63 kg, a dose é de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês).

- Infliximabe: Deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses.

- Golimumabe: Deve-se iniciar e manter uma dose de 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês.

#### 4.5 Avaliação da efetividade, tendência a não adesão e impacto na qualidade de vida do paciente

Para avaliação do impacto do tratamento na qualidade de vida dos pacientes foram utilizadas escalas de domínio público autoaplicáveis validadas em português para Artrite Reumatóide, conforme difundido na literatura e utilizadas em ensaios clínicos de forte relevância:

- **Health Assessment Questionnaire (HAQ):** resultados variam de 0 (melhor resultado) a 3 (pior resultado), sendo valores maiores associados a uma doença mais incapacitante (Apêndice 1).

O questionário HAQ, que varia de 0 (melhores resultados) a 3 (piores resultados), foi utilizado para avaliar a capacidade funcional dos pacientes. Para avaliar a resposta ao tratamento com anti-TNF, escores HAQ  $\leq 1,5$  foram considerados como indicativo de resposta positiva ao tratamento, enquanto escore HAQ  $> 1,5$  foi associado à não responsividade. O grupo dos não respondedores incluiu, além dos pacientes não enquadrados no critério acima, aqueles que já utilizaram previamente medicamentos anti-TNF, mas o tratamento foi suspenso por inefetividade do medicamento.

#### 4.6 Avaliação da Segurança do tratamento

A ocorrência de eventos adversos relatados pelos pacientes e responsáveis, através de relato direto dos pacientes, foi utilizado como critério para avaliação da segurança do tratamento. Também foi realizada busca ativa por parte dos investigadores e revisão dos registros dos prontuários, guiada por parâmetros laboratoriais e clínicos indicativos de ocorrência de infecções (bacterianas, virais, tuberculose), reações infusionais, reações hematológicas, neurológicas, gastrointestinais, cardiovasculares, ocorrências neoplásicas (neoplasias sólidas e da linhagem hematológica) e outras ocorrências como critérios para identificação de RAMs.

#### 4.7 Coleta de sangue

Os pacientes foram submetidos a coleta de 7mL (2 tubos com EDTA) de amostras de sangue por punção venosa periférica para os testes de genotipagem e ELISA.

#### 4.8 Extração do DNA genômico

A extração do DNA foi realizada a partir do *buffy coat* separado por centrifugação a 3000 RPM, 4°C por 10 minutos, das amostras de sangue, conforme o protocolo do kit FlexiGene® DNA Kit (Qiagen). Todas as amostras a serem genotipadas foram uniformizadas à concentração de 5ng/μl e armazenadas a -30°C até seu uso.

#### 4.9 Genotipagem

A genotipagem foi realizada usando a tecnologia de TaqMan probe-based 5'-nuclease assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) no equipamento QuantStudio 12K da Applied Biosystem. Os SNVs genotipados, rs763780 (*IL17F*) e rs2275913 (*IL17A*) foram escolhidos com base em estudos anteriores (Batalla et al, 2018; Bogunia-Kubik et al, 2015; Marwa et al, 2017).

#### 4.10 Dosagem de IL-17A sérico

O impacto das variantes genéticas nos níveis de IL-17 foi avaliado mediante dosagem sérica em uma subpopulação de 90 participantes. As concentrações de IL-17 foram medidas no soro dos pacientes com ensaio de imunoabsorção ligado a enzimas em sanduíche (ELISA sanduíche) utilizando Human Uncoated ELISA (Invitrogen; Thermo Fisher Scientific), seguindo instruções do fabricante.

#### 4.11 Análises estatísticas

Análises de associação genotípicas foram realizadas por regressão logística aplicando três modelos genéticos (aditivo, dominante e recessivo) para cada SNV através do programa PLINK 1.9. Razões de chances (ORs) foram calculadas com ajuste para sexo, idade ao diagnóstico, tempo de diagnóstico, índice de massa corporal, exposição ao tabagismo, cor/raça, uso de drogas sintéticas, uso de medicamentos para tratamento de outras patologias e presença de comorbidades. Para

controle de qualidade, foram aplicados os seguintes filtros: taxa de genotipagem  $< 0,90$  e MAF  $< 0,05$ .

Análises comparativas foram realizadas no software estatístico R (v 4.1.1; R Core Team 2022). Para avaliação de normalidade dos dados foram realizados os testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Considerando a distribuição não paramétrica dos dados e o número de grupos a serem comparados, as análises de associação foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis. Ademais, a correlação de Spearman foi aplicada para avaliar a relação entre variáveis numéricas. Em todos os testes, valores  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Descrição da população de estudos

A população foi composta prevalentemente por mulheres (92,5%) com faixa etária média de 55 anos. A presença de comorbidades é majoritária (76,9%), com destaque para hipertensão (50,0%) e dislipidemia (20,7%). Em relação ao tabagismo, grande número dos indivíduos não fuma e nunca fumou qualquer tipo de cigarro (75,8%). Os pacientes avaliados apresentam Índice de Massa Corporal (IMC) em torno de 26,4 kg/m<sup>2</sup>, caracterizando um perfil de sobrepeso. O Health Assessment Questionnaire (HAQ) e Escala Visual Analógica da Dor (EVAD) médio foram de 1,3 e 5,4, respectivamente (Tabela 1).

**Tabela 1.** Caracterização da população de estudo.

Variáveis	Pacientes (n=294)
<b>Sexo biológico:</b>	
Ferminino - n (%)	272 (92,5%)
Masculino - n (%)	22 (7,5%)
<b>Idade atual (anos)</b>	55 (67 ± 43)
<b>Presença de comorbidade:</b>	
Sem comorbidades	68 (23,1%)
Com comorbidades	226 (76,9%)

**Tipos de comorbidades:**

Hipertensão	147 (50,0%)
Diabetes	46 (15,6%)
Dislipidemia	61 (20,7%)
Outras doenças reumatológicas autoimunes	40 (13,6%)

**Tabagismo:**

Não fumantes - n (%)	222 (75,8%)
Ex-fumantes - n (%)	61 (20,7%)
Fumantes - n (%)	10 (3,4%)

**HAQ** 1,3 (2,1 ± 0,5)

**EVAD** 5,4 (8,5 ± 3,1)

**IMC (kg/m<sup>2</sup>)** 26,4 (31,4 ± 21,4)

Estratificação de acordo com o sexo biológico, idade, tabagismo, comorbidades e outras variáveis analisadas. Dados lineares representados pela média ± desvio padrão (DP). IMC: Índice de Massa Corporal; HAQ: Health Assessment Questionnaire; EVA: Escala Visual Analógica da Dor.

76,2% dos pacientes avaliados fazem uso de medicamentos não biológicos. Quando avaliado os MMCDs, o metotrexato (49,0%) consiste no mais utilizado. Dos 294 indivíduos recrutados, 282 (95,9%) estavam em uso de medicamentos biológicos, sendo 188 (63,9%) em uso de fármacos anti-TNF. O medicamento anti-TNF mais utilizado entre os pacientes incluídos foi o infliximabe (26,9%), seguido do golimumabe (16,0%). A caracterização da farmacoterapia está resumida na Tabela 2.

**Tabela 2.** Caracterização da farmacoterapia geral utilizada pela população de estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>Pacientes (n=294)</b>
<b>Uso de medicamentos não biológicos:</b>	
Sim	224 (76,2%)
Não	70 (23,8%)
<b>Tratamento não biológico atual:</b>	
Metotrexato	144 (49,0%)
Leflunomida	87 (29,6%)
Hidroxicloroquina / Cloroquina	22 (7,5%)
Sulfasalazina	6 (2,0%)
Glicocorticóides	57 (19,4%)
Outros medicamentos	13 (4,7%)

<b>Uso de medicamentos biológicos:</b>	
Sim	282 (95,9%)
Não	12 (4,1%)
<b>Tratamento biológico atual:</b>	
<b>- Anti-TNFs:</b>	188 (63,9%)
Infliximabe:	79 (26,9%)
Adalimumabe	29 (9,9%)
Etanercepte	17 (5,8%)
Golimumabe	47 (16,0%)
Certolizumabe pegol	16 (5,4%)
<b>- Demais biológicos:</b>	94 (31,9%)
Tocilizumabe	60 (20,4%)
Abatacepte	16 (5,4%)
Rituximabe	18 (6,1%)

Caracterização de todos medicamentos utilizados para tratamento da artrite reumatoide na população de estudo. Anti-TNF: Medicamento inibidor do fator de necrose tumoral.

Dos 188 pacientes em uso de anti-TNF, 108 (38,3%) apresentaram falta de resposta à terapia anti-TNF ao menos uma vez. 66 (23,4%) e 21 (7,4%) indivíduos utilizaram 2 ou 3, respectivamente, outros imunobiológicos antes do atual. Entre os medicamentos que mais foram substituídos devido a inefetividade do tratamento encontram-se adalimumabe (76,4%), golimumabe (62,5%) e infliximabe (56,4%) (Tabela 3).

48 (17%) indivíduos desenvolveram ao menos uma reação adversa. Dentre esses, 34 (12,0%) pacientes suspenderam tratamento devido a efeito adverso no mínimo uma vez. Os medicamentos que mais causaram efeitos colaterais que resultaram em suspensão de uso foram adalimumabe (20,2%), infliximabe (18,5%) e etanercepte (10,8%) (Tabela 3).

**Tabela 3.** Caracterização das intercorrências na farmacoterapia anti-TNF utilizada pela população de estudo.

Variáveis	Pacientes em uso de anti-TNF (n=188)
<b>Inefetividade de MMCDb (por indivíduo):</b>	
1	108 (38,3%)
2	66 (23,4%)
3	21 (7,4%)

<b>Inefetividade de MMCDb (por medicamento):</b>	
Infliximabe	66 (56,4%)
Adalimumabe	55 (76,4%)
Etanercepte	42 (72,4%)
Golimumabe	45 (62,5%)
Certolizumabe pegol	16 (64,0%)
<b>RAM de MMCDb (por indivíduo):</b>	
1	48 (17,0%)
2	12 (4,2%)
3	1 (0,4%)
<b>RAM de MMCDb (por medicamento):</b>	
Infliximabe	41 (28,1%)
Adalimumabe	20 (21,3%)
Etanercepte	8 (12,3%)
Golimumabe	7 (8,9%)
Certolizumabe pegol	3 (11,5%)
<b>Insegurança de MMCDb (por indivíduo):</b>	
1	34 (12,0%)
2	11 (3,9%)
3	1 (0,4%)
<b>Insegurança de MMCDb (por medicamento):</b>	
Infliximabe	27 (18,5%)
Adalimumabe	19 (20,2%)
Etanercepte	7 (10,8%)
Golimumabe	6 (7,6%)
Certolizumabe pegol	2 (7,7%)

Caracterização da ocorrência de falhas e efeitos adversos no tratamento de artrite reumatoide com anti-TNF na população de estudos. Anti-TNF: Medicamento inibidor do fator de necrose tumoral; MMCDb: Medicamentos modificadores do curso da doença - biológico; Inefetividade: Falta de resposta a medicamento; Insegurança: Reação adversa que acarretou suspensão do medicamento; RAM: Reações adversas a medicamentos.

## 5.2 Descrição das variantes

A tabela 4 descreve cada SNP em relação ao alelo polimórfico (A1), o alelo de referência (A2), a frequência do alelo menor (MAF) na subpopulação analisada e o provável papel funcional de cada SNP.

**Tabela 4.** Descrição dos SNPs analisados.

<b>CHR</b>	<b>SNP</b>	<b>Gene</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>MAF</b>	<b>Função</b>
6	rs763780	<i>IL17F</i>	C	T	0.071	Missense Variant
6	rs2275913	<i>IL17A</i>	A	G	0.188	Upstream

Caracterização dos SNPs estudados no subtotal avaliado. A1: Alelos polimórficos; A2: Alelos de referência; MAF: Frequência do alelo menor; Função: Função das variantes apresentadas.

Os indivíduos foram organizados de acordo com os genótipos para cada SNP. A distribuição genotípica é apresentada na Tabela 5.

**Tabela 5.** Distribuição da população de acordo com os genótipos.

<b>SNP</b>	<b>Genótipos</b>	<b>Frequências</b>
rs763780	TT	255 (86,8)
	CT	36 (12,2%)
	CC	3 (1%)
rs2275913	GG	201 (68,4%)
	AG	75 (25,5%)
	AA	18 (6,1%)

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

### 5.3 Análise da resposta ao tratamento com imunobiológicos de acordo com genótipos

Nenhuma significância estatística foi encontrada entre os SNPs rs763780 e rs2275913 e a falha no tratamento com imunobiológicos. No entanto, uma associação significativa foi observada entre o alelo C do SNP rs763780 e proteção contra a suspensão do tratamento devido à ocorrência de efeito adverso no modelo aditivo (OR: 0,12; IC 95%: 0,01-0,91) e modelo dominante (OR: 0,11; IC 95%: 0,01-0,87). Devido a baixa frequência do alelo polimórfico, não foi possível analisar o modelo recessivo.

**Tabela 6.** Associação entre SNP no gene IL17F e pacientes que apresentaram insegurança no tratamento com anti-TNF por regressão logística.

<b>Insegurança no tratamento com anti-TNF</b>							
SNP	Model	GENO	Ausente n (%)	Presente n (%)	OR	95% CI	P
rs763780	ADD	TT	204 (85,0%)	44 95,6%	0,12	0,01 - 0,91	<b>0,039</b>
		CT	33 (13,8%)	2 (4,4%)			
		CC	3 (1,2%)	0 (0%)			
	DOM	CC + CT	36 (15,0%)	2 (4,4%)	0,11	0,01 - 0,87	<b>0,037</b>
		TT	204 (85,0%)	44 (95,6%)			

SNP: Polimorfismo de Nucleotídeo Único; Modelo: modelo genético; GENO: Genótipo; OR: Razão de Chance; IC 95%: Intervalo de confiança; Alelo de referência: T; Alelo polimórfico: C.

O SNP rs2275913 foi associado à suspensão do tratamento com infliximabe devido a ocorrência de efeito adverso no modelo recessivo (OR: 5,4; IC95%: 1,24-23,48). Indivíduos com o genótipo AA apresentaram 5,4 maiores chances de desenvolver reações adversas que resultaram na suspensão do medicamento.

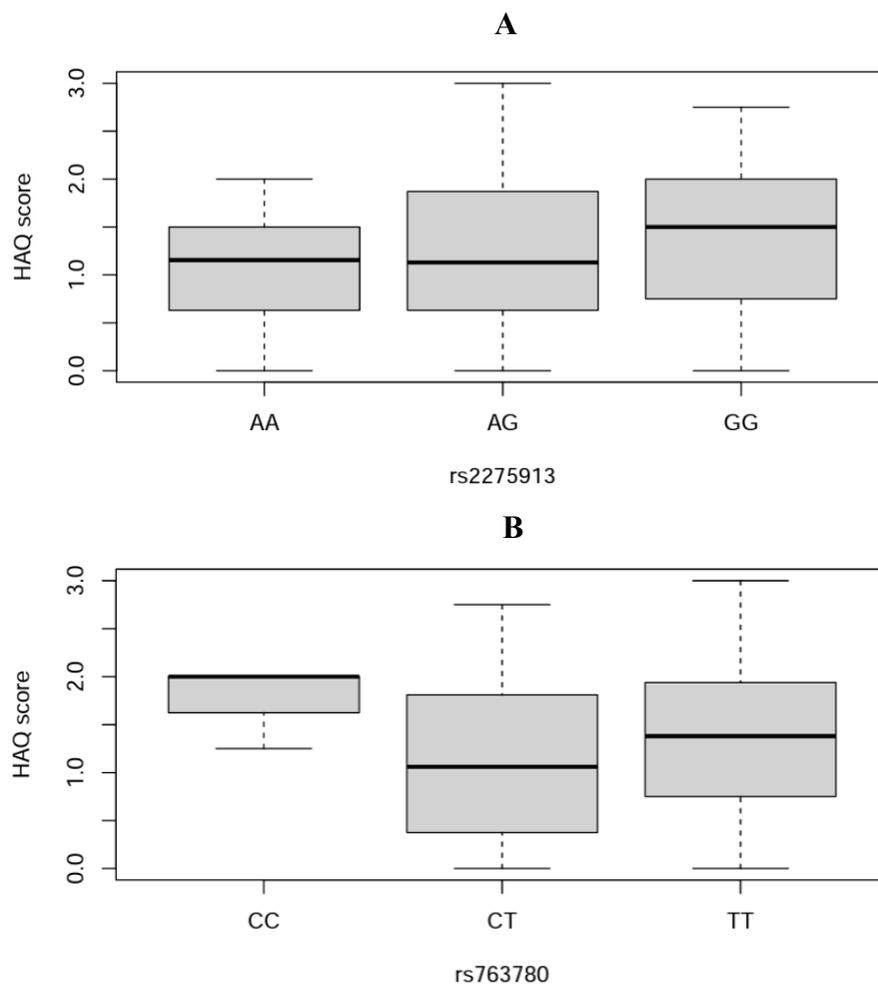
**Tabela 7.** Associação entre SNP no gene IL17A e pacientes que apresentaram insegurança no tratamento com infliximabe por regressão logística.

<b>Insegurança no tratamento com infliximabe</b>							
SNP	Modelo	GENO	Ausente n (%)	Presente n (%)	OR	95% CI	P
rs2275913	ADD	GG	78 (65,5%)	17 (63,0%)	1,7	0,81 - 3,51	0,16
		AG	34 (28,6%)	5 (18,5%)			
		AA	7 (5,9%)	5 (18,5%)			
	DOM	AA + AG	41 (34,5%)	10 (37,0%)	1,3	0,53 - 3,56	0,6
		GG	78 (65,5%)	17 (63,0%)			
	REC	AA	7 (5,9%)	5 (18,5%)	5,4	1,24 - 23,48	<b>0,02</b>
		AG + GG	112 (94,1%)	22 (81,5%)			

SNP: Polimorfismo de Nucleotídeo Único; Modelo: modelo genético; GENO: Genótipo; OR: Razão de Chance; IC 95%: Intervalo de confiança; Alelo de referência: G; Alelo polimórfico: A.

## 5.4 Análise do escore HAQ de acordo com genótipos

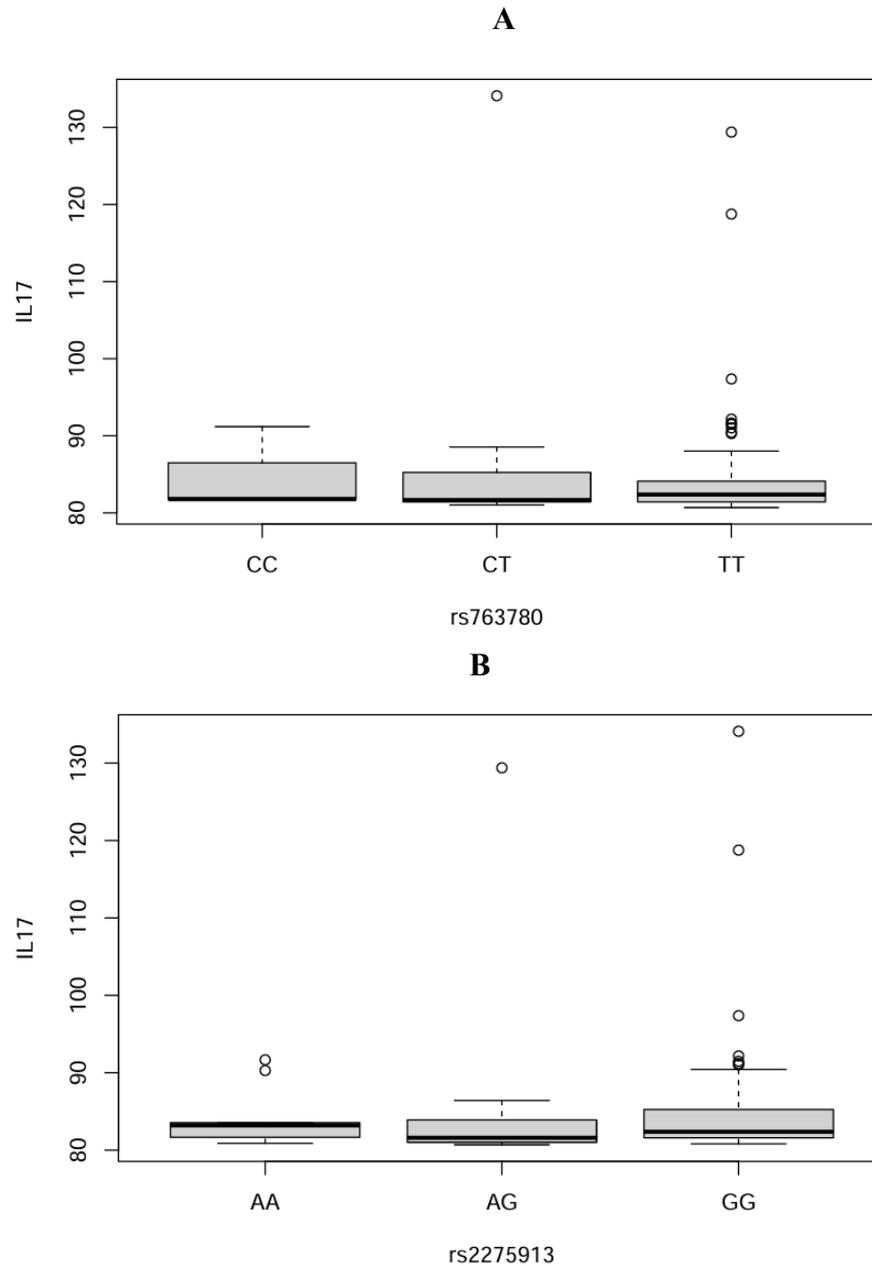
Uma análise foi realizada com o intuito de avaliar as diferenças nos resultados do escore HAQ entre os grupos genotípicos. Nenhuma das variantes genéticas de rs2275913 e rs763780 foram associadas com diferenças no escore HAQ.



**Figura 6:** **A.** Gráfico do escore HAQ estratificado de acordo com os genótipos para o rs2275913. **B.** Gráfico do escore HAQ estratificado de acordo com os genótipos para o rs763780.

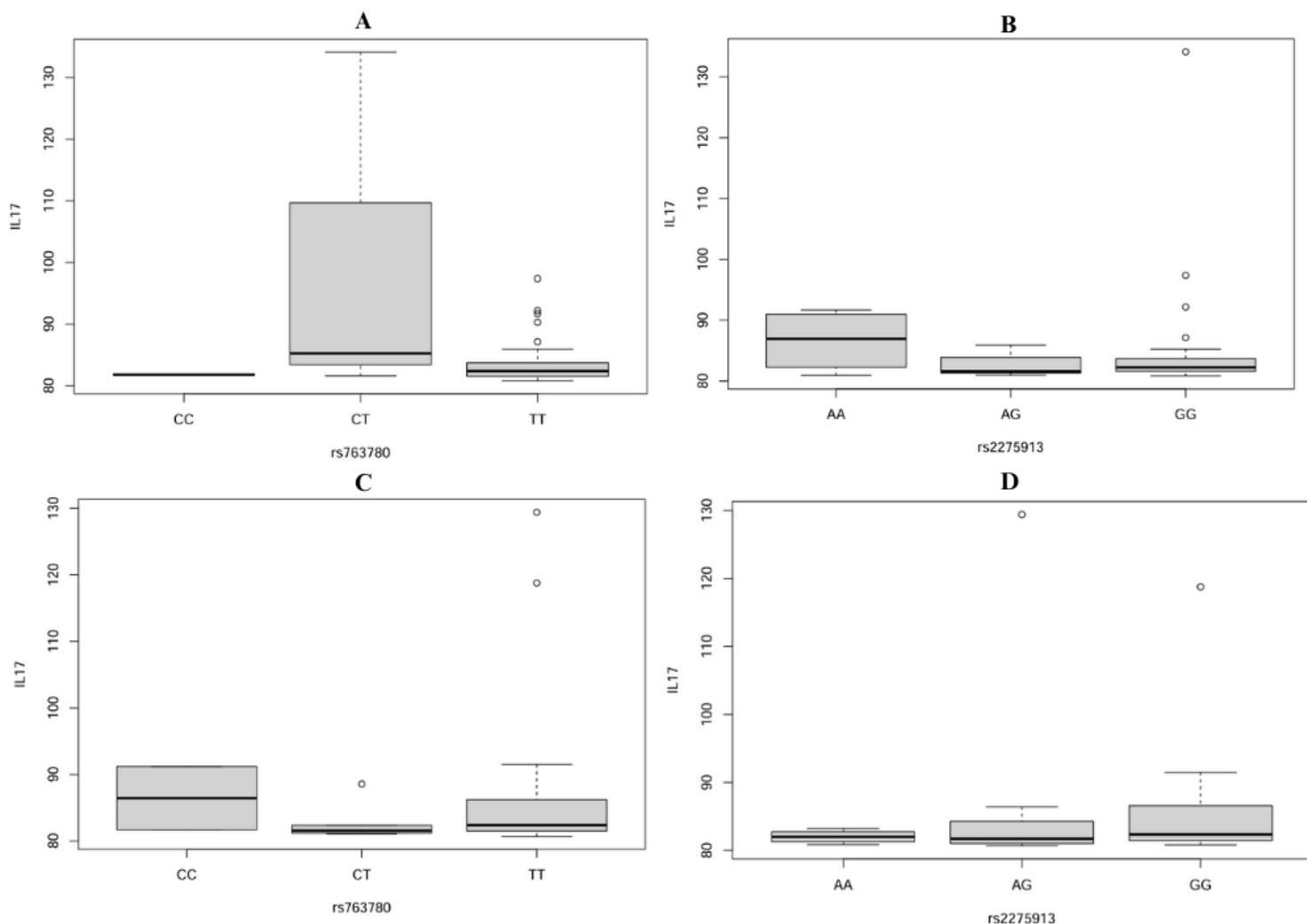
## 5.5 Análise da concentração plasmática de IL17 de acordo com genótipos

Nenhuma das variantes genéticas de rs2275913 e rs763780 foram associadas com diferenças na concentração plasmática de IL17.



**Figura 7: A.** Gráfico da concentração de IL17 estratificado de acordo com os genótipos para rs2275913. **B.** Gráfico da concentração de IL17 estratificado de acordo com os genótipos para rs763780.

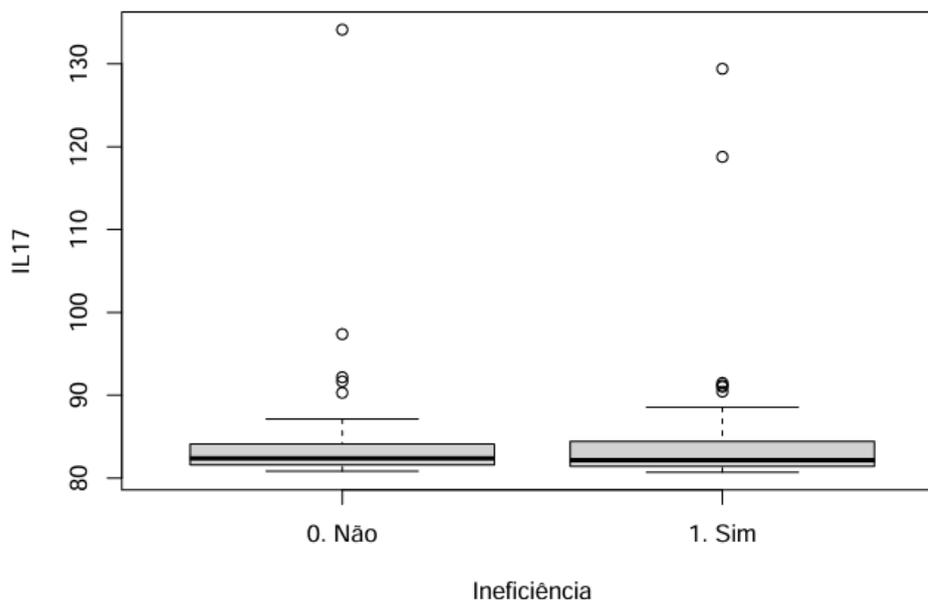
Ademais, as variantes genéticas não foram associadas a diferenças na concentração plasmática de IL-17 quando estratificadas de acordo com presença ou ausência de resposta ao tratamento com anti-TNF (Figura 8).



**Figura 8:** **A.** Gráfico da concentração de IL17 de pacientes respondedores estratificados de acordo com os genótipos para rs763780; **B.** Gráfico da concentração de IL17 de pacientes respondedores estratificado de acordo com os genótipos para rs2275913; **C:** Gráfico da concentração de IL17 de pacientes não respondedores estratificado de acordo com os genótipos para rs763780; **D:** Gráfico da concentração de IL17 de não pacientes respondedores estratificado de acordo com os genótipos para rs2275913.

## 5.6 Análise da concentração plasmática de IL-17 de acordo com escore HAQ e ineficiência do tratamento anti-TNF

Diferenças no escore HAQ não foram associadas com a concentração plasmática de IL17. A concentração plasmática de IL17 não foi associada à falha terapêutica dos medicamentos anti-TNF.



**Figura 8:** Gráfico da concentração de IL-17 estratificado de acordo com presença ou ausência de resposta ao tratamento com anti-TNF.

## 6. DISCUSSÃO

Polimorfismos localizados nos genes *IL17A* e *IL17F* aparentam influenciar a suscetibilidade, severidade e progressão da AR. Neste estudo, investigamos a associação das variantes 152G/A-*IL17A* (rs2275913) e 7488A/G-*IL17F* (rs763780) com a resposta e segurança ao tratamento com imunobiológicos anti-TNF na AR.

O efeito benéfico da terapia anti-TNF pode estar envolvido com uma diminuição nas citocinas relacionadas ao Th17 nos pacientes respondedores. Na AR, uma diminuição significativa nas frequências de células Th17 circulantes após terapia anti-TNF foi observada em indivíduos respondedores, enquanto níveis crescentes de células Th17 circulantes e IL-17 foram observados em pacientes com resposta inadequada. Portanto, é possível que níveis elevados de IL-17 possam ter um valor preditivo para a falta de resposta terapêutica aos inibidores TNF (Chen et al, 2011; Azizi, Jadidi-Niaragh, Mirshafiey; 2013).

Estudos anteriores relatam que a resposta inadequada à terapia anti-TNF pode refletir processo inflamatório independente de TNF, mas com predominância de Th17 (Chen et al, 2011). No entanto, não observamos associação entre a concentração plasmática de IL-17 e a falha terapêutica dos medicamentos anti-TNF, em nossa população.

Do ponto de vista farmacogenético, as variantes genéticas que codificam componentes das vias-alvo desses medicamentos podem explicar, em parte, a resposta heterogênea ao tratamento

(Batalla et al, 2018). Portanto, levando em consideração o papel da via IL-17 na patogênese da AR, é presumível que polimorfismos nesta via possam estar envolvidos nas divergentes respostas à terapia anti-TNF.

Esse é o primeiro estudo que avalia variantes genéticas de *IL17* com a resposta terapêutica na população brasileira. Não reportamos nenhuma associação entre as variantes analisadas e a resposta ao tratamento com imunobiológicos anti-TNF. Nossos achados foram discordantes com os relatados por Bogunia-Kubik et al (2015). Entretanto, a divergência observada pode ser consequência de diferenças étnicas.

Alguns pacientes tratados com inibidores de TNF podem desenvolver eventos adversos, como infecções, malignidades, reações agudas à infusão e injeção, autoimunidade, efeitos cardiovasculares e neurológicos. Pacientes tratados com medicamentos anti-TNF sempre apresentarão efeitos colaterais, mas o uso combinado de dados demográficos, características clínicas e biomarcadores deverá permitir que eventos adversos sejam evitados ou tratados adequadamente (Atzeni et al, 2020; Atzeni et al, 2015).

Uma revisão sistemática recente destacou que o risco de interrupção do tratamento devido a eventos adversos foi maior para o inibidor infliximabe em comparação com adalimumabe e etanercepte em pacientes com AR (Papadopoulos et al, 2019), evento também observado em nosso estudo. No presente estudo foi testemunhado uma associação entre a variante 152G/A-IL17A (rs2275913) e a suspensão de tratamento com infliximabe devido a ocorrência de efeito adverso. Indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram 5,4 maiores chances de desenvolver reações adversas que resultaram na suspensão do medicamento.

Ademais, foi evidenciado uma associação entre o alelo C da variante rs763780 e a proteção contra a suspensão do tratamento devido a incidência de efeito adverso. A variante polimórfica conforma uma substituição de histidina para arginina, que por sua vez pode estar relacionada com a alteração da conformação ou expressão molecular da *IL17F* e estar associada a seu efeito protetor.

Os resultados indicam que não há associação entre os polimorfismos avaliados e o grau de atividade da AR, ou seja, o genótipo não foi associado a uma possível predição do desfecho clínico. Resultados semelhantes foram descritos por Gomes da Silva et al (2017), também em uma população brasileira. No entanto, os dados da literatura são inconsistentes (Farag et al, 2020; Selimov et al, 2023), provavelmente em razão da heterogeneidade genética entre as populações de estudos.

Este estudo possui algumas limitações. Primeiramente, poucos indivíduos do genótipo rs763780 CC estavam presentes, o que pode ter impactado em algum nível os resultados. Além disso, a detecção da expressão gênica poderia ter enriquecido a análise. No entanto, o presente

estudo contribui para a compreensão da influência de variantes genéticas de *IL17* na resposta ao tratamento com imunobiológicos anti-TNF em pacientes com artrite reumatoide, auxiliando na caracterização de pacientes em nível molecular para orientar escolhas terapêuticas.

## 7. CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados sugerem que as variantes estudadas podem não estar diretamente relacionadas com a ineficiência ao tratamento com anti-TNF, mas podem estar associadas ao risco de interrupção do tratamento devido a eventos adversos. Entretanto, pesquisas subsequentes são necessárias para confirmar essa associação.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBASI, M. et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 7, p. 10018–10031, jul. 2019.

AGONIA, I. et al. IL-17, IL-21 and IL-22 polymorphisms in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 125, p. 154813, 1 jan. 2020.

AL-SAADANY, H. M. et al. Th-17 cells and serum IL-17 in rheumatoid arthritis patients: Correlation with disease activity and severity. **The Egyptian Rheumatologist**, v. 38, n. 1, p. 1–7, 1 jan. 2016.

AMATYA, N.; GARG, A. V.; GAFFEN, S. L. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. **Trends in Immunology**, v. 38, n. 5, p. 310–322, maio 2017.

ATZENI, F. et al. Investigating the potential side effects of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: cause for concern? **Immunotherapy**, v. 7, n. 4, p. 353–361, 2015.

ATZENI, F. et al. Concerns about the safety of anti-TNF agents when treating rheumatic diseases. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 19, n. 6, p. 695–705, 2 jun. 2020.

AZIZI, G.; JADIDI-NIARAGH, F.; MIRSHAFIEY, A. Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 16, n. 3, p. 243–253, jun. 2013.

BANK, S. et al. Associations between functional polymorphisms in the NF $\kappa$ B signaling pathway and response to anti-TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 14, n. 6, p. 526–534, dez. 2014.

BATALLA, A. et al. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 18, n. 1, p. 76–80, jan. 2018.

BEK, S. et al. Systematic review and meta-analysis: pharmacogenetics of anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis. **The Pharmacogenomics Journal**, v. 17, n. 5, p. 403–411, out. 2017.

BERGOT, A.-S.; GIRI, R.; THOMAS, R. The microbiome and rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Microbiome in Musculoskeletal Science. v. 33, n. 6, p. 101497, 1 dez. 2019.

BOGUNIA-KUBIK, K. et al. IL-17A, IL-17F and IL-23R Gene Polymorphisms in Polish Patients with Rheumatoid Arthritis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 63, n. 3, p. 215–221, 1 jun. 2015.

BRASIL. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide**. Ministério da Saúde, , 2020.

BRZUSTEWICZ, E. et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. **Central European Journal of Immunology**, v. 42, n. 3, p. 259–268, 2017.

CHANG, S. H.; DONG, C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation. **Cellular Signalling**, v. 23, n. 7, p. 1069–1075, jul. 2011.

CHEN, D.-Y. et al. Increasing levels of circulating Th17 cells and interleukin-17 in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to anti-TNF- $\alpha$  therapy. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, n. 4, p. R126, 30 jul. 2011.

COJOCARU, M. et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 5, n. 4, 2010.

DADOUN, S. et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. **Joint Bone Spine**, v. 80, n. 1, p. 29–33, jan. 2013.

DEANE, K. D. et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, v. 31, n. 1, p. 3–18, 2017.

DERKSEN, V. F. A. M.; HUIZINGA, T. W. J.; VAN DER WOUDE, D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 4, p. 437–446, jun. 2017.

EMERY, P. Optimizing outcomes in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-TNF treatment. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 51 Suppl 5, p. v22-30, jul. 2012.

FARAG, M. A. et al. Serum and synovial fluid interleukin-17 concentrations in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity, radiographic severity and power Doppler ultrasound. **The Egyptian Rheumatologist**, v. 42, n. 3, p. 171–175, 1 jul. 2020.

GOMES DA SILVA, I. I. F. et al. Interleukin (IL)-23 Receptor, IL-17A and IL-17F Gene Polymorphisms in Brazilian Patients with Rheumatoid Arthritis. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 65, n. 6, p. 537–543, 1 dez. 2017.

GU, C.; WU, L.; LI, X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signaling. **Cytokine**, v. 64, n. 2, p. 477–485, 1 nov. 2013.

HOLBROOK, J. et al. **Tumour necrosis factor signalling in health and disease**. F1000Research, , 28 jan. 2019. Disponível em: <<https://f1000research.com/articles/8-111>>. Acesso em: 15 out. 2023

HOLERS, V. M. Autoimmunity to citrullinated proteins and the initiation of rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Immunology**, v. 25, n. 6, p. 728–735, dez. 2013.

HORIUCHI, T. et al. Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents. **Rheumatology**, v. 49, n. 7, p. 1215–1228, 1 jul. 2010.

JANG, D. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5, p. 2719, jan. 2021.

JANG, S.; KWON, E.-J.; LEE, J. J. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 905, jan. 2022.

JEZERNIK, G.; GORENJAK, M.; POTOČNIK, U. Gene Ontology Analysis Highlights Biological Processes Influencing Non-Response to Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. **Biomedicines**, v. 10, n. 8, p. 1808, ago. 2022.

KEARSLEY-FLEET, L. et al. Biologic refractory disease in rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 77, n. 10, p. 1405–1412, out. 2018.

- KIRKHAM, B. W. et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 4, p. 1122–1131, abr. 2006.
- KURKÓ, J. et al. Genetics of Rheumatoid Arthritis — A Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 45, n. 2, p. 170–179, 1 out. 2013.
- KUWABARA, T. et al. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. e3908061, 20 fev. 2017.
- LI, X. et al. The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 397, n. 2, p. 131–135, jun. 2010.
- LI, X. et al. IL-17 receptor–based signaling and implications for disease. **Nature Immunology**, v. 20, n. 12, p. 1594–1602, dez. 2019.
- LIN, Y.-J.; ANZAGHE, M.; SCHÜLKE, S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. **Cells**, v. 9, n. 4, p. 880, abr. 2020.
- LUBBERTS, E. The IL-23–IL-17 axis in inflammatory arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 7, p. 415–429, jul. 2015.
- MARWA, O. S. et al. Association of IL17A and IL17F genes with rheumatoid arthritis disease and the impact of genetic polymorphisms on response to treatment. **Immunology Letters**, v. 183, p. 24–36, 1 mar. 2017.
- MATEEN, S. et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161–171, abr. 2016.
- MCGEACHY, M. J.; CUA, D. J.; GAFFEN, S. L. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 892–906, 16 abr. 2019.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205–2219, 8 dez. 2011.
- MELLADO, M. et al. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, 2015.
- MIOSSEC, P.; KOLLS, J. K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 11, n. 10, p. 763–776, out. 2012.
- MITOMA, H. et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents – Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. **Cytokine**, v. 101, p. 56–63, jan. 2018.

- MOTA, L. M. H. DA et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 281–309, 1 maio 2015.
- MUSKARDIN, T. L. W. et al. Lessons from Precision Medicine in Rheumatology. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 26, n. 5, p. 533–539, abr. 2020.
- MYASOEDOVA, E. et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. **Arthritis and Rheumatism**, v. 62, n. 6, p. 1576–1582, jun. 2010.
- NGO, S. T.; STEYN, F. J.; MCCOMBE, P. A. Gender differences in autoimmune disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 347–369, ago. 2014.
- NIKIPHOROU, E.; LEMPP, H.; KOHRT, B. A. Treatment failure in inflammatory arthritis: time to think about syndemics? **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 58, n. 9, p. 1526–1533, 1 set. 2019.
- NOACK, M.; MIOSSEC, P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 39, n. 4, p. 365–383, jun. 2017.
- PAPADOPOULOS, C. G. et al. Eight-year survival study of first-line tumour necrosis factor  $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis: real-world data from a university centre registry. **Rheumatology Advances in Practice**, v. 3, n. 1, p. rkz007, 2019.
- PRIETO-PÉREZ, R. et al. The polymorphism rs763780 in the IL-17F gene is associated with response to biological drugs in patients with psoriasis. **Pharmacogenomics**, v. 16, n. 15, p. 1723–1731, 2015.
- RADNER, H.; ALETAHA, D. Anti-TNF in rheumatoid arthritis: an overview. **Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)**, v. 165, n. 1–2, p. 3–9, jan. 2015.
- RADU, A.-F.; BUNGAU, S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. **Cells**, v. 10, n. 11, p. 2857, 23 out. 2021.
- RODA, G. et al. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 7, n. 1, p. e135, jan. 2016.
- ROELEVELD, D. M.; KOENDERS, M. I. The role of the Th17 cytokines IL-17 and IL-22 in Rheumatoid Arthritis pathogenesis and developments in cytokine immunotherapy. **Cytokine**, v. 74, n. 1, p. 101–107, jul. 2015.

RUIZ DE MORALES, J. M. G. et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 1, p. 102429, 1 jan. 2020.

SCHERER, H. U.; HÄUPL, T.; BURMESTER, G. R. The etiology of rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, In honour of Professor Josef S. Smolen. v. 110, p. 102400, 1 jun. 2020.

SCHINOCCA, C. et al. Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

SELIMOV, P. et al. Rheumatoid arthritis and the proinflammatory cytokine IL-17. **Folia Medica**, v. 65, n. 1, p. 53–59, 28 fev. 2023.

SEMERANO, L. et al. Novel Immunotherapeutic Avenues for Rheumatoid Arthritis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 22, n. 3, p. 214–229, mar. 2016.

SIOUTI, E.; ANDREAKOS, E. The many facets of macrophages in rheumatoid arthritis. **Biochemical Pharmacology**, Therapeutic Advances in Arthritis Diseases. v. 165, p. 152–169, 1 jul. 2019.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1–23, 8 fev. 2018.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 1, p. 3–18, 1 jan. 2023.

SPARKS, J. A. Rheumatoid Arthritis. **Annals of Internal Medicine**, v. 170, n. 1, p. ITC1, 1 jan. 2019.

STEELAND, S.; LIBERT, C.; VANDENBROUCKE, R. E. A New Venue of TNF Targeting. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, p. 1442, maio 2018.

SWAIDANI, S. et al. TRAF Regulation of IL-17 Cytokine Signaling. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.

TRACEY, D. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 117, n. 2, p. 244–279, 1 fev. 2008.

VAN DER WOUDE, D.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 174–187, abr. 2018.

VAN HAMBURG, J. P.; TAS, S. W. Molecular mechanisms underpinning T helper 17 cell heterogeneity and functions in rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, Plasticity of Th17 cells in autoimmune disease. v. 87, p. 69–81, 1 fev. 2018.

VOLKOV, M.; VAN SCHIE, K. A.; VAN DER WOUDE, D. Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology. **Immunological Reviews**, v. 294, n. 1, p. 148–163, 2020.

WEGNER, N. et al. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. **Immunological Reviews**, v. 233, n. 1, p. 34–54, jan. 2010.

WILLRICH, M. A. V.; MURRAY, D. L.; SNYDER, M. R. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. **Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 165, n. 2, p. 270–282, fev. 2015.

WU, D. et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

## 9. ANEXOS

### Versão em português do Health Assessment Questionnaire

Nº	Atividade				
		Sem dificuldade	Com alguma dificuldade	Com muita dificuldade	Incapaz de fazer
01	Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos seus sapatos, abotoar as suas roupas?				
02	Lavar sua cabeça e os seus cabelos?				
03	Levantar-se de uma maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?				
04	Deitar-se e levantar-se da cama?				
05	Cortar um pedaço de carne?				
06	Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou água?				
07	Abrir um saco de leite comum?				
08	Caminhar em lugares planos?				
09	Subir cinco degraus?				
10	Lavar seu corpo inteiro e secá-lo após o banho?				
11	Tomar um banho de chuveiro?				
12	Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?				
13	Levantar os braços e pegar um objeto de mais ou menos 2,5 quilos, que está posicionado um pouco acima de sua cabeça?				
14	Curvar-se para pegar suas roupas no chão?				
15	Segurar-se em pé no ônibus ou no metrô?				
16	Abrir potes ou vidros de conserva que tenham sido previamente abertos?				
17	Abrir e fechar torneiras?				
18	Fazer compras na redondeza onde mora?				
19	Entrar e sair de um ônibus?				
20	Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e o rodo para puxar água?				

Avaliação dos Escores do HAQ:

média aritmética dos maiores escores de cada componente

Componentes	Perguntas	Maior escore
Componente 1 (vestir-se).	Perguntas 1 e 2.	
Componente 2 (levantar-se).	Perguntas 3 e 4.	
Componente 3 (alimentar-se).	Perguntas 5, 6 e 7.	
Componente 4 (caminhar).	Perguntas 8 e 9.	
Componente 5 (higiene pessoal).	Perguntas 10, 11 e 12.	
Componente 6 (alcançar objetos).	Perguntas 13 e 14.	
Componente 7 (apreender objetos).	Perguntas 15, 16 e 17.	
Componente 8 (outras atividades).	Perguntas 18, 19 e 20.	

A fórmula do HAQ é calculada a partir dos maiores escores de cada componente: somatório dos maiores escores de cada componente (o maior escore do componente 1 mais o maior escore do componente 2 mais o maior escore do componente 3 mais o maior escore do componente 4 mais o maior escore do componente 5 mais o maior escore do componente 6 mais o maior escore do componente 7 mais o maior escore do componente 8) dividido por 8.