

AGENTES ANTI-TNF E LÚPUS ERITEMATOSO INDUZIDO POR DROGAS

ANTI-TNF AGENTS AND DRUG-INDUCED ERITEMATOSUS LUPUS

PAULA CAMILA MUZZI¹, MARIANA DE QUEIROZ GASPAR¹, MARICELMA DA SILVA SOARES DE SOUZA^{2*}, ELEN LANDGRAF GUIGUER², ADRIANO CRESSONI ARAÚJO², MARCELO DIB BECHARA³

1. Acadêmico do curso de graduação de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR); 2. Professor Doutor, Disciplina de Farmacologia, do curso de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR); 3. Professor Doutor, Disciplina de Imunologia e de Genética, do curso de Medicina da Universidade de Marília (UNIMAR).

* Avenida Hygino Muzzi Filho, 1001, Marília, São Paulo, Brasil, CEP 17525-902. maricelma.soares.souza@gmail.com

Recebido em 19/02/2019. Aceito para publicação em 11/03/2019

RESUMO

O uso de agentes biológicos nas doenças inflamatórias crônicas tem aumentado, já que sua eficácia tem sido demonstrada em diversas situações. Desde que esses agentes entraram no mercado, os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) são hoje amplamente prescritos para o tratamento de várias doenças inflamatórias crônicas bastante prevalentes. Com o crescimento da terapia imunobiológica, foi possível notar um aumento no número de casos de Lúpus Eritematoso Sistêmico induzido por essas drogas. O Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas (DILE) é uma síndrome de sinais, sintomas e achados laboratoriais semelhantes ao Lúpus Eritematoso (LES) Idiopático, desencadeado pela administração de certas drogas, desaparecendo após a cessação do uso. Não há mecanismo completamente claro na patogênese do Lúpus Induzido por Drogas, e acredita-se que diferentes drogas possam causar o DILE por diferentes mecanismos. Assim, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura, com ênfase nos inibidores de TNF indutores de Lúpus Eritematoso Sistêmico, e também os prováveis mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia.

PALAVRAS-CHAVE: Lúpus induzido por droga, imunobiológicos, Lúpus Eritematoso Sistêmico, agentes anti-TNF.

ABSTRACT

The use of biological agents in chronic inflammatory diseases has increased, since its effectiveness has been demonstrated in several situations. Since these agents entered the market, tumor necrosis factor (TNF) antagonists are now widely prescribed for the treatment of several prevalent chronic inflammatory diseases. With the growth of immunobiological therapy, it was possible to notice an increase in the number of cases of Systemic Lupus Erythematosus induced by these drugs. Drug induced lupus erythematosus (DILE) is a syndrome of signs, symptoms and laboratory findings similar to idiopathic lupus erythematosus (SLE), triggered by the administration of certain drugs, disappearing after cessation of use. There is no completely clear mechanism in the pathogenesis of drug-induced lupus, and it is believed that different drugs can cause ILDD by different mechanisms. Thus, this study aimed to perform a literature review, with emphasis on TNF inhibitors inducing Systemic Lupus Erythematosus, and also the probable mechanisms involved in its pathophysiology.

KEYWORDS: Drug-Induced Lupus, Immunobiological, Systemic lupus erythematosus, Anti-TNF agents

1. INTRODUÇÃO

O primeiro relato de Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas (DILE) foi feito por Hoffman em 1945, quando um paciente desenvolveu uma curiosa reação de hipersensibilidade após tratamento com Sulfadiazina. Em 1953, Morrow chegou a uma associação definitiva entre o uso de Hidralazina e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Posteriormente, foram relatadas mais de 100 drogas como capazes de induzir o LES^{1,2,3}.

O DILE é diagnosticado de acordo com alguns critérios: ausência de sinais e sintomas de Lúpus Eritematoso após a retirada da droga; aparecimento de uma ou mais manifestações clínicas do Lúpus Eritematoso juntamente com a presença de anticorpos antinucleares (FAN) após a exposição ao fármaco; resolução de sintomas clínicos acompanhada de redução ou retorno ao normal de títulos de FAN após a retirada da droga e recorrência dos sintomas quando a droga é reintroduzida⁴.

A incidência anual de DILE não vem sendo formalmente determinada e provavelmente diminuiu nas últimas décadas, devido ao uso menos frequente e à administração de uma menor dose dos medicamentos de alto risco. Por outro lado, há uma lista crescente de drogas potencialmente indutoras de Lúpus. Além disso, cerca de 10 a 12% dos pacientes inicialmente diagnosticados com LES são posteriormente diagnosticados com DILE⁵.

Em 2004, introduziu a seguinte classificação de drogas indutoras do LES: I. Drogas definitivamente capazes de induzir o Lúpus; II. Drogas provavelmente capazes de induzir Lúpus; III Drogas possivelmente capazes de induzir Lúpus e IV. Drogas recentemente relatadas como capazes de induzir Lúpus. A Hidralazina é uma droga representativa do grupo I, enquanto o anti-TNF α faz parte da quarta classe de medicamentos. Inúmeros estudos de fármacos para o tratamento de diferentes doenças estão apresentando, como reação adversa, a indução do LES^{1,2}.

A introdução das terapias bloqueadoras do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em 1998 marcou o início

de uma nova era. A eficácia dos agentes biológicos tem sido demonstrada em diversas situações e, portanto, seu uso para doenças inflamatórias crônicas aumentou. Assim, os antagonistas de TNF α são amplamente prescritos para o tratamento de Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Psoríase, Artrite Psoriática e Doenças Inflamatórias Intestinais. Pacientes tratados com essa classe de medicamentos apresentam um perfil anormal de anticorpos e podem desenvolver DILE, e um aumento no número de relatos de casos de LES induzido por agentes anti-TNF α tem sido verificado^{6,7,8,9}.

Entre os inibidores de fator de necrose tumoral (TNF- α), destacam-se Infliximabe, Etanercepte e Adalimumabe. O Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico, o Etanercepte é uma proteína de fusão humanizada, e o Adalimumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humano. Todos se ligam especificamente ao TNF- α , bloqueando sua ação pró-inflamatória^{10,11}.

O Registro Brasileiro de Monitoramento de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas, em seu relatório de 2014, apresentou a frequência de eventos adversos em pacientes em uso de imunobiológicos. Os grupos de doenças desses eventos relatados foram: infecções, infestações, várias doenças em diferentes órgãos e sistemas, metabólico-nutricionais. Entre essas reações adversas, pode-se citar o Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas (DILE). Entretanto, além dos agentes biológicos, há outras drogas que podem induzir essa síndrome¹².

Os agentes biológicos anti-TNF α são uma classe recente de drogas associadas ao Lúpus Induzido por Drogas. A maioria dos relatos de casos de Lúpus secundário ao anti-TNF α ocorreu em pacientes que receberam Infliximabe ou Etanercepte, e poucos casos foram relatados com uso de Adalimumabe. Isso se deve, em parte, à ausência de sequências de origem murina na composição de Adalimumabe, o que garante baixa imunogenicidade e maior meia-vida plasmática¹³.

O tratamento com Infliximabe e Etanercepte tem sido comumente associado ao Lúpus Eritematoso Induzido por Drogas, mas raramente aparece relacionado ao uso de Adalimumabe. O Infliximabe e o Etanercepte são amplamente utilizados e por períodos relativamente mais longos, o que pode contribuir para a maior frequência de DILE associado ao uso desses Imunobiológicos^{8,10,14}.

Estudos mostraram que a maioria dos pacientes tratados com antagonistas do TNF α desenvolveu anticorpos que normalmente são encontrados no LES. A administração de anti-TNF α leva ao aparecimento de altos títulos de anticorpos antinucleares, e o aparecimento de anticorpos anti-dsDNA fornece fortes evidências para o diagnóstico de lúpus induzido por antagonistas do TNF α . Diferentes estudos confirmam a indução de anticorpos antinucleares e anticorpos anti-dsDNA pelo anti-TNF α ^{4,8,15}.

Devido ao aumento do uso de agentes biológicos no tratamento de doenças autoimunes, estas drogas

ganham destaque nas estatísticas dos indutores dessa síndrome. O uso amplo de imunobiológicos para tratamento de doenças autoimunes e o surgimento crescente de DILE associado ao uso destes agentes indicam a necessidade de revisão que aborde tanto a ocorrência quanto a fisiopatologia da síndrome em questão.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, com dados de SciELO, LILACS, SCIENCE DIRECT, MEDLINE e BIREME em português, inglês e espanhol, abrangendo artigos publicados entre 2003 e 2018, utilizando os seguintes descritores: Lúpus Eritematoso Sistêmico, induzido por drogas, etiologia, complicações, diagnóstico e fisiopatologia.

Neste estudo, foram inclusos artigos originais de revisão de literatura e estudos de caso.

3. DESENVOLVIMENTO

Em 2003, a relação de autoimunidade pelo uso de Infliximabe em pacientes com Doença de Crohn foi estudada. Um total de 125 pacientes foram acompanhados por pelo menos três meses. Destes, dois desenvolveram DILE¹⁶.

Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A (2004)¹⁷ investigaram a indução de DILE em 59 pacientes com Artrite Reumatoide tratados com Infliximabe em combinação com pequenas doses de Prednisona e Metotrexato ou Leflunomida, e nenhum dos pacientes apresentou sinais da doença após o tratamento. O uso concomitante de outros imunossuppressores com agentes anti-TNF pode fornecer uma explicação plausível para este resultado.

Um estudo retrospectivo francês investigou casos de LES que surgiram após o tratamento com anti-TNF α , incluindo todos os pacientes que já haviam desenvolvido Lúpus Eritematoso induzido por drogas durante os anos anteriores e aqueles que desenvolveram DILE durante a pesquisa. A grande maioria desses pacientes estava em tratamento para Artrite Reumatoide (AR). Estimou-se que entre todos os pacientes com AR, 3800 foram tratados com Etanercepte e 7.700 foram tratados com Infliximabe. Destes pacientes tratados com anti-TNF α , 22 apresentaram sinais de LES. Dez destes pacientes (6 tratados com Infliximabe e 4 tratados com Etanercepte) foram diagnosticados com DILE por anti-TNF α , apresentando apenas manifestações cutâneas, e nenhum deles apresentou sinais de Lúpus antes do início do uso destas drogas. Os outros 12 pacientes (9 tratados com Infliximabe e 3 tratados com Etanercepte) tinham Lúpus induzido por drogas com apresentação mais grave, incluindo manifestações cutâneas, mialgia, miosite, sinais neurológicos, artrite, flebite e pericardite¹⁸.

Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapää-Dahlgvist S. (2005)¹⁹ acompanharam 59 pacientes com AR tratados com anti-TNF α . O estudo incluiu 53 pacientes com Artrite Reumatoide tratados com

Infliximabe e seis pacientes com Artrite Reumatoide tratados com Etanercepte. Após um período de aproximadamente 54 semanas, dois dos pacientes tratados com Infliximabe tinham DILE. No entanto, nenhum paciente tratado com Etanercepte apresentou qualquer sinal de LES.

Três diferentes investigações foram feitas com pacientes em uso de Infliximabe por 30 semanas, 14 semanas e 1-3 anos, respectivamente. Dois estudos utilizaram a combinação de Infliximabe e Metotrexato, enquanto um utilizou apenas Infliximabe. Em uma amostra de 58 pacientes utilizando apenas Infliximabe, apenas um caso de DILE foi relatado. Os outros estudos que utilizaram Infliximabe associado ao Metotrexato, um com 39 pacientes e outro com 26 pacientes, relataram um e dois casos de DILE, respectivamente^{20,21,22}.

A terapia com Metotrexato poderia levar a uma diminuição dos autoanticorpos circulantes, bem como uma diminuição na produção de citocinas, o que explicaria, em partes, estes achados²³.

Em 2012, outro estudo investigou o aparecimento da DILE em 57 pacientes com Espondiloartrites que foram tratados com anti-TNF α por mais de um ano. Apenas um paciente, com história prévia de artrite psoriática, desenvolveu sinais clínicos de lúpus²⁴.

Vaz JL, Fernandes V, Nogueira F, Arnóbio A, Levy RA (2016)²⁵ conduziram um estudo brasileiro que acompanhou 286 pacientes tratados por 24 semanas com Infliximabe para diferentes doenças, como Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Doença de Crohn, Artrite Psoriática e Psoríase. Apenas um destes pacientes desenvolveu o DILE.

Não existe um mecanismo totalmente definido para o desenvolvimento de Lúpus induzido por antagonistas do TNF α . No entanto, algumas hipóteses foram propostas para tentar explicar sua fisiopatologia.

Estes bloqueadores de TNF têm a ação de induzir a apoptose em células inflamatórias. A liberação de partículas antigênicas durante este processo pode estimular o desenvolvimento de autoanticorpos em certos indivíduos suscetíveis. No corpo, existem antígenos sequestrados (ocultos) do sistema imunológico e, portanto, não estimulam a tolerância imunológica. Quando essas partículas antigênicas são liberadas, os autoantígenos tornam-se acessíveis aos linfócitos circulantes, com a consequente ativação de linfócitos autorreativos. Assim, há estímulo para a produção de autoanticorpos em pacientes suscetíveis. Este mecanismo proposto é apoiado pelo fato de que há evidências de um aumento significativo de nucleossomas antigênicos após tratamento com Infliximabe^{19,26}.

Outra hipótese é a indução de imunossupressão. O anti-TNF α inibe a migração de leucócitos para os locais de inflamação, gerando essa imunossupressão. A imunossupressão relativa, por sua vez, aumenta a vulnerabilidade a infecções, o que causa ativação poli clonal de linfócitos B. A ativação de clones autorreativos ocorre quando agentes infecciosos levam

à ativação maciça da resposta imune, e, por uma perda de tolerância imunológica, esses clones não são silenciados como deveriam. Com esta ativação de linfócitos B poli clonais, há produção de autoanticorpos, que podem levar ao desenvolvimento de Lúpus induzido por agentes anti-TNF²³.

Há, também, uma hipótese baseada na possibilidade de que, no tratamento com anti-TNF α , a autoimunidade humoral suprime o padrão T_H1, favorecendo respostas pelo padrão T_H2, um processo chamado “citokine shift” (Almoallim *et al.*, 2012). Isso ocorre porque o bloqueio sistêmico do TNF suprime a produção de citocinas indutoras de T_H1, aumentando, assim, a resposta imune do T_H2. O TNF α induz a secreção de citocinas, tais como IL-12, que estimulam a diferenciação de linfócitos T em células efetoras. A IL-12 é uma das principais citocinas que impulsionam a diferenciação em T_H1. Portanto, os antagonistas do TNF α suprimem as respostas imunológicas do T_H1^{23,27}.

Outra hipótese baseia-se no pressuposto de que a inibição sistêmica do TNF- α poderia interferir na apoptose pela diminuição da expressão de CD44, reduzindo a depuração de detritos nucleares e neutrófilos apoptóticos por fagócitos e, portanto, promovendo a produção de autoanticorpos contra o DNA e outros antígenos nucleares^{19,28}.

Alguns estudos também demonstram que a inibição do TNF α pode suprimir os linfócitos T citotóxicos (TCD8 +), prejudicando a destruição de linfócitos B autorreativos por essas células, uma vez que a IL-12 também induz a proliferação de linfócitos T citotóxicos e estimula sua citotoxicidade. Essas células reconhecem especificamente a célula-alvo e liberam proteínas que induzem a morte celular. Linfócitos TCD8 + eliminam linfócitos B expressando auto-antígenos associados ao Complexo Principal de Histocompatibilidade I (MHC I), impedindo a produção de autoanticorpos. Se a proliferação e ativação de linfócitos T citotóxicos são prejudicadas pelo uso do antagonista do TNF α , a destruição de linfócitos B autorreativos não é efetiva, induzindo a formação de autoanticorpos patogênicos²⁹.

A maioria dos indivíduos diagnosticados com DILE após uso de bloqueadores de TNF recebeu tratamento com Etanercepte e Infliximabe. Estes agentes biológicos foram os primeiros a serem introduzidos como terapia imunobiológica. Assim, o aumento da incidência de indução de lúpus relacionada a essas drogas provavelmente está ligado ao fato de que a maioria dos pacientes foi tratada com esses imunobiológicos.

As diferenças nas estruturas e na farmacocinética dos agentes biológicos podem contribuir para a variação na incidência de lúpus induzida por essa classe de drogas. O Infliximabe é considerado o agente imunobiológico mais imunogênico entre os antagonistas do TNF α devido à sua estrutura quimérica. Admite-se, também, que o Infliximabe atinge concentrações teciduais mais elevadas, quando comparado ao Etanercepte ou Adalimumabe. Portanto,

com doses mais altas, pode haver um aumento na citotoxicidade e uma estimulação do aumento da produção de autoanticorpos. Por outro lado, o Adalimumabe, o primeiro anticorpo IgG1 monoclonal recombinante totalmente humano, é considerado o agente biológico menos imunogênico. Além disso, o Adalimumabe, apesar de apresentar uma meia-vida maior que a do Infliximabe, é administrado em intervalos menores e, portanto, sugere-se que o Adalimumabe permita maior tolerância imunológica³⁰.

Alguns autores sugerem que o Adalimumabe, de maneira similar à radiação ultravioleta, contribui na patogênese do lúpus eritematoso idiopático, uma vez que induz a apoptose, levando ao acúmulo de antígenos nucleossômicos derivados de células apoptóticas. Este acúmulo induziria a formação de autoanticorpos em indivíduos suscetíveis³¹.

Apesar das características intrínsecas vantajosas desse agente, há um relato mostrando que a substituição de Adalimumabe por Ustecinumabe, um agente imunobiológico dirigido contra IL-12 e IL-23, representa uma opção de tratamento para pacientes com história de lúpus induzido por anti-TNF α ³².

4. DISCUSSÃO

As doenças mais frequentemente associadas a DILE por anti-TNF α são Artrite Reumatoide e doença de Crohn, e os agentes causadores mais comuns são Infliximabe e Etanercepte. Também foi observado que o Adalimumabe pode causar DILE. Este imunobiológico é um agente relativamente novo e, portanto, menos pacientes foram expostos à droga^{10,11,33}.

Embora nossa revisão tenha focado em três agentes anti-TNF, existem atualmente cinco formas de inibidores de TNF- α usados para tratar doenças autoimunes.

5. CONCLUSÃO

Apesar de os relatos de casos de doença autoimune envolverem Infliximabe, Etanercepte e, em menor extensão, Adalimumabe, não está absolutamente claro se diferenças no número de casos refletem diferenças intrínsecas na propensão indutora de autoimunidade entre esses biológicos, e novos estudos em diferentes populações se fazem necessários para comprovar estatisticamente a vantagem da substituição de um anti-TNF por outro. Dois destes bloqueadores de TNF, o Certolizumabe e Golimumabe, foram introduzidas mais recentemente e encorajamos futuras pesquisas destinadas a monitorar o potencial desses imunobiológicos na produção de autoanticorpos e no desenvolvimento de DILE.

Visto que novos imunobiológicos vem sendo desenvolvidos para o tratamento de diferentes doenças, sugerimos que novos estudos sejam desenvolvidos a fim de se verificar o potencial destes agentes na indução de DILE.

REFERÊNCIAS

- [1] Antonov D, Kazandjieva J, Etugov D, Gospodinov D, Tsankov N. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004; 2:157-166.
- [2] Quaresma MV, Bernardes Filho F, Oliveira FB, Pockstaller MP, Dias MFRG, Azulay DR. Anti-TNF- α and classical drug-induced lupus. *An Bras Dermatol.* 2015; 90:125-129.
- [3] He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatology.* 2018; 30(5):490-497.
- [4] Marzano A, Vezzoli P, Crost C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus.* 2009; 11:935-940.
- [5] Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14:361-378.
- [6] Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, Manson J, Rahman A, Isenberg DA, Edwards JC (2006). B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum.* 11:3612-3622.
- [7] Deighton CM, George E, Kiely PDW, Ledingham J, Luqmani RA, Scott DGI. Updating the British Society for Rheumatology guidelines for anti-tumor necrosis factor therapy in adult rheumatoid arthritis (again). *Rheumatology (Oxford).* 2006; 6:649-652.
- [8] Vasso S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus.* 2006; 11: 757-761.
- [9] Shovman O, Tamar S, Amital H, Watad A, Shoenfeld Y. Diverse patterns of anti-TNF- α -induced lupus: case series and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2):563-568.
- [10] Carvalho Júnior FF, Suehiro RM, Golmia R, Scheinberg, M. Agentes Biológicos na Artrite Reumatoide. *RBM.* 2013; 20-27.
- [11] Torres T, Velho GC, Sanches M, Selores M. Psoríase na Época dos Biológicos. *Acta Med Port.* 2010; 3:93-98.
- [12] Tilton DC, *et al.* Registro Brasileiro de Monitorização de Terapias Biológicas em Doenças Reumáticas. *BiobadaBrasil [Internet]* 2014 [acesso em 2017 fev 15]. Disponível em: <https://biobadaser.ser.es/biobadamerica/Brasil/cgi-bin/upload/documentacion.aspx>
- [13] Vedove CD, Simon J, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 12:889-897.
- [14] Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- Induced Systemic Lupus Erythematosus. *Open Rheumatol J.* 2012; 6:315-319.
- [15] Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced Lupus. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 1:18-30.
- [16] Vermeire S, *et al.* Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003; 1:32-39.
- [17] Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 6:756-758.
- [18] De Bandt M, *et al.* Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005; 3:545-551.
- [19] Eriksson C, Engstrand S, Sundgvist KG, Rantapää-

- Dahlgvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti- TNF- α . *Ann Rheum Dis.* 2005; 3:403-407.
- [20] Bobbio-Pllavivini F, Alpini C, Caporali R, Avasse S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004; 3:264-272.
- [21] Elkayam O, Burke M, Vardinon N, Zakut V, Yitzhak RB, Paran D. Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients during treatment with infliximab. *Autoimmunity.* 2005; 2:155-160.
- [22] Comby E, Tanaff P, Mariotte D, Costentin-Pignol V, Marcelli C, Ballet JJ. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. *J Rheumatol.* 2006; 1:24-30.
- [23] Gonnet-Gracia C, Barnetche T, Richez C, Blanco P, Dehais J, Schaevebeke T. Antinuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 3:401-407.
- [24] Puertas-Abreu E, Polanco ER, Azocar M, Mundarain LA, Nuñez-Sotelo CM, Montaña R. Onset of lupus like syndrome in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF- α . *Int Arch Med.* 2012; 5:7.
- [25] Vaz JL, Fernandes V, Nogueira F, Arnóbio A, Levy RA. Infliximab-induced autoantibodies: a multicenter studies. *Clin Rheumatol.* 2015; 2:325-332.
- [26] Rubin RL. Drug- induced lupus. *Toxicology.* 2005; 209:135-147.
- [27] Maczynska I, *et al.* Proinflammatory cytokine (IL-1 beta, IL-6, IL-12, IL-18 and TNF- alpha) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol Lett.* 2006; 1:79-82.
- [28] Danese S. Adalimumab in ulcerative colitis: ready for prime time. *Dig Liver Dis.* 2013; 45(1):8-13.
- [29] Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Lubrano E, Doria A. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005; 7:507-518.
- [30] Mudduluru BM, Shah S, Shamah S, Swaminath A. TNF-alpha antagonist induced lupus on three different agents. *Postgrad Med.* 2017; 129(2):304-306.
- [31] Amarante CF, Acedo LMS, Rabay FMO, Campos BES, Alvarenga Lira ML, Mandelbaum SH. Drug-induced lupus with leukocytoclastic vasculitis: a rare expression associated with adalimumab. *Ann Bras Dermatol.* 2015; 90:121-124.
- [32] Lomicová I, Suchy D, Pizinger K, Cetkovsk P. A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(3):363-366.
- [33] Tilton DC *et al.* Registro Brasileiro de Biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil. *Rev Bras Reumatol.* 2011; 2:145-160.