

# Complicações Imediatas de 3.555 aplicações de agentes anti-TNF $\alpha$

Júlio César Bertacini de Moraes<sup>1</sup>, Nádia Emi Aikawa<sup>2</sup>, Ana Cristina de Medeiros Ribeiro<sup>1</sup>, Carla Gonçalves Schain Saad<sup>1</sup>, Jozelio Freire de Carvalho<sup>2</sup>, Rosa Maria Rodrigues Pereira<sup>3</sup>, Clovis Artur Almeida Silva<sup>4</sup>, Eloisa Bonfá<sup>5</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar as complicações imediatas da aplicação de agentes anti-TNF $\alpha$  no Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo do HC-FMUSP. **Pacientes e Métodos:** Foram incluídos todos os pacientes que receberam agentes anti-TNF $\alpha$  entre agosto/2007 e março/2009. As complicações imediatas (até 1 hora após o término da aplicação) foram classificadas em leves (cefaleia, *rash*, tontura, prurido, náuseas), moderadas (febre, urticária, palpitação, dor torácica, dispneia, variação da pressão arterial de 20 a 40 mmHg) ou graves (febre com calafrios, dispneia com sibilância, variação da pressão arterial > 40 mmHg). **Resultados:** Foram avaliados 242 pacientes: 94 (39%) com artrite reumatoide, 64 (26%) com espondilite anquilosante, 32 (13%) com artrite psoriásica, 26 (11%) com artrite idiopática juvenil e 27 (11%) com outros diagnósticos. O número total de aplicações foi de 3.555, sendo 992 (28%) de adalimumabe, 1.546 (43%) de etanercepte e 1.017 (29%) de infliximabe. Complicações imediatas foram observadas em 39/242 (16%) pacientes. As complicações ocorreram em 45/3.555 (1,2%) aplicações. Estas foram mais frequentes com infliximabe comparado com adalimumabe (3,7% vs. 0,5%,  $P < 0,0001$ ), e com etanercepte (3,7% vs. 0,25%,  $P < 0,0001$ ). As complicações foram: leves 14/45 (31%), moderadas 21/45 (47%) e graves 10/45 (22%); ocorreram principalmente nos primeiros seis meses de tratamento (56%) e nas aplicações endovenosas, predominantemente na primeira hora de infusão (76%). **Conclusão:** As reações agudas, apesar de raras, são potencialmente graves e ocorrem principalmente nas primeiras aplicações tanto no uso de medicações endovenosas como de subcutâneas. É necessário realizar mais estudos para definir a necessidade de aplicação dos imunobiológicos via subcutânea em locais capacitados para atendimento de emergências.

**Palavras-chave:** anti-TNF $\alpha$ , infliximabe, etanercepte, adalimumabe, reações adversas agudas.

## INTRODUÇÃO

A introdução dos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) tem resultado em melhora considerável na evolução clínica e radiológica de doenças reumatológicas, especialmente da artrite reumatoide (AR), da artrite idiopática juvenil (AIJ) e das espondiloartrites refratárias ao tratamento convencional com drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs).<sup>1-6</sup> Com a experiência crescente no uso desses agentes biológicos,

além da preocupação quanto à sua eficácia, faz-se necessária a garantia de segurança durante sua aplicação. Um problema importante associado a seu uso são as reações agudas.<sup>1,4,7-18</sup>

Os anti-TNF $\alpha$  atualmente aprovados no Brasil para uso em pacientes reumáticos são infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico contra o TNF $\alpha$ , composto por uma sequência de peptídeos 75% humanos e 25% de camundongos, sendo, com mais frequência, associado a reações infusionais agudas.<sup>1,7-12</sup> Etanercepte é um

Recebido em 01/07/2009. Aprovado, após revisão, em 03/03/2010. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), disciplina de Reumatologia e Unidade de Reumatologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da FMUSP.

1. Médico-assistente da disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.

2. Médico-assistente da Unidade de Reumatologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP.

3. Professora Livre-docente da disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP. Médica responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica da disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.

4. Professor Livre-docente do Departamento de Pediatria da FMUSP. Médico responsável pela Unidade de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança (ICr) do HC-FMUSP.

5. Professora Titular da disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP.

Endereço para correspondência: Dr. Júlio César Bertacini de Moraes. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 – CEP 05403-000 São Paulo – SP.

Tel./Fax: 55-3069-8024. E-mail: juliocbmoraes@yahoo.com.br

receptor solúvel recombinante do TNF $\alpha$ , composto por uma proteína de fusão dimérica contendo uma região constante da IgG1 humana e regiões variáveis de anticorpo murino.<sup>2</sup> Adalimumabe, assim como o infliximabe, é um anticorpo monoclonal que bloqueia diretamente a molécula de TNF $\alpha$ , porém difere daquele por ser totalmente humanizado.<sup>4</sup>

Reações locais estão entre as mais frequentes em pacientes tratados com os anti-TNF $\alpha$  de aplicação subcutânea (etanercepte e adalimumabe)<sup>4,5,14</sup> e estas, em geral, não contraindicam a manutenção da terapia. Por outro lado, as reações agudas podem ser muito graves e não estão restritas à medicação endovenosa, apesar da prescrição domiciliar dos agentes de uso subcutâneo. Nesse sentido, anafilaxia e edema angioneurótico já foram relatados em ambas as formas de aplicação, reforçando a necessidade de uma supervisão dos pacientes.<sup>11,15-17</sup>

A reação aguda pode ser explicada tanto por mecanismos alérgicos (IgE mediados), tais como urticária, broncoespasmo, hipotensão e taquicardia, quanto por mecanismos não alérgicos, o que resulta em manifestações inespecíficas como rubor, diaforese, calafrios, náuseas, cefaleia e dor torácica.<sup>7-13</sup>

Habitualmente, os sinais e sintomas associados às reações imediatas melhoram com a redução da velocidade de infusão no caso de infliximabe e com o tratamento realizado com acetaminofen e anti-histamínicos. Nos casos mais graves, faz-se necessário o uso de corticosteroides, infusão de soro fisiológico e até mesmo de adrenalina.

Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e a gravidade de reações adversas imediatas em um grande número de aplicações endovenosas e subcutâneas realizadas em um Centro de Referência Universitário.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Pacientes submetidos à terapia anti-TNF $\alpha$

No período de agosto de 2007 a março de 2009, 242 pacientes que receberam aplicação de medicação anti-TNF $\alpha$  no Centro de Dispensação de Medicação de Alto Custo (CEDMAC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) foram avaliados. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP N<sup>o</sup> 1298/06.

Nesses pacientes, as doenças com indicação de terapia anti-TNF $\alpha$  foram: AR, espondilite anquilosante (EA), artrite psoriásica (AP) e AIJ. Todos os pacientes preenchem os critérios de classificação do American College of Rheumatology (ACR)<sup>19</sup> para AR, critérios de New York<sup>20</sup> para EA, critérios do

European Spondyloarthritis Study Group-ESSG<sup>21</sup> e classificação de Moll and Wright<sup>22</sup> para AP e critérios de classificação do Internacional League of Associations for Rheumatology (ILAR) para AIJ.<sup>23</sup>

### Rotina de administração das medicações anti-TNF $\alpha$

Todas as aplicações avaliadas foram realizadas nas dependências do CEDMAC e supervisionadas tanto para a medicação endovenosa (infliximabe) quanto para as medicações subcutâneas (adalimumabe e etanercepte). Todos os pacientes foram avaliados em consulta de enfermagem e/ou médica para rastreamento infeccioso e de eventos adversos antes de cada aplicação.

Os intervalos recomendados por fabricantes para a aplicação das medicações foram: infliximabe (nos tempos 0, 2, 6 semanas e após a cada 8 semanas), adalimumabe (a cada 2 semanas) e etanercepte, semanalmente. Para infusão do infliximabe, realizou-se pré-medicação com anti-histamínico endovenoso (difenidramina 50 mg), seguida por infusão do anti-TNF $\alpha$  em 2 horas para doses até 350 mg e em 3 horas para doses maiores, sempre diluído em 250 mL de soro fisiológico; após a infusão, seguia-se um período de observação de 1 hora.

Adalimumabe e etanercepte foram aplicados por via subcutânea, seguidos de um período de observação de 1 hora na primeira aplicação e 30 minutos nas aplicações subsequentes. Todos os pacientes tiveram os sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura axilar e oximetria digital) aferidos antes das aplicações, a cada 30 minutos durante a infusão (infliximabe) e a cada 30 minutos após, sendo monitorados continuamente em caso de reação adversa.

### Complicações imediatas decorrentes das aplicações

Todos os sinais e sintomas observados pela enfermagem e/ou pelo médico ou relatados pelos pacientes foram considerados complicações imediatas. As complicações foram classificadas em leves (cefaleia, *rash*, tontura, prurido, náuseas), moderadas (febre, urticária, palpitação, dor torácica, dispneia, hipotensão ou hipertensão com variação da pressão arterial sistólica entre 20 e 40 mmHg) ou graves (febre alta com calafrios, dispneia com sibilância, hipotensão ou hipertensão com variação da pressão arterial sistólica > 40 mmHg), de acordo com a literatura.<sup>24</sup>

### Análise estatística

Os resultados foram apresentados em números (%). As percentagens de reações adversas imediatas nos 3 anti-TNF $\alpha$

utilizados foram comparadas pelo teste exato de Fisher. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## RESULTADOS

Entre os 242 pacientes avaliados, 94 (39%) apresentavam diagnóstico de AR, 64 (26%) de EA, 31 (13%) de AP, 26 (11%) de AIJ e 27 (11%) pacientes com outros diagnósticos (8 enteroartropatias, 6 doenças de Still do adulto, 5 doenças de Behcet, 3 artrites reativas, 1 Síndrome de Schnitzler, 1 Síndrome de Sjögren, 1 pseudotumor inflamatório de órbita, 1 osteomielite multifocal recorrente crônica e 1 reumatismo fibroblástico). No período avaliado, esses pacientes receberam 3.555 aplicações de agentes anti-TNF $\alpha$ , sendo 1.017 (29%) de infliximabe, 992 (28%) de adalimumabe e 1.546 (43%) de etanercepte.

A frequência de complicações imediatas foi de 45/3.555 (1,3%) aplicações administradas, acometendo 39/242 (16%) pacientes avaliados. O agente anti-TNF $\alpha$  foi interrompido e/ou trocado em 7/39 (18%) pacientes com reações agudas. Destes, 5/10 (50%) eram pacientes com reações graves e 2/21 (9,5%) eram pacientes com reações moderadas. Os pacientes com reações adversas foram prontamente atendidos no Centro de Dispensação e, quando necessário, encaminhados ao pronto-socorro do HC-FMUSP.

### Natureza das complicações

A Tabela 1 descreve os 45 eventos adversos observados e classificados de acordo com a gravidade. As reações moderadas foram as mais frequentes, ocorrendo em aproximadamente metade dos pacientes (47,8%). Destas, as variações de pressão arterial, com alteração da pressão arterial sistólica entre 20 e 40 mmHg, contribuíram com 1/3 dos casos. Os eventos moderados a graves totalizaram 69,5% das ocorrências e uma paciente apresentou choque anafilático.

As reações foram classificadas como graves em 10 eventos (22%) e ocorreram principalmente em pacientes em uso de infliximabe (8 pacientes), mas também em pacientes em uso de adalimumabe (1 paciente) e etanercepte (1 paciente), como descrito na Tabela 2. Destas, 50% resultaram em suspensão da droga.

As reações graves para adalimumabe, etanercepte e infliximabe foram, respectivamente, 1/5 (20%), 1/4 (25%) e 8/36 (22%) do total de complicações para cada droga.

### Complicações por droga e doença

Complicações imediatas ocorreram em 30 (3,7%) pacientes com infliximabe, 5 (0,5%) com adalimumabe e 4 (0,25%) com

**Tabela 1**

Reações adversas imediatas relacionadas com aplicações de agentes anti-TNF $\alpha$

Reações adversas	n = 45
<b>Leve</b>	<b>14 (31,1%)</b>
Rash	2 (4,4%)
Cefaleia	4 (8,9%)
Tontura/Vertigem	1 (2,2%)
Náusea/Vômito	4 (8,9%)
Calafrios	1 (2,2%)
Dor lombar	1 (2,2%)
Dor abdominal	1 (2,2%)
<b>Moderada</b>	<b>21 (46,7%)</b>
Febre	1 (2,2%)
Dor torácica	2 (4,4%)
Dispneia	1 (2,2%)
Hipertensão	14 (31,1%)
Hipotensão	2 (4,4%)
Angioedema	1 (2,2%)
<b>Grave</b>	<b>10 (22,2%)</b>
Hipertensão	4 (8,9%)
Hipotensão	3 (6,7%)
Choque anafilático	1 (2,2%)
Febre com calafrios	2 (4,4%)

etanercepte. As complicações imediatas foram mais frequentes durante as infusões de infliximabe com relação às aplicações de adalimumabe ( $P < 0,0001$ ) e de infliximabe comparada a etanercepte ( $P < 0,0001$ ).

Com relação ao infliximabe, as complicações foram observadas com maior frequência na primeira hora de infusão (76% dos eventos) e na fase inicial do tratamento (50% até a quinta infusão e 6% na primeira infusão). No entanto, observou-se reação até a 29ª infusão durante o período de seguimento. Das aplicações subcutâneas, 3/9 (33,3%) ocorreram na primeira aplicação, sendo uma após adalimumabe e duas após etanercepte. As outras seis ocorreram em três meses até um ano de tratamento.

A distribuição das complicações conforme o diagnóstico revelou que a frequência é similar nas diferentes doenças estudadas ( $P > 0,05$ ): AR [18/94 (19%)], EA [7/64 (11%)], AP [4/31 (13%)], AIJ [3/26 (12%)] e outros diagnósticos [7/27 (26%)].

**Tabela 2**Complicações imediatas graves com agentes anti-TNF $\alpha$  em pacientes com doenças reumatológicas

	Sexo	Idade	Agente anti-TNF $\alpha$	Nº	Complicação	Tratamento e evolução	Suspensão
1	F	56	Adalimumabe	13	Hipotensão associada à pré-síncope	Expansão volêmica	não
2	F	38	Etanercepte	1	Hipotensão	Expansão volêmica	sim
3	F	55	Infliximabe	5	Febre 39,5 °C + calafrios	Antipiréticos	sim
4	M	67	Infliximabe	11	Hipertensão	Captopril 50 mg	não
5	M	62	Infliximabe	5	Febre 38,4 °C + calafrios + hipotensão	Expansão volêmica + antipiréticos	sim
6	F	37	Infliximabe	5	Hipertensão	Captopril 50 mg	não
7	F	53	Infliximabe	4	Hipotensão	Hidrocortisona + expansão volêmica	não
8	F	52	Infliximabe	11	Hipertensão	Propranolol	não
9	F	27	Infliximabe	3	Choque anafilático	Adrenalina, hidrocortisona, expansão volêmica	sim
10	F	47	Infliximabe	3	Hipertensão seguida de hipotensão e suspeita AVE	Nitrato + Captopril 50 mg + AAS expansão volêmica + PS Neurologia	sim

Nº: número de aplicações; F: feminino; M: masculino; AVE: acidente vascular encefálico; AAS: ácido acetilsalicílico; PS: pronto-socorro.

## DISCUSSÃO

O presente estudo demonstra que as reações imediatas, apesar de pouco comuns, são potencialmente graves e abrem discussão quanto à necessidade de monitoração das aplicações em centros capacitados para atendimento de emergências.

A grande vantagem do presente estudo é o uso de um protocolo padronizado de avaliação sistemática de eventos adversos imediatos, que inclui drogas anti-TNF $\alpha$  de aplicação subcutânea. Nesse sentido, a recomendação vigente de aplicação domiciliar não supervisionada para os agentes subcutâneos poderia ser rediscutida devido à ocorrência, ainda que rara, de reações imediatas graves. Outro aspecto importante do presente trabalho é a uniformidade de protocolo de aplicação para cada uma das drogas, validando, assim, a comparação da ocorrência desses eventos. Nesse sentido, o uso de pré-medicação profilática, como corticosteroide ou anti-histaminico, tem sido associado à redução da incidência de reações agudas.<sup>25</sup> Nossos achados são similares aos observados em estudos recentes que mostram prevalências de reações imediatas em 8,6% a 23%<sup>8-10,24,26</sup> nos pacientes com AR e de 13,2%<sup>8</sup> com EA durante a infusão de infliximabe. Na maioria dos casos, a complicação ocorre entre a quarta e a sexta infusão da droga,<sup>10,24</sup> como também observado no presente estudo. Por outro lado, a frequência de 12% desses eventos em AIJ é muito inferior aos 43% relatados em um estudo brasileiro multicêntrico com crianças e adolescentes com doenças reumáticas (particularmente AIJ)

que utilizaram infliximabe.<sup>26</sup> A via de administração parece ser o fator mais importante para explicar essa discrepância, pois todos os pacientes com AIJ de nosso estudo fizeram uso de etanercepte.

A maioria das reações imediatas foi moderada e necessitou de intervenção médica, e, entre as leves, confirmamos os achados da literatura de que cefaleia e *rash* são os mais frequentes.<sup>10,26</sup> A interrupção da medicação por eventos moderados foi muito inferior à de eventos graves. A comparação com a literatura ficou prejudicada pela classificação não padronizada desses eventos nos trabalhos prévios.<sup>8,25</sup> A maior parte das reações observadas poderia ser classificada como imunologicamente mediada, pois ocorreu após a primeira aplicação, permitindo, dessa forma, uma exposição prévia ao antígeno.

Os efeitos adversos foram mais frequentes na infusão e apresentaram constância muito similar à observada em trabalhos prévios, em particular nos grupos que utilizam a profilaxia com anti-histaminico.<sup>27</sup> Não parecem estar relacionados com a doença, pois a distribuição foi semelhante nas diferentes doenças estudadas e está de acordo com estudos anteriores.<sup>27,28,29</sup>

Reações sistêmicas aos anti-TNF $\alpha$  de administração subcutânea são raramente descritas e estão restritas a relatos de caso, como angioedema de face<sup>17</sup> e análise retrospectiva de prontuários.<sup>29</sup> O desenho prospectivo e padronizado de aplicação supervisionada no presente trabalho possibilita melhor

precisão na identificação de que essas complicações, embora raras, ocorrem e são potencialmente graves. Esses achados sugerem a necessidade de acompanhamento médico durante a aplicação.

Concluindo, reações imediatas aos anti-TNF $\alpha$  são raras e potencialmente graves. Ocorrem predominantemente nas primeiras aplicações, sejam subcutâneas ou endovenosas. Assim, as reações imediatas à administração desses agentes biológicos devem ser objeto de novos estudos, para que se possa avaliar com maior precisão a eventual necessidade de recomendação da aplicação também dos agentes de via subcutânea em centros de referência capacitados.

---

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (06/61303-7 para CEDMAC) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (300248/2008-3 para CAAS 305468/2006-5 para EB) e *Federico Foundation* para JFC e EB. Nossos agradecimentos à enfermeira Ana Cristina Yano Endo, auxiliares de enfermagem Janaina Aragão Silvério, Marta Aparecida Santos e Sandra da Silva e secretárias Maria Josélia da Silva Pinto, Elaine Cristina Melo de Camargo e Ivonete Assis Corrêa.

## REFERÊNCIAS

### REFERENCES

1. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR *et al.* Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343:1594-602.
2. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 343:1586-93.
3. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1400-11.
4. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48:35-45.
5. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russel AS, van Riel PLCM *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:508-16.
6. Van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G *et al.* Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 66:253-6.
7. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: A critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009.
8. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006, 8:R131.
9. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullström E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:1462-6.
10. Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Incidence and management of infusion reactions to infliximab in 186 italian patients with rheumatoid arthritis: the Padua experience. *Reumatismo* 2005, 57:44-51.
11. Chávez-López MA, Delgado-Villafañá J, Gallaga A, Huerta-Yáñez G. Severe anaphylactic reaction during the second infusion of infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005, 33:291-2.
12. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Herseens A, Mielants H, Keyser F *et al.* Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003, 62:829-34.
13. Paltiel M, Gober LM, Deng A, Mikdashi J, Aleseeva I, Saini SS *et al.* Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab. *Arch Dermatol* 2008, 144:1190-4.
14. Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001, 137:893-9.
15. Houtman PM, Jansen TL, Blanken R. Anaphylactic reaction in a patient with rheumatoid arthritis: a rare side effect of methotrexate with etanercept as a provoking factor? *J Clin Rheumatol* 2006, 12:321-2.
16. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Villaverde R. Urticaria and angioedema in a patient with Behçet's disease treated with adalimumab. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24:S128.
17. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angiedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2007, 26:787-8.
18. Beuthien W, Mellinghoff HU, von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. *Arthritis Rheum* 2004, 50:1690-2.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Coope NS *et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988, 31:315-24.
20. Bennett PH, Wood PHN. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. New York: Excerpta Medica; 1968, pp. 456.
21. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991, 34:1218-27.
22. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973, 3:55-78.
23. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J *et al.* International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004, 31:390-2.
24. Protocolo de actuação em caso de reacção à infusão de infliximab. Grupo de Estudos de Artrite Reumatoide da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. *Acta Reum Port.* 2005, 30:355-9.
25. Bermejo F, López San Román A, Algaba A, van Domselaar M, Carneros JA, Rivero M *et al.* Efficacy of premedication with intravenous corticosteroids and antihistaminics in preventing infusion reactions to infliximab. *Gastroenterol Hepatol.* 2008, 31(10):629-32.

26. Barbosa CMPL, Terreri MTRA, Oliveira SKF, Rodrigues MCF, Bica BERG, Sacchetti S *et al.* Efeitos adversos durante a infusão de infliximabe em crianças e adolescentes: estudo multicêntrico. *Rev Bras Reumatol* 2008, 48(5):278-82.
27. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L *et al.* The incidence and management of infusion reactions to Infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1315-24.
28. Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N, Goëb V, Pouplin S, Menard JF *et al.* Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006, 33:1307-14.
29. Levälampi T, Korpela M, Vuolteenaho K and Moilanen E. Etanercept and adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons leading to discontinuation of the treatment. *Rheumatol Int* 2008, 28:261-9.