

RELATO DE CASO: ARTRITE REUMATOIDE (AR) E O USO DE DROGAS IMUNOSUPRESSORAS IMPLICANDO NO DESENVOLVIMENTO DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS COMO A TUBERCULOSE

AUTORES

ROSA, Carolina Cruz

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos-UNILAGO

TARIFA, Giovana Garcia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos-UNILAGO

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória e crônica que pode afetar diversos tecidos e órgãos, portanto, apresenta manifestações articulares e extra-articulares. É caracterizada principalmente pelo acometimento simétrico da membrana sinovial das articulações periféricas e sua causa ainda é desconhecida. O desenvolvimento e a progressão da AR está diretamente relacionado à predisposição genética e ao fator ambiental. Sua patogênese está voltada a uma produção de sinovite proliferativa e inflamatória não supurativa que geralmente progride para anquilose das articulações e destruição da cartilagem articular. Seu diagnóstico exige achados clínicos e exames complementares, nenhum teste isolado confirma o diagnóstico. O tratamento da artrite reumatoide é feito com drogas sintomáticas e drogas modificadoras da doença (DMARDs). O presente trabalho teve por objetivo descrever, através de um relato de caso, a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e o tratamento de artrite reumatoide. A paciente, residente em São Jose do Rio Preto – SP, foi atendida e tratada pela orientadora Dra. Giovana Garcia Tarifa. A mesma em uso de Adalimumabe, que é indicado para reduzir os sinais e sintomas artrite reumatoide ativa de intensidade moderada a grave. O uso dessa medicação acaba implicando no desenvolvimento de infecções oportunistas, a paciente do caso teve contato com outro paciente acometido por tuberculose e foi introduzido o uso de izoniazida. Compreendendo sua importância, é preciso ficar atento às infecções oportunistas, bem como efetuar a realização da vigilância ativa do paciente.

PALAVRAS - CHAVE

Artrite Reumatoide, Tuberculose, DrogasImunossupressoras, Infecções.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune, inflammatory and chronic disease that can affect several tissues and organs, so it presents articular and extra-articular manifestations. It is mainly characterized by the symmetrical involvement of the synovial membrane of peripheral joints and its cause is still unknown. The development and progression of RA is directly related to genetic predisposition and the environmental factor. Its pathogenesis is directed towards the production of proliferative and non-suppurative inflammatory synovitis that generally progresses to ankylosis of the joints and destruction of the articular cartilage. Its diagnosis requires clinical findings and complementary exams, no single test confirms the diagnosis. Rheumatoid arthritis is treated with symptomatic drugs and disease-modifying drugs (DMARDs). This study aimed to describe, through a case report, the epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations and the treatment of rheumatoid arthritis. The patient residing in São Jose do Rio Preto - SP and was assisted and treated by the advisor Dr. Giovana Garcia Tarifa. The same in use of Adalimumab is indicated to reduce the signs and symptoms of moderate to severe active rheumatoid arthritis. The use of this medication ends up implying the development of opportunistic infections, the patient in the case had contact with another patient with tuberculosis and the use of isoniazid was introduced. Understanding the importance of being aware of opportunistic infections, and always carrying out active surveillance for the patient.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Tuberculosis, Immunosuppressive Drugs, Infections.

1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória e crônica que pode afetar diversos tecidos e órgãos, portanto, apresenta manifestação articulares e extra-articulares. É caracterizada, principalmente, pelo acometimento simétrico da membrana sinovial das articulações periféricas. O seu caráter crônico leva a uma importante limitação funcional, com perda da capacidade laboral e da qualidade de vida (TORIGOE, 2006; PLUM, 2009).

Há uma prevalência de 1% na população geral e tem uma maior incidência em mulheres (5 Mulheres: 1Homen) em idade de 40 a 70 anos, entretanto, nenhum grupo etário está imune a essa patologia (ROBBINS & COTRAN, 2010).

Além disso pacientes acometidos por AR podem apresentar uma menor sobrevida. Sua causa ainda é desconhecida. O desenvolvimento e a progressão da AR está diretamente relacionado à predisposição genética e ao fator ambiental (CICONELLI, 2005).

Sua patogênese está voltada a uma produção de sinovite proliferativa e inflamatória não supurativa que geralmente progride para anquilose das articulações e destruição da cartilagem articular (ROBBINS & COTRAN, 2010).

A Artrite Reumatoide evolui com um amplo espectro de alterações morfológicas. A sinóvia se torna hiperplástica, edemaciada e espessada, transformando-se em um contorno coberto por franjas bulbares. Ocorre um infiltrado inflamatório de células CD4+, T helper, células B, plasmócitos e macrófagos na sinóvia. Seguida por vasodilatação e angiogênese, agregação de fibrina, acúmulo de neutrófilos e uma atividade osteoclástica no osso subjacente permitindo a penetração da sinóvia e a formação de cistos subcondrais e osteoporose e, por fim, a formação do pannus, que faz a união dos ossos opostos após a erosão formando uma anquilose fibrosa.

Seu diagnóstico exige achados clínicos e exames complementares, nenhum teste isolado confirma o diagnóstico (ROBBINS & COTRAN, 2010). Não obstante os primeiros 12 meses da doença, chamada de artrite inicial, é considerada uma janela de oportunidade terapêutica, porque o controle inadequado desse processo inflamatório leva a danos articulares irreversíveis. Entretanto, o diagnóstico inicial pode ser difícil já que na maioria das vezes não apresenta alterações sorológicas ou radiológicas iniciais (SILVA et al., 2003).

O tratamento da artrite reumatoide é feito com drogas sintomáticas e drogas modificadoras da doença (DMARDs). O metotrexate, considerado o padrão ouro no tratamento da artrite reumatoide, e a leflunomida estão enquadrados no grupo das DMARDS sintéticas. Sendo as drogas sintomáticas aquelas que atuam no controle da dor e inflamação sem modificarem a evolução da doença (ZANINI, 2008).

As drogas modificadoras da doença são a base do tratamento da AR e devem ser iniciados assim que o diagnóstico for realizado (SILVA et al., 2003). Nesse grupo, incluem 2 tipos de droga: as sintéticas e as imunobiológicas. O metotrexato considerado o padrão ouro no tratamento da artrite reumatoide e a leflunomida, ambos estão enquadrados nas DMARDS sintéticas. Também são utilizadas drogas como infliximabe, etanercepte, adalimumabe, golimumabe e certolizumabe pegol que agem como anti- TNF- α , portanto agem inibindo o TNF- α que é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel singular na resposta imune, na defesa do organismo e no processo inflamatório, bem como agindo na remissão e controle de sinais e sintomas.

Nesse mesmo sentido atuam os bloqueadores da coestimulação como a abatacepte, inibidores da interleucina 6, tocilizumabe e amyli CD20 como rituximabe. Essas, por sua vez, estão alocadas no grupo de DMARDS imunobiológicas (UEHBE et al., 2006).

Os efeitos adversos observados no uso da terapia com agentes biológicos incluem complicações alérgicas, infecções, desenvolvimento de neoplasias e eventos autoimunes, temos o surgimento de infecções oportunistas como um dos mais temidos efeitos (SCHEINBERG, et al., 2006).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A primeira defesa do organismo a um dano tecidual é a resposta inflamatória, um processo biológico complexo que envolve componentes vasculares, celulares e uma diversidade de substâncias solúveis, além de apresentar como sinais clínicos característicos rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional. A finalidade desse processo é remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local. (MEDZHITOV R. et al.,1997).

Durante a inflamação, vários sistemas bioquímicos, como cascata do sistema complemento e da coagulação, são ativados, auxiliando no estabelecimento, evolução e resolução do processo. Adicionalmente, substâncias solúveis de meia-vida curta são liberadas, exercem sua ação e são degradadas. Em geral, o sucesso na remoção do estímulo desencadeador leva ao término da resposta aguda e reparo tecidual completo (JANEWAY CA et al.,2002).

A resposta inflamatória aguda evolui a partir de uma fase vascular iniciada pelas células residentes no tecido imediatamente após o dano. Em condições basais, apenas uma fração dos capilares que compõem a rede tecidual está pérvia, mas, após uma agressão, ocorrem vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar mediados por aminas vasoativas, histamina e serotonina, liberadas por mastócitos e monócitos minutos após a agressão. Inicialmente, saem do leito capilar eletrólitos e pequenas moléculas, constituindo o transudato; posteriormente saem também moléculas maiores como albumina e fibrinogênio, constituindo o exsudato. A saída de proteínas para o espaço extravascular é acompanhada de saída de

água, e marginalização dos leucócitos, que passam a circular junto ao endotélio. O endotélio local torna-se ativado, expressando moléculas de superfície que favorecem a aderência dos leucócitos e a eventual migração destes para os tecidos. Saem também para o espaço extravascular e são ativados alguns componentes do SC, do sistema gerador de cininas e do sistema da coagulação. Macrófagos residentes no tecido lesado liberam citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF- α e quimiocinas (FUJIARA N, et al.,2005).

A migração de células circulantes para os tecidos, denominada diapedese, é direcionada pela presença de um gradiente de substâncias quimiotáticas no sítio inflamatório. Uma vez no tecido, as células buscam fagocitar o patógeno, permitindo o reparo da lesão (MEDZHITOV R, et al.,2008).

Na inflamação aguda, predominam elementos da resposta imune inata e as principais células envolvidas são os neutrófilos e macrófagos. Na inflamação crônica, em geral ocasionada por persistência do estímulo nódico, o processo inflamatório se mantém e sofre alterações qualitativas, caracterizadas por mudança progressiva nos elementos celulares e solúveis que infiltram o tecido. A permanência do agente lesivo leva à cronificação do processo, havendo concomitância de destruição e reparo tecidual. Na inflamação crônica, o tecido apresenta caracteristicamente um infiltrado constituído por células mononucleares (monócitos, macrófagos e linfócitos), sinais de angiogênese e fibrose. Diversos estímulos persistentes podem induzir a cronificação do processo inflamatório, tais como bactérias intracelulares (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*), substâncias químicas como a sílica, e mesmo agentes físicos, como a radiação ultra-violeta e os traumas repetitivos. Os mecanismos envolvidos na inflamação crônica sistêmica de etiologia não conhecida, como a artrite reumatoide, não são tão bem esclarecidos quanto aqueles associados a processos infecciosos (MEDZHITOV R, et al.,2008).

3. OBJETIVO

Este trabalho teve por objetivo descrever, através de um relato de caso, a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e o tratamento, correlacionando com caso clínico de uma paciente do sexo feminino, destacando a importância da intervenção clínica precoce de modo a contribuir com o aprofundamento sobre o conhecimento deste quadro.

Faz-se necessário estudar a tuberculose e uso de drogas imunossupressoras para o tratamento de artrite reumatoide a fim de ajudar em pesquisas clínicas e resolução de casos.

4. METODOLOGIA

Foram analisadas informações obtidas através do prontuário de uma paciente do sexo feminino, residente em São Jose do Rio Preto–SP, atendida e tratada pela orientadora, Dra. Giovana Garcia Tarifa, a partir da autorização expressa do paciente, mediante apreciação e aprovação do Comitê de Ética, número do parecer 3.854.046.

Foi efetuado um estudo retrospectivo a partir dos dados obtidos do exame físico e anamnese, fazendo uma correlação com a literatura bibliográfica médica citada.

5. RELATO DO CASO

Paciente ADS, 59 anos, sexo feminino, procedente de São José do Rio Preto, em tratamento regular de Artrite Reumatoide desde 2006, comparece em consulta se queixando de dor e lesões avermelhadas em região tibial anterior de ambas as pernas, iniciadas há 5 dias. Nega traumas ou picadas de insetos no local. Em uso no momento de Metotrexate 25 mg 1x/semana IM, Adalimumabe 40 mg SC a

cada 14 dias, Ácido Fólico 5 mg 1x/semana, além de analgésicos, antidepressivos e miorelaxantes, Fórmula contendo Nortritpilina 30 mg + Ciclobenzaprina 5 mg + Acetaminofen 350 mg + Famotidina 40 mg no jantar e Fluoxetina 20 mg pela manhã.

Ao exame físico, apresentava lesões de cerca de 5-7 cm no maior diâmetro, hiperemiadas, endurecidas, com calor local e dolorosas ao toque, localizadas em região tibial anterior de ambas as pernas. Feita hipótese diagnóstica de eritema nodoso e solicitados exames para investigação etiológica.

No retorno, exames laboratoriais dentro da normalidade, raio x de tórax normal e PPD de 16 mm (forte reator), sendo que PPD prévio à introdução do adalimumabe era não reator. Quando questionada, paciente relatou ter entrado em contato com paciente sabidamente portador de tuberculose e ainda não tratado, porém negou outros sintomas, como tosse, febre, emagrecimento ou hemoptise.

Com base na história e exames complementares, fez-se o diagnóstico de eritema nodoso secundário à infecção por tuberculose, porém, sem manifestações da doença em outros sítios, iniciando-se isoniazida 300 mg ao dia por 06 meses.

Após esse episódio, paciente seguiu acompanhamento e tratamento regular para artrite reumatoide, sem recorrência dos sintomas de eritema nodoso ou outras evidências de infecção por tuberculose. Foi realizada a troca do imunobiológico em uso (adalimumabe) pelo abatacepte 125 mg SC semanal, devido ao risco aumentado de infecções com os Anti TNF e também pela falha secundária às medicações já em uso (recorrência de sinais e sintomas de atividade da artrite após mais de 01 ano de uso da droga).

6. DISCUSSÃO

A substância ativa do Humira, o adalimumab, é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) concebido para reconhecer e se ligar a uma substância no organismo chamada “fator de necrose tumoral” (TNF). Esta substância está envolvida no processo que causa a inflamação e é encontrada em altos níveis em pacientes com doenças para as quais se usa o adalimumab visando o tratamento. Ao aderir ao TNF, o adalimumab bloqueia sua atividade, reduzindo assim a inflamação e outros sintomas das doenças. Ao se ligar, ele inibe o Fator de Necrose Tumoral (TNF), reduzindo a inflamação e alterando a resposta imune, deixando o sistema imune deprimido, o que acaba implicando no desenvolvimento de infecções oportunistas. Essa substância é obtida pela tecnologia do ADN recombinante. Bloqueia o fator de necrose tumoral alfa ou *TNF- α* , que desencadeia uma função específica na resposta inflamatória, responsável por muitas doenças auto-imunes. Os receptores celulares de membrana p55 e p75 ficam bloqueados. (BAKER, 2004).

Adalimumabe é indicado para reduzir os sinais e sintomas, induzir uma resposta clínica e remissão clínica maior, inibir a progressão dos danos estruturais e melhorar a capacidade física em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa de intensidade moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada a uma ou mais drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD) (CHEW, 2004).

O adalimumabe age nos processos inflamatórios das doenças imuno-mediadas como a psoríase e artrite psoriásica de forma mais seletiva, sendo por essa razão mais eficaz e mais seguro que as drogas clássicas como o metotrexato. A aplicação é via subcutânea e, para psoríase, com dose de indução e, depois, doses de manutenção de 40 mg a cada 15 dias (OLSEN, 2004).

A primeira defesa do organismo a um dano tecidual é a resposta inflamatória, um processo biológico complexo que envolve componentes vasculares, celulares e uma diversidade de substâncias solúveis, além de apresentar como sinais clínicos característicos rubor, calor, edema, dor e prejuízo

funcional. A finalidade desse processo é remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local (FUJIARA N, et al.,2005).

A resposta inflamatória aguda evolui a partir de uma fase vascular iniciada pelas células residentes no tecido imediatamente após o dano. Macrófagos residentes no tecido lesado liberam citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF- α e quimiocinas. A migração de células circulantes para os tecidos, denominada diapedese, é direcionada pela presença de um gradiente de substâncias quimiotáticas no sítio inflamatório. Uma vez no tecido, as células buscam fagocitar o patógeno, permitindo o reparo da lesão (ALGOOLD et al.,2003).

A permanência do agente lesivo leva à cronificação do processo, havendo concomitância de destruição e reparo tecidual. Na inflamação crônica, o tecido apresenta caracteristicamente um infiltrado constituído por células mononucleares (monócitos, macrófagos e linfócitos), sinais de angiogênese e fibrose. Diversos estímulos persistentes podem induzir a cronificação do processo inflamatório, tais como bactérias intracelulares (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*), substâncias químicas como a sílica, e mesmo agentes físicos, como a radiação ultra-violeta e os traumas repetitivos. Os mecanismos envolvidos na inflamação crônica sistêmica de etiologia não conhecida, como a artrite reumatoide, não são tão bem esclarecidos quanto aqueles associados a processos infecciosos. (OTTENHOFF TH et al.,2005).

Estima-se que a TB ativa ocorra em 5-10% das pessoas infectadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (ALMEIDA, 2005). As outras pessoas conseguem impedir a infecção eficientemente em fase de latência, em que não é contagiosa, mas a infecção pode sofrer reativação anos mais tarde, resultando em doença ativa. A imunidade celular é o principal mecanismo de defesa contra o Mtb, sendo realizada por intermédio do reconhecimento de antígenos por receptores em células da imunidade inata e adquirida, secretando citocinas imunorreguladoras pelos linfócitos TCD4+, particularmente na produção de interferon-gama (IFN- γ), a principal citocina inflamatória observada na TB (NOTH et al.,2004).

As manifestações da doença dependem do balanço entre a virulência do microrganismo e a competência imunológica do hospedeiro, combinação entre a resposta inata e a adquirida, uma vez que a proteção da resposta inata é limitada e o Mtb pode se multiplicar dentro do macrófago e se disseminar hematologicamente. A idade é a variável dominante a determinar a resposta celular contra o Mtb, crucial para conter o microrganismo e impedir a progressão da TB (BANASZKIEWCHZ et al.,2003).

É sabido que o organismo humano tem complexo mecanismo mediado por linfócitos T e macrófagos para o controle do Mtb, com eventos que incluem a expressão de citocinas antimicobacterianas como o IFN- γ e o TNF- α , a produção dos óxidos tóxicos derivados do nitrogênio e a lise no fagolisossomo. O Mtb consegue, no entanto, de maneira ainda pouco conhecida, escapar dos mecanismos de defesa do hospedeiro e persistir vivo, dentro do granuloma, em quase um terço da população. Os principais mecanismos de escape do Mtb envolvem a produção de moléculas como o ESAT-6, capaz de inibir a produção de IL-12 e IFN- γ . A inibição tanto da apoptose de macrófagos infectados e quanto da fusão do fagócito ao lisossomo favorece a sobrevivência e a multiplicação dos bacilos no interior do fagócito. (MARAIS BJ et al.,2005), (MARAIS BJ et al.,2006).

7. CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que na artrite reumatoide ocorre um infiltrado inflamatório, os macrófagos residentes no tecido lesado liberam citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF- α e quimiocinas, particularmente na produção de interferon-gama (IFN- γ), a principal citocina inflamatória observada.

Além disso, vale destacar que o uso Adalimumab, que é um anticorpo monoclonal (um tipo de proteína) concebido para reconhecer e se ligar a uma substância no organismo chamada “fator de necrose tumoral” (TNF) e que, ao aderir ao TNF, bloqueia sua atividade, reduzindo assim a inflamação e outros sintomas das doenças, acaba deixando o sistema imune deprimido e vulnerável a inflamações, tais como bactérias intracelulares (por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*).

Como uso de Adalimumabe é indicado para reduzir os sinais e sintomas artrite reumatoide ativa de intensidade moderada a grave, o uso dessa medicação acaba implicando no desenvolvimento de infecções oportunistas. Foi o que ocorreu, por exemplo, com a paciente descrita no caso analisado, a qual teve contato com um outro paciente portador de tuberculose. Diante disso, foi introduzido o uso de izoniazida, mas vale ressaltar a importância do diagnóstico preciso com o teste de PPD antes do início do tratamento e sempre investigar novas infecções oportunistas devido ao quadro de imunodepressão. Compreendendo sua importância, é preciso ficar atento às infecções oportunistas, bem como efetuar a realização da vigilância ativa do paciente.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALGOOLD HMS, Chan J, Flynn JL. Chemokines and tuberculosis. Cytokine & Growth Factor Rev. 2003; 14:467-77.

ALMEIDA CS, Abramo C, Ferreira AP, L’Hotellier M, Kolk A; Ottenhof THM, Teixeira HC. Avaliação de novos antígenos de Mtb para vacinação e imunodiagnóstico precoce da TB. Principia: Camin Inic Cient. 2005; 10:97-106.

BANASZKIEWICZ A, Feleszko W. Immune mechanisms in children with tuberculosis. Pol Merkur Lekarski. 2003; 15 (86):203-7.

BAKER Adalimumab: human recombinant immunoglobulin G1 anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody. Rev Gastroenterol Disord 4: 196-210, 2004.

CICONELLI, A.; CONSALTER, R. Epidemiologia e etiopatogenia da artrite reumatóide. Revista Sinopse de Reumatologia, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 34-38, jun. 2005.

CHEW AL, Bennett A, Smith CH, Baker J, Kirkham B: Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. Br J Dermatol 151: 492-6, 2004.

FUJIARA N, Kobayashi K. Macrophages in inflammation. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4:281-8.

JANEWAY CA, Medzhitov R. Innate immunity recognition. Annu Rev Immunol 2002; 20:197-216.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

- MARAIS BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(10):1078-90
- MARAIS BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 2005;25(2):79-86.
- MEDZHITOV R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388:394-7.
- MEDZHITOV R. Origin and physiological roles of inflammation *Nature* 454:428-35, 2008.
- NOTH RJ, Jung YJ. Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:599-623.
- PLUM, S. M. Disease modifying and antiangiogenic activity of 2-Methoxyestradiol in a murine model of rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, London, v. 46, n. 1, p. 13-26, May. 2009.
- OLSEN NJ, Stein CM: New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350: 2167-79, 2004. 3.
- OTTENHOFF TH, Verreck FA, Hoeve MA, van de Vosse E. Control of human host immunity to micobactéria. *Tuberculosis (Edinb).* 2005; 85 (1-2):53-64
- SCHEINBERG, M.; GOLDENBERG, J.; SOUZA, B. D.; MONTEIRO, R. D. C.; TSUJI, R. G.; MARTINS, M. L. O. M. Pereira. Análise custo-minimização da terapia anti-TNF no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 62, n. 3, p. 90-95, Mar. 2005.
- SMALL PM, Fujiwara PI. Management of tuberculosis in the United States. *N Engl J Med.* 2001; 345:189-200.
- SILVA, R. G.; VANNUCCI, A. B.; LATORRE, L. C.; ZERBINI, C. A. F. Como diagnosticar e tratar artrite reumatóide. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 60, n. 8, p 554-577, Ago. 2003.
- SWAMINATHAN S, Nandin iKS, Hanna LE, Somu N, Narayanan PR, Barnes PF. T-lymphocyte subpopulations in tuberculosis. *Indian Pediatr.* 2000;37(5):489-95.
- TORIGOE, Dawton Yukito, LAURINDO, Iêda Maria Magalhães, Artrite reumatoide e doenças cardiovasculares. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.46 supl.1 São Paulo, 2006.
- UEHBE, A. I.; PIMENTA, M. E.; GIORGI, R. D. DMARDs (fármacos anti-artrite reumatóide modificadores da doença ou drogas anti-reumáticas modificadoras da doença). *Revista temas de reumatologia clinica*, São Paulo, v. 7, n. 2, p. 57-61, Abr. 2006.