

# TOCILIZUMAB: UMA NOVA CLASSE DE AGENTES BIOLÓGICOS EFICAZ NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

## *TOCILIZUMAB: A NEW BIOLOGICAL AGENTS CLASS EFFECTIVE IN TREATING RHEUMATOID ARTHRITIS*

Ana Isabela Dutra Araújo Nunes\*, Harleson Lopes de Mesquita\*\*

### RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória sistêmica caracterizada pelo comprometimento da membrana sinovial das articulações periféricas. Cerca de 1% da população mundial é afetada, sendo três vezes mais prevalente em mulheres. Embora a etiologia não seja totalmente compreendida, acredita-se que seja multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais. Possivelmente um evento autoimune ou infeccioso inicia a inflamação das articulações, que, em seguida, precipita uma série de respostas imunes complexas. O objetivo do trabalho foi revisar a fisiopatologia da artrite reumatoide, esclarecer o mecanismo de ação do Tocilizumab e identificar as reações adversas. O Tocilizumab é um agente biológico que teve seu uso aprovado em 2008 e atua como um antagonista do receptor de interleucina 6, bloqueando a transdução do sinal dessa citocina pró-inflamatória. Apesar das evidentes vantagens demonstradas com o uso do Tocilizumab no tratamento da artrite reumatoide, um pequeno número vem apresentando efeitos adversos graves em relação ao uso dessa droga.

### PALAVRAS-CHAVE

Artrite reumatoide. Fisiopatologia. Tocilizumab. Reação adversa.

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory autoimmune disease characterized by impairment of the synovial membrane of peripheral joints. About 1% of the world population is affected, which means that it is three times more prevalent among women. Although the etiology is not fully comprehended, it is believed to be multifactorial, resulting from the interaction between genetic and environmental factors. Possibly an autoimmune or infectious event initiates the inflammation of the joints, which, then, precipitates series of complex immune responses. The objective was to review the pathophysiology of rheumatoid arthritis, clarify the mechanism of action of Tocilizumab and identify adverse reactions. The Tocilizumab is a biological agent which had its use approved in 2008, it acts as an antagonist towards the interleukin 6 receptor, blocking the transduction signal of this proinflammatory cytokine. Despite the obvious advantages demonstrated with the use of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis, a small number is showing serious adverse effects concerning the use of the drug.

### KEYWORDS

Rheumatoid arthritis. Pathophysiology. Tocilizumab. Adverse reaction.

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica, sistêmica e progressiva resultante de anormalidades imunológicas. Pode se desenvolver em pessoas de qualquer

idade, sendo que sua prevalência aumenta consideravelmente com a idade, afetando aproximadamente 6% da população branca acima de 65 anos (DAVIS; MATTESON, 2012).

É caracterizada pela produção de autoanticorpos como o fator reumatoide (FR) e o anticorpo antiproteína citrulinada (AAPC), que induzem inflamação sinovial e posterior destruição das articulações. A sintomatologia é variada e sistêmica, com apresentação de febre, anorexia, anemia e osteoporose (MCINNES; SCHETT, 2011).

O tratamento para AR sofreu muitas mudanças ao longo dos anos. Os glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides e algumas drogas modificadoras da doença

Correspondence author: Ana Isabela Dutra Araújo Nunes. [anaisabela.dutra@gmail.com](mailto:anaisabela.dutra@gmail.com).

\* Graduada em Farmácia, Universidade Presidente Antônio Carlos/MG. [anaisabela.dutra@gmail.com](mailto:anaisabela.dutra@gmail.com).

\*\* Farmacêutico Bioquímico, mestre em Análises Clínicas, professor adjunto da Universidade Presidente Antônio Carlos, Campus VI, Juiz de Fora, MG. [harlefar@hotmail.com](mailto:harlefar@hotmail.com).

Received: 10/2015

Accepted: 01/2016

antirreumática (DMARDs) se apresentavam inicialmente como as únicas opções terapêuticas para controle da doença. Posteriormente, com maior esclarecimento fisiopatológico, novos alvos terapêuticos surgiram, permitindo o desenvolvimento de agentes biológicos, como o Tocilizumab (TCZ) (NAM et al., 2010; YILMAZ; SIMSEK, 2013).

O TCZ é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, que atua como um antagonista do receptor de interleucina 6 (IL-6), bloqueando a transdução do sinal dessa citocina pró-inflamatória (KEYSTONE et al., 2014). Também conhecido como Actemra® ou RoActemra®, foi aprovado em 2008 por via intravenosa para o tratamento de AR no Japão, e desde 2009 vem sendo usado na Europa em combinação com o Metotrexato para o tratamento de AR ativa, de moderada a grave. Nos Estados Unidos, vem sendo indicado para pacientes que falharam no tratamento com antagonistas do TNF e em pacientes com AR ativa moderada a grave (ALTEN, 2011).

Apesar das evidentes vantagens demonstradas no tratamento de AR por agentes biológicos como o TCZ, um pequeno número de pacientes vem apresentando efeitos adversos graves em relação a essas drogas (NISHIMOTO et al., 2009).

O objetivo do trabalho foi revisar a fisiopatologia da artrite reumatoide, esclarecer o mecanismo de ação do Tocilizumab e identificar as reações adversas.

## 2 CONCEITO E FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica caracterizada por dano articular progressivo, sinovite persistente e produção de autoanticorpos como o fator reumatoide (FR) e anticorpo antiproteína citrulinada (AAPC). Suas características sistêmicas incluem patologias, como doenças cardiovasculares, pulmonares, distúrbios psicológicos e esqueléticos (HARRIS, 1990).

Embora a patogênese ainda não tenha sido completamente elucidada, vários fatores podem ser considerados para que a AR se desenvolva (MCINNES; SCHETT, 2011).

### 2.1 FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

MACGREGOR et al. (2011) reavaliaram os resultados de dois grandes estudos com gêmeos que levaram à conclusão de que fatores genéticos têm influência substancial na patogênese da AR, com 60% de herdabilidade.

O antígeno leucocitário humano (HLA) é o principal fator de risco genético e responsável por 30 a 50% da suscetibilidade genética global para a AR, e os alelos HLA-DRB1 que codificam o epítipo compartilhado (EC) estão associados à gravidade (BAX et al., 2011).

Em 2003, o gene peptidilarginina deiminase do tipo 4 (PADI4) foi identificado como o segundo fator de risco para AR. A PADI4 é responsável por catalisar a conversão de resíduos de arginina em resíduos de citrulina nas proteínas. Desvios na intensidade, localização e persistência de citrulinização podem acarretar reações imunológicas anômalas, levando a produção de AAPC na sinóvia reumatoide (SUZUKI et al., 2003).

A formação de complexos imunes durante a infecção por patógenos como o vírus de Epstein-Barr e o citomegalovírus podem provocar a indução do fator reumatoide, um autoanticorpo de afinidade elevada contra a porção Fe da imunoglobulina (MCINNES; SCHETT, 2011).

A combinação do HLA-DREC e o tabagismo aumenta o risco do indivíduo desenvolver AR. A exposição prolongada à fumaça de cigarro pode induzir mecanismos que aceleram a conversão de arginina em citrulina (KLARESKOG et al., 2006).

### 2.2 PROCESSOS IMUNOLÓGICOS

Os linfócitos T desempenham papel central na patogenia da AR. As células apresentadoras de antígenos (APCs) por meio do MHC classe II apresentam os peptídeos antigênicos aos receptores dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Após o reconhecimento do peptídeo ocorre a interação entre as moléculas de superfície CD-28, presentes no linfócito T, e o dímero CD-80/CD-86, presente na APC, promovendo a proliferação. A diferenciação das células T CD4<sup>+</sup> *naive* em células Th1 é regulada pela citocina IL-12 (COPE; SCHULZE-KOOPS; ARINGER, 2007; MIOSSEC; KORN; KUCHROO, 2009).

KIM et al. (2000) identificaram níveis elevados de IL-12 no soro e fluido sinovial de uma porção substancial de pacientes, correlacionando com a gravidade da doença. Dessa forma, os linfócitos Th1 contribuem para a patogênese da AR.

As células Th17 representam um novo subtipo de linfócitos T importante na fisiopatologia da AR. Seu mecanismo de diferenciação começou a ser elucidado com a descoberta da IL-23 que, juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias, representadas pela IL-1 e IL-6, induz

diferenciação e indução de células Th17. Os linfócitos Th17 produzem as citocinas IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26, que são potentes indutoras da inflamação, favorecendo a infiltração celular e síntese de outras citocinas pró-inflamatórias (FURST; EMERY, 2014; PARK et al., 2005).

Os linfócitos T<sub>REG</sub> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> desempenham papel crucial na fisiopatologia da AR. Esse grupo de célula apresenta importante função imunorreguladora devido a sua capacidade de produzir citocinas imunossupressoras, como IL-10 e TGF- $\beta$ . Possuem grande potencial para regular a função das células T efetoras e APCs. O estudo de Möttönen et al. (2005) mostrou que linfócitos T<sub>REG</sub> se acumulam no fluido sinovial e apresentam níveis diminuídos no sangue periférico de pacientes com AR (FURST; EMERY, 2014).

Fica evidente que a função supressora das células T<sub>REG</sub> pode não ser tão eficaz na sinóvia de pacientes com AR. A explicação para este fato está descrito no trabalho de CAO et al. (2004) que atribuiu a ineficácia dos linfócitos T<sub>REG</sub> à presença de IL-6 no fluido sinovial – sabe-se que a IL-6 produzida por células imunitárias inatas anulam a supressão de células T<sub>REG</sub> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>. Além disso, baixos níveis de IL-2 foram descritos na sinóvia do paciente, influenciando na função de T<sub>REG</sub>.

A imunidade adaptativa humoral é fundamental no desenvolvimento da patogênese da AR. As células B CD20<sup>+</sup> estão presentes na sinóvia dos pacientes e são responsáveis por produzir autoanticorpos e citocinas como a IL-6 e TNF- $\alpha$ ; também participam na patogênese como apresentadoras de autoantígeno (MCINNES; SCHETT, 2011).

Células inflamatórias como macrófagos e mastócitos encontram-se na membrana sinovial, enquanto que os neutrófilos estão presentes no fluido sinovial dos pacientes, demonstrando que a imunidade inata contribui de forma direta na fisiopatologia da artrite reumatoide (HARINGMAN et al., 2005).

Os macrófagos agem diretamente na sinovite através da liberação de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 e IL23), de intermediários de oxigênio reativo e intermediários de azoto; produção de prostanoídes e enzimas que degradam a matriz. Atuam também como células fagocitárias e apresentadoras de antígenos. Os neutrófilos contribuem por sintetizar prostaglandinas, proteases e intermediários de oxigênio reativo. Os mastócitos produzem níveis elevados de aminas vasoativas, citocinas, quimiocinas, e proteases (MCINNES; SCHETT, 2011).

## 2.3 DANOS ESTRUTURAIS

O curso da AR desencadeia excessiva hiperplasia da membrana sinovial (sinóvia hiperplásica), principal contribuinte para o dano da cartilagem nessa doença. Há geração de novos vasos sanguíneos e infiltração de células mononucleares difusamente dispersas. A migração de leucócitos é iniciada pela ativação endotelial da microvasculatura sinovial, o que aumenta a expressão de moléculas de adesão e quimiocinas (FIRESTEIN, 1996; MCINNES; SCHETT, 2011).

Fibroblastos-like sinoviócitos (FLSs) passam a adquirir características autônomas com independência de ancoragem e perda de inibição de contato; expressão de elevados níveis de citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, inibidores de tecido de metaloproteinases e metaloproteinases de matriz, que causam desmontagem da rede de colágeno do tipo II alterando conteúdo de glicosaminoglicanos e consequentemente retenção de água. Portanto, FLSs contribuem diretamente para a destruição da cartilagem local e a cronicidade da inflamação sinovial, promovendo um microambiente permissivo para inflamação (FILER et al., 2006).

Todo esse processo inflamatório conduz à erosão óssea, pois citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e potencialmente a IL-17 promovem a diferenciação e ativação de osteoclastos que por meio de mecanismos enzimáticos ácidos conseguem destruir os tecidos mineralizados (SCHETT; TEITELBAUM, 2009).

Por outro lado, a cartilagem perde seu potencial de regeneração, pois os condrócitos, células responsáveis por regular a formação da matriz e sua clivagem, são induzidos à apoptose (MCINNES; SCHETT, 2011).

## 2.4 CONSEQUÊNCIAS SISTÊMICAS

A AR está associada a maiores taxas de doença cardiovascular como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. A relação entre as patologias é explicada pelo fato de que muitas células que compreendem o infiltrado inflamatório também são encontradas em placas ateroscleróticas (ROSS, 1999).

LIUZZO et al. (1994) mostraram que os marcadores inflamatórios tipicamente elevados na AR, tais como a proteína C-reativa, são mais elevados antes e no momento de lesões isquêmicas.

### 3 TOCILIZUMAB: MECANISMOS FARMACOLÓGICOS E REAÇÕES ADVERSAS

#### 3.1 MECANISMO DE AÇÃO DO TCZ

TCZ é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado da classe IgG1 que inibe o receptor da IL-6 (IL-6R). Possui capacidade de se ligar aos solúveis (sIL-6R) e os de membrana (mIL-6R), que levam ao bloqueio da sinalização de IL-6 (Figura 1). Porém, não bloqueiam a sinalização de outras citocinas (ALTEN, 2011; MIHARA et al., 2005).

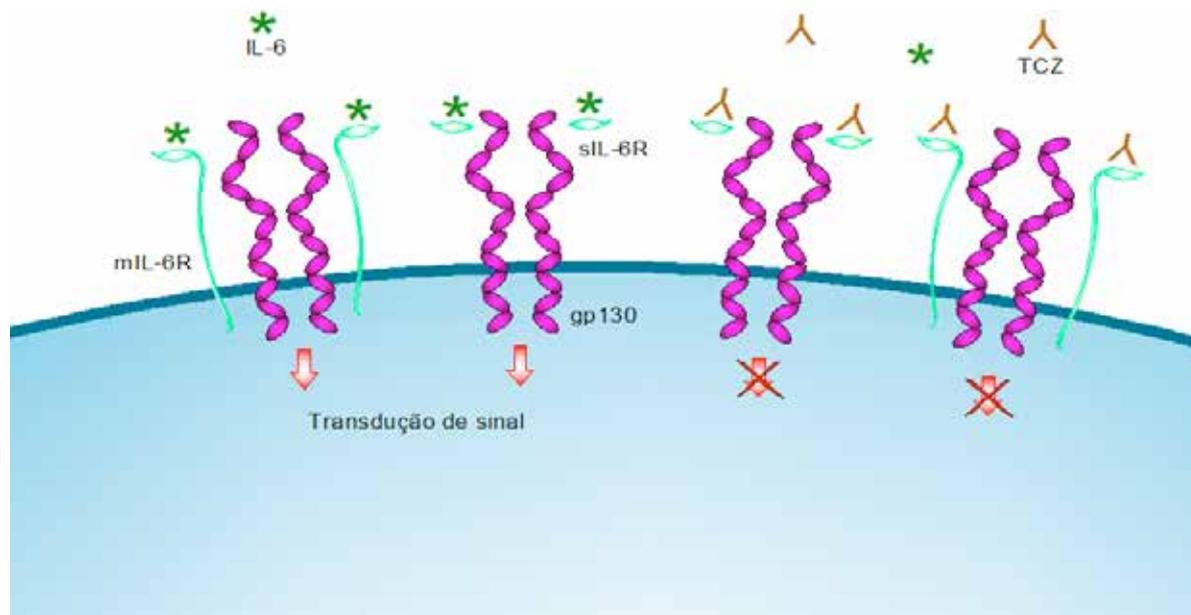


Figura 1: Mecanismo de ação do Tocilizumab (TCZ): bloqueio de sIL-6R e mIL-6R. Modificado de Nature Reviews Immunology 5, 521-531 (July 2005)

#### 3.2 REAÇÕES ADVERSAS

Como o TCZ atualmente é a única opção terapêutica para inibição de IL-6 aprovada para uso no tratamento da artrite reumatoide, é importante conhecer seu perfil de reações adversas (AL-SHAKARCHI; GULLICK; SCOTT, 2013).

Em um estudo para avaliar a eficácia e segurança do TCZ, as reações adversas mais comuns foram infecções, nasofaringite, hipertensão arterial, doenças gastrointestinais, estomatite, erupção cutânea, dor de cabeça e doenças de pele. Reações raras, mas severas, incluíram perfuração gastrointestinal, artrite séptica, celulite estafilocócica, pielonefrite aguda e anafilaxia (GENOVESE et al., 2008).

Em relação a relatos de alterações laboratoriais, há casos na literatura de elevação dos níveis de enzimas hepáticas,

A produção desregulada e persistente de IL-6 desempenha papel fundamental no desenvolvimento das características principais da AR (TANAKA, 2010). A IL-6 promove o desequilíbrio entre as células Th17 e células T reguladoras ( $T_{REG}$ ), atua na produção de autoanticorpos como (FR) e (AAPC). Além disso, promove inflamação sinovial e destruição da cartilagem e ossos (TANAKA, 2013).

TCZ impede a dimerização de gp130 na membrana celular e, por conseguinte, bloqueia os efeitos pró-inflamatórios de IL-6. Além disso, tem a capacidade de dissociar complexos IL-6/IL-6R que já se formaram (MIMA; NISHIMOTO, 2009).

diminuição da contagem de leucócitos e elevação dos níveis de lipídios plasmáticos (KREMER et al., 2011).

Na literatura, há também relatos mais raros de desenvolvimento de psoríase secundária ao uso de TCZ, constituindo também um importante fator limitante para o uso desse fármaco (WENDLING et al., 2012).

### 4 CONCLUSÃO

Os avanços nos estudos para compreender a fisiopatologia da artrite reumatoide, incluindo o papel das células T e B, macrófagos, neutrófilos e citocinas, levaram à identificação de novos alvos terapêuticos, como citocinas e seus receptores.

Os agentes biológicos, como o Tocilizumab, que é o único inibidor de IL-6 em uso clínico no momento, apresentam

grande potencial terapêutico para esses pacientes, com relativa segurança, já que efeitos adversos já foram relatados.

O desenvolvimento de novos agentes biológicos inibidores de IL-6 deve ser incentivado, pois outras opções são fundamentais para tratar pacientes com reações adversas ao Tocilizumab.

## 5 REFERÊNCIAS

- AL-SHAKARCHI, I.; GULLICK, N. J.; SCOTT, D. L. Current perspectives on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. **Patient Preference and Adherence**, v. 7, p. 653-666, 2013.
- ALTEN, R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. **Ther. Adv. Musculoskel Dis.**, v. 3, n. 3, p. 133-149, 2011.
- BAX, M. et al. Genetics of rheumatoid arthritis: what have we learned? **Immunogenetics**, v. 63, p. 459-466, 2011.
- CAO, D. et al. CD25<sup>bright</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells are enriched in inflamed joints of patients with chronic rheumatic disease. **Arthritis Res. Ther.**, v. 6, p. 335-R 346, 2004.
- COPE, A. P.; SCHULZE-KOOPS, H.; ARINGER, M. The central role of T cells in rheumatoid arthritis. **Clin. Exp. Rheumatol.**, v. 25, n. 5, p. 4-11, Sep. 2007.
- DAVIS, J. M.; MATTESON, E. L. My treatment approach to rheumatoid arthritis. **Mayo Clin. Proc.**, v. 87, n. 7, p. 659-673, July 2012.
- FILER, A. et al. Differential survival of leukocyte subsets mediated by synovial, bone marrow, and skin fibroblasts: site-specific versus activation-dependent survival of T cells and neutrophils. **Arthritis Rheum**, v. 54, p. 2.096-2.108, 2006.
- FIRESTEIN, G. S. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? **Arthritis & Rheumatism.**, v. 39, n. 11, p. 1.781-1.790, Nov. 1996.
- FURST, D. E.; EMERY, P. Rheumatoid arthritis pathophysiology: update on emerging cytokine and cytokine-associated cell targets. **Rheumatology**, Jan. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402580>>. Acesso em: 3 maio 2014.
- GENOVESE, M. C. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. **Arthritis & Rheumatism.**, v. 58, n. 10, p. 2.968-2.980, Oct. 2008.
- HARINGMAN, J. J. et al. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 64, p. 834-838, 2005.
- HARRIS JUNIOR, E. D. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. **N. Engl. J. Med.**, v. 322, n. 18, p. 1.277-1.289, May 1990.
- JONES, G. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 69, p. 88-96, 2010.
- KEYSTONE, E. C. et al. Continued benefit of Tocilizumab plus disease-modifying antirheumatic drug therapy in patients with rheumatoid arthritis and inadequate clinical responses by week 8 of treatment. **The Journal of Rheumatology**, v. 41, n. 2, p. 216-226, 2014.
- KIM, W. U. et al. The role of IL-12 in inflammatory activity of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Clin. Exp. Immunol.**, v. 119, p. 175-181, 2000.
- KLARESKOG, L. et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope) – restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. **Arthritis Rheum.**, v. 54, n. 1, p. 38-46, Jan. 2006.
- KREMER, J. M. et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate. **Arthritis & Rheumatism.**, v. 63, n. 3, p. 609-621, Mar. 2011.
- LIUZZO, G. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, p. 417-424, 1994.
- MACGREGOR, A. J. et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. **Arthritis & Rheumatism**, v. 43, n. 1, p. 30-37, Jan. 2000.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2.205-2.219, 2011.
- MIHARA, M. et al. Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. **Int. Immunopharmacol.**, v. 5, n. 12, p. 1.731-1.740, Nov. 2005.
- MIMA, T.; NISHIMOTO, N. Clinical value of blocking Il-6 receptor. **Curr. Opin. Rheumatol.**, v. 21, n. 3, p. 224-230, 2009.
- MIOSSEC, P.; KORN, T.; KUCHROO, V. K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. **N. Engl. J. Med.**, v. 361, n. 9, p. 888-898, Aug. 2009.
- MÖTTÖNEN, M. et al. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 140, p. 360-367, 2005.

NAM, J. L. et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 69, n. 6, p. 976-986, Jun. 2010.

NISHIMOTO, N. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. **Ann Rheum Dis.**, v. 68, n. 10, p. 1.580-1.584, Oct. 2009.

PARK, H. et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. **Nat. Immunol.**, v. 6, n. 11, p. 1.133-1.141, Nov. 2005.

ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 115-126, 1999.

SCHETT, G.; TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts and arthritis. **J. Bone Miner. Res.**, v. 24, p. 1.142-1.146, 2009.

SUZUKI A. et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. **Nat. Genet.**, v. 34, p. 395-402, 2003.

TANAKA, T.; OGATA, A.; NARAZAKI, M. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 6, n. 6, p. 843-854, 2010.

TANAKA, T.; OGATA, A.; NARAZAKI, M. Targeting of interleukin-6 for the treatment of rheumatoid arthritis: a review and BioMed Research International 9 update. **Rheumatology: Current Research**, v. 3, n. 2, 2013.

WENDLING, D. et al. Psoriasis onset with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol.**, v. 39, n. 3, 2012.

YILMAZ, S.; SIMSEK, I. Early intervention in the treatment of rheumatoid arthritis: focus on Tocilizumab. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 9, p. 403-408, 2013.