

A concentração de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide tratados com tocilizumabe: revisão integrativa

IL-6 concentration in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: integrative review

Concentración de IL-6 en pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab: revisión integrativa

Leidiana Sousa Sampaio¹, Amanda Miranda da Silva¹, Lizia Carreiro Tomaz Aguiar¹, Soane Kaline Moraes Chaves¹, Adriana Maria Viana Nunes¹, Débora Cavalcante Braz^{1*}.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a concentração de Interleucina-6 (IL-6) pode ser utilizada para o monitoramento da resposta ao tratamento com Tocilizumabe (TCZ) em pacientes com artrite reumatoide. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa sustentada em uma pergunta norteadora. Apenas estudos em humanos tratados com TCZ e que apresentavam a concentração de IL-6 foram incluídos. As bases de dados utilizadas foram PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca virtual em saúde (BVS). **Resultados:** Foram encontrados 257 artigos, no entanto após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão apenas 7 artigos foram considerados resultado da pesquisa. A análise dos artigos indica que há uma elevação da concentração de IL-6 após o início da terapia, seguida de um platô e, posteriormente, diminuição com o tempo de tratamento, que foi acompanhada de melhora clínica. **Considerações finais:** Esse fato sugere a mensuração de IL-6 como um parâmetro importante para monitorar a resposta terapêutica. Para isso, o ideal seria realizar a dosagem de IL-6 antes, durante e após a suspensão do tratamento nos pacientes com remissão da doença. Apenas através de pesquisas será possível padronizar a utilização da IL-6 nesses pacientes.

Palavras-chave: Interleucina-6, Artrite reumatoide, Revisão, Sangue.

ABSTRACT

Objective: To evaluate whether the concentration of Interleukin-6 (IL-6) can be used to monitor the response to treatment with Tocilizumab (TCZ) in patients with rheumatoid arthritis. **Methods:** This is an integrative review supported by a guiding question. Only studies in humans treated with TCZ and showing the concentration of IL-6 were included. The databases used were PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Virtual Health Library (BVS). **Results:** 257 articles were found, however, after applying the inclusion and exclusion criteria, only 7 articles were considered a result of the search. The analysis of the articles indicates that there is an increase in the concentration of IL-6 after the beginning of therapy, followed by a plateau and, later, a decrease with the time of treatment, which was accompanied by clinical improvement. **Final considerations:** This fact suggests the measurement of IL-6 as an important parameter for monitoring therapeutic response. For this, the ideal would be to measure IL-6 before, during and after the suspension of treatment in patients with disease remission. Only through research will it be possible to standardize IL-6 dosage in these patients.

Keywords: Interleukin-6, Rheumatoid arthritis, Review, Blood.

¹ Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina - PI.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la concentración de Interleucina-6 (IL-6) puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento con tocilizumab (TCZ) en pacientes con artritis reumatoide. **Métodos:** Esta es una revisión integradora apoyada en una pregunta guía. Solo se incluyeron estudios en humanos tratados con TCZ y que mostraban la concentración de IL-6. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Virtual Health Library (BVS). **Resultados:** Se encontraron un total de 257 artículos, sin embargo, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, solo 7 artículos fueron considerados como resultado de la búsqueda. El análisis de los artículos indica que hay un aumento en la concentración de IL-6 después del inicio de la terapia, seguido de una meseta y, posteriormente, una disminución con el tiempo de tratamiento, que se acompañó de mejoría clínica. **Consideraciones finales:** Este hecho sugiere la medición de IL-6 como un parámetro importante para monitorear la respuesta terapéutica. Para ello, lo ideal sería medir la IL-6 antes, durante y después de la suspensión del tratamiento en pacientes con remisión de la enfermedad. Only through research will it be possible to standardize the use of IL-6 in these patients.

Palabras clave: Interleucina-6, Artritis reumatoide, Revision, Sangre.

INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica sinovial e sistêmica, que causa danos às articulações sinoviais, resultando em incapacidade funcional, dor, diminuição da qualidade de vida e perda de produtividade. A AR apresenta-se como uma poliartrite inflamatória simétrica envolvendo mãos, punhos e pés, no entanto, existem várias manifestações extra-articulares importantes como, por exemplo, o maior risco para desenvolver infecções graves, doenças respiratórias e cardiovasculares e câncer quando comparado a população em geral (LITTLEJOHN EA e SEETHA UM, 2018; SPARKS JA, 2019).

Estímulos autoimunes, doenças infecciosas, fatores genéticos e ambientais como o tabagismo contribuem para o estabelecimento da doença, cuja patogênese envolve a produção de autoanticorpos e de citocinas como Fator de Necrose Alfa TNF α , Interleucina-1 beta (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-17 (IL-17) que contribuem com a destruição articular. Esses mecanismos são descritos na Portaria nº 14 de 2020 do Ministério da Saúde (MS) (2020) que aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da AR e da Artrite Idiopática Juvenil. O diagnóstico precoce permite preservar a função articular e prevenir ou diminuir as manifestações extra-articulares (LITTLEJOHN EA e SEETHA UM, 2018).

De acordo com a portaria do MS (2020), a classificação da AR é feita por meio dos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A avaliação da atividade da doença é de extrema importância, visto que a conduta terapêutica e o prognóstico definem o sucesso do tratamento. É classificada em níveis alto, moderado, leve e remissão da doença. A terapia, por sua vez, tem o objetivo de atingir o nível mais leve da doença, ou preferencialmente, a remissão clínica. Diante disso o diagnóstico da AR é realizado levando em consideração os achados clínicos, exames complementares, o tempo de evolução da doença, bem como a elevação de provas de atividade inflamatórias.

O processo inflamatório na AR também é desencadeado por algumas citocinas, cuja produção descontrolada provoca desequilíbrio homeostático e complicações metabólicas, que tornam esse cenário cada vez mais lesivo aos tecidos. A IL-6 participa desse processo, descrita como uma citocina com ação pleiotrópica, ou seja, tem atuação na resposta imune inata e na resposta adaptativa, ação inflamatória e anti-inflamatória (KAUR S, et al., 2020).

Esses efeitos inflamatórios e anti-inflamatórios da IL-6 acontecem através das vias de sinalização clássica e trans. A via clássica tem sido descrita nos leucócitos e hepatócitos porque essas células também expressam o receptor de IL-6 de membrana. Na via trans, o receptor solúvel de IL-6 forma um complexo com a IL-6 livre que, por sua vez, liga-se ao receptor da glicoproteína 130 (gp 130). Pelo fato do receptor da gp130 ser expressa por diferentes tipos celulares, a via trans promove as ações sistêmicas da IL-6. Após ligação aos seus receptores, ocorre a endocitose da IL-6 livre e ativação dos fatores de transcrição responsáveis pelas ações dessa citocina (HIRANO T, 2021).

IL-6 desempenha papel fundamental no desenvolvimento da AR, como a sua capacidade de induzir a síntese do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL) por várias células e, assim, estimular a diferenciação das células precursoras dos osteoclastos em osteoclastos maduros. Além disso, IL-6 também promove a formação de novos osteoclastos através de outras vias metabólicas. Uma consequência dos níveis elevados de IL-6 é o aumento da reabsorção óssea e diminuição do volume trabecular (PANDOLFI F, et al., 2020; TAKEUCHI T, et al., 2021).

Nesse sentido, o bloqueio específico da via de sinalização de IL-6 com o anticorpo monoclonal Tocilizumabe (TCZ) promoveu diminuição significativa da erosão óssea na grande maioria dos pacientes com AR quando comparado aos pacientes tratados com Metotrexato associado ao Adalimumab, um imunobiológico que promove o bloqueio da via de sinalização de TNF- α . Nos pacientes tratados com TCZ foi observado o reparo significativo do processo de erosão óssea, fato também relacionado com o aumento significativo do marcador de formação óssea, a osteocalcina (FINZEL S, et al., 2019).

TCZ, comercialmente conhecido por Actemra® e RoActemra®, é um anticorpo monoclonal, que age na inibição da função biológica da IL-6 através do bloqueio da ligação desta citocina ao seu receptor (IL-6R), impedindo a modulação da transdução do sinal dessa via. A terapia anti-IL-6 promove melhora clínica e redução da atividade da doença sendo, portanto, uma estratégia interessante, principalmente, para os pacientes que não respondem a terapia clássica. Resultados promissores foram obtidos na combinação de fármacos antireumáticos modificadores da doença sintéticos (DMARDs) com diferentes antagonistas de IL-6 (PANDOLFI F, et al., 2020).

O TCZ é indicado para o tratamento de AR grave, ativa e progressiva de adultos. Esse fármaco está disponível nas formas de apresentação Intravenosa (IV) e Subcutânea (SC), que exibem eficácia semelhante. A formulação SC torna-se vantajosa porque permite a administração pelo próprio paciente (SCOTT LJ, 2017). A resposta à terapia pode ser diferente entre os pacientes com AR, somado ao fato de que o perfil de segurança pode não ser o mesmo (PANDOLFI F, et al., 2020).

Apesar de ser amplamente prescrito, o mecanismo de ação do TCZ em pacientes com AR não é totalmente compreendido. Em virtude disso, este estudo de revisão teve como objetivo avaliar se a concentração de IL-6 no sangue periférico de pacientes com AR pode ser relevante para o monitoramento da resposta terapêutica.

MÉTODOS

O estudo consiste em uma revisão integrativa, sustentada na estratégia PICO: População: Pacientes com artrite reumatoide; Intervenção: tratamento com tocilizumabe; Comparação: Níveis de IL-6 de pacientes com artrite reumatoide tratados com tocilizumabe com pacientes acometidos por outras patologias tratados também com tocilizumabe. O desfecho corresponde ao aumento ou a diminuição da concentração de IL-6 registrada durante ou após o tratamento.

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos

Os estudos prospectivos ou retrospectivos realizados em humanos com AR tratados com TCZ, de qualquer faixa etária e sexo, residentes em quaisquer países, sem restrição de idioma, publicados no período de janeiro de 1991 a janeiro de 2021 foram incluídos. A determinação da concentração de IL-6 também foi um critério obrigatório para a inclusão na pesquisa.

Os critérios de exclusão considerados foram artigos de revisão, artigos que apresentavam a concentração de IL-6 apenas em gráficos ou em outras unidades que não fosse pg/mL ou μ g/mL ou não apresentaram os valores numéricos através de média \pm DP e/ou mediana, valores máximo e mínimo. Os artigos ou resumos não disponíveis de forma gratuita também foram excluídos.

Busca e identificação dos artigos

O estudo apresenta-se como uma revisão integrativa, aplicando-se uma lógica de pesquisa para identificar os principais estudos que associam a Interleucina-6 com a Artrite Reumatoide. Para isso, pesquisaram-se nos bancos de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca virtual em saúde (BVS). Na estratégia de busca, foram utilizados descritores controlados de acordo com o PubMed, Medical Subject

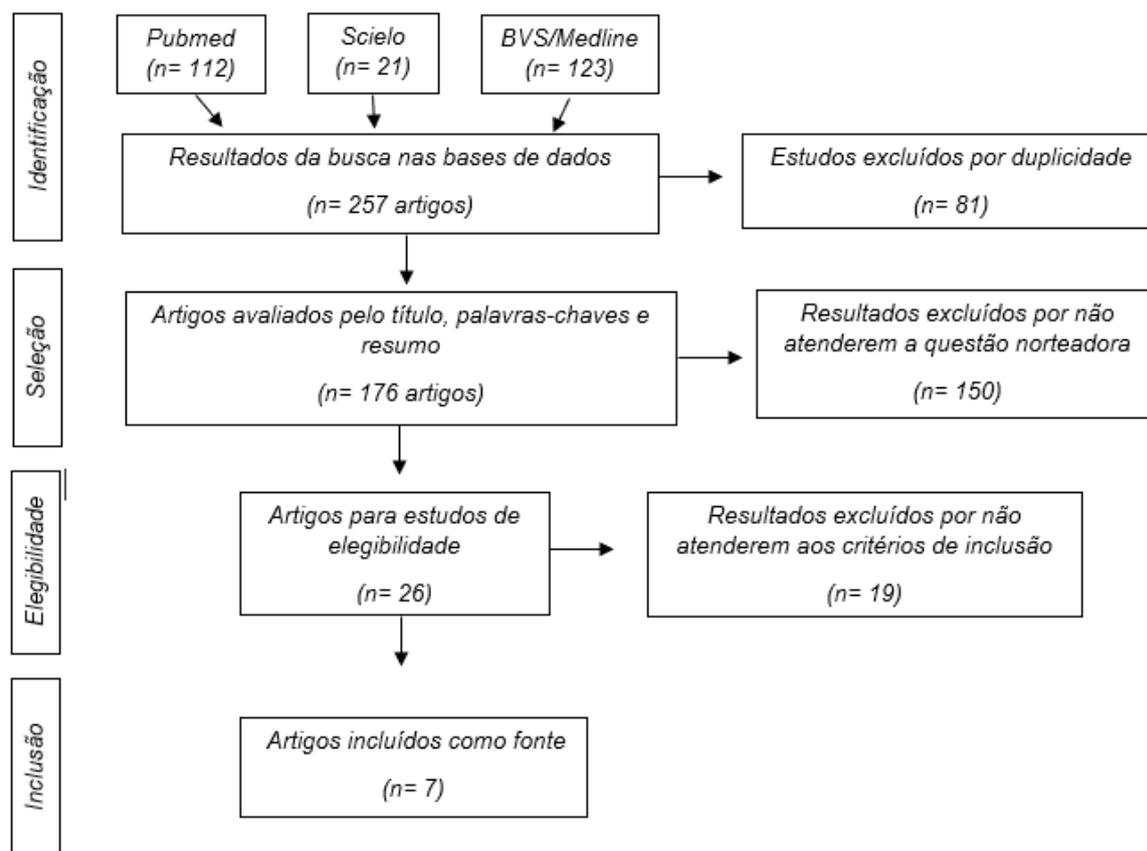
Headings (MeSH), adotando a lógica baseada em descritores específicos (em língua inglesa), vinculados aos operadores (AND e OR), com auxílio de parênteses () para delimitar intercalações dentro da mesma lógica, e aspas (") para identificar palavras compostas, aplicadas da seguinte forma: ("Interleukin-6" OR "IL-6") AND (Rheumatoid Arthritis).

Para evitar a inclusão excessiva de artigos, foram delimitadas buscas nos seguintes campos: título (Title), palavras-chave (Key words) e resumo (Abstract). As palavras-chave utilizadas foram: "Interleukin 6", "IL-6", "Rheumatoid Arthritis", "atlizumab", "actemra", "human", "serum". Utilizou-se os seguintes termos de busca no PubMed que foram adaptados à estratégia para as outras bases de dados: (Interleukin 6) OR (IL-6) AND (Rheumatoid Arthritis) AND (atlizumab OR actemra OR tocilizumabe) AND (human) AND (serum). Os estudos foram selecionados utilizando a Plataforma Rayyan® (Qatar) por meio da identificação, seleção e avaliação da elegibilidade. Após a identificação dos estudos, foram excluídos artigos duplicados por meio do software.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada de maneira independente por três revisores, por meio da plataforma de seleção Rayyan® (Qatar). Inicialmente, os artigos foram selecionados após a leitura do título e resumo, apenas os que atenderam aos critérios de elegibilidade e que tiveram consenso entre os três revisores, foram lidos na íntegra para inclusão ou exclusão na revisão. As discordâncias na fase da leitura de resumo foram resolvidas por um quarto revisor. Ao final foram encontrados 257 artigos que após serem filtrados com critérios de inclusão resultaram em 7 artigos como fonte, como é possível observar na **Figura 1**.

Figura 1 - Diagrama do resultado da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão do estudo.



Fonte: Sampaio LS, et al., 2022.

Sumarização dos dados

Os estudos incluídos tiveram seus dados sumarizados por três avaliadores, identificando-se autor e ano de publicação, país, tipo de estudo, idade, tamanho da amostra, parâmetro para avaliar os valores de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide que fazem uso do tocilizumabe.

RESULTADOS

Foram identificados, nas fontes pesquisadas, após análise de título, resumo e palavras-chave 26 artigos sobre o tema “Níveis de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide em tratamento com tocilizumabe” na etapa de elegibilidade. Desses foram excluídos 19 estudos, 13 porque não possuíam artigo completo disponível de forma gratuita, 2 por serem revisões integrativas e 1 por apresentar valores de IL-6 em log.

As características gerais dos 7 estudos relacionados com os níveis de IL-6 na artrite reumatoide com o uso do tocilizumabe são apresentadas na **Quadro 1**. Com relação ao tipo de estudo, observou-se delineamento prospectivo, delineamento randomizado, estudo de caso e análise post hoc. Os estudos analisados foram realizados no Japão, Alemanha, Israel, China e Estados Unidos da América. Os estudos incluídos foram publicados entre 2008 e 2019.

Quadro 1 - Concentração de IL-6 livre no sangue periférico de pacientes com AR antes e após o tratamento.

Pesquisa (autores)	IL-6 (pg/mL) #1	IL-6 (pg/mL) #2	n	Idade	Dosagem da IL-6*	Principais Achados
SHIMAMOTO K, et al. (2013).	50.7 ± 95.1	111 ± 122	61	57.3 ±11.0	4 semanas	A concentração de IL-6 pode estimar a atividade da doença residual após tratamento com TCZ e Indicar a resposta terapêutica.
HOFFMAN E, et al. (2019).	28.4 ± 94.42	69.28 ± 109.05	40	57.53 ±11.07	4 meses	TCZ mostrou papel protetor quanto às alterações metabólicas e cardiovasculares associadas a AR.
NISHIMOTO N, et al. (2008).	58.4 ± 13.8	89.7± 63.7	33	-	42 dias	Concentração elevada de IL-6 durante o tratamento com TCZ reflete a produção endógena de IL-6 e a verdadeira atividade da AR.
SUN C, et al. (2018).	214.24	1.12	1	58	2 meses	TCZ parece ser um tratamento efetivo para pacientes com AR e síndrome mioedisplásica (MDS).
WANG J, et al. (2016).	40.1 ± 59.50	-	4186	-	12 e 24 semanas	As concentrações séricas basais de IL-6 e proteína C Reativa (PCR) podem não ser preditivas de resultados clínicos após o tratamento com TCZ.
SCHULTZ O, et al. (2010).	18.0 ±8.5	39.2±13.2	11	50.7 ±4.4	3 meses	A inibição da sinalização de IL-6 diminuiu os níveis da lipoproteína (a), fato que pode reduzir o risco cardiovascular.
NISHIMOTO N, et al. (2014).	32 (1.6 - 611)	19 (3.3 - 431)	187	52 (21 - 75)	52 semanas	Os níveis séricos de IL-6 e da matriz metaloproteinase 3 (MMP-3) são marcadores úteis para identificar pacientes que poderiam interromper o tratamento com TCZ sem exacerbação aguda da AR.

Legenda: #1: concentração de IL-6 antes do tratamento. #2: concentração de IL-6 após o tratamento. *: período de tempo que foi realizada a dosagem de IL-6 após o início do tratamento. -: as pesquisas não informaram os dados. n: número de pacientes incluídos em cada pesquisa.

Fonte: Sampaio LS, et al., 2022.

A média de idade dos pacientes relatada nesses estudos foi de 55 anos. Os estudos envolveram um total de 1.583 pacientes. Considerando os valores através de média, a concentração de IL-6 variou de 18 a 58.4 pg/mL antes do tratamento e de 19 a 111 pg/mL após o tratamento. Todos os artigos incluídos utilizaram amostras de soro dos pacientes para determinar a concentração de IL-6 e as técnicas aplicadas foram *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), Quimioluminescência e Cytometer bead array (CBA)[®].

Com relação à concentração de IL-6, 4 estudos observaram aumento nos níveis após a administração do tocilizumabe e 2 estudos relataram redução. Um dos estudos relatou aumento na concentração de IL-6, mas os valores não foram descritos. O tempo entre o início da terapia e a primeira dosagem de IL-6 variou de 4 a 52 semanas.

DISCUSSÃO

O processo de seleção desta revisão permitiu observar que 83,3% dos estudos, que corresponde a 5 dos 7 que foram incluídos, relataram o aumento na concentração de IL-6 após o tratamento com TCZ. O aumento na concentração acontece porque o TCZ, ao promover o bloqueio do receptor de IL-6, impede a ligação da citocina aos seus receptores e a eliminação ou metabolização da IL-6 livre através do processo de endocitose mediada pela célula (NISHIMOTO N, et al., 2008; ZHANG X, PECK R., 2011; ZHANG X, et al., 2013). Esse aumento na concentração de IL-6 no sangue periférico também foi descrito em pacientes com COVID-19 tratados com TCZ (GALVAN-ROMAN JM, et al., 2020).

Os pacientes com AR demoram mais tempo para retornar aos níveis basais de IL-6 porque possuem um processo inflamatório instalado que mantém a síntese de IL-6. Portanto, a redução desse processo inflamatório é observada em um intervalo de tempo maior, necessário para reduzir e estabilizar a concentração de IL-6 (SHIMAMOTO K, et al., 2013; NISHIMOTO N, et al., 2014).

Dentre os estudos que relataram o aumento na concentração de IL-6, a dosagem dessa citocina foi realizada em momentos diferentes, antes, durante e após a terapia, no entanto o momento da coleta não foi o mesmo. Houve também a mensuração antes e com 12 e 24 semanas após início do tratamento (WANG J, et al., 2016). Nesses intervalos, a concentração de IL-6 permanecia elevada, mas estabilizada, formando um platô durante o tratamento. Essa condição parece ser uma consequência da produção endógena de IL-6 devido a AR e da degradação da própria citocina livre (GALVAN-ROMAN JM, et al., 2020). Atualmente, esse mesmo pensamento continua sendo descrito (AIZU M et al. 2018).

Talvez o platô seja atingido após 1 mês de tratamento, considerando que a concentração registrada de IL-6 no sangue periférico após 1 mês e após 3 meses não mostrou diferença relevante em um grupo de pacientes. Apesar do aumento da IL-6 com o início da terapia com TCZ, a maioria dos pacientes apresentou redução dos parâmetros inflamatórios como proteína C reativa (PCR) e leucócitos totais, além da redução significativa dos sintomas como descrito em um dos resultados desta revisão. A duração desse platô pode ainda ser um reflexo da atividade e da gravidade da doença (PANDOLFI F, et al., 2020).

Os pacientes tratados com TCZ apresentam redução de parâmetros inflamatórios como a PCR, mas tem níveis mais elevados de IL-6 e de parâmetros cardiovasculares como colesterol total, low-density lipoprotein (LDL) e high-density lipoprotein (HDL) após as primeiras 4 semanas do início da terapia. E, seguia com níveis elevados após 216 semanas. O mecanismo exato para o aumento dessas lipoproteínas não é claro (Giles et al. 2020). Apesar do aumento de LDL, não foi observada diferença significativa entre TCZ e outros imunobiológicos quanto ao risco cardiovascular (XIE F, et al., 2019).

Após, aproximadamente, 4 anos de tratamento, pesquisadores acompanharam pacientes com AR durante 52 semanas após suspensão da terapia com TCZ. Essa análise permitiu observar que os pacientes permaneciam com a remissão da doença e com redução e estabilização da concentração de IL-6 (NISHIMOTO N, et al., 2014).

Dado sugestivo de que o tempo da terapia contribui com a diminuição dos níveis de IL-6 e, conseqüentemente, do processo inflamatório. Isso porque o tratamento promove diminuição da reabsorção óssea e aumento de fatores que contribuem com a formação do osso como a osteocalcina, por exemplo (FINZEL S, et al., 2019).

Dois estudos relataram diminuição significativa dos níveis séricos de IL-6. Um deles corresponde a um estudo de caso de uma paciente com AR e síndrome mielodisplásica (SUN C, et al., 2018). Nesse caso, a associação dessas patologias pode ter contribuído com a elevada concentração de IL-6 e, portanto, com o controle da fase aguda foi registrado uma redução significativa. Resultado semelhante foi observado no estudo que avaliou pacientes que receberam o tratamento com TCZ durante aproximadamente 4 anos e, após

52 semanas de suspensão da terapia foi observado uma redução da concentração plasmática de IL-6 (NISHIMOTO N, et al., 2014).

Os artigos incluídos neste estudo realizaram a dosagem de IL-6 em momentos diferentes, no entanto foi possível observar que a concentração de IL-6 aumentava e permanecia elevada por pelo menos 4 meses após o início da terapia. Após anos de terapia essa redução é registrada mesmo após suspensão do TCZ. Esse perfil da IL-6 durante a terapia com TCZ aponta que a dosagem dessa citocina tem relevância clínica quando são realizadas dosagens antes, durante e após suspensão da terapia para acompanhamento da evolução clínica do paciente (AIZU M, et al., 2018).

A concentração administrada de TCZ também parece interferir, estudo realizado em indivíduos saudáveis observou que a concentração de IL-6 após a dose intravenosa de 162 mg retornou aos níveis basais 18 dias após a administração. Enquanto, com a dose de 81 mg o retorno aos níveis basais aconteceu após 8 dias (ZHANG X, et al., 2013). Uma concentração mais elevada de IL-6 também foi registrada em pacientes com AR em tratamento com TCZ de 8 mg/kg quando comparado a 4 mg/kg (WANG J, et al., 2016). Com a suspensão da terapia, observa-se redução de IL-6, nos pacientes que respondem adequadamente ao tratamento e estão em remissão clínica (NISHIMOTO N, et al., 2014).

Além da concentração, estudo realizado em pessoas com AR mostrou que o intervalo de administração de TCZ também pode interferir nos níveis plasmáticos de IL-6. A administração com intervalo de 6 semanas mostrou uma redução dos níveis plasmáticos de IL-6 quando comparado à administração a cada 4 semanas, além da redução dos eventos adversos (SAIKI O e HIROSHI U, 2018).

Sabe-se que pessoas com AR têm níveis de IL-6 significativamente mais elevados que pessoas saudáveis e considera-se que a redução e normalização da concentração de IL-6 durante o tratamento com TCZ é um indicador de que esse pode ser descontinuado sem exacerbação aguda da atividade da doença (DIAZ-TORNE C, et al., 2018; NISHIMOTO N, et al., 2014).

A padronização ou categorização dos pacientes quanto a gravidade da doença, a concentração de TCZ e o intervalo de administração são parâmetros que podem contribuir com a interpretação da resposta terapêutica apresentada pelos pacientes. Em alguns dos estudos incluídos nesta revisão, a posologia do TCZ correspondeu apenas a dosagem de 8 mg/kg a cada 4 semanas (SUN C, et al., 2018; HOFFMAN E, et al., 2019). Enquanto nas outras pesquisas a posologia, a concentração e o intervalo de administração foram diferentes durante o estudo, mudaram de acordo com evolução clínica do paciente (NISHIMOTO N, et al., 2014; WANG J, et al., 2015).

A dosagem de IL-6 antes da terapia apresentou interpretações diferentes. A baixa concentração de IL-6 foi descrita como um biomarcador preditivo para a efetividade do tratamento com TCZ na AR e poderia ser um indicador para o início do tratamento (SHIMAMOTO K, et al., 2013).

Outros autores têm sugerido que o tratamento com TCZ seja priorizado em pacientes com elevados níveis de IL-6 e baixos níveis do seu receptor solúvel (DIAZ-TORNE C, et al., 2018). Outros afirmam ainda que TCZ é eficaz em pacientes com qualquer concentração de IL-6 e proteína C reativa, essas contradições reforçam a realização de novas pesquisas (WANG J, et al., 2016).

Somado a isso, essa diferença pode ser um reflexo do número de pacientes incluído nesses estudos, além da variabilidade genética das pessoas com AR, visto que, entre os pacientes com AR existe uma diferença significativa na concentração de IL-6 livre e do seu receptor solúvel (DIAZ-TORNE C, et al., 2018).

É interessante relatar que IL-6 foi descrita como o parâmetro que reflete melhor a eficácia e os eventos adversos em pacientes com AR após 52 semanas de tratamento com TCZ quando comparado aos marcadores inflamatórios convencionais como a proteína C reativa. Foi descrito que pacientes com nível elevado de IL-6, acima de 30 pg/mL, tem menor frequência de remissão da doença em 52 semanas quando comparado aos pacientes com concentração de IL-6 abaixo de 30 pg/mL. Além disso, a concentração de IL-6 desses pacientes com 12 e 24 semanas de tratamento tem maior relação com a eficácia observada com 52 semanas de tratamento (AIZU M, et al., 2018).

O tratamento de pacientes com AR com TCZ proporciona melhora clínica aos pacientes, permitindo inclusive reduzir ou retirar DMARDs e corticoides de acordo com a avaliação do reumatologista (AIZU M, et al., 2018). Isso acontece porque, apesar do aumento da concentração de IL-6, o bloqueio dos seus receptores reduz o processo inflamatório e de destruição óssea (FINZEL S, et al., 2019). Além de reduzir ou reverter os níveis elevados de lipoproteína (a), proporciona proteção cardiovascular e metabólica relevante, principalmente, para os pacientes com AR que apresentam outras doenças crônicas como hipertensão e diabetes (HOFFMAN E, et al., 2019; REYES-SOFFER G, WESTERTERP M, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu observar que a concentração de IL-6 aumenta e permanece elevada após o início da terapia com TCZ, atinge um platô e, então, começa a reduzir com o tempo da terapia. Essa redução mostrou relação com a melhora clínica e, portanto, a dosagem de IL-6 apresentou-se como um parâmetro importante para avaliar a resposta terapêutica. Para isso, a mensuração dessa citocina deve ser realizada antes, durante e após a suspensão do tratamento. Pesquisas futuras realizadas com um maior número de pessoas com AR, categorizadas de acordo com quadro clínico, posologia do TCZ, mensuração de IL-6 e defecho clínico poderão definir o momento ideal para proceder com a coleta do sangue para, então, avaliar a correspondência entre a concentração de IL-6 e os parâmetros clínicos.

REFERÊNCIAS

1. AIZU M, et al. Changes in Serum Interleukin-6 Levels as Possible Predictor of Efficacy of Tocilizumab Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Modern Rheumatology*, 2018; 28(4): 592–98.
2. DIAZ-TORNE C., et al. The Combination of IL-6 and Its Soluble Receptor Is Associated with the Response of Rheumatoid Arthritis Patients to Tocilizumab. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2018; 47(6): 757–64.
3. FINZEL S, et al. Comparison of the Effects of Tocilizumab Monotherapy and Adalimumab in Combination with Methotrexate on Bone Erosion Repair in Rheumatoid Arthritis. 2019; 6: 1–6.
4. GILES JT. et al. Cardiovascular Safety of Tocilizumab Versus Etanercept in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology*, 2020; 72(1): 31–40.
5. GALVAN-ROMAN JM, et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, 2020; 147(1): 72-80.
6. HIRANO T. IL-6 in Inflammation, Autoimmunity and Cancer. *International immunology*, 2021; 33(3): 127–48.
7. HOFFMAN E, et al. Effects of Tocilizumab, an Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, on Serum Lipid and Adipokine Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(18): 1–11.
8. KAUR S, et al. A Panoramic Review of IL-6: Structure, Pathophysiological Roles and Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2020; 28 (5): 115327.
9. LITTLEJOHN EA, SEETHA UM. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 2018; 45 (2): 237–55.
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria conjunta N°14, de 31 de agosto de 2020. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide e da artrite idiopática juvenil. Volume único. p. 1-264. Brasília - DF: Brasil, 2020. Volume único, p. 1-264. 31 agos.2020.
11. NISHIMOTO N, et al. Mechanisms and Pathologic Significances in Increase in Serum Interleukin-6 (IL-6) and Soluble IL-6 Receptor after Administration of an Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab, in Patients with Rheumatoid Arthritis and Castleman Disease. *Blood*, 2008; 112(10): 3959–64.
12. NISHIMOTO N, et al. Drug Free REmission/Low Disease Activity after Cessation of Tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) Study. *Modern Rheumatology*, 2014; 24(1): 17–25.
13. PANDOLFI F, et al. Interleukin-6 in Rheumatoid Arthritis, 2020; 130: 1–13.
14. REYES-SOFFER G, WESTERTERP M. Beyond Lipoprotein(a) Plasma Measurements: Lipoprotein(a) and Inflammation. *Pharmacological Research*, 2021; 169: 105689.
15. SAIKI O, HIROSHI U. Efficacy and Safety of Extending Intravenous Tocilizumab Intervals from 4 to 6 Weeks in Rheumatoid Arthritis Patients with Good Response to 4-Week Intervals. *Rheumatology International*, 2018; 38(12): 2307–13.
16. SCHULTZ O, et al. Effects of Inhibition of Interleukin-6 Signalling on Insulin Sensitivity and Lipoprotein (A) Levels in Human Subjects with Rheumatoid Diseases. *Plos One*, 2010; 5(12).
17. SCOTT LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 2017; 77(17): 1865–79.

18. SHIMAMOTO K, et al. Serum Interleukin 6 before and after Therapy with Tocilizumab Is a Principal Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*, 2013; 40(7): 1074–81.
19. SPARKS JA. In the Clinic® Rheumatoid Arthritis. *Annals of Internal Medicine*, 2019; 170(1): ITC1–15.
20. SUN C, et al. Usefulness of Tocilizumab for Treating Rheumatoid Arthritis with Myelodysplastic Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Medicine (United States)*, 2018; 97(25).
21. TAKEUCHI T, et al. Role of Interleukin-6 in Bone Destruction and Bone Repair in Rheumatoid Arthritis. *Autoimmunity Reviews*, 2021; 20(9): 102884.
22. WANG J, et al. Relationship between Baseline and Early Changes in C-Reactive Protein and Interleukin-6 Levels and Clinical Response to Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*, 2016; 68(6): 882–85.
23. XIE F, et al. Tocilizumab and the Risk of Cardiovascular Disease: Direct Comparison Among Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care and Research*, 2019; 71(8): 1004–18.
24. ZHANG X, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tocilizumab, a Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody, Following single-Dose Administration by Subcutaneous and Intravenous Routes in Healthy Subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013; 51(6): 443–55.
25. ZHANG X, PECK R. Clinical Pharmacology of Tocilizumab for the Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2011; 4(5): 539–58.