



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eventos adversos no Sistema Nervoso Central após terapia com Adalimumabe: série de casos e revisão da literatura

Liz Tauana de Azevedo Barroso

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2024

Barroso, Liz Tauana de Azevedo

Eventos adversos no Sistema Nervoso Central após terapia com Adalimumabe: série de casos e revisão da literatura/Liz Tauana de Azevedo Barroso. (Salvador, Bahia): LTA, Barroso, 2024.

Monografia, como exigência obrigatória para conclusão do Curso de Residência Médica em Neurologia da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Bruno Bacellar Pedreira

Palavras chaves: 1. Central Nervous System. 2. Adalimumabe. 3. Adverse effects
4. I. Bacellar, Bruno. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Eventos adversos no Sistema Nervoso Central após terapia com Adalimumabe: série de casos e revisão da literatura

Liz Tauana de Azevedo Barroso

Professor orientador: **Bruno Bacellar Pedreira**

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2024

Monografia: *Eventos adversos no Sistema Nervoso Central após terapia com Adalimumabe: série de casos e revisão da literatura* de **Liz Tauana de Azevedo Barroso**

Professor orientador: **Bruno Bacellar Pedreira**

EQUIPE

- Liz Tauana de Azevedo Barroso, residente em Neurologia no Hospital Universitário Professor Edgard Santos. Correio-e: lizazevedob@hotmail.com;
- Bruno Bacellar Pedreira, preceptor da residência de Neurologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Recursos próprios

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	7
I. RESUMO	8
II. OBJETIVOS	9
III. INTRODUÇÃO	10
IV. METODOLOGIA	11
IV.1. Desenho de estudo	
IV.2. Critérios de seleção	
IV.3. Fontes de busca	
IV.4. Aspectos éticos	
V. RELATO DE CASOS	13
VI. REVISÃO DA LITERATURA	17
VII. CONCLUSÕES	19
VIII. SUMMARY	20
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA

FIGURA 1. Ressonância magnética de crânio paciente 2 – Sequência FLAIR	14
FIGURA 2. Ressonância magnética de crânio paciente 3 – Sequência FLAIR	15
FIGURA 3. Ressonância magnética de crânio paciente 3 – Sequência FLAIR	16

I. RESUMO

[EVENTOS ADVERSOS NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL APÓS TERAPIA COM ADALIMUMABE: SÉRIE DE CASOS E REVISÃO DA LITERATURA] **Introdução:** O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante que tem como alvo terapêutico a molécula sérica Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α). Quando há desregulação do sistema imunológico no contexto de doenças autoimunes, a superprodução do TNF- α pode levar à inflamação crônica e à perpetuação da fisiopatologia dessas doenças. Em geral, os anti-TNF- α tem sido descritos como medicações com perfil de eficácia e segurança adequados. No entanto, alguns efeitos adversos maiores relacionados tem sido descritos, particularmente a associação com doenças infecciosas graves, neoplasias e eventos adversos neurológicos. **Objetivo:** Relatar uma série de casos de três pacientes em uso de Adalimumabe que cursaram com efeitos adversos neurológicos no sistema nervoso central acompanhados em serviço de referência em Salvador – BA. Secundariamente, revisar a literatura científica a respeito das condições neurológicas associadas à terapia com Adalimumabe e relatar os principais efeitos adversos no sistema nervoso central relacionados ao uso desta medicação. **Metodologia:** Foi realizada revisão de prontuários médicos de pacientes acompanhados no serviço e revisão da literatura pesquisando artigos científicos em bases de dados eletrônicas. Foram incluídos estudos descritivos de relato de casos, série de casos, coorte transversal e estudos analíticos observacionais de coorte sem restrição de tempo e de língua, em que foram descritos efeitos adversos desmielinizantes ou não desmielinizantes da terapia com Adalimumabe no sistema nervoso central. **Discussão:** Foram encontradas publicações na literatura que evidenciaram uma potencial associação do uso de Adalimumabe com eventos adversos no sistema nervoso central, especialmente e em maior prevalência as condições de encefalite imunomediada e lesões desmielinizantes. **Conclusões:** A maioria das publicações é baseada em estudos de caso individuais ou pequenas coortes, e mais pesquisas são necessárias para entender o impacto total da dessa classe de medicamentos na regulação dos processos imunes centrais. Nesse estudo, relatamos o caso de três pacientes acompanhados no serviço que faziam uso do Adalimumabe para tratamento de condições autoimunes e cursaram com eventos adversos no sistema nervoso central.

Palavras-chave: Adalimumabe, Sistema nervoso Central, Eventos adversos, Desmielinização, Encefalite, Vasculite

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Relatar uma série de casos de três pacientes em uso de Adalimumabe que cursaram com efeitos adversos neurológicos no sistema nervoso central acompanhados em serviço de referência em Salvador – BA.

SECUNDÁRIO

Revisar a literatura científica a respeito das condições neurológicas associadas à terapia com Adalimumabe e relatar os principais efeitos adversos no sistema nervoso central relacionados ao uso desta medicação.

III. INTRODUÇÃO

O Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano recombinante que tem como alvo terapêutico a molécula sérica Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)¹. O TNF- α é uma citocina produzida por células como macrófagos e monócitos e tem impacto relevante no combate a infecções ou situações metabólicas extremas¹. No entanto, quando há desregulação do sistema imunológico no contexto de doenças autoimunes, a superprodução do TNF- α pode levar à inflamação crônica e à perpetuação da fisiopatologia dessas doenças².

Estudos recentes teorizam que os imunobiológicos da classe dos anti-TNF podem ter impacto importante na sinalização intracelular, ocasionando parada do ciclo celular, estímulo à apoptose ou supressão da produção de citocinas inflamatórias³. Através da ligação com o TNF- α solúvel, o Adalimumabe é responsável por bloquear a interação com os receptores de superfície celular TNF, impedindo assim, a cascata inflamatória subsequente que seria iniciada³. Na presença do sistema complemento, o Adalimumabe é capaz de desencadear processos que culminam com a lise das células que expressam este receptor⁴.

As terapias anti-TNF- α foram inicialmente aprovadas para tratamento de Artrite Reumatoide em 1998 e desde então tem sido amplamente utilizadas. Atualmente, os anti-TNF são aprovados como tratamento de diversas patologias, como Artrite Reumatóide, Artrite psoriásica, Espondilite anquilosante, Doença de Crohn, Psoríase, Hidradenite supurativa, entre outras⁵. Os cinco inibidores de TNF- α comercializados no mercado são, o Etanercept, Infliximabe, Adalimumabe, Certolizumabe pegol e Golimumabe⁵.

O Adalimumabe é uma medicação de administração subcutânea e o esquema posológico depende da condição que está sendo tratada e da resposta individual de cada paciente¹. Em geral, é administrado inicialmente a cada duas semanas e a frequência pode ser ajustada ao longo do tempo¹.

Os anti-TNF- α tem sido descritos como medicações com perfil de eficácia e segurança adequados, podendo ser utilizados inclusive na gestação⁶. São medicações comumente bem toleradas, com efeitos adversos menores que normalmente não requerem descontinuação do tratamento⁶. Os principais efeitos adversos (que ocorrem em mais de 10% da população) são cefaleia, dor no local de aplicação, erupções cutâneas, anemia, elevação leve das enzimas hepáticas, sinusite, tosse, faringite, diarreia, náuseas e dores abdominais^{7,8}.

No entanto, alguns efeitos adversos maiores relacionados tem sido descritos, particularmente a associação com doenças infecciosas graves (bacterianas, fúngicas ou

virais) e neoplasias. Antes de iniciar o tratamento, os pacientes geralmente são investigados para tuberculose latente, como forma de mitigar os principais riscos envolvidos⁹.

A respeito dos efeitos adversos neurológicos, embora pouco descritos na literatura, podem ocasionar desfechos graves e até mesmo fatais¹⁰. Devido ao papel regulador do TNF- α nos processos imunes cerebrais, a interrupção da sua sinalização pode causar efeitos danosos. Dentre os possíveis acometimentos, já foram relatados desmielinização do sistema nervoso central, desmielinização periférica, neuropatias, mielopatias, meningites, encefalites autoimunes, vasculites e doenças neurodegenerativas¹⁰. Também já foram descritos casos em que a utilização da terapia com Adalimumabe ocasionou piora dos sintomas neurológicos prévios¹¹.

Dessa forma, uma crescente de evidências corrobora a possível associação entre o uso dos inibidores do TNF- α com a manifestação paradoxal de outras doenças autoimunes, incluindo doenças neurológicas. Este risco parece ser superior ao encontrado, por exemplo, em pacientes que fazem uso de outras terapias biológicas¹¹.

IV. METODOLOGIA

IV. 1. DESENHO DE ESTUDO

Este estudo foi realizado com dados obtidos por meio de revisão de prontuários médicos de pacientes acompanhados no Complexo Hospitalar Professor Edgard Santos em Salvador – BA. Em seguida, houve também revisão da literatura sobre os efeitos adversos neurológicos centrais relacionados ao uso do Adalimumabe. Tais estudos foram publicados sob a forma de relatos de casos, série de casos, estudos transversais e observacionais de coorte e caso-controle, sem restrição de tempo ou de língua.

IV. 2. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS ENVOLVIDOS NA REVISÃO

INCLUSÃO

1. Estudos descritivos de relato de casos, série de casos, coorte transversal e estudos analíticos observacionais de coorte sem restrição de tempo e de língua em que foram descritos efeitos adversos desmielinizantes ou não desmielinizantes da terapia com Adalimumabe no sistema nervoso central.

EXCLUSÃO

1. Publicações de revisão sobre o tema;
2. Publicações de consensos de especialistas sobre o tema;
3. Publicações com relatos de casos em que os pacientes já cursavam com desmielinização do sistema nervoso central previamente ao uso do Adalimumabe, sem registro de piora ou mudança da patologia de base;

IV. 3. FONTES DE BUSCA

Foi realizada pesquisa na literatura de publicações sobre o tema sem restrição de língua ou de período. A busca das publicações foi realizada nas bases de dados eletrônicas: PubMed (*U.S. National Library of Medicine - National Institutes of Health - www.pubmed.com*), *Web of Science* (www.webofknowledge.com), e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - www.lilacs.bvsalud.org), até o mês de Novembro de 2024.

A pesquisa de referências teve como base o uso de vocabulários técnico-científicos selecionados e escritos na língua inglesa, sendo a estratégia de busca estruturada pelo emprego de operadores específicos da base de dados, sendo eles: “adalimumabe”, “central nervous system”, “adverse effects”, “demyelination”, “encephalitis”, “vasculitis”, e os operadores booleanos AND, OR e NOT (procedimentos de busca Medline).

O detalhamento da busca resultou em: ((((((adalimumabe) AND (central nervous system) and (adverse effects) OR demyelination) OR encephalitis) OR vasculitis).

Todos os artigos obtidos a partir da pesquisa foram avaliados por títulos e resumos.

IV. 4. ASPECTOS ÉTICOS:

Segundo regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996, o estudo foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Professor Edgard Santos.

V. RELATO DE CASOS

O primeiro caso trata-se de paciente do sexo feminino, 17 anos, em acompanhamento com equipe de Reumatologia pediátrica por diagnóstico de Artrite idiopática juvenil, em uso de Adalimumabe como terapia modificadora de doença de forma quinzenal. Paciente deu entrada na unidade com queixas de cefaleia e febre de início subagudo, evoluindo após 3 dias do início dos sintomas para quadro confusional, alteração do ciclo sono-vigília (insônia sustentada), alteração cognitiva (déficit amnésico recente e desorientação temporoespacial) e movimentos oromastigatórios involuntários. Foi internada para investigação, e diante da possibilidade de encefalite viral, realizou tratamento com Aciclovir venoso, sem melhora do quadro. Foi submetida a ressonância de crânio e estudo do líquido cefalorraquidiano que não evidenciaram alterações, incluindo exame PCR para investigação de encefalites infecciosas. Eletroencefalograma evidenciou leve desorganização difusa da atividade elétrica cerebral, caracterizada por grande quantidade de ondas irregulares teta e carência de diferenciação espacial de ritmos. Rastreamento neoplásico realizado não evidenciou lesões suspeitas. Paciente foi então submetida a pulsoterapia venosa com imunoglobulina humana durante 5 dias, seguida por introdução de corticoterapia oral, com melhora do quadro. Nesse momento, foi optado por manutenção do tratamento com Adalimumabe. Após 2 meses do quadro inicial, a paciente evoluiu com nova piora dos sintomas, apresentando alterações do ciclo sono-vigília (insônia), alucinações visuais complexas, heteroagressividade e agitação psicomotora. Durante novo internamento, foi submetida a corticoterapia e optado por suspensão do tratamento com Adalimumabe por interpretação de que o imunobiológico tenha ocasionado quadro de encefalite imunomediada. Após suspensão da medicação, a paciente evoluiu com melhora clínica e neurológica sustentadas após sete meses de acompanhamento, sem novos episódios de recorrência.

O segundo caso é uma paciente do sexo feminino, 62 anos, acompanhada por diagnóstico de Artrite psoriásica, em uso regular de Adalimumabe com estabilidade dos sintomas. Paciente iniciou quadro de crises epiléticas descritas como mioclônico-tônico-clônicas, sem histórico prévio de crises. Associado ao quadro, familiares referem ter observado a presença de alucinações auditivas e de alteração cognitiva insidiosa marcada por desorientação temporo-espacial e déficit amnésico recente há pelo menos 6 meses das crises. Paciente admitida na enfermaria de Neurologia para investigação e tratamento, tendo realizado pulsoterapia com metilprednisolona venosa durante 5 dias, sem melhora do quadro. Realizou ressonância magnética de crânio que evidenciou hipersinal nas sequências

T2 e FLAIR em topografia temporal mesial bilateral, de forma simétrica(Figura 1). Estudo do líquido com pesquisa para agentes infecciosos e eletroencefalograma sem alterações. Não foram identificadas lesões suspeitas nos exames de rastreios de neoplasias. Paciente foi então submetida à terapia com ciclofosfamida mensal, tendo realizado 9 sessões, sem intercorrências. Optado por suspensão do Adalimumabe. Paciente evoluiu com melhora do quadro cognitivo e com controle das crises epiléticas, sem recorrências após dois anos e meio de acompanhamento.

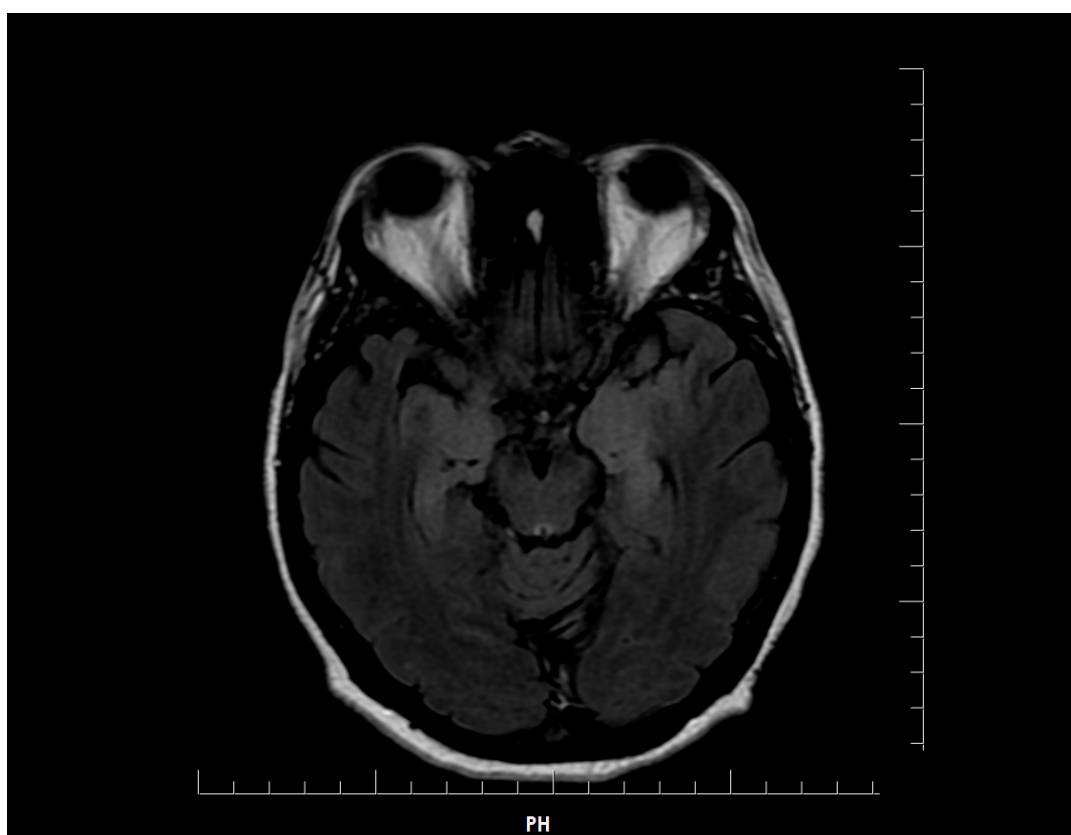


Figura 1: Ressonância magnética de crânio – Sequência FLAIR: evidenciam-se lesões com hipersinal em região temporal mesial bilaterais e simétricas

O terceiro caso trata-se de paciente masculino, 47 anos, acompanhado por diagnóstico de Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, em uso de Adalimumabe de forma regular com bom controle dos sintomas oftalmológicos. Paciente iniciou quadro de parestesia em hemicorpo esquerdo e dificuldade na deambulação por síndrome atáxica, de forma insidiosa e progressiva. Foi internado para investigação, tendo realizado ressonância magnética de crânio com evidências de duas lesões de aspecto desmielinizante em topografia de cerebelo e lobo parietal direito(Figura 2). Estudo do líquido cefalorraquidiano foi realizado com evidências de proteinorraquia e aumento da celularidade (Proteínas totais 64 mg/dL, citologia 60 leucócitos/mm³ com 77% de linfócitos), demais parâmetros sem alterações, incluindo pesquisa para agentes infecciosos bacterianos, fúngicos ou virais. Realizou pulsoterapia venosa com metilprednisolona por 5 dias. Paciente evoluiu com complicações infecciosas após pulsoterapia, e a despeito do tratamento antibiótico, evoluiu a óbito.

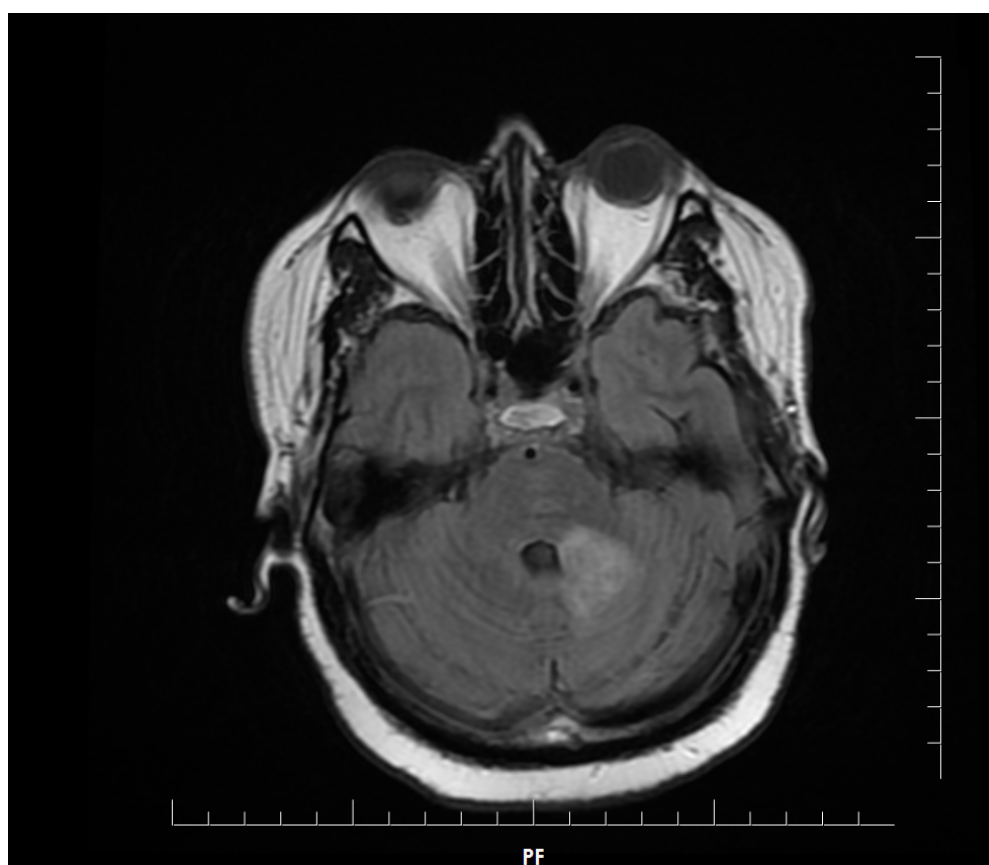


Figura 2: Ressonância magnética de crânio – Sequência FLAIR: evidencia-se lesão com hipersinal em pedúnculo cerebelar à esquerda

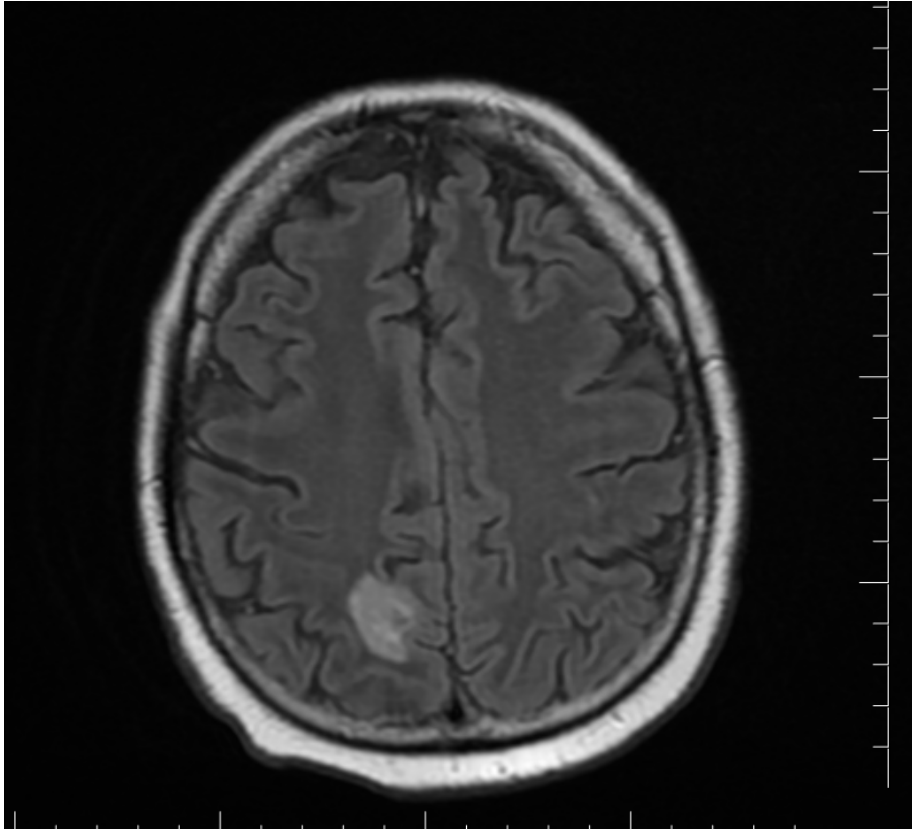


Figura 3: Ressonância magnética de crânio – Sequência FLAIR: evidencia-se lesão com hipersinal em lobo parietal à direita

VI. REVISÃO DA LITERATURA

A administração de medicamentos da classe dos inibidores do TNF- α pode estar associada a vários tipos de eventos neurológicos, sejam eles com acometimento do sistema nervoso central ou periférico. A literatura relacionada ao tema se concentra em relatos de caso ou em pequenas séries de caso, com descrição de eventos desmielinizantes ou não desmielinizantes, com as mais variadas sintomatologias. Apesar da possibilidade de associação de doenças autoimunes como entidades completamente distintas, a frequência aumentada dessa associação em pacientes em uso de inibidores do TNF- α reforçam a hipótese de que essa terapia biológica pode estar relacionada à deflagração de eventos adversos autoimunes de forma paradoxal em pacientes susceptíveis.

A ocorrência de quadros compatíveis com encefalites autoimunes foi relatada por Alvarez e colaboradores (2021) e Kim e colaboradores (2018). No primeiro estudo, foi descrito o caso de uma paciente de 53 anos, com cerca de 6 meses de uso do Adalimumabe para tratamento de Doença de Chron. Paciente cursou com alteração comportamental, alucinações e crises epiléticas, e sua ressonância de crânio evidenciou surgimento de hiperintensidades bilaterais e simétricas em lobos temporais, sugerindo encefalite autoimune. Após suspensão do anti-TNF, imunoterapia com corticoide em altas doses e imunoglobulina humana, a paciente cursou com progressiva melhora, e após 8 meses as lesões inicialmente notadas na ressonância magnética de crânio desapareceram¹³. Em outro estudo, publicado em 2018 por Kim e colaboradores, foi relatado o caso de uma paciente de 30 anos em uso de Adalimumabe para tratamento de Espondilite Anquilosante há 2 anos. A paciente cursou com quadro subagudo de ataxia, oftalmoparesia, espasticidade, hiperreflexia e alteração do nível de consciência. A evolução foi clinicamente interpretada como encefalite autoimune (Encefalite de Bickerstaff, após positividade do anticorpo anti-GQ1b e exclusão de diagnósticos diferenciais infecciosos e metabólicos). Foi optado por suspensão do Adalimumabe e início de metilprednisolona, imunoglobulina humana e rituximabe, com melhora da oftalmoparesia e do nível de consciência¹⁴.

Um caso de leucoencefalopatia desmielinizante ocorrendo após uso de Adalimumabe também foi reportado. Em 2014 foi publicado por Ray e colaboradores o relato de caso de uma paciente de 66 anos, em uso de Adalimumabe para tratamento de Artrite Reumatóide há cerca de 2 anos, que evoluiu com quadro de síndrome atáxica progressiva e insidiosa. A ressonância do cérebro revelou lesões cerebelares bilaterais na substância branca, margeando os núcleos dentados, com extensão para os pedúnculos cerebelares médios,

bem como lesões de característica desmielinizante no lobo parietal esquerdo. A amostra de líquido foi positiva para o vírus JC, confirmando o diagnóstico de leucoencefalopatia progressiva multifocal, mesmo na ausência de diagnóstico de HIV, diabetes ou malignidade. Essa foi a primeira descrição de associação entre o imunobiológico e a Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP). Apesar da descontinuação da droga, a paciente cursou com piora progressiva dos sintomas iniciais¹⁵.

Associação do uso do Adalimumabe com desenvolvimento de Paquimeningite hipertrófica foi relatado em 2006 por Ahmed e colaboradores. Nesse relato de caso, foi descrita paciente de 77 anos, sexo feminino, em terapia anti-TNF para Artrite reumatóide refratária. Após a segunda aplicação do Adalimumabe, paciente iniciou quadro de cefaleia, afasia e confusão mental. Investigação complementar excluiu causas infectometabólicas e ressonância magnética de crânio revelou hiperintensidade leptomeníngea bifrontal na sequência FLAIR. Estudo anatomopatológico de meninges revelou inflamação linfocítica, compatível com paquimeningite hipertrófica. A descontinuação do Adalimumabe conjuntamente com administração de corticoterapia foram seguidas por remissão completa dos sintomas¹⁶.

Casos de mielopatia foram descritos em relatos e séries de casos de pacientes fazendo uso de Adalimumabe para tratamento de diversas condições clínicas. Barreras e colaboradores publicaram em uma série de três casos em 2017, com descrição de quadros clínicos de mielopatias agudas e crônicas temporalmente relacionadas ao início do uso do inibidor do TNF. A suspensão da droga levou à resolução parcial do quadro em dois pacientes e um deles manteve sintomas a despeito da corticoterapia adjunta¹⁷

A maior proporção de casos descritos na literatura sobre os eventos adversos neurológicos dos inibidores de TNF- α concentra-se na esfera da desmielinização do sistema nervoso central^{18, 19, 20, 21, 22}. Nessas publicações, pacientes com diagnóstico de base de Psoríase, Artrite Reumatóide, Doença de Crohn ou Artrite idiopática juvenil cursaram com desmielinização sintomática ou com síndromes radiológicas isoladas (sem sintomas clínicos), após tempos variáveis de exposição ao Adalimumabe. Em grande parte dos casos, a suspensão do Adalimumabe provocou a remissão completa dos sintomas neurológicos, mas boa parcela cursou com sintomas residuais. Há também a descrição na literatura da associação do Adalimumabe com a exacerbação de quadros de Esclerose Múltipla previamente diagnosticada, e a retirada da medicação levou à remissão completa dos sintomas relacionados ao surto inflamatório²³. O aspecto temporal favorece uma associação causal entre o uso da terapia anti-TNF e a indução de desmielinização no sistema nervoso central.

VII. CONCLUSÕES

Existem evidências na literatura que sugerem que o Adalimumabe e outros inibidores de TNF- α podem contribuir para o desenvolvimento de eventos adversos no sistema nervoso central, especialmente desmielinização sintomática ou radiológica. No entanto, o corpo geral de evidências permanece limitado, o que dificulta a elaboração de conclusões ou recomendações. A maioria dos relatos é baseada em estudos de caso individuais ou pequenas coortes, e mais pesquisas são necessárias para entender o impacto total da dessa classe de medicamentos na regulação dos processos imunes centrais. Além disso, faz-se necessária uma melhor avaliação do perfil epidemiológico dos pacientes acometidos para gerar-se entendimento das possíveis variáveis relacionadas à susceptibilidade.

Nesse estudo, relatamos o caso de três pacientes acompanhados em um serviço de referência em Neurologia que faziam uso do Adalimumabe para tratamento de condições autoimunes e cursaram com eventos adversos no sistema nervoso central.

VIII. SUMMARY

[ADVERSE EVENTS IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AFTER THERAPY WITH ADALIMUMAB: CASE SERIES AND LITERATURE REVIEW] Introduction:

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody that targets the serum molecule Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α). When there is dysregulation of the immune system in the context of autoimmune diseases, the overproduction of TNF- α can lead to chronic inflammation and perpetuation of the pathophysiology of these diseases. In general, anti-TNF- α have been described as medications with adequate efficacy and safety profile. However, some related major adverse effects have been described, particularly the association with serious infectious diseases, neoplasms and neurological adverse events.

Objective: To report a case series of three patients using Adalimumab who developed neurological adverse effects in the central nervous system and were followed up at a referral service in Salvador, Bahia. Secondly, to review the scientific literature on neurological conditions associated with Adalimumab therapy and to report the main adverse effects on the central nervous system related to the use of this medication. **Methodology:** A review of medical records of patients followed up at the service was performed, as well as a review of the literature by searching for scientific articles in electronic databases. Descriptive studies of case reports, case series, cross-sectional cohort studies, and observational analytical cohort studies without time period or language restrictions in which demyelinating or non-demyelinating adverse effects of Adalimumab therapy on the central nervous system were described were included. **Discussion:** Publications were found in the literature that supports a potential association between the use of Adalimumab and adverse events in the central nervous system, especially and with greater prevalence, immune-mediated encephalitis and demyelinating lesions. **Conclusions:** Most publications are based on individual case studies or small cohorts, and more research is needed to understand the full impact of this class of drugs on the regulation of central immune processes. In this study, we report the case of three patients followed in our service who were using Adalimumab for the treatment of autoimmune conditions and who developed adverse events in the central nervous system.

Keywords: Adalimumab, Central nervous system, Adverse events, Demyelination, Encephalitis, Vasculitis

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scheinfeld, N. (2003). Adalimumab (HUMIRA): A review. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 2(4), 375-377. PMID: 12884458.
2. Silva, L. C., Ortigosa, L. C., & Benard, G. (2010). Anti-TNF- α agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: Mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy*, 2(6), 817–833. <https://doi.org/10.2217/imt.10.67>
3. Liu, S., Ma, H., Zhang, H., Deng, C., & Xin, P. (2021). Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology*, 230, 1-10.
4. Ballanti, E., Perricone, C., di Muzio, G., Kroegler, B., Chimenti, M. S., Graceffa, D., & Perricone, R. (2011). Role of the complement system in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: Relationship with anti-TNF inhibitors. *Autoimmunity Reviews*, 10(10), 543-550.
5. Stevens, S. R., & Chang, T. H. (2006). History of development of TNF inhibitors. In J. M. Weinberg & R. Buchholz (Eds.), *TNF-alpha inhibitors: Milestones in drug therapy* (pp. 15-35). Birkhäuser Basel. https://doi.org/10.1007/3-7643-7438-1_2
6. Scheinfeld, N. (2005). Adalimumab: A review of side effects. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(4), 637–641. <https://doi.org/10.1517/14740338.4.4.637>
7. van der Houwen, T. B., Humer, B., Missotten, T. O., Thiadens, A. A. H. J., van Hagen, P. M., & van Laar, J. A. M. (2023). Long-term data on efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease. *Clinical Immunology*, 247, 1-7.
8. Pauline, O., Robert, M., Bernardeau, C., Hlavaty, A., Fusaroli, M., Roustit, M., Cracowski, J.-L., & Khouri, C. (2023). Assessment of reported adverse events after interchanging between TNF- α inhibitor biosimilars in the WHO pharmacovigilance database. *BioDrugs*, 37, 699–707.
9. Kim, S., & Edelstein, P. (2021). Rare and serious adverse effects of anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) agents in Crohn's disease. *Cureus*, 13(4), e14768. <https://doi.org/10.7759/cureus.14768>
10. Posnick, D. S., AlBahhar, M., & Golant, A. (2013). TNF-alpha antagonists and neurologic side effects: A literature review. *Psoriasis Forum*, 19(2), 65-70. <https://doi.org/10.1177/247553031319a00202>
11. Bechtel, M., Sanders, C., & Bechtel, A. (2009). Neurological complications of biologic therapy in psoriasis: A review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2(11), 27-32.
12. Pérez-De-Lis, M., Retamozo, S., Flores-Chávez, A., Kostov, B., Perez-Alvarez, R., Brito-Zerón, P., & Ramos-Casals, M. (2017). Autoimmune diseases induced by biological agents: A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opinion on Drug Safety*, 16(11), 1255-1271. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372421>
13. Fernández Alvarez, P., Maldonado Pérez, B., Castro Laria, L., & Argüelles-Arias, F. (2021). Autoimmune encephalitis during treatment with adalimumab: A case report in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27, e40–e41.
14. Kim, M., Kim, M.-J., Suh, Y. S., Kim, H.-O., Lee, S.-I., & Cheon, Y.-H. (2018). Bickerstaff brainstem encephalitis in a patient with ankylosing spondylitis on tumour necrosis factor-alpha inhibitor. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36, 343-345.
15. Ray, M., Curtis, J. R., & Baddley, J. W. (2014). A case report of progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) associated with adalimumab. *Annals of Rheumatic Diseases*, 73, 1429–1430.
16. Ahmed, M., Luggen, M., Herman, J. H., Weiss, K. L., Decourten-Myers, G., Quinlan, J. G., & Khanna, D. (2006). Hypertrophic pachymeningitis in rheumatoid arthritis after

adalimumab administration. *Journal of Rheumatology*, 33(11), 2344-2346.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.060668>

17. Barreras, P., Mealy, M. A., & Pardo, C. A. (2017). TNF-alpha inhibitor-associated myelopathies: A neurological complication in patients with rheumatologic disorders. *Journal of Neurological Sciences*, 373, 303–306.
18. Bellesi, M., Logullo, F., Bella, P., & Provinciali, L. (2006). CNS demyelination during anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Journal of Neurology*, 253, 668–669.
19. Boggs, J. M. E., & Barnes, L. (2018). Demyelination during anti-tumour necrosis factor therapy for psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 43, 577–578.
20. Hare, N. C., Hunt, D. P. J., Venugopal, K., Ho, G.-T., Beez, T., Lees, C. W., Gibson, R., Weller, B., & Satsangi, J. (2014). Multiple sclerosis in the context of TNF blockade and inflammatory bowel disease. *QJM*, 107, 51–55.
21. Onasanya, J., & Beach, R. A. (2021). A case report about adalimumab-induced radiologically isolated syndrome: A significant side effect of tumour necrosis factor inhibitors. *SAGE Open Medical Case Reports*, 9, 2050313X2110030.
22. Barešić, M., Reihl Crnogaj, M., Zadro, I., & Anić, B. (2021). Demyelinating disease (multiple sclerosis) in a patient with psoriatic arthritis treated with adalimumab: A case-based review. *Rheumatology International*, 41, 2233–2239.
23. Kopp, I., Delcoigne, B., Arkema, E. V., et al. (2020). Risk of neuroinflammatory events in arthritis patients treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: A collaborative population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(5), 566–572.