

USO DE TERAPIAS IMUNOMODULADORAS EM DOENÇAS AUTOIMUNES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE ESTUDOS CLÍNICOS

USE OF IMMUNOMODULATIVE THERAPIES IN AUTOIMMUNE DISEASES: AN INTEGRATIVE REVIEW OF CLINICAL STUDIES

Gustavo Dutra Cavalcanti¹
Dênnis Ponte Dias Gonçalves²
Ana Luiza Gazineu Abdenur³
Vitoria Vilas Boas da Silva Bomfim⁴

RESUMO: As terapias imunomoduladoras têm emergido como estratégias fundamentais no manejo de doenças autoimunes, permitindo uma abordagem mais direcionada no controle da atividade imunológica exacerbada. Esta revisão integrativa teve como objetivo analisar estudos clínicos que investigam a eficácia e a segurança de diferentes terapias imunomoduladoras, incluindo inibidores de citocinas, anticorpos monoclonais e moduladores da coestimulação imune. Foram incluídos 45 estudos que abordam as principais doenças autoimunes, como artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais. Os resultados indicam que essas terapias proporcionam melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes e controle da progressão da doença. No entanto, os riscos de efeitos adversos, como infecções e disfunções orgânicas, continuam sendo preocupações críticas. Conclui-se que o uso de imunomoduladores representa uma evolução promissora no tratamento das doenças autoimunes, mas requer uma monitorização rigorosa e contínua. Estudos futuros devem focar na individualização terapêutica e no desenvolvimento de biomarcadores preditivos para otimizar a resposta ao tratamento.

1286

Palavras-chave: Imunomodulação. Doenças Autoimunes. Terapias Biológicas.

ABSTRACT: Immunomodulatory therapies have emerged as fundamental strategies in the management of autoimmune diseases, allowing a more targeted approach to control exacerbated immune activity. This integrative review aimed to analyze clinical studies investigating the efficacy and safety of different immunomodulatory therapies, including cytokine inhibitors, monoclonal antibodies and immune costimulation modulators. Forty-five studies addressing major autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and inflammatory bowel diseases, were included. The results indicate that these therapies provide significant improvement in patients' quality of life and control of disease progression. However, the risks of adverse effects, such as infections and organ dysfunctions, remain critical concerns. It is concluded that the use of immunomodulators represents a promising evolution in the treatment of autoimmune diseases, but requires rigorous and continuous monitoring. Future studies should focus on therapeutic individualization and the development of predictive biomarkers to optimize treatment response.

Keywords: Immunomodulation. Autoimmune Diseases. Biological Therapies.

¹ Hospital municipal Ronaldo Gazolla.

² Unigranrio Barra.

³ Centro Universitário de Valença.

⁴ Centro Universitário Jorge Amado.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes são caracterizadas por uma resposta imunológica anormal, na qual o sistema imune ataca tecidos saudáveis do próprio organismo. Essa desregulação resulta em inflamação crônica e dano tecidual, afetando diversos órgãos e sistemas. Entre as doenças autoimunes mais prevalentes estão a esclerose múltipla, o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e a doença inflamatória intestinal. Devido à complexidade dessas condições, a busca por tratamentos eficazes e direcionados tem se intensificado nas últimas décadas, sendo as terapias imunomoduladoras um dos focos principais.

As terapias imunomoduladoras atuam ajustando a resposta do sistema imunológico, seja atenuando a hiperatividade imunológica, seja promovendo a tolerância imunológica para reduzir a inflamação e o dano autoimune. Esses tratamentos incluem uma variedade de abordagens, como o uso de anticorpos monoclonais, moduladores de citocinas, inibidores de coestimulação e outros agentes que interferem em vias imunes específicas. O desenvolvimento e o aperfeiçoamento dessas terapias têm oferecido novas esperanças aos pacientes, especialmente aqueles que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais, como os imunossupressores clássicos.

No entanto, o uso de terapias imunomoduladoras em doenças autoimunes envolve desafios significativos. A variabilidade nas respostas dos pacientes, os efeitos adversos potenciais e a necessidade de monitoramento constante demandam uma abordagem cuidadosa e individualizada. Além disso, questões relacionadas à eficácia a longo prazo e ao custo desses tratamentos também são fatores que precisam ser considerados. Dessa forma, a avaliação criteriosa da literatura científica é fundamental para identificar os benefícios e os riscos associados ao uso dessas terapias.

A pesquisa clínica tem se concentrado em avaliar o impacto dessas intervenções imunológicas em uma variedade de doenças autoimunes, buscando não apenas controlar a progressão da doença, mas também melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Revisões integrativas de estudos clínicos têm se mostrado uma ferramenta valiosa para sintetizar os dados disponíveis e fornecer uma visão abrangente da eficácia e segurança das terapias imunomoduladoras em diferentes contextos.

Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar e sintetizar as evidências científicas sobre o uso de terapias imunomoduladoras no tratamento de doenças autoimunes, avaliando a eficácia clínica, os efeitos adversos e as implicações para a prática clínica. A revisão também busca identificar lacunas na literatura atual e fornecer recomendações para futuras pesquisas.

METODOLOGIA

A presente revisão integrativa seguiu uma abordagem sistemática para identificar, avaliar e sintetizar os achados de estudos clínicos sobre o uso de terapias imunomoduladoras no tratamento de doenças autoimunes. A metodologia adotada seguiu as recomendações que descrevem um processo rigoroso de revisão integrativa, incluindo a definição clara do problema de pesquisa, a seleção criteriosa dos estudos, a extração dos dados e a síntese dos resultados.

A questão norteadora da revisão foi: "Quais são as evidências clínicas sobre a eficácia e segurança das terapias imunomoduladoras no tratamento de doenças autoimunes?" Esta questão foi refinada para focar em doenças autoimunes com alta prevalência, como artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais.

Foram incluídos estudos clínicos randomizados, ensaios controlados e revisões sistemáticas publicadas entre 2010 e 2023, em inglês, português ou espanhol. Apenas estudos envolvendo terapias imunomoduladoras com relevância clínica, como inibidores de citocinas, anticorpos monoclonais e moduladores de coestimulação, foram considerados. Excluíram-se estudos com modelos animais, estudos pré-clínicos e aqueles cujo foco era o uso de imunossuppressores tradicionais sem a modulação imunológica direta.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Os descritores utilizados incluíram termos como "terapias imunomoduladoras", "doenças autoimunes", "anticorpos monoclonais", "ensaios clínicos" e "tratamento". A busca foi refinada utilizando operadores booleanos, sendo conduzida em agosto de 2024. Além disso, foi realizada busca manual nas referências de estudos relevantes para complementar a coleta de dados.

A seleção inicial foi feita por meio da leitura dos títulos e resumos, conforme os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Estudos duplicados foram removidos utilizando o software Mendeley. Em seguida, os textos completos dos artigos potencialmente elegíveis foram lidos de forma independente por dois revisores para confirmar a inclusão final. Em caso de divergência, um terceiro revisor foi consultado para garantir a consistência da seleção.

Os dados extraídos incluíram características dos estudos (autores, ano de publicação, país), características dos participantes (idade, gênero, diagnóstico), intervenções (tipo de terapia imunomoduladora, dose, duração do tratamento) e resultados principais (eficácia clínica, efeitos adversos, desfechos funcionais). A síntese foi feita de forma narrativa, buscando identificar padrões consistentes entre os estudos e possíveis discrepâncias. Quando possível, foram realizadas comparações entre diferentes classes de terapias imunomoduladoras.

RESULTADOS

Os resultados desta revisão integrativa revelam um panorama abrangente sobre a eficácia e segurança das terapias imunomoduladoras no tratamento de diversas doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais. Dos 45 estudos incluídos, 30 foram ensaios clínicos randomizados (ECRs), 10 revisões sistemáticas com meta-análises, e 5 estudos observacionais de alta relevância clínica. A maioria dos estudos analisados demonstrou benefícios significativos das terapias imunomoduladoras em termos de controle da atividade da doença, redução de inflamação e melhoria dos desfechos funcionais dos pacientes.

No caso da artrite reumatoide, os inibidores de citocinas, como os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF), destacaram-se como terapias eficazes para a redução de sintomas articulares e a prevenção de dano articular progressivo. Estudos clínicos relataram uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes em tratamento com esses agentes, comparados a tratamentos convencionais com metotrexato. No entanto, observou-se um risco aumentado de infecções em pacientes que utilizavam bloqueadores de TNF, um efeito adverso amplamente descrito nos estudos.

Em pacientes com esclerose múltipla, os moduladores de coestimulação, como o fingolimode, foram consistentemente associados à redução da taxa de surtos e à desaceleração da progressão da incapacidade. Resultados de ECRs, mostraram que os pacientes tratados com fingolimode apresentaram uma diminuição de até 50% na taxa anualizada de surtos em comparação ao placebo. No entanto, efeitos adversos, como bradicardia e elevação das enzimas hepáticas, foram relatados, o que requer monitoramento rigoroso durante o tratamento.

Em relação ao lúpus eritematoso sistêmico, os anticorpos monoclonais, como o belimumabe, mostraram-se promissores em reduzir a atividade da doença em pacientes com lúpus refratário. A revisão sistemática evidenciou que o belimumabe, quando adicionado ao tratamento padrão, proporcionou uma melhora estatisticamente significativa nos escores de atividade do lúpus e redução da necessidade de corticosteroides. No entanto, efeitos adversos como hipogamaglobulinemia e aumento do risco de infecções foram relatados, limitando seu uso em alguns subgrupos de pacientes.

No manejo de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerativa, os anticorpos contra interleucinas, como o ustekinumabe, apresentaram resultados clínicos robustos. Um estudo indicou que o uso de ustekinumabe esteve associado à indução e manutenção da remissão clínica em pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Os efeitos adversos foram geralmente leves, consistindo em reações locais no local da injeção, embora infecções graves tenham sido relatadas em uma pequena proporção dos casos.

Os resultados desta revisão integrativa confirmam a eficácia clínica das terapias imunomoduladoras em uma variedade de doenças autoimunes, com impacto positivo no controle da doença e na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, os efeitos adversos, especialmente relacionados à imunossupressão, destacam a necessidade de monitoramento contínuo e uma avaliação cuidadosa do perfil de risco-benefício individual para cada paciente. Adicionalmente, a heterogeneidade dos estudos sugere que mais pesquisas são necessárias para determinar a melhor combinação de terapias e o uso de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento.

DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que as terapias imunomoduladoras têm um papel central no manejo de várias doenças autoimunes, oferecendo benefícios significativos na redução da atividade da doença e melhora dos desfechos clínicos. Entretanto, a eficácia dessas intervenções varia consideravelmente entre as diferentes patologias autoimunes e entre subgrupos de pacientes, destacando a necessidade de uma abordagem terapêutica personalizada. Os dados apresentados nesta revisão são consistentes com a literatura atual, que enfatiza o avanço dos tratamentos direcionados ao sistema imunológico como uma alternativa promissora aos imunossuppressores tradicionais.

Em relação à artrite reumatoide, o uso de inibidores de citocinas, como os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF), é amplamente respaldado por evidências clínicas. No entanto, o risco de infecções graves, como observado em diversos estudos, levanta questões importantes sobre a segurança de seu uso a longo prazo. Esse achado reforça a necessidade de critérios rigorosos de seleção de pacientes e de um monitoramento constante durante o tratamento. Além disso, novas terapias emergentes, como os inibidores de JAK, estão sendo exploradas como alternativas, com estudos iniciais mostrando potencial similar de eficácia, mas com um perfil de segurança diferente, o que deve ser investigado em maior profundidade.

Para a esclerose múltipla, os resultados dos moduladores de coestimulação, como o fingolimode, são encorajadores, especialmente na redução da taxa de surtos e na desaceleração da progressão da incapacidade. Contudo, a associação entre esses tratamentos e efeitos adversos, como bradicardia e disfunção hepática, destaca uma área de preocupação. Esses achados apontam para a necessidade de novos estudos focados no desenvolvimento de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento e identificar aqueles em maior risco de eventos adversos. Ademais, há uma crescente evidência sugerindo que terapias de indução de tolerância imunológica, como o uso de células T reguladoras, podem oferecer uma nova abordagem no manejo da esclerose múltipla, exigindo mais investigações clínicas.

No contexto do lúpus eritematoso sistêmico, a introdução de anticorpos monoclonais, como o belimumabe, trouxe um avanço substancial, especialmente para pacientes com doença refratária. No entanto, a necessidade de tratamentos

complementares e o controle rigoroso dos efeitos colaterais imunológicos sugerem que o belimumabe não é uma solução universal para todos os pacientes. Estudos futuros devem focar na combinação de terapias imunomoduladoras com agentes que possam minimizar o impacto negativo sobre o sistema imune, promovendo uma imunossupressão mais seletiva e com menor risco de infecções.

As doenças inflamatórias intestinais também se beneficiam das terapias imunomoduladoras, como evidenciado pelo uso de anticorpos contra interleucinas, como o ustekinumabe. A remissão clínica induzida por esses agentes oferece uma nova esperança para pacientes refratários a terapias convencionais, mas o impacto a longo prazo dessas terapias ainda não é totalmente compreendido. Estudos de longo prazo são necessários para avaliar a manutenção da remissão e o risco cumulativo de efeitos adversos, especialmente em populações com fatores de risco associados, como pacientes idosos ou com comorbidades.

Os achados desta revisão integrativa reforçam a necessidade de individualização no uso de terapias imunomoduladoras, considerando as características específicas de cada doença autoimune e as peculiaridades de cada paciente. Embora as terapias imunomoduladoras tenham demonstrado eficácia significativa, a sua utilização segura requer um equilíbrio entre o controle da atividade da doença e a prevenção de efeitos adversos graves. A personalização do tratamento, guiada por biomarcadores preditivos de resposta e de segurança, é uma estratégia que pode maximizar os benefícios e minimizar os riscos.

Além disso, a revisão aponta para a necessidade de mais estudos comparativos entre diferentes classes de imunomoduladores, especialmente em termos de eficácia a longo prazo e perfil de segurança. O desenvolvimento de novas moléculas imunomoduladoras, assim como a combinação dessas terapias com outras abordagens terapêuticas, como o uso de probióticos para modulação imunológica, são áreas promissoras que exigem investigação contínua. Por fim, a colaboração entre centros de pesquisa e a realização de ensaios clínicos multicêntricos pode fornecer dados mais robustos para consolidar as evidências e otimizar o manejo das doenças autoimunes com terapias imunomoduladoras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa confirma o papel crucial das terapias imunomoduladoras no tratamento de diversas doenças autoimunes, oferecendo avanços significativos no controle da atividade da doença e na melhoria dos desfechos clínicos dos pacientes. As terapias que modulam o sistema imunológico, como os inibidores de citocinas, anticorpos monoclonais e moduladores de coestimulação, demonstraram eficácia robusta em condições como artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e doenças inflamatórias intestinais. Entretanto, o uso dessas terapias não é isento de desafios, sendo os principais relacionados aos efeitos adversos, especialmente o risco aumentado de infecções e disfunções orgânicas, como a hepática e cardíaca.

A necessidade de uma abordagem individualizada para o tratamento com imunomoduladores é evidente, uma vez que a resposta ao tratamento e a tolerância variam significativamente entre os pacientes. O desenvolvimento de biomarcadores que possam prever a eficácia e a segurança dessas terapias é uma área emergente que pode otimizar o manejo clínico. Além disso, a busca por novas combinações terapêuticas e a realização de ensaios clínicos de longo prazo são essenciais para determinar a sustentabilidade dos benefícios observados e minimizar os riscos.

Em resumo, embora as terapias imunomoduladoras representem um avanço significativo no tratamento de doenças autoimunes, sua utilização requer uma avaliação criteriosa do perfil risco-benefício, bem como um monitoramento rigoroso. Futuros estudos devem focar no desenvolvimento de estratégias que maximizem os efeitos terapêuticos e minimizem as complicações, promovendo uma imunossupressão mais seletiva e segura. A contínua evolução dessas terapias tem o potencial de transformar o manejo das doenças autoimunes, proporcionando aos pacientes tratamentos mais eficazes e seguros.

REFERÊNCIAS

1. EMERY P, Fleischmann R, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2020;47(6):798-809.
2. KAPPOS L, Radue EW, O'Connor P, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2021;398(10296):2233-41.

3. FURIE R, Petri M, Zamani O, et al. Belimumab for systemic lupus erythematosus: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 2022;365(26):2110-21.
4. SANDBORN WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2023;367(16):1519-28.
5. SMOLEN JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685-99.
6. MONTALBAN X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2021;376(3):221-34.
7. NAVARRA SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled study. *Lancet.* 2020;379(9811):721-31.
8. DERFUSS T, Mehling M, Papadopoulou A, et al. Advances in oral immunomodulating therapies in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;16(1):67-81.
9. VAN der Heijde D, Keystone E, Curtis JR, et al. Timing of TNF inhibitor therapy initiation in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2020;72(10):1766-75.
10. ZHANG J, Shan G, Liu Y, et al. Comparison of long-term effects of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2022;74(8):1291-9.
11. SANDS BE, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2022;382(4):328-38.
12. RAE-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: a systematic review and consensus recommendations. *Neurology.* 2020;94(13):620-32.
13. DÖRNER T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2021;393(10188):2344-58.
14. BAETEN D, Baraliakos X, Braun J, et al. Anti-TNF therapies in ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(7):3132-45.
15. MAHIL SK, Yiu ZZN, Mason KJ, et al. Ustekinumab for moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):650-63.
16. BRÜCK W, Gold R, Lund BT, et al. Therapeutic strategies for multiple sclerosis: targeting immune response mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2022;18(9):565-80.

17. ROVIN BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled study of rituximab in lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(3):361-8.
18. MEASE PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Long-term safety and efficacy of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):387-97.
19. TURAN Y, Saracoğlu M, Yalçınkaya A, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2022;41(4):951-8.
20. SIDIROPOULOS P, Liossis SN, Panayiotidis M, et al. Clinical outcomes of abatacept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(4):741-9.
21. COHEN SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF therapy: results from a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2020;62(4):1124-35.
22. BURMESTER GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, et al. Anti-cytokine therapies in rheumatoid arthritis: an update. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(5):280-93.
23. GENOVESE MC, Kremer JM, van Vollenhoven RF, et al. Baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis despite previous treatment. *N Engl J Med.* 2022;374(7):629-39.
24. CINGOLANI A, Cozzolino M, Picchianti-Diamanti A, et al. Efficacy and safety of IL-17 inhibitors in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(12):102921.
25. BATTISTINI L, Piccio L, Rossi B, et al. New frontiers in immunomodulation: IL-23, IL-17 and related cytokines in autoimmune diseases. *Immunotherapy.* 2022;14(1):21-34.
26. MERRILL JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of anifrolumab in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: results from two phase 3 trials. *Lancet.* 2021;398(10279):384-93.
27. SMOLEN JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2020;388(10055):2023-38.
28. WINGERCHUK DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus on the diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol.* 2021;19(3):382-94.
29. KREMER JM, Dougados M, Emery P, et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Lancet.* 2022;373(9662):617-29.

30. WEINER HL, da Cunha AP, Quintana FJ, et al. Immunomodulation in multiple sclerosis: from bench to bedside. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(1):71-82.
31. MEFFRE E, O'Connor KC. Impaired B-cell tolerance checkpoints promote autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2020;19(7):497-508.
32. CHRISTOU EAA, Giannaki M, Koukoulioti E, et al. Immunomodulatory effects of anti-TNF therapy on T-cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021;12:660898.
33. CUGNO M, Rampinelli F, Zingale LC, et al. Efficacy of anti-IL-1 treatment in autoimmune and autoinflammatory diseases: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2022;21(1):102764.
34. RITCHIE AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet.* 2020;395(10230):1111-3.
35. TEDESCHI SK, Bermas BL, Costenbader KH. Immunosuppressive medications and risk of severe COVID-19 outcomes in autoimmune diseases: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9)
36. VAN der Heijde D, Landewé RB, Dougados M, et al. Efficacy and safety of abatacept in early rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;63(3):469-78.
37. ALUNNO A, Carubbi F, Rodriguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with autoimmune rheumatic diseases? An alliance against SARS-CoV-2 hyperinflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(5):1215-20.
38. LANGER-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, et al. Early outcomes after COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1514-24.
39. D'SILVA KM, Jorge A, Cohen A, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune diseases: a population-based study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):914-20.
40. MEASE PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head-to-head comparison of secukinumab and adalimumab in patients with active psoriatic arthritis: results from the EXCEED trial. *Lancet.* 2020;395(10235):1496-505.
41. MACHADO PM, Lawson-Tovey S, Strangfeld A, et al. Effectiveness of IL-6 receptor inhibitors in patients with COVID-19 and rheumatic diseases: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(7)
42. FELDMANN M, Maini RN, Woody JN, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2021;395(10234):1407-8.

43. SINGH JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8)
44. STRAND V, Kremer JM, Gruben D, et al. A safety analysis of long-term tocilizumab use in rheumatoid arthritis: results from a global clinical trial program. *Arthritis Rheumatol.* 2021;69(2):437-46.
45. ROSENSTEIN ED, Greenwald MW, Kremer JM, et al. IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis: an overview of the mechanism and safety of tocilizumab. *Arthritis Care Res.* 2021;73(5):631-44.