

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA**  
**CAMPUS GOVERNADOR VALADARES**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA VIDA**  
**GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**GREECY DOMINIQUE FERREIRA**

**REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA SOBRE O POTENCIAL ALVO  
FARMACOLÓGICO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )**

GOVERNADOR VALADARES-MG  
2025

**Grecy Dominique Ferreira**

**REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA SOBRE O POTENCIAL ALVO  
FARMACOLÓGICO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia do Instituto de Ciências da Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora - Campus Governador Valadares como pré-requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. João Eustáquio Antunes

GOVERNADOR VALADARES-MG  
2025

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Dominique Ferreira, Greecy .

Revisão integrativa da literatura sobre o potencial alvo farmacológico do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) / Greecy Dominique Ferreira. -- 2025.

41 f.

Orientador: João Eustáquio Antunes

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -- Universidade Federal de Juiz de Fora, Campus Avançado de Governador Valadares, Instituto de Ciências da Vida (ICV), 2025.

1. TNF- $\alpha$ . 2. Agonistas. 3. Antagonistas. 4. Citocina. I. Eustáquio Antunes, João , orient. II. Título

**Grecy Dominique Ferreira**

REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA SOBRE O POTENCIAL ALVO  
FARMACOLÓGICO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF-A)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Farmácia do Instituto de Ciências da  
Vida da Universidade Federal de Juiz de Fora -  
Campus Governador Valadares como  
pré-requisito parcial para a obtenção do título de  
bacharel em Farmácia.

Orientador: João Eustáquio Antunes

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. João Eustáquio Antunes - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares/MG

---

Prof. Dr. Michelle Bueno de Moura Pereira Antunes  
Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares/MG

---

Prof. Ana de Araújo Sathler  
Universidade Federal de Juiz de Fora *campus* Governador Valadares/MG

## **AGRADECIMENTOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso só se tornou realidade graças ao apoio, incentivo e colaboração de muitas pessoas, a quem expresso minha mais profunda gratidão.

Agradeço primeiramente a Deus, por me conceder saúde, sabedoria e força ao longo de toda esta jornada acadêmica.

Aos meus pais, pela formação de caráter, pela educação e pelas orações constantes. Sempre me apoiaram incondicionalmente, fornecendo o suporte emocional e motivacional necessários para que eu pudesse alcançar meus objetivos. Em especial, ao meu pai, José Gregório, que hoje vive em nossa memória. A você, meu herói, que me ensinou o valor do estudo como um bem que ninguém pode nos tirar. Suas críticas e conselhos, agora compreendidos com maior clareza, sempre visaram o meu crescimento e bem-estar. Mesmo não estando mais presente fisicamente, dedico esta vitória a você, que tanto fez por mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. João Eustáquio Antunes, agradeço pela paciência, dedicação e orientação cuidadosa durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Sua experiência e conselhos foram essenciais para a concretização deste projeto.

Aos meus colegas de curso, por sua companhia e pelas discussões enriquecedoras ao longo dessa caminhada, que tornaram os momentos mais desafiadores e mais leves. Em especial, agradeço a Stefani, Vanuza e Mateus, companheiros da ênfase, por todo o apoio.

Agradeço ainda aos meus irmãos, sobrinhos e amigos, especialmente à minha amiga Kissila, por seu apoio inestimável. Durante minha ausência, você se tornou amiga e afilhada de minha mãe, cuidando do meu maior tesouro. Sem sua ajuda e carinho, eu não teria conseguido chegar até aqui.

Por fim, deixo meus agradecimentos aos professores da Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares/MG, por oferecerem um ensino de excelência e pelas ferramentas fundamentais para o meu desenvolvimento profissional.

## RESUMO

O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é um alvo farmacológico relevante no tratamento de doenças inflamatórias e autoimunes. A compreensão de seu papel na fisiopatologia dessas condições tem impulsionado o desenvolvimento de terapias anti-TNF, proporcionando avanços significativos no manejo clínico. Diante disso, o trabalho tem como objetivo o potencial farmacológico do TNF- $\alpha$ . Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed e SciELO, considerando publicações entre 2014 e 2024. Os descritores utilizados foram “fator de necrose TNF- $\alpha$ ”, “agonista do TNF- $\alpha$ ”, “antagonista do TNF- $\alpha$ ” e “artrite reumatoide TNF- $\alpha$ ”, em português e inglês. Foram identificados 163 artigos, dos quais 20 atenderam aos critérios de inclusão: artigos originais, revisões sistemáticas e ensaios clínicos publicados em periódicos classificados nos estratos A e B do sistema Capes Qualis. Foram excluídos estudos bibliométricos, trabalhos publicados parcialmente.

Os resultados evidenciaram que o TNF- $\alpha$  desempenha um papel central na mediação da inflamação e está associado a patologias como espondilite anquilosante, doença de Crohn, hidradenite supurativa, artrite idiopática juvenil, psoríase em placas, artrite psoriática, artrite reumatoide, colite ulcerativa e uveíte. Destaca-se o uso de anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$ , como infliximabe e adalimumabe, no tratamento dessas doenças. Apesar de sua eficácia, esses medicamentos podem provocar efeitos adversos, exigindo monitoramento contínuo e ajustes terapêuticos. Além disso, a variabilidade genética influencia a resposta às terapias anti-TNF, impactando sua eficácia e segurança. Assim, a personalização do tratamento com base em marcadores genéticos surge como uma estratégia promissora para otimizar os resultados clínicos. Investigações futuras devem explorar novas aplicações dos agentes anti-TNF- $\alpha$  e avaliar seus efeitos a longo prazo.

Palavras-chave: TNF- $\alpha$ , Agonistas, Antagonistas, Citocina.

## ABSTRACT

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) is a relevant pharmacological target in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. Understanding its role in the pathophysiology of these conditions has driven the development of anti-TNF therapies, resulting in significant advances in clinical management. Therefore, this study aims to evaluate the pharmacological potential of TNF- $\alpha$ . This is an integrative literature review based on research from PubMed and SciELO databases, considering publications between 2014 and 2024. The descriptors used were "tumor necrosis factor TNF- $\alpha$ ," "TNF- $\alpha$  agonist," "TNF- $\alpha$  antagonist," and "rheumatoid arthritis TNF- $\alpha$ ," in both Portuguese and English. 163 articles were identified, of which 20 met the inclusion criteria: original articles, systematic reviews, and clinical trials published in journals classified in strata A and B of the Capes Qualis system. Bibliometric studies and partially published works were excluded.

The results showed that TNF- $\alpha$  plays a central role in mediating inflammation and is associated with conditions such as ankylosing spondylitis, Crohn's disease, hidradenitis suppurativa, juvenile idiopathic arthritis, plaque psoriasis, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, and uveitis. The use of anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies, such as infliximab and adalimumab, is highlighted in the treatment of these diseases. Despite their effectiveness, these medications may cause adverse effects, requiring continuous monitoring and therapeutic adjustments. Moreover, genetic variability influences the response to anti-TNF therapies, impacting their efficacy and safety. Thus, personalizing treatment based on genetic markers emerges as a promising strategy to optimize clinical outcomes. Future research should explore new applications of anti-TNF- $\alpha$  agents and evaluate their long-term effects.

Keywords: TNF- $\alpha$ , Agonists, Antagonists, Cytokine.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –Estrutura do TNF- $\alpha$	13
Figura 2 –Via de sinalização geral do TNF- $\alpha$ dos receptores TNFR1 e TNFR2	15
Figura 3 –Estruturas moleculares dos antagonistas TNF- $\alpha$ .	19
Quadro 1 – Resultados obtidos por descritor - Pubmed	25
Quadro 2 – Resultados obtidos por descritor – Scielo	25
Gráfico 1 – Comparação entre a quantidade de publicações, por descritor, nas bases pesquisadas	26
Quadro 3 – Resultados obtidos nas bases de dados	27

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Adalimumabe
Ad-CKD	Doença renal crônica induzida por adenina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APs	Artrite psoriática
AKT	Proteína quinase B
CD14	Cluster de diferenciação 14
CD120a	Receptor do TNFR1
CD120b	Receptor do TNFR2
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CZP	Certolizumabe pegol
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Doença de Crohn
DCV	Doença cardiovascular
DD	Domínio da morte
DMARDs	Fármacos anti reumáticos modificadores da doença
EA	Espondilite anquilosante
EBV	Epstein-Barr Virus
EpA	Espondiloartrites
ETA	Etanercept
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos
GLM	Golimumabe
HSPs	Proteínas de choque térmico
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IL-1Ra	Antagonista do receptor de interleucina-1
LITAF	Fator de necrose tumoral induzido por lipopolissacarídeo
LPS	Lipopolissacarídeos
MAC	Complexo Mycobacterium avium
MAPKs	Proteínas quinases ativadas por mitógenos
MDSCs	células supressoras derivadas de mieloide
MLKL	Proteína do tipo domínio quinase de linhagem mista

MTX	Metotrexato
NFκB	Fator de transcrição nuclear kappa B
NK	Células destruidoras naturais ( <i>Natural Killer cells</i> )
PAMPs	Padrões moleculares associados a patógenos
PASI	Índice de Área e Gravidade da Psoríase
PCR	Proteína C Reativa
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIG-7	Proteína do gene-7 induzível
PsO	psoríase cutânea
p38MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno p38
p55	Subunidade do receptor TNFR1
P75	Subunidade do receptor TNFR2
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
SIMPLE	Proteína integral de membrana do lisossomo/endossomo tardio
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
sTNF-α	Forma solúvel do fator de necrose tumoral alfa
TACE	Enzima conversora de TNF-alfa
TLR	Receptores tipo toll
TLR2	Receptor toll-like 2
TLR4	Receptor toll-like 4
TMI	Terapia medicamentosa intensiva
tmTNF-α	Forma transmembranar do fator de necrose tumoral alfa
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TNF-β	Fator de necrose tumoral beta
TNFi	inibidores do fator de necrose tumoral
TNFR1 (TNFRSF1A)	Receptor do fator de necrose tumoral 1
TNFR2 (TNFRSF1B)	Receptor do fator de necrose tumoral 2
TRAFs	Fatores associados ao receptor de TNF
TRADD	Domínio de óbito associado ao TNFR
TREGS	Células T regulatórias
VZV	Vírus Varicela-Zoster

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 TNF- $\alpha$	13
2.2 AGONISTAS E ANTAGONISTAS TNF-A	17
2.3 USOS TERAPÊUTICOS (FÁRMACOS BIOLÓGICOS)	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4 METODOLOGIA	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

## 1. INTRODUÇÃO

O Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) foi identificado em 1975 por Carswell et al. e é considerado uma das principais citocinas envolvidas em processos inflamatórios e imunológicos, atuando em várias partes do corpo. É liberado por macrófagos, linfócitos e monócitos, sendo a presença de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos o principal fator que desencadeia sua secreção. No caso dos colesteatomas, o TNF- $\alpha$ , em conjunto com outras citocinas, contribui para a destruição e remodelação óssea (YOU et al., 2021).

Ressalta-se que a resposta inflamatória é coordenada por diferentes citocinas, as quais são geradas por diversos tipos celulares. Entre as citocinas mais relevantes estão TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1. Elas desempenham múltiplas funções, o que as caracteriza como pleiotrópicas, incluindo a indução de várias mudanças no endotélio vascular, o que facilita a migração de leucócitos para o local da inflamação (Playfair; Chain, 2013).

O uso de inibidores de TNF- $\alpha$  é amplamente reconhecido globalmente para o tratamento de doenças autoimunes, particularmente no campo da reumatologia. Além disso, os efeitos da inibição de TNF- $\alpha$  na prevenção do aumento dos níveis de pressão arterial e de danos a órgãos foram descritos em modelos de hipertensão (Faria et al., 2021).

O TNF- $\alpha$  pode ser produzido por macrófagos ativados, linfócitos ou monócitos. O principal estímulo para sua produção é a presença de lipopolissacarídeos, que fazem parte da membrana das bactérias gram-negativas. Após sua produção e liberação, o TNF- $\alpha$  se liga a receptores específicos conhecidos como receptores de TNF (TNF-R) I e II para exercer seu efeito biológico. Esses receptores, especialmente o TNF-RII, também podem acionar o processo de apoptose. No entanto, o mecanismo que define qual efeito predominará ainda não está completamente elucidado. Assim, o efeito fisiológico principal do TNF- $\alpha$  é promover a resposta imunológica e inflamatória, recrutando e ativando neutrófilos e monócitos no local da infecção, gerando uma série de efeitos no organismo (YOU et al., 2021).

Já foram observadas infecções graves, como aquelas causadas por *Streptococcus pyogenes*, meningite por *Listeria*, infecções sistêmicas por complexo *Mycobacterium avium* (MAC) e infecções fúngicas endêmicas, como histoplasmose e blastomicose, em pacientes pediátricos, com a presença do TNF como mediador. Também foram descritas reativações dos vírus da varicela zoster (VZV) e Epstein-Barr (EBV). Contudo, ainda não se sabe com precisão se o uso de anti-TNF- $\alpha$  eleva o risco de infecções oportunistas na faixa etária pediátrica mais do que o uso de outros imunossupressores, como corticosteroides, em crianças com doenças autoimunes (Moraes-Pinto; Ferrarini, 2020).

Inibidores do TNF- $\alpha$ , como etanercept (E), infliximabe (I), adalimumabe (A), certolizumabe pegol (C) e golimumabe (G), são medicamentos biológicos aprovados pela FDA para o tratamento de diversas condições. Estes incluem espondilite anquilosante (E, I, A, C e G), doença de Crohn (I, A e C), hidradenite supurativa (A), artrite idiopática juvenil (A), psoríase em placas (E, I e A), artrite idiopática juvenil poliarticular (E), artrite psoriática (E, I, A, C e G), artrite reumatoide (E, I, A, C e G), colite ulcerativa (I, A e G) e uveíte (A) (Gerriets; Goyal; Khaddour, 2023).

No Brasil, os medicamentos registrados nessa categoria são Remicade® (infliximabe), Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumabe), Cimzia® (certolizumabe pegol) e Simponi® (golimumabe) (Anvisa, 2011).

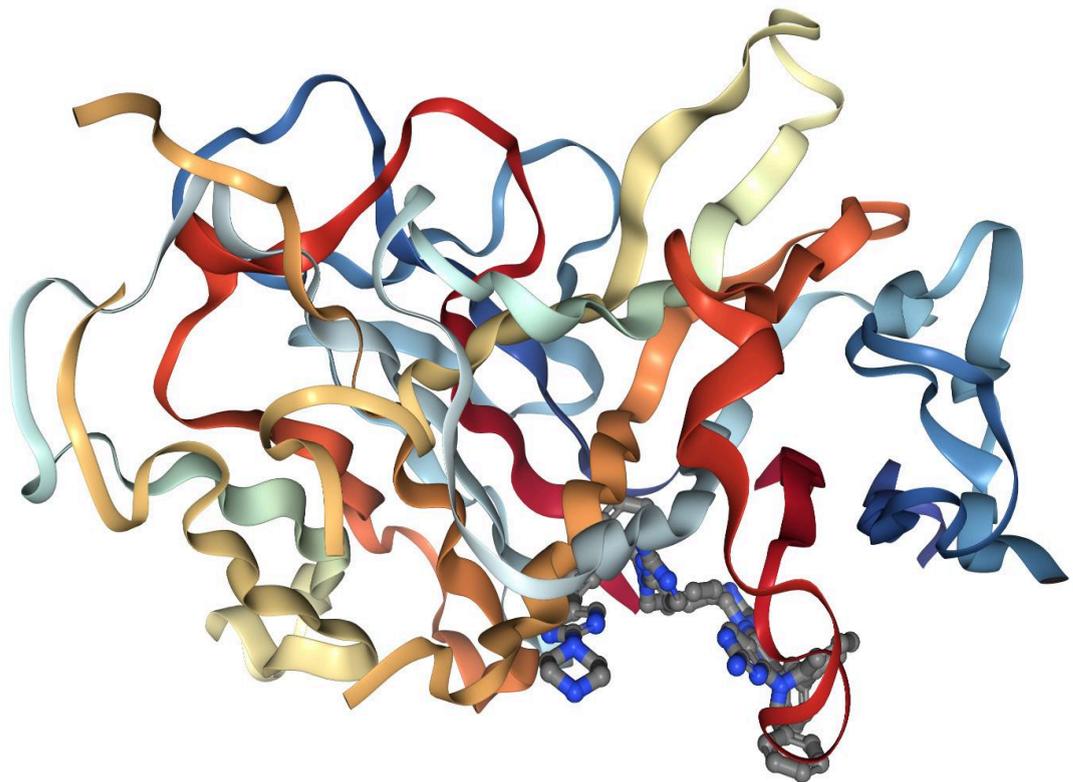
De modo geral, os agonistas do TNF- $\alpha$  são substâncias que se ligam e ativam os receptores do TNF- $\alpha$ , promovendo sua ação biológica. No entanto, no contexto clínico e terapêutico, é mais comum falar sobre os antagonistas do TNF- $\alpha$ , que são usados para tratar doenças autoimunes e inflamatórias, como a artrite reumatoide, a doença de Crohn e a psoríase. Esses antagonistas bloqueiam a ação do TNF- $\alpha$  para reduzir a inflamação (Gerriets; Goyal; Khaddour, 2023).

O presente trabalho realizou uma revisão de literatura integrativa sobre o potencial alvo farmacológico do TNF- $\alpha$ , considerando aspectos conceituais, agonistas e antagonistas TNF- $\alpha$  e usos terapêuticos.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 TNF- $\alpha$

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória com efeitos pleiotrópicos em diversos tipos celulares, desempenhando um papel fundamental na regulação das respostas inflamatórias e na patogênese de doenças inflamatórias e autoimunes. Estruturalmente, trata-se de uma proteína homotrimérica, formada por três monômeros idênticos, cada um com 157 resíduos de aminoácidos. Essa proteína é produzida principalmente por macrófagos ativados, linfócitos T e células NK (Natural Killer), cuja atividade biológica depende da interação com seus receptores específicos. Funcionalmente, o TNF- $\alpha$  induz a produção de diversas moléculas inflamatórias, como outras citocinas e quimiocinas (Jang et al., 2021).



**Figura 1** – Estrutura do TNF- $\alpha$  humano em complexo com JNJ525. A estrutura foi determinada por difração de raios X, com resolução de 3,0 Å. Organismo de origem: *Homo sapiens*. Sistema de expressão: *Escherichia coli*.

**Fonte:** Adaptado de Sino Biological.

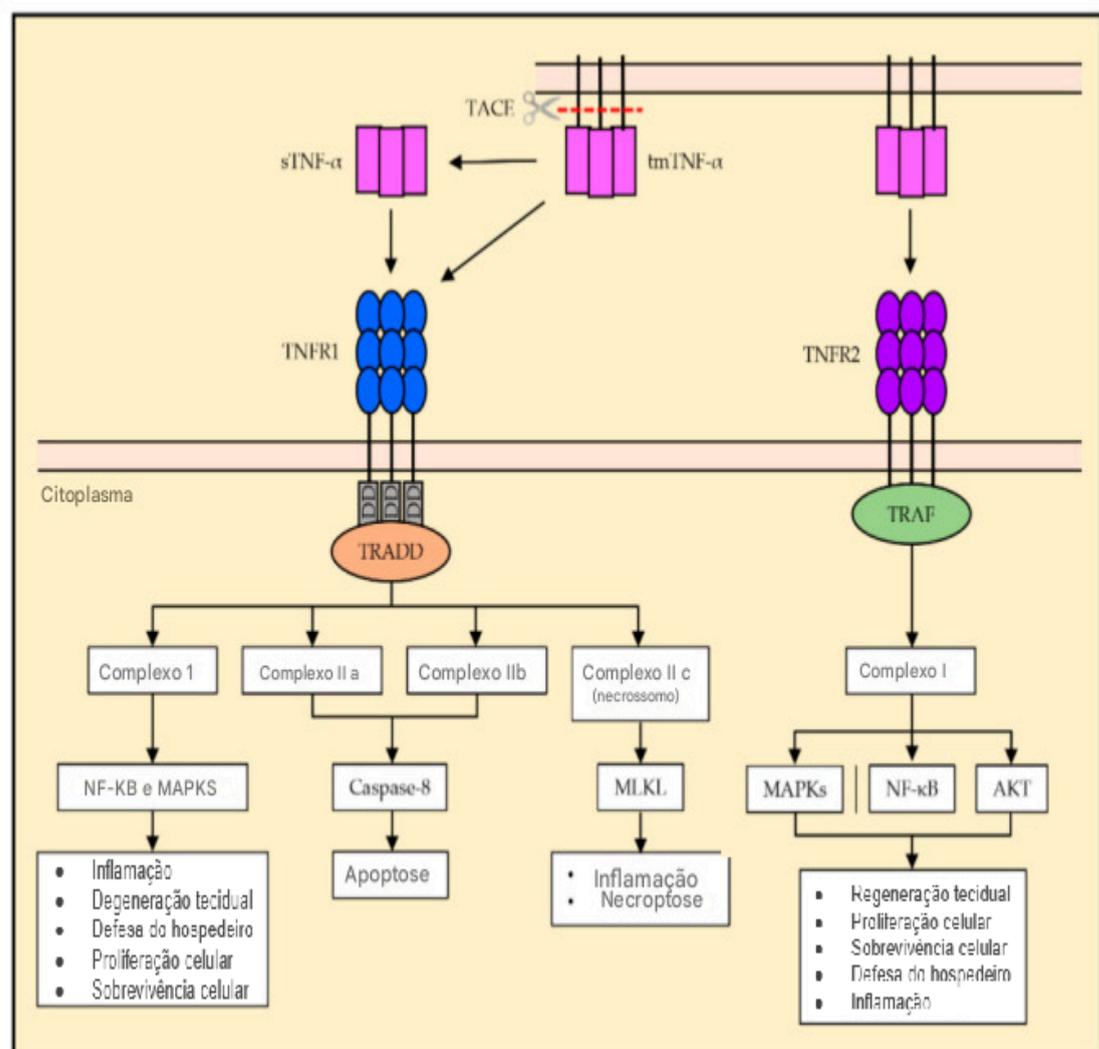
Existem dois tipos principais de receptores para o TNF (TNFRs): um de 55 kDa (p55) e outro de 75 kDa (p75). Os inibidores de TNF (TNFi) são usados clinicamente para reduzir os níveis elevados dessa citocina em doenças autoimunes reumáticas, como a artrite reumatoide. O TNF- $\alpha$  é um importante mediador do dano inflamatório nos tecidos, e níveis elevados dessa citocina estão associados à gravidade da lesão renal (Mendieta-Condado et al., 2022).

O TNF- $\alpha$  recebeu esse nome devido à sua capacidade de induzir uma rápida regressão necrótica em tumores. Ele é o primeiro membro da superfamília TNF, que inclui diversas citocinas envolvidas na proliferação, diferenciação e apoptose celular, desempenhando funções essenciais no sistema imunológico. O TNF- $\alpha$  é predominantemente produzido por macrófagos, linfócitos, neutrófilos, queratinócitos e fibroblastos durante reações inflamatórias agudas. Além disso, sua produção também foi observada em miócitos cardíacos, células musculares lisas e células endoteliais em resposta à endotoxina, independentemente da presença de células inflamatórias, tanto em condições *ex vivo* quanto *in vitro*. Em condições fisiológicas normais, os adipócitos sintetizam TNF- $\alpha$ , onde é classificado como uma adipocina, enquanto no tecido muscular ele é denominado miocina (Carneiro et al., 2011; Barbosa et al., 2018).

A síntese do TNF- $\alpha$  é ativada por fatores como microrganismos, mediadores lipídicos e citocinas pró-inflamatórias. Os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) interagem com receptores do tipo Toll (TLRs), promovendo a ativação da via do fator nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) e, conseqüentemente, a produção de TNF- $\alpha$ . Essa citocina pode ser encontrada em duas formas: a transmembrana (tmTNF- $\alpha$ ), e a forma solúvel (sTNF- $\alpha$ ), ambas biologicamente ativas (Tracey et al., 2008; Jang et al., 2021).

A tmTNF- $\alpha$  é o precursor inicialmente sintetizado, que precisa ser processado pela enzima conversora de TNF- $\alpha$  (TACE), uma metaloproteinase desintegrina ligada à membrana, para ser liberado como sTNF- $\alpha$ . O sTNF- $\alpha$  processado facilita várias atividades biológicas através de receptores do tipo 1 (TNFR1, também conhecido como TNFRSF1A, CD120a e p55) e do tipo 2 (TNFR2, também conhecido como TNFRSF1B, CD120b e p75). O tmTNF- $\alpha$  também atua tanto no TNFR1 quanto no TNFR2, mas suas atividades biológicas são mediadas principalmente pelo TNFR2, a Figura 2 ilustra esse processo, destacando que a ativação do TNFR1 ocorre pela ligação tanto do TNF- $\alpha$  solúvel (sTNF- $\alpha$ ) quanto do TNF- $\alpha$  transmembrana (tmTNF- $\alpha$ ), o que promove o recrutamento da proteína TRADD em seu domínio de morte. A partir dessa ativação, o Complexo I estimula as vias de NF- $\kappa$ B e MAPKs (proteínas quinases ativadas por mitógenos), resultando em processos inflamatórios,

degeneração tecidual, defesa imunológica, proliferação e sobrevivência celular. Já os Complexos IIa e IIb estão envolvidos na ativação da caspase-8, levando à apoptose, enquanto o Complexo IIc induz necroptose e inflamação por meio da ativação da proteína MLKL (proteína do tipo domínio quinase de linhagem mista). Por outro lado, o TNFR2 é ativado preferencialmente pelo tmTNF- $\alpha$ . Diferente do TNFR1, ele não possui um domínio de morte, mas contém um domínio TRAF (fator associado ao receptor de TNF), que possibilita o recrutamento de proteínas TRAF. Essa interação leva à formação do Complexo I, promovendo a ativação de NF- $\kappa$ B, MAPKs e AKT (proteína quinase B). A ativação do TNFR2 está associada a funções homeostáticas, incluindo regeneração tecidual, proliferação e sobrevivência celular, além de atuar na defesa do hospedeiro e na modulação da inflamação (Jang et al., 2021).



**Figura 2** – Via de sinalização geral do TNF- $\alpha$  dos receptores TNFR1 e TNFR2.

**Fonte:** Adaptado de Jang et al. (2021).

A ativação dos receptores TNFR1 e TNFR2 pelo TNF- $\alpha$  inicia vias de sinalização que têm desfechos biológicos distintos. Quando o TNF- $\alpha$  se liga ao TNFR1, ocorre a formação de um complexo que ativa o fator de transcrição NF- $\kappa$ B, responsável pela expressão de genes pró-inflamatórios e antiapoptóticos. Além disso, a ativação do TNFR1 pode induzir a apoptose através da ativação das caspases, caso a via de NF- $\kappa$ B seja inibida. Por outro lado, a ativação do TNFR2 favorece respostas mais regulatórias e homeostáticas, como a proliferação celular e a regeneração tecidual, principalmente por meio da ativação de AKT, MAPKs e NF- $\kappa$ B, que promovem a sobrevivência celular e controle da inflamação. Essas vias são essenciais para a modulação da resposta inflamatória, mas sua disfunção pode resultar em doenças autoimunes crônicas, onde a ativação descontrolada do TNF- $\alpha$  contribui para o agravamento da inflamação e do dano tecidual (Jang et al., 2021).

Quando liberado em baixas concentrações, o TNF- $\alpha$  age nas células endoteliais promovendo vasodilatação e estimulando a secreção de quimiocinas, que atraem leucócitos e iniciam um processo inflamatório local para combater infecções. No hipotálamo, atua como pirógeno endógeno, induzindo febre, e no fígado, estimula a produção de proteínas da fase aguda, como a proteína C-reativa e o fibrinogênio (Silva et al., 2022).

O TNF- $\alpha$  também contribui para a erosão óssea ao influenciar a diferenciação e maturação dos osteoclastos, seja diretamente ou promovendo a exposição da matriz óssea. Sua ação na reabsorção óssea é complementada pela interleucina-1 (IL-1) e pelo RANKL (Ligante do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B), que, juntos, promovem o recrutamento e ativação dos osteoclastos. A interação sinérgica entre TNF- $\alpha$ , RANKL e interleucinas, como a IL-1 e IL-6, potencializa a atividade osteoclástica, levando a um aumento da reabsorção óssea em condições inflamatórias. Estudos indicam que a inibição do TNF- $\alpha$  por anticorpos monoclonais pode reduzir significativamente a perda óssea em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide (Souza & Pereira, 2023).

O TNF- $\alpha$  não está envolvido apenas na artrite reumatoide, mas também é um fator crucial na patogênese de outras doenças autoimunes. Na doença de Crohn, o TNF- $\alpha$  contribui para a inflamação crônica do trato gastrointestinal, promovendo a infiltração de células inflamatórias e o aumento da permeabilidade intestinal, o que resulta em lesões nas mucosas e formação de úlceras (Bili et al., 2014). Na psoríase, o TNF- $\alpha$ , em interação com IL-17 e outras citocinas, intensifica a proliferação de queratinócitos e a formação de placas cutâneas espessas e inflamatórias, o que caracteriza essa dermatose crônica (Gerriets et al., 2023). Já na espondilite anquilosante, o TNF- $\alpha$  tem um papel central na inflamação das articulações sacroilíacas, promovendo a fusão óssea através da ativação de osteoclastos e da produção de

RANKL, resultando na perda de mobilidade e deformidades (Mendieta-Condado et al., 2022). Em todas essas doenças, o TNF- $\alpha$  perpetua a inflamação, amplificando o dano tecidual e contribuindo para a cronicidade das lesões, o que justifica o uso de terapias anti-TNF- $\alpha$  para controle da doença.

O TNF- $\alpha$  desempenha diversas funções na imunopatologia humana, incluindo a indução de inflamação, proliferação e diferenciação celular, tumorigênese, replicação viral e apoptose. Em modelos clínicos de sepse, a administração de TNF- $\alpha$  provoca hipotensão, ativação da cascata de coagulação e disfunção orgânica, evidenciando seu papel como mediador na fase aguda da resposta inflamatória. Estudos *in vivo* demonstram um aumento dos níveis de TNF- $\alpha$  após estimulação com endotoxinas, tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes com choque séptico devido a bacteremia gram-positiva e gram-negativa (Rodrigues et al., 2021).

## 2.2 AGONISTAS E ANTAGONISTAS TNF- $\alpha$

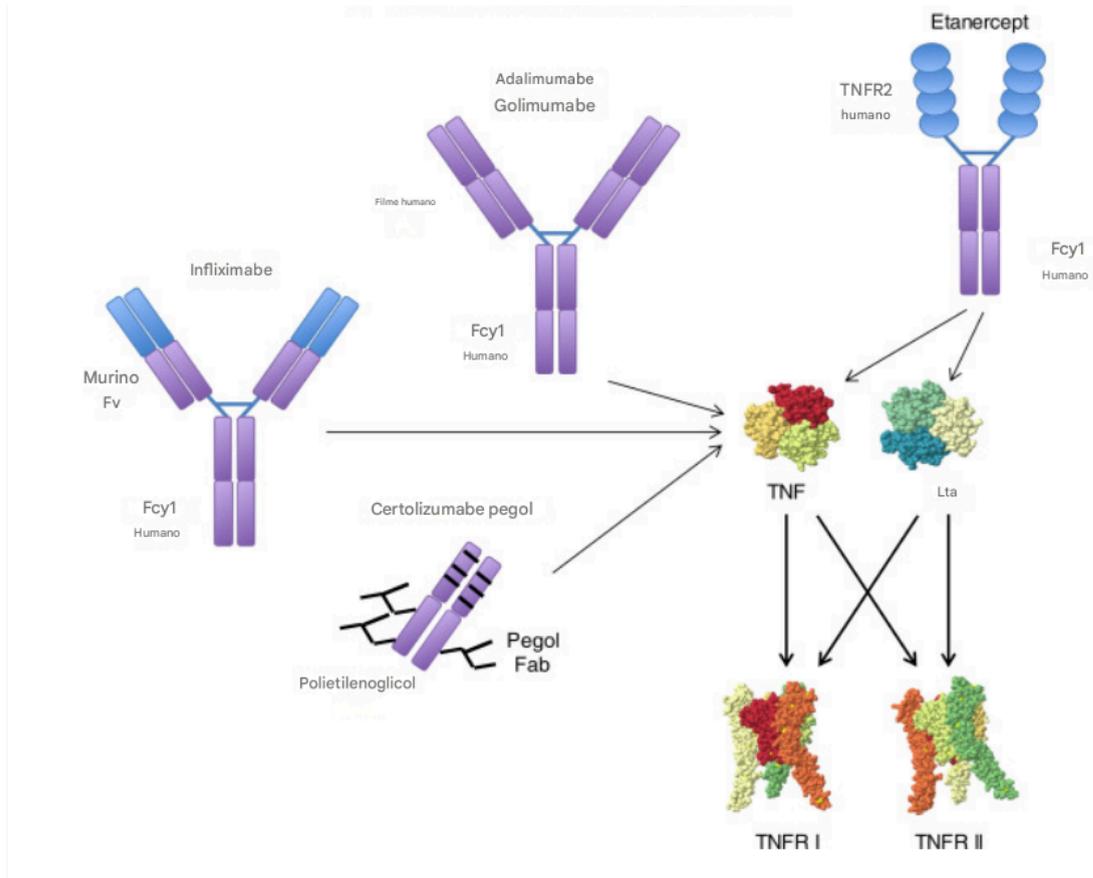
Os agonistas do TNF- $\alpha$  são menos comuns e menos discutidos em termos terapêuticos, uma vez que a ativação do TNF- $\alpha$  geralmente está associada a processos inflamatórios e patológicos. No entanto, os agonistas de TNFR2 têm emergido como uma estratégia terapêutica promissora no tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes e oncológicas, devido à sua capacidade de modular as respostas imunes de forma seletiva. O TNFR2 é predominantemente expresso em células imunossupressoras, como as células T regulatórias (Tregs) e as células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs), que desempenham um papel fundamental na regulação da inflamação e na manutenção da tolerância imunológica. A ativação do TNFR2 tem mostrado potencial para expandir essas células, auxiliando no controle da inflamação exacerbada em doenças autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase (CHEN et al., 2023). Além disso, estudos sugerem que a ativação do TNFR2 pode melhorar a resposta imune contra tumores, estimulando células T convencionais e células natural killer (NK), essenciais para a defesa contra o câncer.

Contudo, a sinalização mediada pelo TNFR2 é complexa, apresentando tanto efeitos pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios, dependendo do contexto. Em doenças autoimunes, a ativação de TNFR2 pode ser benéfica ao promover a expansão de células Tregs e MDSCs, responsáveis pela modulação da resposta inflamatória. Por outro lado, em ambientes tumorais, essa ativação pode levar à promoção de células T convencionais e CD8+, que podem interferir na resposta imune antitumoral. Além disso, agonistas do TNF- $\alpha$ , como

os lipopolissacarídeos (LPS) provenientes de bactérias Gram-negativas, atuam como agonistas indiretos, ativando receptores como o TLR4, o que resulta na produção de TNF- $\alpha$ . A produção de TNF- $\alpha$  também é mediada pelo TNF- $\alpha$  induzido por lipopolissacarídeo (LITAF), uma proteína essencial na transcrição do gene de TNF- $\alpha$  em células de leucemia monocítica. A regulação dessa via é controlada, em grande parte, pelo fator nuclear kappa-B (NF- $\kappa$ B), e sua ativação está associada a respostas inflamatórias sistêmicas. Tais mecanismos evidenciam a importância de uma regulação precisa da sinalização do TNF- $\alpha$ , uma vez que tanto sua ativação quanto inibição podem ter efeitos terapêuticos diversos (CECCARELLI et al., 2015).

Os antagonistas do TNF- $\alpha$  são amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças inflamatórias e autoimunes devido à sua eficácia em bloquear a atividade do TNF- $\alpha$ . O mecanismo de ação desses antagonistas envolve a neutralização direta da citocina, impedindo sua ligação aos receptores TNFR1 e TNFR2, o que resulta na atenuação da resposta inflamatória (HUSBY et al., 2019).

Os agentes anti-TNF têm se consolidado como uma das principais opções terapêuticas no tratamento de doenças reumáticas, como artrite reumatoide, espondiloartrites e artrite idiopática juvenil, além de apresentarem eficácia em diversas condições não reumatológicas. No Brasil, os cinco principais anti-TNF disponíveis são adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe, a Figura 3 ilustra as estruturas moleculares desses agentes e suas respectivas características. O infliximabe é um anticorpo quimérico, enquanto o etanercepte é uma proteína de fusão, e o adalimumabe, certolizumabe e golimumabe são anticorpos monoclonais totalmente humanos. . Embora sejam altamente eficazes, o uso desses medicamentos não está isento de riscos, devido ao papel essencial do TNF- $\alpha$  na regulação da resposta imunológica. Por esse motivo, são contraindicados em casos de tuberculose ativa, hipersensibilidade ao princípio ativo, infecções agudas ou crônicas, insuficiência cardíaca congestiva grave, doenças desmielinizantes e neoplasias, uma vez que sua inibição pode prejudicar a defesa do organismo contra infecções, aumentando a susceptibilidade a patógenos oportunistas. Estudos também indicam que o uso prolongado desses medicamentos pode estar associado a um aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias (CONITEC, 2019; KOSTER et al., 2021).



**Figura 3** – Estruturas moleculares dos antagonistas TNF- $\alpha$ .

Fonte: Adaptado de RAJPUT; WARE (2016).

Considerando os antagonistas TNF- $\alpha$ , o infliximabe é uma imunoglobulina quimérica com componente murino, pode induzir a formação de anticorpos contra o fármaco, resultando em eventos adversos e redução da eficácia. Pacientes sob terapia imunossupressora com infliximabe podem ter recaídas da doença sem apresentar sintomas, o que torna essencial a dosagem sérica do infliximabe e a detecção de anticorpos para monitorar a eficácia do tratamento (Kampa et al., 2017).

O Etanercept (ETA) é um dos inibidores do fator de necrose tumoral (TNFi) registrados. Trata-se de uma proteína de fusão composta pela porção extracelular de ligação ao ligante do receptor de TNF humano p75, ligada à porção Fc da IgG1 humana. ETA atua como um "receptor chamariz de TNF", inibindo a ligação do TNF- $\alpha$  solúvel ao seu receptor de superfície celular. Alguns estudos relataram a eficácia do ETA na redução da inflamação em diferentes patologias associadas a uma resposta imune exacerbada ou fibrose (Mendieta-Condado et al., 2022).

O Adalimumabe (ADA) é um anticorpo monoclonal humano que se liga especificamente ao TNF- $\alpha$  e neutraliza sua função biológica. O ADA é administrado por via

subcutânea, inibindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Sua eficácia na indução e manutenção da remissão clínica foi documentada na literatura por meio de diversos estudos clínicos controlados. Alguns trabalhos demonstraram que a utilização contínua do tratamento com medicamentos anti-TNF- $\alpha$  apresenta maior eficácia em comparação com o uso episódico em diversas doenças, como na Doença de Crohn (DC) moderada a grave (Kotze et al., 2010).

O Certolizumabe Pegol é um fragmento de anticorpo monoclonal peguilado que se liga ao TNF- $\alpha$  e inibe sua atividade. Trata-se de um medicamento recombinante, humanizado, que atua como anticorpo de ligação ao antígeno conjugado com fragmento de polietilenoglicol com especificidade para TNF- $\alpha$  humano (Rosim et al., 2017, Dattola et al., 2020).

Outro antagonista TNF- $\alpha$  é o Golimumabe (Simponi), que se caracteriza por ser um anticorpo monoclonal humano que se liga ao TNF- $\alpha$  e bloqueia sua interação com os receptores de TNF. O Golimumabe é produzido por uma linhagem celular de hibridoma murino com tecnologia de DNA recombinante. O Golimumabe (GLM) é o mais recente anti-TNF- $\alpha$  aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 2009, sob a marca Simponi (Pelechas; Voulgari; Drosos, 2019).

No Golimumabe, as regiões constantes das cadeias pesada e leve partilham sequências de aminoácidos idênticas às observadas no infliximab. No entanto, ao contrário do infliximab, onde as regiões variáveis das cadeias pesada e leve são derivadas de ratos, as regiões variáveis correspondentes do GLM são de origem humana. Esta distinção permite ao GLM reduzir o risco de indução de anticorpos neutralizantes, minimizando subsequentemente a probabilidade de reações alérgicas (Tungsattayathitthan et al., 2024).

A administração de etanercepte e adalimumabe é feita por injeção subcutânea, devendo os locais de injeção serem alternados e afastados pelo menos 2,5 cm dos locais anteriores para evitar complicações. Já o certolizumabe pegol também é administrado por via subcutânea, sendo aplicado na coxa ou no abdômen (Gerriets; Goyal; Khaddour, 2023).

A administração de infliximabe é realizada por infusão, que deve durar pelo menos 2 horas e não deve ser feita concomitantemente com outros agentes imunossupressores biológicos. Em caso de reações relacionadas à infusão, anti-histamínicos, paracetamol e corticosteróides podem ser utilizados como pré-medicamentos para prevenção. O golimumab pode ser administrado por via intravenosa (IV) ou subcutânea, com infusões intravenosas durando 30 minutos e também sem coadministração com outros agentes imunossupressores biológicos; as injeções subcutâneas devem ser feitas usando um autoinjeter (Gerriets; Goyal; Khaddour, 2023).

### 2.3 USOS TERAPÊUTICOS (FÁRMACOS BIOLÓGICOS)

Os fármacos biológicos, especialmente os inibidores do TNF- $\alpha$ , têm se destacado no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, doença de Crohn, espondilite anquilosante e psoríase. Nessas condições, a resposta imunológica encontra-se desregulada, com o TNF- $\alpha$  exercendo um papel central na promoção da inflamação e do dano tecidual. Embora essa citocina seja essencial para a defesa imunológica, sua produção excessiva contribui para a perpetuação da inflamação e o agravamento dos sintomas clínicos (Jang et al., 2021; Tracey et al., 2008).

Um dos principais usos terapêuticos dos inibidores de TNF- $\alpha$  é no manejo da artrite reumatoide, doença autoimune que compromete as articulações, levando à inflamação crônica e à destruição progressiva da cartilagem e do osso. Essas terapias são indicadas principalmente para pacientes com formas moderadas a graves da doença, especialmente aqueles que não respondem adequadamente aos tratamentos convencionais. Estudos demonstram que esses medicamentos reduzem a inflamação articular, aliviam sintomas como dor e rigidez e, mais importante, ajudam a prevenir deformidades articulares e a deterioração progressiva das articulações. A introdução precoce dessas terapias tem sido recomendada para controlar os sintomas de forma eficaz, minimizando o risco de danos irreversíveis (Bau et al., 2017; Kampa et al., 2017).

A Doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa, ambas classificadas como doenças inflamatórias intestinais crônicas, também estão associadas à produção excessiva de TNF- $\alpha$ . Quando o tratamento convencional não apresenta eficácia, agentes biológicos como o infliximabe surgem como uma alternativa terapêutica, auxiliando na redução da inflamação e na prevenção de danos intestinais. No entanto, seu uso envolve riscos, como o aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Dessa forma, a monitorização regular dos níveis séricos do fármaco e de anticorpos contra ele torna-se essencial para otimizar a resposta clínica e reduzir eventos adversos (Kampa et al., 2017).

Apesar da eficácia comprovada, o uso dos inibidores de TNF- $\alpha$  apresenta desafios. Pacientes em tratamento com esses fármacos apresentam um risco elevado de desenvolver infecções graves devido à imunossupressão, sendo especialmente vulneráveis a infecções por micobactérias, como a tuberculose. Por essa razão, é fundamental realizar testes para detecção de infecção latente antes do início da terapia, bem como monitoramento rigoroso ao longo do tratamento (Anvisa, 2011). Além disso, a resposta terapêutica pode ser variável, sendo

influenciada por fatores como a presença de complicações associadas à própria doença, o que pode demandar ajustes na abordagem terapêutica, incluindo intervenções cirúrgicas em casos graves (Moraes-Pinto; Ferrarini, 2020; Santos et al., 2020).

Além das indicações já consolidadas, estudos recentes apontam benefícios dos inibidores de TNF- $\alpha$  em condições como uveíte e doenças cardiovasculares associadas à artrite reumatoide. Evidências sugerem que esses fármacos podem reduzir o risco de eventos coronarianos em pacientes com artrite reumatoide, possivelmente devido ao controle eficaz da inflamação sistêmica. Esse achado ressalta que a modulação do TNF- $\alpha$  pode ter efeitos benéficos além do controle da inflamação articular, contribuindo para a saúde global do paciente (Bili et al., 2014; Faria et al., 2021; Gameiro Filho et al., 2017).

Outra área promissora de pesquisa envolve o uso do golimumabe (GLM) no tratamento de panuveíte não infecciosa, uma inflamação ocular crônica frequentemente associada a doenças autoimunes, como a doença de Behçet e a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Os estudos sugerem que o GLM pode reduzir a taxa de recidiva inflamatória e diminuir a necessidade de corticoterapia prolongada, proporcionando um melhor controle da doença (Tungsattayathitthan et al., 2024).

No Brasil, os inibidores de TNF- $\alpha$  foram incorporados ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para artrite reumatoide a partir de 2006, evidenciando sua eficácia no controle da inflamação e na prevenção de danos articulares em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Medicamentos como infliximabe, etanercepte e adalimumabe fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, garantindo o acesso a terapias avançadas para doenças inflamatórias crônicas. Entretanto, o alto custo desses medicamentos e sua disponibilidade restrita ao uso hospitalar representam desafios para sua ampla implementação no Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 2015).

Diante disso, a decisão terapêutica deve ser individualizada, considerando fatores como risco de infecções, presença de comorbidades e histórico clínico do paciente. A adoção de diretrizes terapêuticas claras e baseadas em evidências, como as estabelecidas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), é essencial para garantir o uso seguro e eficaz desses medicamentos. Além disso, pesquisas continuam a explorar novas aplicações dos inibidores de TNF- $\alpha$ , incluindo seu potencial na modulação de processos inflamatórios em condições como disfunção erétil, embora desafios relacionados à segurança e à eficácia a longo prazo ainda precisem ser superados (Carneiro, 2011; Gerriets et al., 2023).

Evidências sugerem que o uso prolongado dos inibidores de TNF- $\alpha$  pode reduzir o risco de complicações cardiovasculares em pacientes com artrite reumatoide, reforçando os benefícios da terapia a longo prazo (Bili et al., 2014). No entanto, o acompanhamento rigoroso é indispensável para minimizar os riscos, como infecções graves, e viabilizar a sustentabilidade financeira dessas terapias em larga escala (Faleiro; Araújo; Varavallo, 2011).

A partir dos dados da literatura revisada, este estudo sintetizou o conhecimento sobre o TNF- $\alpha$  como alvo farmacológico, destacando sua relevância no contexto das doenças inflamatórias e autoimunes. A revisão abrangeu estudos que evidenciam o papel dessa citocina na patogênese dessas doenças e a eficácia das terapias que modulam sua atividade. Ao integrar informações de diversas fontes, foi possível oferecer uma visão abrangente das opções terapêuticas disponíveis, reforçando a importância do TNF- $\alpha$  na inflamação e seu potencial como alvo terapêutico. Dessa forma, espera-se que este levantamento contribua para o avanço do conhecimento na área, impulsionando o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais seguras, eficazes e acessíveis no futuro.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão bibliográfica sobre o potencial alvo farmacológico do Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar uma revisão sobre o Fator de Necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ );
- Conhecer as principais ações agonistas relacionadas ao TNF- $\alpha$ ;
- Conhecer as principais ações antagonistas relacionadas ao (TNF- $\alpha$ );
- Realizar uma revisão sobre os principais fármacos atuais disponíveis cujo alvo farmacológico seja o TNF- $\alpha$ ;
- Perspectiva de uso, analisar novas possibilidades de uso farmacológico do TNF- $\alpha$ .

#### 4. METODOLOGIA

O estudo refere-se a uma revisão integrativa da literatura, de natureza qualitativa, com o objetivo de sintetizar as informações disponíveis sobre o TNF- $\alpha$  como alvo terapêutico em diversas doenças inflamatórias e autoimunes. A busca pelas publicações foi realizada nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando-se os descritores: "fator de necrose TNF- $\alpha$ ", "agonista do TNF- $\alpha$ ", "antagonista do TNF- $\alpha$ " e "artrite reumatoide TNF- $\alpha$ ", tanto em português quanto em inglês.

Os critérios de inclusão foram estabelecidos com base no período de publicação (2014-2024), sendo considerados artigos em português ou inglês que abordassem diretamente a temática do TNF- $\alpha$ , especialmente em relação às terapias anti-TNF e suas implicações clínicas. Além disso, os estudos selecionados foram classificados segundo o sistema Qualis da Capes, sendo aceitos apenas os periódicos classificados como A ou B, conforme os critérios de qualidade da plataforma Sucupira (<https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/>).

Foram excluídos da revisão artigos que não atendiam aos seguintes critérios: publicações que não estavam dentro do período de 2014 a 2024, artigos que não abordavam especificamente o tema relacionado ao TNF- $\alpha$  ou às terapias anti-TNF, estudos bibliométricos (que focam em análise quantitativa da produção científica, sem apresentar dados experimentais) e estudos parcialmente publicados, como abstracts de congressos, preprints ou partes de teses que não foram completamente revisadas por pares.

A busca foi realizada pela discente, com a supervisão e revisão do processo pelo orientador, para garantir a qualidade e a conformidade com os critérios metodológicos estabelecidos. Todos os artigos selecionados foram analisados em sua totalidade, levando em consideração a relevância para o tema e a qualidade metodológica dos estudos.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados apresentados nesta pesquisa consistem nos principais achados dos artigos selecionados, os quais contribuíram para o entendimento do tema proposto, gerando conteúdos relevantes para a revisão. No Quadro 1, pode-se observar a quantidade de resultados obtidos a partir de cada descritor, considerando a base PubMed:"

**Quadro 1** – Resultados obtidos por descritor - Pubmed

Descritores	Total de Resultados	Artigos selecionados	Qualis	
			A	B
Fator de necrose TNF- $\alpha$	15	3	4	0
Agonista do receptor do TNF- $\alpha$	1	1	1	0
Antagonista do receptor do TNF- $\alpha$	3	2	2	0
Artrite reumatóide TNF- $\alpha$	45	5	3	1

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2025)

No Quadro 2 pode ser observada a quantidade de resultados obtidos a partir de cada descritor, considerando a base Scielo:

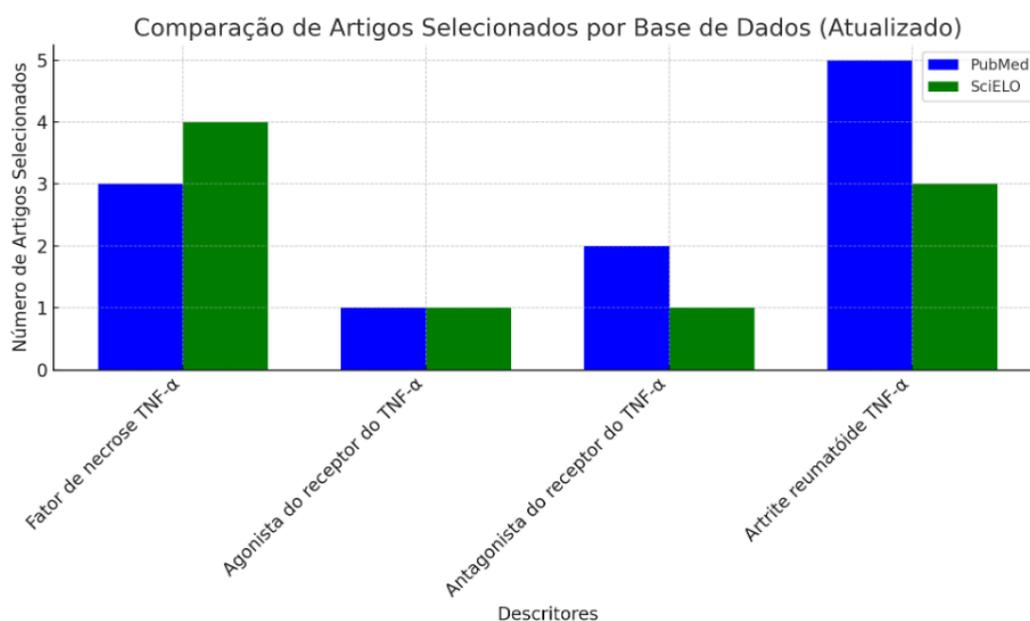
**Quadro 2** – Resultados obtidos por descritor – Scielo

Descritores	Total de Resultados	Artigos selecionados	Qualis	
			A	B
Fator de necrose TNF- $\alpha$	74	4	3	1
Agonista do receptor do TNF- $\alpha$	1	1	1	0
Antagonista do receptor do TNF- $\alpha$	2	1	1	0
Artrite reumatoide TNF- $\alpha$	22	3	2	1

**Fonte:** Elaborado pelo autor (2025)

No Gráfico 1 observa-se a comparação entre a quantidade de publicações, por classificação, em cada base de dados, de acordo com seu respectivo descritor:

**Gráfico 1** – Comparação entre a quantidade de publicações, por descritor, nas bases pesquisadas



**Fonte:** Elaborado pelo autor (2025)

No que tange à classificação dos artigos, observa-se que a maioria dos estudos selecionados recebeu qualificação "A", indicando um alto nível de relevância para a pesquisa. No entanto, a SciELO apresentou uma distribuição mais equilibrada entre os níveis "A" e "B", sugerindo uma maior variação na qualidade dos artigos encontrados nessa base de dados. Por outro lado, a PubMed predominou com artigos classificados como "A", o que reforça sua característica de base científica mais seletiva.

Somando-se todas as bases de dados, foram encontrados 163 artigos. Desses, 20 artigos foram selecionados para a pesquisa. No Quadro 3, estão listados os artigos selecionados, obtidos nas bases SciELO e PubMed.

**Quadro 3 – Resultados obtidos nas bases de dados**

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
BARBOSA et al. (2018)	Via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), síntese e liberação no exercício físico	Revisão de literatura	Realizar uma abordagem do TNF- $\alpha$ , elucidando a sua via de sinalização e se as práticas de exercícios físicos favorecem a amenização de substâncias pró-inflamatórias como esta citocina e o aumento das moléculas anti-inflamatórias	O TNF- $\alpha$ é um mediador chave em processos inflamatórios, e evidências sugerem que o exercício físico pode reduzir suas concentrações, auxiliando no controle da inflamação crônica, especialmente na obesidade, embora a relação ideal entre volume, intensidade e frequência de exercícios para maximizar esses benefícios ainda não esteja completamente definida.	Scielo  DOI: <a href="https://doi.org/10.21270/archi.v7i3.2290">https://doi.org/10.21270/archi.v7i3.2290</a>
BAU, M. et al. (2017)	Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's disease management: a Brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab.	Estudo observacional longitudinal e retrospectivo	Quantificar e descrever efeitos adversos eventos derivados do uso de adalimumabe e infliximabe em pacientes com doença de Crohn e comparar o perfil de segurança entre esses dois agentes	Eventos adversos foram encontrados em aproximadamente dois terços de pacientes com doença de Crohn sob terapia anti-TNF, e não houve diferenças significativas entre infliximabe ou adalimumabe.	Scielo  <a href="https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-43">https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-43</a>
BILI, A. et al. (2014)	Tumor necrosis factor $\alpha$ inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis	Estudo retrospectivo	Determinar a associação de inibidores do fator de necrose tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) com risco de doença cardiovascular em pacientes com artrite reumatóide.	O uso de inibidores do TNF $\alpha$ está associado à diminuição do risco de doença cardiovascular em pacientes com artrite reumatóide; o risco diminui ainda mais com o uso a longo prazo. Isto deve ser considerado ao pesar os riscos versus benefícios destes medicamentos.	Pubmed  DOI: <a href="https://doi.org/10.1002/acr.22166">10.1002/acr.22166</a>

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
CECCARELLI, S. et al. (2015)	LPS-induced TNF- $\alpha$ factor mediates pro-inflammatory and pro-fibrogenic pattern in non-alcoholic fatty liver disease	Estudo retrospectivo	Investigar o possível papel do fator TNF- $\alpha$ induzido por LPS (LITAF) na indução de um fenótipo pró-inflamatório e pró-fibrogênico de esteatose não alcoólica	Quanto aos agonistas TNF- $\alpha$ , o fator de necrose tumoral induzido por lipopolissacarídeo foi inicialmente identificado como um alvo regulado pelo gene p53 em células de câncer de cólon. Em crianças com esteatose não alcoólica, um dano hepático mais severo está associado à superexpressão de LITAF nas células hepáticas, o que também se relaciona com níveis mais altos de IL-1 $\beta$ , que é uma citocina (proteína sinalizadora) envolvida na resposta inflamatória, tanto no fígado quanto na circulação sanguínea.	PubMed  DOI: 10.18632/oncotarget.5163
DATTOLA, A. et al. (2020)	Clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in cutaneous symptoms on psoriasis in patients with psoriatic arthritis: A retrospective analysis in real life	Estudo retrospectivo	Analisar a eficácia do Certolizumab pegol, um agente antifator de necrose tumoral alfa, como monoterapia na psoríase cutânea em pacientes afetados por artrite psoriática.	Os resultados do uso do Certolizumabe pegol mostraram uma redução significativa na pontuação do Índice de Área e Gravidade da Psoríase (PASI). Não houve eventos adversos graves, e as funções hepática e renal dos pacientes permaneceram normais. Trata-se de uma opção eficaz e segura para tratar os sintomas cutâneos da psoríase, mesmo que atualmente seja aprovado apenas para artrite psoriática.	PubMed  DOI: 10.1111/dth.13409
FARIA, A. P. et al. (2021)	Efeitos da Terapia com Anti-TNF alfa na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo.	Estudo Piloto	Avaliar se uma única dose de infliximabe, comparada ao placebo, poderia reduzir de forma aguda a pressão arterial (PA) em pacientes com hipertensão arterial resistente	A citocina fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) é elevada na hipertensão resistente, mas os efeitos dos inibidores de TNF- $\alpha$ nessa condição ainda não são bem compreendidos. Uma dose única de infliximabe reduziu os níveis de pressão arterial média e diastólica imediatamente após a infusão, em comparação com placebo, sendo a terapia com anti-TNF- $\alpha$ considerada segura e bem tolerada. Os resultados deste estudo, embora preliminares, sugerem a necessidade de investigações mais detalhadas.	Scielo  <a href="https://doi.org/10.36660/abc.202190703">https://doi.org/10.36660/abc.202190703</a>

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
GEORGESCU, A. M. et al. (2020)	Evaluation of TNF- $\alpha$ genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression	Estudo prospectivo em 163 pacientes adultos sépticos gravemente enfermos	Avaliar um papel potencial da variabilidade genética do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) como biomarcador na sepse.	O polimorfismo TNF- $\alpha$ +489G/A tem um papel protetor contra o desenvolvimento de sepse e choque séptico, mas não influencia a mortalidade em pacientes adultos caucasianos com sepse. O estudo reconfirmou que os níveis circulantes de TNF- $\alpha$ são significativamente mais altos em pacientes falecidos em comparação com os sobreviventes, assim como em pacientes com choque séptico em comparação com os que têm sepse, e essa diferença é determinada pelo alelo G do SNP estudado. No entanto, não foram encontradas consequências funcionais de alguns polimorfismos no promotor do gene TNF- $\alpha$ (-238G/A, -308G/A, -376G/A) em relação à produção de citocinas, evolução da sepse e risco de mortalidade.	PubMed  DOI: 10.1186/s12879-020-4910-6
GERRIETS, V.; GOYAL, A.; KHADDOUR, K. (2023)	Tumor Necrosis Factor Inhibitors	Revisão de literatura	Resumir os mecanismos de ação como uma classe e os efeitos específicos de cada agente da classe dos inibidores de TNF. Identificar as indicações específicas para cada membro da classe dos inibidores de TNF e descrever o perfil de eventos adversos dos inibidores de TNF.	Os inibidores de TNF atuam bloqueando o fator de necrose tumoral alfa, e cada agente tem indicações específicas e potenciais efeitos adversos; a colaboração entre a equipe interprofissional é essencial para otimizar o atendimento ao paciente e os resultados com essas terapias.	PubMed  Bookshelf ID: NBK482425
HOSSSEN, M. S. et al. (2024)	Investigation of the linkage between TNF- $\alpha$ rs1800629 polymorphism and preeclampsia risk: A meta-analysis	Revisão de literatura	Examinar o impacto potencial da variante rs1800629 na pré-eclâmpsia.	Uma ligação consistente da variante TNF- $\alpha$ rs1800629 com o risco de pré-eclâmpsia em diferentes grupos étnicos.	PubMed  DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156499

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
JANG, D. I. et al. (2021)	The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$ Inhibitors in Therapeutics	Revisão de literatura	Apresentar brevemente o impacto da sinalização do TNF- $\alpha$ nas doenças autoimunes e seus inibidores, que são utilizados como agentes terapêuticos contra doenças autoimunes.	O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), originalmente conhecido por causar a necrose de tumores, agora é reconhecido também por seu papel em doenças autoimunes. O TNF- $\alpha$ se liga a dois receptores distintos, ativando vias de sinalização que influenciam a sobrevivência, diferenciação e proliferação celular. No entanto, a ativação excessiva ou inadequada dessa sinalização pode levar à inflamação crônica e ao desenvolvimento de doenças autoimunes. O conhecimento sobre a sinalização do TNF- $\alpha$ levou ao desenvolvimento de inibidores específicos, que têm mostrado grande eficácia no tratamento de diversas doenças autoimunes. Novos inibidores de TNF- $\alpha$ estão em fase de avaliação clínica.	PubMed  DOI: 10.3390/ijms22052719
KAMPA, K. C. et al. (2017)	Importância da medida dos níveis de infliximabe em pacientes com doença inflamatória intestinal: uma coorte Brasileira	Estudo retrospectivo	Conhecer os níveis séricos do infliximabe e dos anticorpos anti-infliximabe em pacientes com doença inflamatória intestinal em terapia de manutenção ou pós-indução e descrever as condutas terapêuticas que foram modificadas em função dos níveis séricos de infliximabe e anticorpos para infliximabe.	Apenas um terço dos pacientes mostrava níveis adequados de infliximabe, enquanto 36% tinham níveis abaixo do esperado ao final da fase de indução. Em aproximadamente 46% das amostras, a abordagem adotada foi fundamentada nos níveis de infliximabe e anticorpos anti-infliximabe, o que evidencia a importância dessa ferramenta para o manejo clínico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais em tratamento biológico.	SciELO  <a href="https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-41">https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-41</a>

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
LIU, J. et al. (2016)	TNF- $\alpha$ Promoter Polymorphisms Predict the Response to Etanercept More Powerfully than that to Infliximab/Adalimumab in Spondyloarthritis	Revisão de literatura	Determinar se os polimorfismos do promotor do TNF $\alpha$ poderiam prever a resposta aos bloqueadores do TNF e encontrar a fonte da heterogeneidade.	O TNF $\alpha$ -308 A/G e -238 A/G são mais poderosos para prever a resposta ao Etanercept e depende dos critérios de resposta.	Pubmed  DOI: 10.1038/srep32202
MACHADO, M. A. et al. (2016)	Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis	Estudo de coorte	Avaliar a persistência do tratamento em pacientes com artrite reumatoide e espondilite anquilosante que iniciaram terapia com medicamentos modificadores do curso da doença e agentes bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TN).	Verificou-se uma tendência geral de taxas mais elevadas de persistência na terapia com anti-TNF. Além disso, ocorreu uma persistência mais elevada para os usuários de anti-TNF em pacientes com espondilite anquilosante em relação a artrite reumatoide, e maior persistência para medicamentos modificadores do curso da doença em pacientes com artrite reumatoide em relação à espondilite anquilosante.	Scielo  <a href="https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006265">https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006265</a>
MENDIETA-CO NDADO, E. et al. (2022)	Effects of Etanercept on TNF- $\alpha$ Inhibition in Rats with Adenine-Induced Chronic Kidney Disease.	Estudo retrospectivo	Avaliar os efeitos da inibição do TNF pelo ETA na DRC induzida por adenina	Um aumento significativo nos níveis séricos de TNF- $\alpha$ foi observado a partir de 2 semanas de administração de Adenina e permaneceu elevado até 4 semanas. O tratamento com ETA reduziu parcialmente os danos renais, mas foi muito eficaz no bloqueio do TNF- $\alpha$ sérico.	Pubmed  DOI: 10.1155/2022/4970753

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
MORAES-PINTO, M. I.; FERRARINI, M. A. G. (2020)	Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach	Revisão de literatura	Descrever as características das infecções oportunistas em pediatria em seus aspectos clínicos, bem como a estratégia diagnóstica e o tratamento.	Os inibidores de TNF- $\alpha$ , como infliximabe, adalimumabe e etanercepte, controlam a inflamação em condições como artrite reumatóide e psoríase, e são aprovados para uso pediátrico. Contudo, eles podem enfraquecer a resposta imunológica, aumentando o risco de reativação da tuberculose, infecções graves (como meningite por <i>Listeria</i> ) e infecções fúngicas endêmicas (como histoplasmose). Há também casos de reativação de vírus como VZV e EBV. O risco de infecções oportunistas em crianças que usam anti-TNF- $\alpha$ ainda não foi claramente comparado com o risco associado a outros imunossuppressores, como corticosteróides.	SciELO <a href="https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.09.008">https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.09.008</a>
PELECHAS, E.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. (2019)	Golimumab for Rheumatoid Arthritis	Revisão de literatura	Apresentar os dados atuais e o conjunto de evidências para o golimumabe (GLM)	O GLM na forma subcutânea é uma molécula eficaz e segura no esquema posológico padrão. No entanto, a dose subcutânea de 100 mg pode aumentar o risco de infecções oportunistas, linfoma e desmielinização. Comparado a outras moléculas de fator de necrose tumoral- $\alpha$ , o GLM não é inferior e, em alguns aspectos, como imunogenicidade e persistência, apresenta um perfil melhor. Em resumo, o GLM é uma opção eficaz e bem tolerada para o tratamento da artrite reumatóide, oferecendo um esquema posológico conveniente para médicos e pacientes.	Pubmed  doi: <a href="https://doi.org/10.3390/jcm8030387">10.3390/jcm8030387</a>

Autores e Ano	Título	Tipo de Estudo	Objetivo	Principais Achados	Base de Dados
ROSIM, R. P. et al. (2017)	Cost-minimization and budget impact analysis of certolizumab pegol for patients with Crohn's disease, moderate or severe, with relapse after conventional treatment from the perspective of the Brazilian private payer	Estudo de caso	Analisar o custo-minimização e de impacto orçamentário do certolizumabe pegol (CZP) para o tratamento de pacientes com doença de Crohn	Certolizumabe pegol demonstrou eficácia e se destacou como alternativa que pode levar a uma redução de custos em comparação com outras drogas biológicas no Brasil, do ponto de vista do pagador privado.	Scielo  DOI: 10.21115/JBES.v9.n1.p44-53
SANTOS, B. R. M. et al. (2020)	Fatores preditivos da perda de resposta aos anti-TNF na doença de Crohn	Estudo prospectivo realizado com 64 pacientes	Identificar potenciais fatores relacionados a perda de resposta aos agentes anti-TNF em pacientes com doença de Crohn	Anemia e operação prévia por DC foram relacionados a perda de resposta aos anti-TNF.	Scielo DOI: <a href="https://doi.org/10.1590/0102-672020200002e1522">https://doi.org/10.1590/0102-672020200002e1522</a>
TUNGSATTAYA THITTHAN, U. et al. (2024)	Efficacy of golimumab in patients with refractory non-infectious panuveitis. Scientific Reports	Estudo de coorte	Avaliar a eficácia do GLM no tratamento da panuveíte não infecciosa refratária.	A administração de GLM reduziu efetivamente a taxa de recidiva inflamatória e o uso de corticosteróides sistêmicos e TMI convencionais em pacientes com panuveíte não infecciosa. Esses achados sugerem que o GLM é uma opção de tratamento segura para pacientes com panuveíte não infecciosa refratária.	Pubmed  DOI: 10.1038/s41598-024-52526-1
YANNI, G. N. et al. (2020)	A randomized controlled trial of high parenteral protein feeding in septic children: the role of tumor necrosis factor-alpha-308 polymorphism	Ensaio clínico randomizado	Investigar o impacto da alimentação rica em proteínas em crianças sépticas e examinar o papel do polimorfismo TNFA-308 no resultado da sepse.	Os pesquisadores concluíram que uma intervenção com alto teor de proteína não diminuiu significativamente o escore PELOD (usado para pontuar a disfunção orgânica em pacientes pediátricos com suspeita de infecção), o tempo de internação, e tempo de uso do ventilador em ambos os grupos.	Scielo  DOI: <a href="https://doi.org/10.13181/mji.oa.192104">https://doi.org/10.13181/mji.oa.192104</a>

Fonte: Elaborado pelo autor (2025)

Os inibidores de TNF- $\alpha$  têm se mostrado terapias eficazes em diversos contextos clínicos, com destaque para doenças autoimunes como a artrite reumatoide, a Doença de Crohn e a psoríase. A evidência existente, como a de Dattola et al. (2020), revela que o Certolizumab pegol apresenta eficácia em tratamentos de psoríase cutânea, o que representa uma opção promissora para pacientes que não respondem a terapias convencionais. No entanto, apesar das vantagens evidentes no manejo dessas condições inflamatórias, os inibidores de TNF- $\alpha$  também apresentam potenciais efeitos adversos que precisam ser monitorados com atenção.

Mendieta-Condado et al. (2022) observaram que, embora o Etanercept tenha mostrado eficácia na redução de danos renais em modelos animais, sua eficácia não é universal em todos os contextos, o que sugere a necessidade de um tratamento mais personalizado. Além disso, o estudo indica que níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão associados a danos renais, destacando o papel fundamental dessa citocina em condições inflamatórias, como na Doença Renal Crônica. A utilização de Golimumabe (GLM) demonstrou reduzir a taxa de recidiva inflamatória e a necessidade de uso de corticosteróides em pacientes com panuveíte não infecciosa, como indicado por Tungsattayathitthan et al. (2024). Esse achado reforça a segurança e a eficácia do GLM em doenças inflamatórias oculares refratárias, representando uma alternativa terapêutica importante.

Os efeitos adversos mais comuns dos inibidores de TNF- $\alpha$  incluem dor de cabeça, reações no local da injeção e infecções do trato respiratório superior, conforme descrito por Gerriets et al. (2023). Embora esses efeitos sejam em sua maioria leves, é crucial monitorar os pacientes para possíveis reações adversas graves, como infecções oportunistas. A literatura sugere que a colaboração entre equipes interdisciplinares é essencial para otimizar os resultados clínicos e gerenciar esses efeitos adversos, levando em consideração as peculiaridades de cada agente anti-TNF.

Em termos de eficácia, vários estudos indicam que a resposta aos inibidores de TNF- $\alpha$  pode ser influenciada por fatores genéticos. Liu et al. (2016) relataram que os polimorfismos no promotor do TNF- $\alpha$  estão mais fortemente associados à resposta ao Etanercept do que a outros agentes como Infliximabe e Adalimumabe, reforçando a importância da personalização do tratamento com base em fatores genéticos individuais. Isso é corroborado por Georges et al. (2020), que sugerem que variantes genéticas podem influenciar a suscetibilidade a infecções, como a sepse, e a mortalidade, com implicações significativas no tratamento de pacientes com doenças graves. A variabilidade genética também foi explorada por Hossen et al. (2024), que associaram o polimorfismo rs1800629 ao risco de pré-eclâmpsia, indicando

que a genética pode afetar a resposta a terapias anti-TNF em contextos específicos, como a gravidez.

Outro aspecto importante a ser considerado é o impacto das terapias anti-TNF- $\alpha$  nas condições associadas à hipertensão resistente (HAR). Faria et al. (2021) mostraram que uma única dose de Infiximabe foi capaz de reduzir a pressão arterial média e diastólica em pacientes com HAR, evidenciando que o TNF- $\alpha$  poderia estar envolvido na modulação da pressão arterial. No entanto, os efeitos a longo prazo do tratamento com anti-TNF- $\alpha$  na hipertensão resistente ainda precisam ser melhor compreendidos.

A utilização de inibidores de TNF- $\alpha$  no tratamento de doenças renais crônicas também apresenta benefícios limitados. Embora a inibição de TNF- $\alpha$  tenha sido eficaz na redução do dano tubular renal, conforme Mendieta-Condado et al. (2022), ela não foi suficiente para evitar a progressão para fibrose renal. Isso sugere que, embora a redução da inflamação seja importante, a fibrose renal é um processo multifatorial que exige abordagens terapêuticas adicionais para ser controlada adequadamente.

O tratamento de doenças inflamatórias intestinais, como a Doença de Crohn, também tem sido amplamente beneficiado pelos inibidores de TNF- $\alpha$ . Santos et al. (2020) e Kampa et al. (2017) relataram que os pacientes com Doença de Crohn frequentemente precisam de terapia imunobiológica com anticorpos monoclonais, como o Infiximabe, especialmente após a falha de tratamentos convencionais. No entanto, a necessidade de intervenções cirúrgicas após o início do tratamento com anti-TNF- $\alpha$  não necessariamente reflete uma falha do medicamento, mas pode estar relacionada à gravidade das complicações intestinais. A monitorização dos níveis de infliximabe é crucial para ajustar a terapia, conforme evidenciado pela análise dos níveis séricos de infliximabe em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (Kampa et al., 2017), o que demonstra a importância do acompanhamento contínuo para otimizar a resposta terapêutica.

Além disso, a associação entre os inibidores de TNF- $\alpha$  e o risco de doenças cardiovasculares foi investigada por Bili et al. (2014), que encontraram uma diminuição do risco de doença arterial coronariana (DAC) em pacientes com artrite reumatoide tratados com anti-TNF- $\alpha$ , principalmente com o uso prolongado desses medicamentos. Esse dado sugere que, além dos benefícios inflamatórios, os inibidores de TNF- $\alpha$  podem ter efeitos protetores cardiovasculares, o que pode influenciar as decisões terapêuticas para pacientes com comorbidades cardiovasculares.

Em relação à pediatria, os efeitos adversos dos inibidores de TNF- $\alpha$  em crianças ainda precisam ser melhor compreendidos. Faleiro et al. (2011) e Moraes-Pinto & Ferrarini (2020)

destacam que o risco de infecções oportunistas em crianças tratadas com esses medicamentos, comparado a outras formas de imunossupressão, como os corticosteróides, não é completamente claro. A falta de dados específicos para a faixa etária pediátrica torna difícil a comparação direta entre os riscos e os benefícios desses tratamentos.

Em suma, os inibidores de TNF- $\alpha$  têm um papel fundamental no tratamento de várias doenças inflamatórias e autoimunes, mas sua eficácia e segurança dependem de fatores individuais, como genética, comorbidades e idade. O monitoramento rigoroso dos efeitos adversos e a personalização do tratamento são essenciais para otimizar os resultados terapêuticos. Estudos adicionais são necessários para esclarecer a melhor forma de aplicar essas terapias em diferentes contextos clínicos e populações.

Tomados juntos, os dados observados nesta revisão integrativa mostram que os inibidores de TNF- $\alpha$  desempenham um papel terapêutico crucial no manejo de diversas doenças inflamatórias. Embora esses medicamentos apresentem eficácia significativa, os estudos revisados indicam a necessidade de um acompanhamento rigoroso dos pacientes, considerando os potenciais efeitos adversos. Além disso, a personalização do tratamento, levando em conta fatores individuais como genética e comorbidades, é essencial para otimizar os resultados terapêuticos. Os achados também ressaltam a necessidade de mais pesquisas, especialmente no que tange aos efeitos de longo prazo desses medicamentos e à identificação de parâmetros que possam guiar sua aplicação de forma mais eficaz em diferentes contextos clínicos.

## 6. CONCLUSÃO

O TNF- $\alpha$  se configura como um mediador central no processo inflamatório, desempenhando papéis fundamentais em diversas patologias, que incluem doenças autoimunes e inflamações crônicas. A análise detalhada das suas ações agonistas e antagonistas, abordadas ao longo desta revisão, demonstra sua complexidade e importância na modulação da resposta inflamatória.

Os medicamentos direcionados ao TNF- $\alpha$ , como os inibidores de TNF- $\alpha$ , têm se mostrado eficazes em uma variedade de condições inflamatórias, mas também apresentam riscos, como infecções e efeitos adversos, o que reforça a necessidade de um acompanhamento contínuo e da personalização do tratamento. A compreensão das ações específicas dessa citocina é essencial para otimizar os resultados terapêuticos e melhorar os desfechos clínicos.

A revisão sobre os fármacos atuais disponíveis, cujo alvo terapêutico é o TNF- $\alpha$ , evidencia a relevância dessas terapias no controle de doenças como a artrite reumatoide, a doença de Crohn, e outras patologias inflamatórias. Contudo, é fundamental considerar a variabilidade genética dos pacientes, que pode impactar a resposta a esses tratamentos, sugerindo a necessidade de abordagens terapêuticas mais personalizadas.

Além disso, as perspectivas futuras de uso farmacológico do TNF- $\alpha$  são promissoras. A investigação contínua sobre novos possíveis usos terapêuticos para os agentes anti-TNF- $\alpha$ , além das doenças inflamatórias já bem estabelecidas, abre novas possibilidades de tratamento para outras condições, ampliando o potencial terapêutico dessa citocina.

Em síntese, o avanço no entendimento dos mecanismos de ação do TNF- $\alpha$ , aliado à evolução das terapias personalizadas, oferece um caminho promissor para melhorar o manejo das doenças inflamatórias e autoimunes. O desenvolvimento contínuo de terapias mais eficazes e seguras, combinado com uma maior compreensão da variabilidade genética dos pacientes, certamente contribuirá para a otimização dos tratamentos e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ): risco de infecções por Legionella e Listeria. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011. Disponível em: [BARBOSA, P. H. et al. Via de sinalização do Fator de Necrose Tumoral alfa \(TNF- \$\alpha\$ \), síntese e liberação no exercício físico. Arch Health Invest, v. 7, n. 3, p. 91-95, 2018.](https://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=401559&_101_type=content&_101_groupId=33868&_101_urlTitle=informe-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-08-de-26-de-setembro-de-2011&inheritRedirect=true#:~:text=Os%20medicamentos%20da%20classe%20dos,ulcerativa%20e%20Doença%20de%20Crohn. Acesso em 20 jul. 2024.</a></p></div><div data-bbox=)

BAU, M. et al. Safety profile of anti-TNF therapy in Crohn's disease management: a Brazilian single-center direct retrospective comparison between infliximab and adalimumab. Arq Gastroenterol, v. 54, n. 4, out.-nov. 2017.

BILI, A. et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res, v. 66, n. 3, mar. 2014.

BRASIL. Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Disponível em: [CARNEIRO, F. S. Papel do fator de necrose tumoral alfa \(TNF- \$\alpha\$ \) na fisiopatologia da disfunção erétil. Tese \(Doutorado em Ciências\). Universidade de São Paulo, 2011. Disponível em: \[CECCARELLI, S. et al. LPS-induced TNF- \\$\alpha\\$  factor mediates pro-inflammatory and pro-fibrogenic pattern in non-alcoholic fatty liver disease. Oncotarget, v. 6, n. 39, dez. 2015.\]\(https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-16082011-090246/publico/FernandoSilvaCarneiro\_Doutorado.pdf. Acesso em 22 jul. 2024.</a></p></div><div data-bbox=\)](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0996_30_09_2015.html. Acesso em 20 jul. 2024.</a></p></div><div data-bbox=)

CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Reumatoide. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: [CRUZ, F. M. et al. Quimioterapia induz fadiga e aumenta TNF- \$\alpha\$  em pacientes com câncer de mama. Revista Brasileira de Oncologia Clínica, v. 9, n. 32, abr./maio/jun., 2013.](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatrio_pcdt_artrite_reumatoide_fina_l_460_2019.pdf. Acesso em: 01 jan. 2025.</a></p></div><div data-bbox=)

DATTOLA, A. et al. Clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in cutaneous symptoms on psoriasis in patients with psoriatic arthritis: A retrospective analysis in real life. Dermatol Ther., v. 33, n. 3, e13409, maio 2020.

FALEIRO, L. R.; ARAÚJO, L. H. R.; VARAVALLO, M. A. A Terapia Anti-TNF- $\alpha$  na Artrite Reumatóide. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 32, n. 1, p. 77-94, jan./jun. 2011.

- FARIA, A. P. et al. Efeitos da Terapia com Anti-TNF alfa na Pressão Arterial em Pacientes com Hipertensão Resistente: Um Estudo Piloto Randomizado, Duplo-Cego e Controlado por Placebo. *Arq Bras Cardiol.*, v. 116, n. 3, p. 443-451, 2021.
- GAMEIRO FILHO, A. R. et al. Análise retrospectiva e caracterização epidemiológica dos casos de uveíte em hospital terciário. *Rev Bras Oftalmol.*, v. 76, n. 4, p. 181-5, 2017.
- GEORGESCU, A. M. et al. Evaluation of TNF- $\alpha$  genetic polymorphisms as predictors for sepsis susceptibility and progression. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, n. 221, 2020.
- GERRIETS, V.; GOYAL, A.; KHADDOUR, K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *StatPearls*, jul. 2023.
- HOSSEN, M. S. et al. Investigation of the linkage between TNF-alfa rs1800629 polymorphism and preeclampsia risk: A meta-analysis. *Cytokine*, v. 175, mar. 2024.
- KAMPA, K. C. et al. Importância da medida dos níveis de infliximabe em pacientes com doença inflamatória intestinal: uma coorte Brasileira. *Arq. gastroenterol*, v. 54, n. 4, p. 333-337, out-dez. 2017.
- JANG, D. I. et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Autoimmune Disease and Current TNF- $\alpha$  Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 22, n. 5, 2021.
- KOTZE, P. G. et al. Reindução da Remissão Clínica com Adalimumabe após Interrupção do Tratamento: Uma Alternativa no Manejo da Doença de Crohn. *Rev bras Coloproct*, v. 30, n. 2, abr./jun. 2010.
- LIU, J. et al. TNF- $\alpha$  Promoter Polymorphisms Predict the Response to Etanercept More Powerfully than that to Infliximab/Adalimumab in Spondyloarthritis. *Scientific Reports*, v. 6, n. 32202, 2016.
- MACHADO, M. A. A. et al. Treatment persistence in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Rev Saude Publica*, ago. 2016.
- MENDIETA-CONDADO, E. et al. Effects of Etanercept on TNF- $\alpha$  Inhibition in Rats with Adenine-Induced Chronic Kidney Disease. *Biomed Res Int.*, n. 4970753, maio 2022.
- MORAES-PINTO, M. I.; FERRARINI, M. A. G. Opportunistic infections in pediatrics: when to suspect and how to approach. *Jornal de Pediatria*, v. 96, s1, p. 47-57, 2020.
- PELECHAS, E.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. Golimumab for Rheumatoid Arthritis. *J Clin Med.*, v. 8, n. 3, p. 387, mar. 2019.
- PLAYFAIR, J. H. L.; CHAIN, B. M. *Imunologia Básica: Guia Ilustrado de Conceitos Fundamentais*. Barueri: Manole, 2013.
- PHUMEETHAM, S. et al. Genetic association study of tumor necrosis factor alpha with sepsis and septic shock in Thai pediatric patients. *J Pediatr.*, v. 88, n. 5, p. 417-22, 2012.

RAJPUT, A.; WARE, C.F. TNF inhibitors. In: ENCICLOPÉDIA DE BIOLOGIA CELULAR. Elsevier, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/tnf-inhibitor>. Acesso em: 15 jan. 2025.

RIBEIRO, S. L. E. et al. Qualidade de vida nas espondiloartrites: análise de uma grande coorte brasileira. v. 56, n. 1, p. 22-27, 2016.

RODRIGUES, L. M.; ALMEIDA, J. P.; FERREIRA, C. A. TNF- $\alpha$  e inflamação: mecanismos e implicações clínicas. *Jornal de Imunologia Clínica*, v. 18, n. 2, p. 123-134, 2021.

ROSIM, R. P. et al. Cost-minimization and budget impact analysis of certolizumab pegol for patients with Crohn's disease, moderate or severe, with relapse after conventional treatment from the perspective of the Brazilian private payer. *J Bras Econ Saúde*, v. 9, n. 1, p. 44-53, 2017.

SANTOS, B. R. M. et al. Fatores preditivos da perda de resposta aos anti-TNFna doença de Crohn. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, v. 33, n. 2, e1522, 2020.

SANTOS, R. A.; OLIVEIRA, M. F. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) na reabsorção óssea e sua relação com doenças inflamatórias. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 62, n. 3, p. 245-256, 2022.

SPERETTA, G. F. F.; LEITE, R. D.; DUARTE, A. C. G. O. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE*, v. 13, n. 1, p. 61-70, 2014. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9807>. Acesso em: 13 Jan. 2025.

SINO BIOLOGICAL. *TNF Alpha Proteins*. Disponível em: <https://www.sinobiological.com/resource/tnf-alpha/proteins>. Acesso em: 02 Jan. 2025.

TRACEY, D. et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*, v. 117, n. 2, p. 244-279, fev. 2008.

TUNGSATTAYATHITTHAN, U. et al. Efficacy of golimumab in patients with refractory non-infectious panuveitis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 2179, 2024.

VITALE, R. F.; RIBEIRO, F. A. Q. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 73, n. 1, jan./fev. 2007.

YANNI, G. N. et al. A randomized controlled trial of high parenteral protein feeding in septic children: the role of tumor necrosis factor-alpha-308 polymorphism. *Medical Journal of Indonesia*, v. 29, n. 1, 2020.

YOU, K.; GU, H.; YUAN, Z.; XU, X. Sinalização e organogênese alfa do fator de necrose tumoral. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, v. 9, p. 727075, 30 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727075>. Acesso em: 20 Jan. 2025.