

---

## Use of Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis: a Bibliographic Review

### Uso de Imunobiológicos na Artrite Reumatoide: uma Revisão Bibliográfica

Received: 00-00-2024 | Accepted: 00-00-2024 | Published: 00-00-2024

---

**Luiza Horta Barbosa Juda**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4740-3670>

Unicesumar, Brasil

E-mail: [luizajudablog@gmail.com](mailto:luizajudablog@gmail.com)

---

#### ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis (RA) is an autoimmune and chronic disease, which presents a heterogeneity of clinical manifestations and high potential for disability, consequently leading to a difficult diagnosis and treatment by health professionals. Common symptoms are pain, swelling, tenderness, warmth and redness in the affected joints, with long-term joint destruction, demonstrating the importance of early diagnosis and rapid initiation of treatment to prevent and control the pathogenic activity of the disease. Pharmacological treatment aims to mitigate and prevent joint damage, in addition to improving the patient's quality of life. Drug therapy varies according to the clinical stage and is based on the use of analgesics, corticosteroids, disease-modifying drugs, immunosuppressants and biologic agents. This article aims to address the treatment of RA, focusing on the use of biologic and targeted synthetic response modifiers and the best therapeutic choice, based on an integrative review with a survey of scientific data from 2017 to 2022, through guiding questions, based on health data. The expected results include a synthetic and complete study of the treatment of RA and a thorough data analysis that in fact allows a better choice in the treatment of the disease.

**Keywords:** Drug Therapy; Methotrexate; Monoclonal Antibodies.

---

### RESUMO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença de característica autoimune e crônica, a qual apresenta uma heterogeneidade de manifestações clínicas e elevado potencial de incapacitação, conseqüentemente levando a um difícil diagnóstico e tratamento por parte dos profissionais da saúde. Sintomas comuns são dor, edema, calor e rubor nas articulações acometidas, com destruição articular a longo prazo, demonstrando a importância do diagnóstico precoce e início rápido do tratamento para prevenir e controlar a atividade patogênica da doença. O tratamento farmacológico tem como propósito atenuar e prevenir danos articulares, além de melhorar a qualidade de vida do paciente. A terapia medicamentosa varia de acordo com o estágio clínico e é baseada no uso de analgésicos, corticoides, drogas modificadoras do curso da doença, imunossuppressores e imunobiológicos. O presente artigo tem como objetivo abordar o tratamento da AR, com enfoque no uso de imunobiológicos e na melhor escolha terapêutica, a partir de uma revisão integrativa com levantamento de dados científicos do ano de 2017 a 2022, por meio de perguntas norteadoras, em bases de dados de saúde. Os resultados encontrados englobam um estudo sintético e completo do tratamento da AR e uma análise de dados minuciosa que permita de fato uma melhor escolha no tratamento da doença.

**Palavras-chave:** Tratamento Farmacológico; Metotrexato; Anticorpos Monoclonais.

---

## INTRODUÇÃO

As tabelas e ilustrações (mapas, diagramas, organogramas, quadros, fotografias, gráficos, fluxogramas, entre outros) devem ser apresentadas no corpo do documento, centralizados, com identificação na parte de cima em fonte tamanho 11 pts e na parte de baixo em 10 pts, sempre com a melhor qualidade gráfica possível. Veja o exemplo abaixo.

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune e crônica, caracterizada pelo comprometimento da membrana sinovial, preferencialmente das articulações periféricas (SHINJO et al., 2021). É a forma mais comum de artrite inflamatória e socialmente apresenta um efeito substancial quanto a custo, deficiência e perda da produtividade, sua natureza debilitante, principalmente em fases avançadas, é o que a torna considerável em termos econômicos e do gasto em saúde (LEE e WEINBLATT, 2001; MANDAL, 2019).

A AR apresenta variações em sua incidência e prevalência entre as diferentes regiões geográficas do mundo (SHINJO et al., 2021). A maior parte das informações disponíveis vem da Europa e dos Estados Unidos, onde ocorre em cerca de 0,5% a 1% da população caucasiana, com variações em subpopulações étnicas. Dados a respeito da América Latina e do Brasil são mais escassos, pode-se estimar uma taxa de prevalência de 0,4% para todo o continente e de até 1% para a população brasileira. A prevalência da doença aumenta com a idade, até 10% acima dos 65 anos, e acomete ambos os sexos, com predomínio de mulheres em relação a homens, a proporção estimada na América Latina foi cerca de 8:1 (CARVALHO et al., 2019).

Os sintomas mais comuns são: dor, edema, calor local e rubor, assim as articulações inflamadas provocam rigidez matinal e fadiga. Eventualmente, observa-se destruição da cartilagem articular, os pacientes podem desenvolver deformidades e incapacidade na realização de atividades diárias (CARVALHO et al., 2019).

O diagnóstico precoce e o início instantâneo do tratamento são fundamentais para o controle da atividade patogênica, prevenção da incapacidade e lesão articular (LAURINDO et al., 2004). A identificação de um estágio pré-clínico e a sobreposição da história natural e dos mecanismos de desenvolvimento de AR, ao lado de novas intervenções terapêuticas potenciais, fornece a possibilidade de um futuro melhor para o paciente com AR. Ademais, com uma melhor compreensão da doença, há a possibilidade do desenvolvimento de medicamentos mais precisos (GUO et al., 2018).

O tratamento medicamentoso atual vai variar de acordo com o estágio da doença. Os anti-inflamatórios são os fármacos de escolha para a manutenção, enquanto, o uso de corticoides e as drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs), a maior parte delas imunossupressoras, é destinado para as fases de agudização (LAURINDO et al., 2004). A introdução de drogas com esse perfil imunossupressor, resultou em uma mudança significativa no tratamento da AR, que acarretou num melhor prognóstico. A abordagem atual, caracterizada pela precoce e agressiva iniciação da terapia com os DMARDs, imediatamente após o diagnóstico, difere-se do que era feito inicialmente, quando o tratamento se seguia com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e uma adição cautelosa e progressiva dos DMARDs. O objetivo de longo prazo, dessa mudança na abordagem terapêutica no manejo da doença, visa reduzir os danos sobre a capacidade funcional, declínio e deficiência do paciente com AR, bem como inibir os danos articulares progressivos (DEMORUELLE e DEANE, 2012).

Atualmente, os agentes imunobiológicos (também denominados agentes biológicos ou drogas modificadoras do curso da doença – DMCD-biológicas) começaram a compor as opções terapêuticas (LAURINDO et al., 2004). Os imunobiológicos são anticorpos monoclonais, antagonistas de receptores ou bloqueadores da sinalização intracelular (MOTA et al., 2015). Sendo assim, os alvos terapêuticos dos agentes imunobiológicos compreendem: as citocinas, a co-estimulação das células T, os linfócitos, os inibidores das moléculas de sinalização intracelular e os inibidores dos fatores de crescimento (FALCÃO, 2017; MCINNES E SCHETT, 2011). O restabelecimento da tolerância imunológica e homeostase imunológica são meta no caminho para superar a doença, as células T e as células B poderão ser direcionadas por drogas específicas no futuro para alcançar a soroconversão ou atrasar o início da destruição articular.

A AR foi a primeira e principal doença reumatológica a se beneficiar dos imunobiológicos (MOTA et al., 2015). A Terapia Imunobiológica na AR foi introduzida no Brasil no ano 2000 e trouxe novas expectativas, possibilitando ao especialista oferecer uma nova opção terapêutica para aqueles pacientes, cujos dano estrutural e déficit funcional seriam inevitáveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2008). Tais medicamentos são caros e não superiores aos DMARDS pré-existentes. Embora o tratamento com DMARDS sejam uma boa opção, a medicina de evidência mostra que existe uma grande parcela de pacientes que não respondem bem ao esquema inicial (MOTA et al., 2015).

Segundo Bonfiglioli et al. (2021), Os DMARDs podem ser divididos em três classificações: os csDMARDs (Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs) – como o metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ); os tsDMARDs (Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, inibidores da JAK- como o baractinibe (BARI), tofacitinibe (TOFA), upadacitinibe (UPA), filgotinibe (FILGO) e peficitinibe (PEFI); e os bDMARDs (Biological disease-modifying antirheumatic drugs – inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ - i) – como o adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CTZ), etanercepte (ETA), golimumabe (GOLI) e infliximabe (IFX) e outras drogas com mecanismo não-TNF $\alpha$ -i. – como o abatacepte (ABA), rituximabe (TX) e tocilizumabe (TCZ).

A compreensão de qual regime de tratamento específico escolher no início da AR é uma questão importante, mesmo sem uma resposta clara. O assunto é reiterado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil (2021), no qual foi estabelecido que a primeira linha de tratamento envolve medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs ou csDMARDs). O MTX em monoterapia deve ser a primeira escolha terapêutica, na impossibilidade de uso do MTX, deve-se usar a LEF ou SSZ em monoterapia. Na segunda linha de tratamento, em caso de falha da monoterapia inicial (MTX, LEF, SSZ, HCQ/cloroquina), isto é, após 3 meses de tratamento, passa-se para troca de MMCDs ou a terapia com a combinação dupla ou tripla dos mesmos (MTX/LEF com HCQ/cloroquina ou MTX/ LEF com SSZ). A tripla terapia pode ser realizada com a combinação de MTX + HCQ/cloroquina + SSZ (BRASIL, 2021).

Na segunda etapa de tratamento, medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio ou bDMARDs) e medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos alvo específico (inibidores da JAK) são utilizados (MMCDsae – Baricitinibe, tofacitinibe e upadacitinibe ou tsDMARDs). Após o uso de pelo menos dois esquemas terapêuticos (mínimo 3 meses cada um), utiliza-se um MMCDbio, ou um MMCDsae. O MMCDbio deve ser usado em associação com o MTX, exceto no caso de contraindicação. Os MMCDbio que podem ser usados são os antifator de necrose tumoral - anti-TNF (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte e adalimumabe) e os não anti-TNF (abatacepte e tocilizumabe). Os MMCDbio ou MMCDsae podem ser usados em monoterapia ou em associação com o MTX. Na terceira etapa de tratamento, após no mínimo 3 meses da segunda etapa terapêutica, pode-se prescrever outro

MMCDbio (anti-TNF ou não anti-TNF) ou MMCDsae, desde que o medicamento selecionado não tenha sido usado anteriormente (BRASIL, 2021).

O desenvolvimento dessa nova geração de medicamentos, capazes de melhorar significativamente as manifestações crônicas das doenças autoimunes, foi capaz de alterar a história natural destas. O presente estudo abordará a AR e sua atual farmacologia, em ordem temporal, com foco na recente introdução do uso de imunobiológicos. Apresentará sua divisão, vantagens e possíveis desvantagens, com o intuito de auxiliar na melhor escolha terapêutica.

## METODOLOGIA

O estudo foi realizado no formato de uma revisão integrativa. As perguntas que nortearam a pesquisa foram: “O uso de imunobiológicos apresentam vantagens adicionais ao tratamento de artrite reumatoide? Seu uso representa eficácia maior no tratamento de artrite reumatoide na fase aguda ou crônica? Ou ambas? Quais os medicamentos com esse perfil, disponíveis no mercado, e suas vantagens terapêuticas? Foram utilizados para o levantamento de dados artigos científicos, estudos quase experimentais, experimentais, capítulos de livros, estudo de casos, estudo de coorte, qualitativos, quantitativos, revisões sistemáticas e metanálise, nos idiomas de português, inglês e espanhol que estão relacionados com o tema e que responderam aos questionamentos da pesquisa. Foram selecionados estudos referentes ao período de janeiro de 2017 a julho de 2022. Os trabalhos em duplicatas, que não responderam às perguntas norteadoras, artigos incompletos e pagos, de anos anteriores à 2017, não foram elegíveis para a pesquisa.

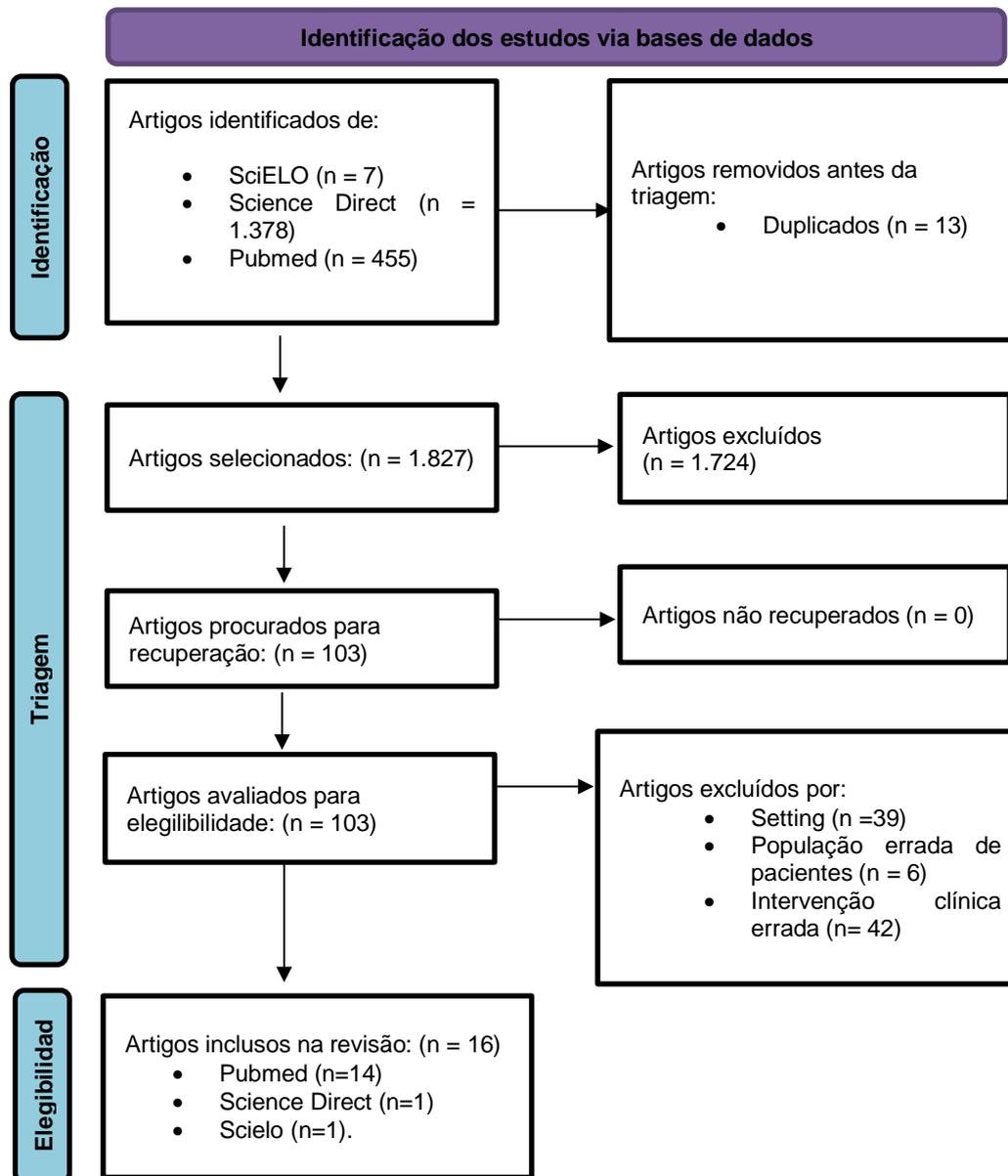
Utilizou-se como base de dados estudos originais publicados na: PubMed, Science Direct e Scielo. Foram empregados denominadores booleanos AND e OR para o cruzamento de dados e as palavras-chave foram selecionadas através do MeSH finder, sendo os descritores utilizados: tratamento farmacológico, metotrexato e anticorpos monoclonais. O autor utilizou o elemento de verificação e o flow diagram PRISMA para selecionar e organizar as revisões e outros estudos de intervenções. Para os estudos no formato de “estudos de casos e estudos de coorte”, foram levados em consideração a qualidade das regras e procedimentos utilizados para a coleta de dados.

Ao final da pesquisa, os dados obtidos foram classificados, organizados e representados em tabelas que expressam os resultados por ordem de relevância clínica. Os dados coletados também foram interpretados e sistematizados, e as conclusões foram formuladas com base nos vários estudos incluídos na revisão integrativa.

## RESULTADO E DISCUSSÃO

A busca ativa de artigos nas bases de dados, resultou em total de 1.840 estudos, sendo 455 publicados na PubMed, 1.378 na Science Direct e 7 na Scielo. Todos os artigos estavam publicados no idioma inglês. Inicialmente, foram excluídos do estudo, 13 artigos por duplicidade. Durante a análise dos 1.825 trabalhos restantes, 103 foram avaliados para elegibilidade. Dentre estes, 38 apresentavam *setting* com foco diferente para essa pesquisa, 6 utilizavam uma população de paciente que não se enquadravam no objetivo da pesquisa e 42 deles se relacionavam a intervenções clínicas que não eram compatíveis com o interesse da pesquisa. Após sistematização dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram incluídos na revisão literária 17 artigos. Sendo que, 82,3 % (n=14) foram encontrados na base de dados PubMed, 11,7% (n=2) na Science Direct e 5,8% % (n=1) na Scielo. Todos esses dados podem ser observados na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma das Diferentes Fases de Seleção e Elegibilidade dos Artigos para Revisão.



Fonte: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al (2022).

Em relação a abordagem de assuntos com temáticas específicas tem-se que: 18,75% são publicações que se referem aos efeitos da monoterapia com medicamentos modificadores do curso da doença biológicos e sintéticos alvo específico em pacientes com AR ou seus efeitos *versus* placebo, 68,75% são artigos que comparam efeitos dos biológicos e sintéticos alvo específico com o MTX ou sua ação combinada com o mesmo e 12,5 % são publicações de recomendações e documentos de especialistas.

O autor do trabalho, de maneira mais didática e funcional, separou em um quadro os dados coletados por ano de publicação, facilitando ao leitor a busca por ordem cronológica, do período mais antigo ao mais recente. O quadro foi produzido com as informações que identificam os trabalhos elegíveis para a revisão, tais como: a citação do autor, data de publicação, título do artigo, base de dados, metodologia, objetivo do estudo/*background* e suas respectivas conclusões. No Quadro 1, são apresentados os estudos selecionados dos anos 2017 a 2022.

**Quadro 1 – Referências Bibliográficas do Ano 2017 a 2022.**

Nº	Título/Autor/Ano (2017-2019)	Base de dados	Metodologia	Objetivo do Estudo/ <i>Background</i>	Conclusão
1.	Baricitinibe versus Placebo ou Adalimumabe em Artrite Reumatoide.  Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. (2017).	PubMed	Estudo de 52 semanas, fase 3, duplo-cego, controlado por placebo e ativo, no qual 1.307 pacientes com AR ativa que estavam recebendo terapia de base com metotrexato foram aleatoriamente designados para um dos três regimes em um 3:3:2: placebo (trocado para baricitinibe após 24 semanas), 4 mg de baricitinibe 1 vez ao dia ou 40 mg de adalimumabe (um anticorpo monoclonal anti-fator de necrose tumoral $\alpha$ ) a cada duas semanas.	O baricitinibe é um inibidor oral reversível das Janus quinases JAK1 e JAK2 que pode ter valor terapêutico em pacientes com artrite reumatoide.	Em pacientes com artrite reumatoide que tiveram uma resposta inadequada ao metotrexato, o baricitinibe foi associado a melhorias clínicas significativas em comparação com placebo e adalimumabe.
2.	Eficácia e segurança da monoterapia com sarilumabe versus monoterapia com adalimumabe para o tratamento de pacientes com artrite reumatoide ativa (MONARCH): um estudo de fase III randomizado, duplo-cego e de grupos paralelos  Burmester GR, Lin Y, Patel R, et al. (2017).	PubMed	Estudo de superioridade de fase III randomizado, ativo-controlado, duplo-cego, duplo-dummy. Os pacientes receberam monoterapia com sarilumabe (200 mg a cada 2 semanas) ou adalimumabe (40 mg) por 24 semanas. O desfecho primário foi a alteração da linha de base no escore de atividade da doença de 28 articulações usando a velocidade de hemossedimentação (DAS28-ESR) na semana 24.	Comparar a eficácia e segurança da monoterapia com sarilumabe com a monoterapia com adalimumabe em pacientes com AR ativa que não devem continuar o tratamento com metotrexato (MTX) devido à intolerância ou resposta inadequada.	A monoterapia com sarilumabe demonstrou superioridade à monoterapia com adalimumabe, em pacientes que não puderam continuar o tratamento com MTX.

3	<p>Eficácia, Segurança, Farmacocinética e Farmacodinâmica do Filgotinibe, um Inibidor Seletivo de JAK-1, Após Tratamento de Curto Prazo da Artrite Reumatoide: Resultados de Dois Ensaios Randomizados de Fase Iia</p> <p>Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O, et al. (2017).</p>	PubMed	<p>Em 2 estudos de fase Iia exploratórios, duplo-cegos e controlados por placebo de 4 semanas, 127 pacientes com AR com resposta insuficiente ao Metotrexato (MTX-IR) receberam cápsulas orais de filgotinibe (100 mg 2 vezes ao dia ou 30, 75, 150, 200 ou 300 mg 1 vez ao dia) ou placebo, adicionado a um regime estável de MTX, para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) do filgotinibe.</p>	<p>Os inibidores de JAK mostraram eficácia na AR. Realizamos este estudo para testar nossa hipótese de que a inibição seletiva de JAK-1 combinaria boa eficácia com um melhor perfil de segurança em comparação com inibidores de JAK menos seletivos.</p>	<p>A inibição seletiva de JAK-1 com filgotinibe mostra eficácia inicial na AR com um perfil de segurança encorajador nestes estudos exploratórios.</p>
4.	<p>Baricitinibe, metotrexato ou combinação em pacientes com artrite reumatoide e nenhum ou limitado tratamento prévio com medicamentos modificadores da doença reumática</p> <p>Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. (2017).</p>	PubMed	<p>588 pacientes foram randomizados 4:3:4 para receber monoterapia com MTX (1 vez por semana), monoterapia com baricitinibe (4 mg uma vez ao dia) ou a combinação de baricitinibe e MTX por 52 semanas.</p>	<p>Estudo de fase III para avaliar o baricitinibe, um inibidor de JAK-1/JAK-2 administrado por via oral, como monoterapia ou combinado com MTX em comparação com a monoterapia com MTX em pacientes com AR ativa que receberam nenhuma ou mínimas drogas antirreumáticas modificadoras da doença sintéticas convencionais e que eram virgens aos DMARDs biológicos.</p>	<p>Baricitinibe sozinho ou em combinação com MTX demonstrou eficácia superior com segurança aceitável em comparação com a monoterapia com MTX como terapia inicial para pacientes com AR ativa.</p>
5.	<p>Terapia combinada com tocilizumabe ou monoterapia ou monoterapia com metotrexato em pacientes virgens de metotrexato com artrite</p>	PubMed	<p>Pacientes virgens de MTX com AR progressiva precoce foram aleatoriamente designados para duplo-cego 4 mg/kg TCZ+MTX, 8 mg/kg TCZ+MTX, 8 mg/kg TCZ+placebo ou</p>	<p>Investigar se a eficácia e segurança do tocilizumabe intravenoso (TCZ) demonstrada na semana 52 em pacientes com</p>	<p>Pacientes com AR inicial tratados com monoterapia com TCZ ou TCZ+MTX mantiveram os benefícios clínicos durante</p>

	<p>reumatoide precoce: resultados clínicos e radiográficos de 2 anos do estudo FUNCTION randomizado e controlado por placebo.</p> <p>Burmester GR, Rigby WF, van Vollenhoven RF, et al. (2017).</p>		<p>placebo+MTX por 104 semanas. Os pacientes que não receberam 8 mg/kg de TCZ e não atingiram o escore de atividade da doença - 28 articulações (DAS28-VHS) <math>\leq 3,2</math> na semana 52 mudaram para terapia de escape (8 mg/kg de TCZ+MTX). As análises foram exploratórias.</p>	<p>AR inicial são mantidas até a semana 104.</p>	<p>o segundo ano de tratamento sem novos sinais de segurança.</p>
6.	<p>Recomendações de 2017 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento farmacológico da artrite reumatoide.</p> <p>Mota, Licia Maria Henrique da et al. (2017).</p>	Scielo	<p>Recomendações baseadas em Revisão Sistemática da Literatura (SLR) e na opinião de um painel de reumatologistas especializados em AR. Em setembro de 2016, o Comitê de AR se reuniu para desenvolver perguntas para orientar a SLR com base em cenários da vida real, e essas foram aprimoradas por várias rodadas subsequentes de discussão online. Ao final do processo interativo, foram selecionadas dez questões consideradas essenciais para a elaboração das recomendações. Além disso, foram formulados quatro princípios gerais que devem nortear todo o tratamento da AR. A busca de referências incluiu o período de 2006 a outubro de 2016 sem restrições de idioma e foi atualizada mensalmente até março de 2017.</p>	<p>O objetivo deste documento é fornecer uma atualização abrangente das recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre o tratamento medicamentoso AR, com base em uma revisão sistemática da literatura e na opinião de um painel de reumatologistas.</p>	<p>As fornecem embasamento científico aos reumatologistas brasileiros, abordando eficácia terapêutica, segurança e custos. Um painel de especialistas contribui com análises críticas, padronizando o tratamento da AR no contexto nacional, mas respeitando a autonomia médica. Devido ao avanço constante, as recomendações precisam ser atualizadas periodicamente. Os documentos da SBR de 2017 estão disponíveis online para referência.</p>
7.	<p>Um estudo randomizado de Fase IIB de Mavrilimumabe e Golimumabe na Artrite Reumatoide.</p>	PubMed	<p>Pacientes com AR ativa e histórico de DMARD-IR (<math>\geq 1</math> regime com falha) ou DMARD-IR (<math>\geq 1</math> regime com falha) e anti-TNF-IR (1-2 regimes com falha) foram randomizados 1:1 para receber</p>	<p>O estudo duplo-cego de fase IIB durante 24 semanas analisou mavrilimumabe e golimumabe em pacientes com AR com</p>	<p>Os achados deste estudo demonstram a eficácia clínica de ambos os tratamentos, mavrilimumabe na dosagem de 100 mg a cada</p>

	Weinblatt ME, McInnes IB, Kremer JM, et al. (2018).		mavrilimumabe 100 mg por via subcutânea a cada duas semanas ou golimumabe 50 mg por via subcutânea a cada 4 semanas alternando com placebo a cada 4 semanas, administrado concomitantemente com metotrexato. Este estudo não foi desenvolvido para comparar formalmente os 2 tratamentos.	resposta inadequada a DMARDs e/ou anti-TNF. Ambos são anticorpos monoclonais, com mavrilimumabe direcionado ao receptor $\alpha$ do fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos e golimumabe ao fator de necrose tumoral.	duas semanas e golimumabe na dosagem de 50 mg a cada 4 semanas, em pacientes com AR. Ambos os regimes foram bem tolerados em pacientes que apresentaram resposta inadequada aos DMARDs e/ou outros agentes anti-TNF.
8.	Indução de remissão sustentada na artrite inflamatória precoce com a combinação de infliximabe mais metotrexato: o estudo DINORA.  Stamm TA, Machold KP, Aletaha D, et al. (2018).	PubMed	Estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, pacientes com sinovite de 12 semanas de duração em pelo menos 2 articulações foram submetidos a 1 ano de tratamento com IFX em combinação com MTX, monoterapia com MTX ou PL randomizado na proporção de 2:2:1. O desfecho primário foi a remissão clínica após 1 ano (sustentada por pelo menos 2 visitas consecutivas com 8 semanas de intervalo) com remissão definida como ausência de articulações inchadas, 0-2 articulações sensíveis e um reagente de fase aguda dentro da faixa normal.	No estudo, foram explorados os efeitos da terapia de indução imediata com o anticorpo anti-fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) infliximabe (IFX) mais MTX em comparação com MTX sozinho e com placebo (PL) em pacientes com artrite inflamatória muito precoce.	Esses resultados indicam que pacientes com artrite precoce podem se beneficiar da terapia de indução com anti-TNF mais MTX em comparação ao MTX isolado, sugerindo que o tratamento intensivo pode alterar a evolução da doença.
9.	Segurança e eficácia de upadacitinibe ou adalimumabe mais metotrexato em pacientes com artrite reumatoide por mais de 48 semanas com mudança para terapia alternativa em pacientes com resposta insuficiente.	PubMed	Os pacientes em uso de MTX receberam upadacitinibe 15 mg, placebo ou adalimumabe por 48 semanas. O resgate sem eliminação ocorreu se os pacientes tivessem <20% de melhora na contagem de articulações dolorosas (TJC) ou contagem de articulações inchadas (SJC) ou Índice de Atividade da Doença	No SELECT-COMPARE, um estudo duplo-cego randomizado, upadacitinibe 15 mg 1 vez ao dia foi superior ao placebo ou adalimumabe em MTX de fundo para o tratamento de sinais e sintomas de AR e inibiu a	Upadacitinibe + MTX demonstrou respostas clínicas e funcionais superiores <i>versus</i> adalimumabe + MTX e manteve a inibição do dano estrutural <i>versus</i> placebo + MTX até a semana 48.

	Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. (2019).		Clínica (CDAI) >10; os doentes restantes com placebo foram mudados para upadacitinibe na semana 26.	progressão radiográfica versus placebo em 26 semanas. Foi relatada segurança e eficácia de 48 semanas em pacientes que continuaram com a medicação original ou foram resgatados para a medicação alternativa por resposta insuficiente.	Pacientes com resposta insuficiente ao adalimumabe ou upadacitinibe alcançaram com segurança respostas clinicamente significativas após mudar para a medicação alternativa sem washout.
10.	Resultados relatados pelo paciente para tofacitinibe com e sem metotrexato, ou adalimumabe com metotrexato, na artrite reumatoide: um estudo de fase IIIB/IV.  Strand V, Mysler E, Moots RJ, et al. (2019).	PubMed	Estratégia ORAL, um ensaio clínico randomizado controlado de fase IIIB/IV, avaliou a não inferioridade entre tofacitinibe 5 mg 2 vezes ao dia em monoterapia, tofacitinibe 5 mg duas vezes ao dia + MTX e ADA 40 mg a cada outra semana + MTX.	Fornecer a primeira comparação direta dos resultados pelo paciente (PROs) após o tratamento com monoterapia com tofacitinibe <i>versus</i> tofacitinibe ou adalimumabe (ADA) em combinação com MTX em pacientes com AR com MTX-IR.	O tratamento com monoterapia com tofacitinibe + MTX, ADA+MTX e tofacitinibe resultou em melhorias clinicamente significativas nos PROs em pacientes com MTX-IR com AR. Estes foram comparativamente maiores com tratamentos combinados <i>versus</i> monoterapia com tofacitinibe, embora as diferenças entre os grupos de tratamento tenham sido pequenas, limitando nossa capacidade de conferir significado clínico.
11.	Tofacitinibe na Artrite Reumatoide: Falta de Mudança Precoce na Atividade da Doença e a	PubMed	2 estudos de fase III randomizados, duplo-cegos. No estudo ORAL de início, pacientes virgens de MTX receberam tofacitinibe 5 ou 10 mg	O tratamento direcionado ideal na AR requer a identificação precoce da falha de resposta. Esta	Em pacientes com resposta inadequada ao MTX, a falta de resposta ao tofacitinibe após 1 ou 3 meses

	<p>Probabilidade de Alcançar Baixa Atividade da Doença no Mês 6.</p> <p>van Vollenhoven RF, Lee EB, Fallon L, et al. (2019).</p>		<p>duas vezes ao dia, ou MTX, por 24 meses. No estudo ORAL Standard controlado por placebo, os pacientes com resposta inadequada ao MTX receberam tofacitinibe 5 ou 10 mg 2 vezes ao dia ou ADA 40 mg a cada 2 semanas, com MTX, por 12 meses. As probabilidades de atingir LDA nos meses 6 e 12 foram calculadas, dado falha em alcançar a melhora do limiar desde a linha de base (mudança no CDAI <math>\geq 6</math> ou DAS28-ESR <math>\geq 1,2</math>) no mês 1 ou 3.</p>	<p>análise post hoc explorou a relação entre as alterações iniciais da atividade da doença e a obtenção de metas de baixa atividade da doença (LDA) e remissão com tofacitinibe.</p>	<p>predisse uma baixa probabilidade de atingir LDA no 6º mês. A falta de resposta precoce pode ser considerada ao decidir se deve continuar o tratamento com tofacitinibe.</p>
12.	<p>Eficácia e segurança do sarilumabe em combinação com csDMARDs ou como monoterapia em subpopulações de pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave em três estudos de fase III randomizados e controlados.</p> <p>Genovese MC, Fleischmann R, Kivitz A, et al. (2020).</p>	PubMed	<p>Dados incluídos de estudos de fase III: dois estudos controlados por placebo de sarilumabe subcutâneo 150/200 mg a cada 2 semanas + MTX em pacientes com MTX-IR (52 semanas) ou + csDMARDs em pacientes com TNF-IR/INT (24 semanas), e um estudo de monoterapia de sarilumabe 200 mg vs. adalimumabe 40 mg em pacientes com MTX-IR/INT (24 semanas). Os subgrupos pré-especificados e post hoc incluíram dados demográficos do paciente, características da doença e tratamentos anteriores. Os endpoints pré-especificados e post hoc incluíram medidas clínicas, radiográficas e de função física, e os valores de p são considerados nominais. A segurança foi avaliada durante o tratamento duplo-cego.</p>	<p>O inibidor do receptor de interleucina-6, sarilumabe, demonstrou eficácia em combinação com medicamentos sintéticos convencionais antirreumáticos modificadores da doença (csDMARDs) ou como monoterapia em pacientes com AR ativa moderada a grave com resposta inadequada (IR) ou intolerante (INT) a MTX ou inibidores do fator de necrose tumoral (TNF-<math>\alpha</math>). Esta análise investigou a eficácia e segurança do sarilumabe em subgrupos de pacientes</p>	<p>Além do status ACPA, não houve sinais consistentes indicando efeitos diferenciais do sarilumabe em nenhuma das subpopulações avaliadas. Sarilumabe demonstrou eficácia e segurança consistentes em uma ampla gama de pacientes com AR.</p>
13.	<p>Tratamento convencional ativo e três tratamentos</p>	Pubmed	<p>Um estudo de fase IV, iniciado pelo investigador e randomizado, avaliador</p>	<p>Avaliar e comparar benefícios e malefícios de</p>	<p>Todos os quatro tratamentos alcançaram altas taxas de</p>

	<p>biológicos diferentes na artrite reumatoide inicial: ensaio clínico de fase IV iniciado por investigador, randomizado, observador cego.</p> <p>Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. (2020).</p>		<p>cego, e multibraço foi conduzido. Incluiu pacientes com AR, com 18 anos ou mais, com sintomas &lt; 24 meses, atividade moderada a grave da doença e marcadores positivos. Os participantes foram randomizados para quatro grupos de tratamento: tratamento convencional ativo, certolizumabe pegol, abatacepte ou tocilizumabe, todos combinados com metotrexato.</p>	<p>três tratamentos biológicos com diferentes modos de ação <i>versus</i> tratamento convencional ativo em pacientes com AR inicial.</p>	<p>remissão. Abatacepte mostrou maior taxa de remissão de CDAI <i>versus</i> tratamento convencional ativo.</p>
14.	<p>Filgotinibe em combinação com metotrexato ou como monoterapia <i>versus</i> monoterapia com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide ativa e exposição prévia limitada ou nenhuma ao metotrexato: o estudo de fase 3, randomizado controlado FINCH 3.</p> <p>Westhovens R, Rigby WFC, van der Heijde D, et al. (2021).</p>	Pubmed	<p>Ensaio clínico de 52 semanas, fase 3, multicêntrico, duplo-cego avaliou filgotinibe oral 1 vez ao dia em 1.252 pacientes com AR randomizados 2:1:1:2 para filgotinibe 200 mg com MTX (FIL200 + MTX), filgotinibe 100 mg com MTX (FIL100 + MTX), FIL200 ou MTX. O desfecho primário foi proporção atingindo 20% de melhora nos critérios ACR20 na semana 24</p>	<p>Investigar a eficácia e segurança do inibidor de Janus quinase-1 filgotinibe em pacientes com AR ativa com exposição prévia limitada ou nenhuma ao MTX.</p>	<p>O FIL200+MTX e o FIL100+MTX melhoraram os sinais e sintomas e a função física em pacientes com AR ativa e exposição limitada ou inexistente ao MTX; A monoterapia com FIL200 não teve uma taxa de resposta ACR20 superior em relação ao MTX. O filgotinibe foi tolerado, com segurança em comparação com o MTX.</p>
15.	<p>Eficácia do baricitinibe em pacientes com artrite reumatoide moderada a grave com 3 anos de tratamento: resultados de um estudo de longo prazo.</p> <p>Smolen JS, Xie L, Jia B, et al. (2021).</p>	Pubmed	<p>Dois estudos de fase III, RA-BEGIN e RA-BEAM, com um estudo de extensão (RA-BEYOND), totalizando 148 semanas, foram analisados. Na semana 52, pacientes do RA-BEGIN mudaram para monoterapia com baricitinibe 4 mg, enquanto no RA-BEAM, pacientes mudaram para baricitinibe 4 mg no LTE. Aqueles inicialmente no placebo mudaram para baricitinibe 4 mg na</p>	<p>Avaliar a eficácia a longo prazo de 4 mg de baricitinibe 1 vez ao dia em pacientes com AR ativa que eram virgens de tratamento com DMARDs ou que MTX-IR.</p>	<p>O tratamento com 4 mg de baricitinibe demonstrou eficácia por até 3 anos e foi bem tolerado.</p>

			semana 24. Avaliações incluíram baixa atividade da doença e funcionamento físico.		
16.	Documento de especialistas sobre o uso de metotrexato em terapia combinada com drogas modificadoras de doença biológicas ou sintéticas direcionadas em pacientes com artrite reumatoide.  Tornero-Molina J, Alperi-López M, Castellví I, et al. (2022).	Science Direct	Onze especialistas em AR foram selecionados. Dois coordenadores formularam 13 questões sobre a terapia combinada de MTX com bDMARDs ou tsDMARDs. Uma revisão sistemática foi realizada para responder às questões. A concordância foi estabelecida se pelo menos 80% dos especialistas votaram 'sim' (sim/não).	O objetivo foi desenvolver recomendações para o manejo do MTX ao considerar a combinação com drogas modificadoras da doença biológicas (b) ou sintéticas (ts) direcionadas (DMARDs) na AR.	Ajudar os médicos a resolverem questões clínicas usuais e facilitar a tomada de decisões ao tratar pacientes com AR com MTX em combinação com bDMARDs ou tsDMARDs.

Fonte: Autor (2022).

A comparação do uso em monoterapia dos imunobiológicos e dos tsDMARDs e de sua terapia combinada com MTX *versus* monoterapia com MTX é datada desde 2017. De acordo com Fleischmann et al. (2017), num estudo de comparação entre baricitinibe, um inibidor de JAK-1/JAK-2 administrado por via oral, e MTX, ou sua dupla terapia, a monoterapia com baricitinibe foi superior à com MTX, atingindo uma resposta ACR20 (critérios de melhora de 20% do *American College of Rheumatology*) mais alta (77% *versus* 62%) e resultados semelhantes foram observados para a terapia de combinação. Ainda em comparação com a monoterapia com MTX, foram observadas melhorias significativas na atividade da doença e na função física para ambos os grupos de baricitinibe já na primeira semana. A progressão radiográfica foi reduzida em ambos os grupos de baricitinibe em comparação com a monoterapia com MTX, sendo que a diferença foi estatisticamente significativa para baricitinibe + MTX. As taxas de eventos adversos graves (EAs) também foram semelhantes entre os grupos de tratamento, entretanto, algumas EAs emergentes, incluindo infecções, foram aumentadas com baricitinibe + MTX. Três mortes foram relatadas durante o estudo, todas ocorrendo no grupo de monoterapia com MTX. Malignidades, incluindo câncer de pele não melanoma, foram relatadas em 1 paciente recebendo monoterapia com MTX, 1 recebendo monoterapia com baricitinibe e 4 recebendo baricitinibe + MTX.

Segundo Taylor et al. (2017), também foram comparados num estudo duplo-cego de 52 semanas, três regimes: placebo (trocado para baricitinibe após 24 semanas), 4 mg de baricitinibe 1 vez ao dia ou 40 mg de adalimumabe a cada duas semanas, em pacientes usando MTX como terapia de base. Mais pacientes tiveram uma resposta ACR20 na semana 12 com baricitinibe do que com placebo (70% vs. 40%). Todos os principais objetivos secundários foram atendidos, incluindo uma taxa de resposta ACR20 aumentada na semana 12 com baricitinibe *versus* adalimumabe (70% vs. 61%). Assim, com resposta inadequada ao MTX (MTX-IR), o baricitinibe foi associado a melhorias clínicas significativas em comparação com placebo e adalimumabe. Em relação a EAs, incluindo infecções, foram mais frequentes até a semana 24 com baricitinibe e adalimumabe do que com placebo. O baricitinibe foi associado a reduções na contagem de neutrófilos e aumentos nos níveis de creatinina e colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Os estudos se somam, quando Smojen et al. (2021), concluem, após avaliar a efetividade a longo prazo de 4 mg de baricitinibe uma vez ao dia em pacientes virgens do uso de DMARDs ou MTX- IR, que os resultados demonstraram a eficácia do baricitinibe até 3 anos, as baixas taxas de descontinuação indicaram que o tratamento foi eficaz e bem tolerado pelos pacientes a longo prazo. Além disso, a perda secundária de eficácia não foi documentada com inibidores de JAK de moléculas pequenas e o estudo fornece evidências de que a perda de resposta ao tratamento pode não ser um desafio com inibidores de JAK, incluindo baricitinibe. A avaliação de segurança não foi o foco do estudo, mas foi relatada uma avaliação do perfil de segurança do baricitinibe em > 3.700 pacientes com AR tratados por até 7 anos, e um perfil de segurança consistente foi observado durante a exposição a longo prazo. Desse modo, a partir dos três estudos supracitados, podemos validar a eficácia e segurança a longo prazo do inibidor da JAK, além do mesmo ser mais vantajoso do que a monoterapia com MTX em pacientes MTX-IR, e apresentar uma possível superioridade no tratamento, quando em combinação com o MTX, em relação ao adalimumabe + MTX.

Outros dois estudos de comparação com inibidor da JAK ou imunobiológicos e MTX foram realizados em 2019. O primeiro foi desenvolvido por Fleischmann et al. (2019), avaliando a eficácia do upadacitinibe (um inibidor oral da JAK) ou adalimumabe + MTX em pacientes com AR por mais de 48 semanas. Os pacientes em uso de MTX receberam upadacitinibe, placebo ou adalimumabe. O resgate sem eliminação, de placebo ou adalimumabe para upadacitinibe ou upadacitinibe para adalimumabe ocorreu se os

pacientes tivessem menos de 20% de melhora na contagem de articulações dolorosas (TJC) ou contagem de articulações inchadas (SJC) (14<sup>a</sup>,18<sup>a</sup>,22<sup>a</sup> semanas) ou Índice de Atividade da Doença Clínica (CDAI) maior que 10 (26<sup>a</sup> semana), o restante dos pacientes com placebo, foram substituídos para upadacitinibe na 26<sup>a</sup> semana. A baixa atividade da doença, remissão clínica e melhorias na dor e na função, permaneceram superiores para upadacitinibe *versus* adalimumabe, a progressão radiográfica permaneceu menor para upadacitinibe *versus* placebo. A combinação upadacitinibe + MTX demonstrou respostas clínicas e funcionais superiores *versus* adalimumabe + MTX e manteve a inibição do dano estrutural *versus* placebo + MTX até a 48<sup>a</sup> semana.

No segundo estudo, realizado por Strand et al. (2019), formado por relatos de pacientes, comparava-se tofacitinibe (inibidor preferencial JAK1/JAK3) com e sem MTX, ou adalimumabe + MTX na AR. O tratamento com tofacitinibe + MTX, adalimumabe + MTX e tofacitinibe resultou em melhorias clinicamente significativas nos pacientes com resposta inadequada ao MTX. Estes foram comparativamente maiores com tratamentos combinados *versus* monoterapia com tofacitinibe, embora diferenças tenham sido pequenas. Novamente, estes estudos confirmam a superioridade dos tsDMARDs em relação a monoterapia com o MTX, revelam até mesmo uma possível superioridade do tofacetinibe e upadacetinibe, quando em duplo tratamento com o MTX, em relação ao adalimumabe + MTX, além de confirmarem a segurança e eficácia de todas as medicações mencionadas.

Em contrapartida aos resultados positivos de Strand et al. (2019), Van vollenhoven et al. (2019) produziram um estudo duplo-cego controlado por placebo em que pacientes virgens de MTX receberam tofacitinibe 5 ou 10 mg duas vezes ao dia, ou MTX, por 24 meses, mostrando o resultado desencorajador de que, nos pacientes MTX-IR, a falta de resposta ao tofacitinibe após 1 ou 3 meses prediz uma baixa probabilidade de atingir a baixa atividade da doença no 6<sup>o</sup> mês.

Incrementando os estudos sobre os tsDMARDs, Vanhoutte et al. (2017) mostraram a boa tolerância do filgotinibe, um inibidor seletivo JAK1, em que todos os EAs emergentes do tratamento relatados foram leves ou moderados e transitórios durante a terapia, sendo o principal náusea, trazendo resultados encorajadores sobre seu uso. Ainda sobre o filgotinibe, num estudo duplo-cego, Westhovens et al. (2021) avaliaram filgotinibe oral uma vez ao dia em pacientes com AR randomizados 2:1:1:2 para filgotinibe 200 mg (FIL200) + MTX, filgotinibe 100 mg + MTX, FIL200 em monoterapia ou MTX. O desfecho primário (20% de melhora nos critérios ACR20 na semana 24) foi

alcançado por 81% dos pacientes que receberam FIL200+ MTX *versus* 71% que receberam MTX. Proporções significativamente mais altas que receberam FIL200 + MTX (54%) e FIL100 + MTX (43%) alcançaram DAS28 (CRP) menor que 2,6, uma pontuação de atividade da doença em 28 articulações que apresenta nível de proteína C reativa como marcador inflamatório, do que o MTX (29%) na semana 24. As taxas de EAs até a semana 52 foram comparáveis entre todos os tratamentos. No entanto, a monoterapia com FIL200 não teve uma taxa de resposta ACR20 superior em relação ao MTX. Quanto a eficácia, este último se considera mais otimista em vista do filgotinibe, que embora a duração mais longa do acompanhamento possa ser necessária para demonstrar o impacto no dano articular irreversível, em geral, houve menos progressão do dano estrutural com todos os tratamentos com filgotinibe, em comparação com o MTX em monoterapia.

Quando se trata de bDMARDs, Burmester et al. (2017) e Stamm et al. (2018), respectivamente, publicaram dois estudos que comparavam MMCDbios ao MTX. Segundo Burmester et al. (2017), após uso, entre pacientes virgens de MTX aleatoriamente designados para duplo-cego, de 4mg/kg tocilizumabe (TCZ, um anticorpo monoclonal dirigido contra a interleucina-6) + MTX, 8mg/kg TCZ + placebo ou placebo + MTX por 104 semanas, significativamente mais pacientes que receberam 8 mg/kg de TCZ + MTX e 8 mg/kg de TCZ + placebo do que placebo + MTX alcançaram remissão de DAS28-VHS (índice de atividade de doença baseado em 28 articulações e velocidade de hemossedimentação) na semana 24 (45% e 39% *vs* 15%). O grupo de 8 mg/kg de TCZ + MTX também obteve melhora significativamente maior na progressão da doença radiográfica e na função física do que os pacientes tratados com placebo + MTX. EAs graves foram semelhantes entre os grupos de tratamento. EAs que resultaram em retirada prematura ocorreram em 20% dos pacientes no grupo de 8 mg/kg de TCZ+MTX. Mostrando que o TCZ é eficaz em combinação com MTX e como monoterapia para o tratamento de pacientes com AR inicial. Além disso, Stamm et al. (2018), fornecem evidências encorajadoras de que uma terapia de indução de curto prazo com um inibidor de TNF + MTX pode trazer benefícios a longo prazo a pacientes com AR precoce, mesmo após a interrupção de toda a terapia. Em contraste, os dados apresentados indicam que o MTX sozinho não produzirá respostas que se mantenham ao longo do tempo. Por exemplo, na 54ª semana, desfecho primário do estudo de 1 ano, 32% dos pacientes no grupo infliximabe (IFX, um inibidor TNF $\alpha$ ) + MTX alcançaram remissão sustentada em comparação com 14% com MTX sozinho e 0% com placebo. A remissão foi mantida

durante o segundo ano sem terapia em 75% dos pacientes com IFX + MTX em comparação com 20% dos pacientes apenas com MTX.

Em concordância com a eficácia de inibidores da via da interleucina-6 (IL-6), Burmester et al. (2017), após duplo-cego em que os pacientes receberam monoterapia com sarilumabe (200 mg a cada 2 semanas, injetável), outro anticorpo monoclonal humano contra receptor IL-6, ou adalimumabe (40 mg por 24 semanas), o sarilumabe foi superior ao adalimumabe no desfecho primário de alteração da linha de base no DAS28-VHS. Os pacientes tratados com sarilumabe alcançaram taxas de resposta significativamente mais altas do ACR20 e tiveram significativamente maior melhora no Índice de Incapacidade do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ-DI). É importante ressaltar que na semana 24, mais pacientes que receberam sarilumabe em comparação com adalimumabe alcançaram remissão do Índice de Atividade da Doença Clínica (CDAI) (7,1% vs 2,7%) e baixa atividade da doença (41,8% vs 24,9%). Eas ocorreram em 63,6% (adalimumabe) e 64,1% (sarilumabe) dos pacientes, os perfis de segurança de ambas as terapias foram consistentes com sua classe, sendo os mais comuns neutropenia e reações no local da injeção (sarilumabe) e cefaleia e piora da AR (adalimumabe).

Outro estudo sobre sarilumabe, realizado por Genovese et al. (2020), que avaliou sua eficácia e segurança com csDMARDs ou como monoterapia, em pacientes com AR e falha de tratamento com o MTX e anti-TNF, a junção de sarilumabe + csDMARDs demonstrou superioridade na eficácia clínica ao placebo + csDMARDs ou adalimumabe. EAs e piora dos parâmetros laboratoriais ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com sarilumabe *versus* pacientes tratados com placebo e foram mais frequentes no pequeno número de pacientes  $\geq 65$  anos. Sendo assim, quanto aos bDMARDs citados anteriormente, tocilizumabe e infliximabe, temos segurança e eficácia comprovadas, assim como, superioridade em dupla terapia com o MTX, ao MTX sozinho. Quanto a monoterapia do sarilumabe, além da segurança também na margem do previsto, temos uma possível superioridade à monoterapia do adalimumabe, concordando com a proposta anterior de Burmester et al. de 2017.

Dando seguimento aos estudos sobre imunobiológicos, Weinblatt et al. (2018) fizeram um estudo de grau IIb em que pacientes com falha de tratamento com DMARDs (DMARD-IR) e anti-TNF foram randomizados 1:1 para receber mavrilimumabe (anticorpo monoclonal anti-GM-CSFR $\alpha$ ) 100mg via subcutânea a cada 2 semanas ou golimumabe 50mg via subcutânea a cada 4 semanas, alternando a cada 4 semanas com placebo + MTX. O instrumento de avaliação foi o ACR20, DAS28-CPR  $< 2,6$ ,

porcentagem de pacientes com melhora de pontuação  $> 0,22$  no índice de incapacidade (DI) do Questionário de Avaliação de Saúde (HAQ) e medidas de segurança/tolerabilidade. No grupo DMARD-IR, golimumabe produziu taxas de resposta numericamente mais altas em comparação com mavrilumabe. No entanto, apesar da dosagem abaixo do ideal usada neste estudo, mavrilumabe demonstrou eficácia semelhante à do golimumabe na população com resposta inadequada ao anti-TNF (anti-TNF-IR). A análise de subgrupo da taxa de resposta ACR20 e DAS28-CRP na semana 24 por região geográfica demonstrou taxas de resposta mais altas tanto com mavrilumabe quanto com golimumabe em pacientes da América do Sul em comparação com os da Europa. Em resumo, mavrilumabe na dose de 100 mg a cada duas semanas foi eficaz e bem tolerado tanto em pacientes com histórico de DMARD-IR quanto em pacientes com histórico de anti-TNF-IR. Dados publicados recentemente demonstraram que a administração de mavrilumabe em uma dosagem de 150 mg a cada duas semanas alcançou maior eficácia do que uma dosagem de 100 mg a cada duas semanas em pacientes com DMARD-IR, sugerindo que uma dose mais alta de mavrilumabe, pelo menos 150 mg a cada duas semanas, pode ser esperado para obter melhor benefício em pacientes com AR com história de resposta inadequada a agentes anti-TNF. Dois EAs devido ao tratamento foram considerados pelos investigadores como relacionados ao tratamento do estudo. Ambos os eventos foram pulmonares e relatados no grupo de tratamento com golimumabe. Nenhuma morte foi relatada em nenhum dos grupos. Além disso, nenhum sinal de segurança significativo, incluindo aqueles relacionados aos eventos pulmonares, foi identificado durante o estudo.

Hetland et al. (2020) fizeram um estudo comparando benefícios de 3 tratamentos biológicos com diferentes modos de ação *versus* tratamento convencional em pacientes com AR ativo. O desfecho primário considerado foi a remissão ajustada do CDAI  $\leq 2,8$  em 24 semanas. As taxas de remissão de CDAI de 24 semanas ajustadas foram de 42,7% para tratamento convencional ativo, 46,5% para certolizumabe pegol, 52,0% para abatacepte, e 42,1 para tocilizumabe. Os principais resultados secundários não mostraram grandes diferenças entre os quatro tratamentos. O número total de EAs graves foi 13 para tratamento convencional ativo, 20 para certolizumabe pegol, 10 para abatacepte e 10 para tocilizumabe. Onze pacientes tratados com abatacepte interromperam o tratamento precocemente em comparação com 20-23 pacientes nos outros braços de tratamento. Assim, os resultados destacam a eficácia e segurança do tratamento convencional, com resultados nominalmente melhores para o abatacepte, no tratamento da AR precoce.

Quando se trata do tratamento convencional, as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia e do estudo sobre o uso de MTX em terapia combinada na AR abordam o assunto, sendo que o último, de Tornero-Molina et al. (2022), que teve como objetivo prover um guia prático e específico sobre o uso de MTX + bDMARDs e tsDMARDs, baseado nas melhores evidências e opinião de especialistas, revelou que em pacientes com AR ativa e MTX-IR, o MTX deve ser continuado e somado a uma droga inibidora de TNF, com 100% de grau de concordância. Também com 100% de concordância, temos que bDMARDs devem ser continuados com MTX como o csDMARD de escolha, e outros csDMARDs podem ser considerados em caso de intolerância ou contraindicação ao MTX. Validando a importância dos estudos já citados.

Por fim, em relação aos custos da medicação, houveram estudos fora dos considerados no Quadro 1, como o de Dalal et al. (2020), o qual relata que, entre 2012 e 2017, estudando os dados do Medicare nos EUA, houve um aumento nos gastos com DMARDs para o tratamento da AR, sem aumento semelhante no número de beneficiários que recebem ditos tratamentos, sendo que a maior parte dos gastos foi em bDMARDs. Observou-se que, durante o período de tal estudo, houve grande aumento no preço de csDMARDs, superando a inflação. O custo/unidade da HCQ, MTX e LEF aumentou quase 3 vezes, principalmente para a HCQ, que aumentou 6 vezes, mesmo que estes medicamentos estejam disponíveis como genéricos há mais de uma década. Assim, conclui-se que, à medida que o número de pacientes com AR aumenta, podem ser necessárias intervenções políticas para reduzir os gastos com DMARDs, tanto os convencionais, quanto os genéricos.

## CONCLUSÃO

O tratamento da artrite reumatoide mostra-se um assunto complicado e de grande interesse científico atual, tanto pelo uso de drogas inovadoras e modificadoras do curso da doença, quanto pela grande dificuldade em se formar um correto curso de ação numa doença autoimune de grande comprometimento articular. É sabido que novas medicações bDMARDs e tsDMARDs estão em constante descoberta e que sua classe tem alto potencial farmacológico, não só para doenças reumatológicas, mas para outros braços de tratamento. Portanto, existe uma grande curiosidade sobre seus possíveis efeitos terapêuticos e adversos e seu uso no ambiente clínico/ prático. Logo, essa revisão de literatura teve intuito de auxiliar na compilação de dados sobre ditos medicamentos, sua

eficácia e segurança a longo prazo e seu uso em terapia dupla com csDMARDs, como o MTX. Em quase sua totalidade, os artigos mostram o efeito positivo e segurança das medicações dentro de parâmetros já esperados pela comunidade médica, e sua superioridade clínica à monoterapia com o MTX em pacientes com MTX-IR. Porém, fica evidente que são necessários maiores esclarecimentos quanto a seus mecanismos farmacológicos, sobre o benefício do uso de uma medicação em relação à outra. Ademais, falta escopo para estabelecimento da dosagem mínima efetiva e sobre qual seria o melhor tratamento precoce. Para finalizar, conclui-se que há uma promissora utilização terapêutica dos bDMARDs e tsDMARDs no futuro, e que mais estudos devem ser empregados para preencher as lacunas identificadas nessa revisão.

## REFERÊNCIAS

ARNETT, Frank. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 31, n. 3, p. 315-324, 1988.

BONFIGLIOLI, Karina Rossi et al. Recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the use of JAK inhibitors in the management of rheumatoid arthritis. **Advances in Rheumatology**, v. 61, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria De Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta N.º 6, de 03 de Setembro de 2021. Aprova O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil. 2021. Disponível em: <<https://as1.trt3.jus.br/bd-trt3/handle/11103/68826>> Acesso em: 25/05/2022.

BURMESTER, Gerd. et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): a randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 5, p. 840-847, 2017.

BURMESTER, Gerd. et al. Tocilizumab in early progressive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 75, n. 6, p. 1081-1091, 2016.

CARVALHO, Marco Antonio P.; LANNA, Cristina Costa Duarte; BÉRTOLO, Manoel Barros. **Reumatología: Diagnóstico E Tratamento**. Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2000.

FALCÃO, Jansen Giesen. **Estratégias de troca para segundo imunobiológico na artrite reumatoide**: resultados do registro brasileiro de agentes imunobiológicos em doenças reumáticas - BIOBADABRASIL. 2017. 93 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2017.

FIRESTEIN, Gary S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. **Nature**, v. 423, n. 6937, p. 356-361, 2003.

FLEISCHMANN, Roy et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 3, p. 506-517, 2017.

FLEISCHMANN, Roy. et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 11, p. 1454-1462, 2019.

- GENOVESE, Mark. et al. Efficacy and safety of sarilumab in combination with csDMARDs or as monotherapy in subpopulations of patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis in three phase III randomized, controlled studies. **Arthritis research & therapy**, v. 22, n. 1, p. 1-17, 2020.
- GOELDNER, Isabela et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, p. 495-503, 2011.
- GUO, Qiang et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. **Bone research**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2018.
- HARRIS JR, Edward. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 18, p. 1277-1289, 1990.
- HETLAND, Merete Lund et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. **BMJ**, v. 371, 2020.
- LAURINDO, Iêda Maria Magalhães et al. Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, p. 435-442, 2004.
- MACHOLD, Kenned et al. Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiographic progression over the first years of disease. **Rheumatology**, v. 46, n. 2, p. 342-349, 2007.
- MANDAL, Ananya. Epidemiologia da artrite reumatoide. News-Medical. Disponível em: <<https://www.news-medical.net/health/Rheumatoid-Arthritis-Epidemiology.aspx>>. Acesso em: 25/05/2022.
- MCINNES, Iain.; SCHETT, Georg. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205-2219, 2011.
- MOTA, Licia Maria Henrique da et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. **Advances in Rheumatology**, v. 58, 2019.
- MOTA, Licia Maria Henrique da et al. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. **Revista brasileira de reumatologia**, v. 55, p. 281-309, 2015.
- SHINJO, Samuel Katsuyuki; MOREIRA, Caio (Ed.). **Livro da sociedade brasileira de reumatologia**.- 2 ed. Barueri : Manole, 2021. 888 .p.
- SMOLEN, Josef. et al. Efficacy of baricitinib in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis with 3 years of treatment: results from a long-term study. **Rheumatology**, v. 60, n. 5, p. 2256-2266, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Comitê Científico Biobadabrazil. **Registro brasileiro de monitorização de terapias biológicas em doenças reumáticas, protocolo**, versão 1.0, agosto de 2008.

STAMM, Tanja Alexandra et al. Induction of sustained remission in early inflammatory arthritis with the combination of infliximab plus methotrexate: the DINORA trial. **Arthritis Research & Therapy**, v. 20, n. 1, p. 1-12, 2018.

STRAND, Vibeke et al. Patient-reported outcomes for tofacitinib with and without methotrexate, or adalimumab with methotrexate, in rheumatoid arthritis: a phase IIIB/IV trial. **RMD open**, v. 5, n. 2, p. e001040, 2019.

TAYLOR, Peter. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 652-662, 2017.

TORNERO-MOLINA, Jesús et al. Experts document on methotrexate use in combined therapy with biological or targeted synthetic disease modifying drugs in patients with rheumatoid arthritis. **Reumatología Clínica (English Edition)**, v. 18, n. 1, p. 33-41, 2022.

VAN DER LINDEN, Michale. et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 1, p. 37-42, 2011.

VAN VOLLENHOVEN, Ronald. et al. Tofacitinib in rheumatoid arthritis: lack of early change in disease activity and the probability of achieving low disease activity at month 6. **Arthritis care & research**, v. 71, n. 1, p. 71-79, 2019.

VANHOUTTE, Frédéric et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, after short-term treatment of rheumatoid arthritis: results of two randomized phase IIa trials. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 10, p. 1949-1959, 2017.

VILLENEUVE, Edith; NAM, Jackie; EMERY, Paul. Critério de classificação da artrite reumatoide ACR-EULAR 2010. **Rev. bras. reumatol**, p. 481-483, 2010.

WEINBLATT, Michael. et al. A Randomized Phase IIb Study of Mavrilimumab and Golimumab in Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol** 2018; 70: 49-59.

WESTHOVENS, René et al. Filgotinib in combination with methotrexate or as monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and limited or no prior exposure to methotrexate: the phase 3, randomised controlled FINCH 3 trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 80, n. 6, p. 727-738, 2021.