

O USO TERAPÊUTICO DE ANTICORPOS MONOCLONAIS NA ARTRITE REUMATOIDE¹

THE THERAPEUTIC USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Paulo Roberto Muniz Filho²
Raielle de Souza Nogueira³

Meiriane Sanches Colombo⁴

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as articulações periféricas, resultando em dor, rigidez e, em casos graves, incapacidade funcional. Embora não haja cura, o tratamento adequado pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este trabalho realiza uma revisão bibliográfica sobre o uso de anticorpos monoclonais no tratamento da AR, explorando sua eficácia e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. A metodologia consiste em uma pesquisa descritiva e exploratória, com a análise de artigos científicos publicados nas bases Google Acadêmico e SciELO e com recorte temporal de cinco anos. Os estudos selecionados destacam os benefícios dos imunobiológicos, como o tocilizumabe e o adalimumabe, no controle da inflamação e na redução da progressão da doença. Os resultados indicam que esses medicamentos, especialmente quando associados a outras DMARDs (Drogas modificadoras de doença reumática), têm mostrado eficácia significativa no tratamento da AR moderada a grave, mas também apresentam desafios como o alto custo e o risco de infecções. Portanto, apesar dos avanços apresentados neste estudo, ainda são necessárias mais pesquisas sobre o uso de anticorpos monoclonais e novas terapias para o tratamento da AR.

Palavras-chave: artrite reumatoide; anticorpos monoclonais; tratamento; diagnóstico; imunobiológicos.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that mainly affects the peripheral joints, resulting in pain, stiffness and, in severe cases, functional disability. Although there is no cure, appropriate treatment can improve patients' quality of life. This paper carries out a literature review on the use of monoclonal antibodies in the

¹ Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade Mais de Ituiutaba - FacMais, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia, no segundo semestre de 2024.

² Acadêmico do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade Mais de Ituiutaba - FacMais. E-mail: paulo.filho@aluno.facmais.edu.br

³ Acadêmica do 10º Período do curso de Farmácia pela Faculdade Mais de Ituiutaba - FacMais. E-mail: raielle.nogueira@aluno.facmais.edu.br

⁴ Professora-Orientadora. Especialista em Imunologia - FAMEESP, Especialista em Higiene e Segurança Alimentar pelo IFTM, Bacharel e Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e Docente da Faculdade Mais de Ituiutaba – FacMais. E-mail: meiriane@facmais.edu.br

treatment of RA, exploring their efficacy and the pathophysiological mechanisms involved. The methodology consists of descriptive and exploratory research, analyzing scientific articles published on Google Scholar, SciELO and PubMed databases. The selected studies highlight the benefits of immunobiologicals, such as tocilizumab and adalimumab, in controlling inflammation and reducing the progression of the disease. The results indicate that these drugs, especially when combined with other DMARDs, have shown significant efficacy in the treatment of moderate to severe RA, but they also present challenges such as high cost and risk of infections. The study concludes that, despite the advances, more studies are still needed on the use of monoclonal antibodies and new therapies for the treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; monoclonal antibodies; treatment; diagnosis; immunobiologicals.

1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença crônica, autoimune inflamatória sistêmica, que afeta a membrana sinovial das articulações periféricas, causando dor, inchaço e, em casos mais graves, pode levar à incapacidade funcional. Não existe cura para essa patologia até o momento, mas o tratamento adequado melhora a qualidade de vida e retarda a progressão da doença. A AR é uma doença considerada rara, cuja prevalência mundial estima-se em torno de 1%, acometendo mais mulheres, na faixa etária entre 30 e 50 anos (Felice *et al.*, 2019).

Atualmente, existem muitos estudos relacionados à etiologia da AR, que ainda continua uma incógnita. Muitas pesquisas têm mostrado que a artrite reumatoide está correlacionada a um antígeno não identificado, que estimula o processo inflamatório sinovial. Outras pesquisas apontam alguns fatores de risco como possíveis causas para a doença, tais como: fatores genéticos, hereditariedade, susceptibilidade genética, fatores ambientais, além das mudanças hormonais, que também estão sendo analisadas como possíveis causas da AR (Andrade; Dias, 2019).

Durante muitos anos, a artrite reumatoide foi considerada uma doença benigna, contudo estudos recentes apresentaram pacientes com a expectativa de vida bastante reduzida em comparação à população geral, inclusive alguns pacientes ficam impossibilitados de trabalhar e fazer atividades básicas do dia a dia depois de alguns anos do diagnóstico, isso por conta dos efeitos que a doença provoca na mobilidade física, funcional e emocional do portador (Goeldner *et al.*, 2011).

No Brasil, o médico que faz o acompanhamento desta patologia é o reumatologista, que vai indicar o tratamento mais adequado, pois a AR atinge diferentes locais e de diversas formas. O tratamento visa reduzir a dor, melhorar a capacidade funcional e conter a inflamação das estruturas articulares. O tratamento multidisciplinar, com o acompanhamento de psicólogos e fisioterapeutas, faz-se de grande valia, pois a artrite reumatoide é uma doença debilitante e que traz consigo doenças psicossomáticas (Andrade; Dias, 2019).

Os imunobiológicos são medicamentos com uma alta tecnologia que foram incorporados recentemente ao protocolo de tratamento da AR e têm-se mostrado promissores, principalmente se associado ao metotrexato ou à leflunomida. Estas são Drogas Modificadoras de Doença Reumática (DMARDs) sintéticas que atuam

inibindo o processo inflamatório e diminuindo de forma significativa a progressão da doença. Os anticorpos monoclonais são indicados na AR moderada a grave que não responderam às medicações conservadoras (Rodrigues *et al.*, 2020).

De acordo com Mota *et al.* (2013), os seguintes medicamentos imunobiológicos para o tratamento de artrite reumatoide, classificados como os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF), são aprovados pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e disponibilizados pelo SUS (Sistema Único de Saúde): adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Além desses, são aprovados também alguns depletors de linfócito B, como o rituximabe e os bloqueadores do receptor de interleucina-6 (IL-6), como o tocilizumabe.

As doenças autoimunes sempre foram de difícil diagnóstico e tratamento, todavia, com o avanço da área da imunologia, foram desenvolvidos os anticorpos monoclonais, os quais se tornaram mais promissores que outras classes de medicamentos. Para desenvolver o conteúdo deste trabalho, estabeleceu-se o seguinte problema de pesquisa: qual o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais para a melhoria na sintomatologia de pacientes diagnosticados com artrite reumatoide?

O objetivo geral do presente trabalho é fazer uma revisão crítica da literatura existente sobre o uso de anticorpos monoclonais e seus efeitos, em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide. Ademais, os objetivos específicos visam entender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença e relatar os principais sinais e sintomas da artrite reumatoide como pré-diagnóstico, além de avaliar a eficácia dos anticorpos monoclonais como forma terapêutica em pacientes diagnosticados com artrite reumatoide.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Aspectos da Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma patologia crônica inflamatória autoimune, que provoca danos às articulações, dor e fadiga no paciente. A causa da AR ainda é desconhecida, contudo estudos mostram uma doença com origem múltipla, relacionada a fatores genéticos, que são alterações que acometem os genes ou cromossomos e fatores epigenéticos, que são alterações pontuais no DNA influenciadas por fatores ambientais, assim como o estilo de vida. Além disso, fatores ambientais, como a fumaça de cigarro, exposição a poeira e a microbiota intestinal se mostraram importantes na patogênese da AR (Augusto *et al.*, 2022).

No início, as manifestações articulares podem ser reversíveis, mas nos casos crônicos, o ataque do sistema imunológico à membrana sinovial das articulações (sinovite) provoca destruição óssea, cartilaginosa, lesões ligamentares e tendinosas. A membrana sinovial é uma camada que cobre todo o interior da cápsula articular, excluindo a superfície da cartilagem. Nas lesões, vê-se rigidez, dor, inchaço, perda da força muscular, além da perda na amplitude do movimento. Tudo isso leva à incapacidade funcional do paciente, afetando seu desempenho nas atividades corriqueiras, o que gera um grande impacto na qualidade de vida do enfermo (Andrade; Dias, 2019).

A artrite reumatoide afeta em torno de 0,5% a 1% da população mundial, majoritariamente mulheres, e maior ocorrência em pessoas na faixa etária entre 30 e 50 anos. As manifestações clínicas da patologia podem iniciar em qualquer idade,

no entanto o aumento da incidência é mais frequente na quarta ou quinta década de vida (Felice *et al.*, 2019).

Na atualidade, existem diversos estudos relacionados à etiologia da AR, que até então continua um enigma. Estes estudos sugerem a associação de um antígeno não identificado com a patologia, sendo responsável por estimular o processo inflamatório sinovial nas articulações dos joelhos, mãos, tornozelos, punhos, ombros, cotovelos, metacarpos e metatarsos. Alguns fatores de risco podem ser genéticos, associados à expressão do complexo principal de histocompatibilidade - MHC, e outros ao aumento da predisposição para a desenvolver a AR entre familiares de primeiro grau (Andrade; Dias, 2019).

No que diz respeito à fisiopatologia, existem diversos mecanismos biológicos agindo em conjunto que desencadeiam as doenças autoimunes. O paciente pode apresentar predisposição genética com células T e B autorreativas, juntamente com fatores como infecções (virais ou bacterianas) ou lesões teciduais, as quais ativam as células apresentadoras de antígenos (APCs) e estas ativam os linfócitos autorreativos, ocasionando a destruição de tecidos e órgãos próprios (Augusto *et al.*, 2022).

2.2 Sintomas da Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma patologia inflamatória progressiva, que se caracteriza por sinovite com envolvimento preferencial de articulações de mãos e punhos, de natureza simétrica e aditiva. A AR pode se apresentar de maneira bastante variável, desde demonstrações mais leves, de curta duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva, associada a vasculite e outras manifestações extra-articulares. As articulações mais acometidas são as sinoviais periféricas, como tornozelos, punhos e metacarpos (Figura 1). Todavia, também pode haver comprometimento de joelhos, ombros e cotovelos (Goeldner *et al.*, 2011).

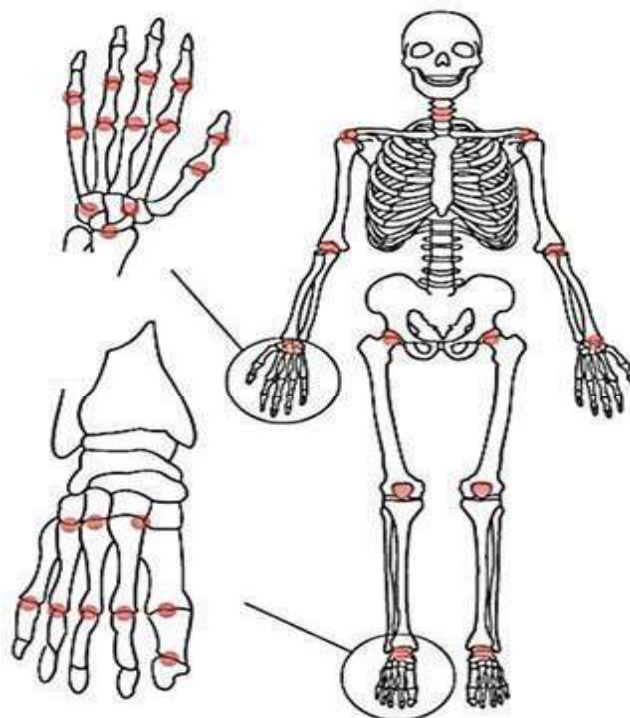
Figura 1 - Deformações articulares nos dedos das mãos, ocasionados pela AR



Fonte: Goeldner *et al.* (2011).

Os sinais e sintomas mais característicos da AR são dor, inchaço e rigidez nas articulações durante algumas semanas. No início, a artrite reumatoide pode ter acometimento apenas monoarticular. No entanto, esse acometimento costuma ser poliarticular e simétrico. Um sintoma marcante da AR é a rigidez matinal que ocorre em torno de uma hora e melhora com o passar do dia (Augusto *et al.*, 2022).

Figura 2 - Sinovites ocasionadas pela artrite reumatoide nas principais articulações, tais como: carpo, metacarpos, tarsos, falanges, cinturas escapulares e pélvicas



Fonte: Andrade e Dias (2019).

2.3 Diagnóstico da Artrite Reumatoide

De acordo com Moraes *et al.* (2023), o diagnóstico da doença é feito a partir da manifestação dos sinais clínicos, confirmados com exames laboratoriais, como por exemplo: velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa (PCR), anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP), fator reumatoide (FR) e exames de imagem, como radiografia e ultrassonografia. O diagnóstico da patologia é feito através da anamnese e com base em critérios, como rigidez articular matinal por pelo menos uma hora e artrite no mínimo em três áreas articulares.

Para o diagnóstico da artrite reumatoide não existe nenhum exame considerado padrão-ouro, mas existem vários exames complementares que auxiliam no diagnóstico da doença, como os sorológicos e radiológicos. O Fator Reumatoide (FR) é um dos exames mais usados na busca da AR, encontrado em 69% dos pacientes com a patologia e com especificidade que varia entre 60 - 85%. O FR pode apresentar positivo em outras doenças, como câncer e infecções reumáticas, por isso não é um exame determinante para o diagnóstico da AR. Ele é um anticorpo fabricado pelo próprio sistema imune, mas que, sem querer, começa a atacar as células do organismo. Outro exame crucial no diagnóstico da artrite reumatoide é o anticorpo antipeptídeo citrulinado (anti-CCP), que serve para estimar a quantidade de autoanticorpos CCP produzidos pelo sistema imunológico e que atacam o

revestimento das articulações, sendo raramente encontrado em pacientes que não têm a doença e com uma especificidade muito alta (Augusto *et al.*, 2022).

Para favorecer o diagnóstico da AR, o Colégio Americano de Reumatologia elaborou alguns critérios para ajudar na descoberta da artrite reumatoide. Os critérios são o local e o número de articulações envolvidas, que pode pontuar de 0 a 5 pontos, a presença e concentração de fator reumatoide (FR) e anti-CCP, que pode pontuar de 0 a 3 pontos, 1 ponto se a duração dos sintomas passar de seis semanas, presença de PCR (Proteína C Reativa) e VHS (Velocidade de Hemossedimentação) alterados, podendo chegar até 1 ponto, conforme Quadro 1. O VHS mede a velocidade com que os eritrócitos se depositam no fundo de um tubo de ensaio em um período de uma hora. Em condições normais, essas células se depositam de forma lenta, o que significa níveis baixos de inflamação no corpo. Já o PCR é uma proteína que aumenta durante inflamações e infecções. A pontuação máxima obtida é 10 pontos, e o diagnóstico da AR pode ser feito alcançando 6 pontos, se for possível a exclusão de outras causas de sinovite (Augusto *et al.*, 2022).

Quadro 1 - Critérios de Classificação da Artrite Reumatoide.

Principais pontos	Pontuação
Local e número de articulações	0 a 5 pontos
Presença e concentração de FR e anti-CCP	0 a 3 pontos
Presença de PCR e VHS alterados	0 a 1 pontos
Duração dos sintomas	0 a 1 ponto

Fonte: Augusto *et al.* (2022).

2.4 Tratamento da Artrite Reumatoide - Drogas convencionais.

O reumatologista prescreve um tratamento com a finalidade de reduzir a dor, melhorar a capacidade funcional e conter a inflamação das estruturas articulares afetadas. O acompanhamento multidisciplinar é de suma importância, pois a artrite reumatoide é uma doença debilitante, que causa prejuízos na rotina do paciente, por isso a importância da psicoterapia e da fisioterapia, com exercícios que ajudam no fortalecimento muscular, alongamento do corpo e a execução de determinados movimentos, melhorando a flexibilidade das articulações e a qualidade de vida dos enfermos acometidos pela AR (Andrade; Dias, 2019).

O tratamento medicamentoso do paciente vai variar de acordo com o estágio da doença, sua atividade e a gravidade. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide, estabelece entre as opções de tratamento as Drogas Modificadoras de Doença Reumática (DMARDs - em inglês: *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), sintéticas e biológicas, as quais são um conjunto de fármacos imunossupressores, além do uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (Morais *et al.*, 2023).

As DMARDs são drogas sintéticas ou biológicas usadas para modificar o percurso natural da artrite reumatoide, evitando inflamações recorrentes, controlando assim a doença. Essas medicações mostraram eficácia sobre o placebo no controle de processos inflamatórios durante estudos randomizados e controlados. A DMARD ideal combina a capacidade de modificar a doença, diminuindo efeitos

colaterais e garantindo a adesão ao tratamento pelo paciente. Estes medicamentos podem ser usados de forma individual ou em sinergia, como por exemplo: metotrexato, leflunomida, sulfassalazina e hidroxiclороquina. Porém, há uma certa resistência por parte dos pacientes em fazer uso desses medicamentos, devido aos efeitos colaterais que os mesmos causam, como hepatotoxicidade, diarreia e *rash* cutâneo. Chamado pelos médicos de “exantema”, o *rash* cutâneo é marcado pelo aparecimento de manchas avermelhadas por todo corpo ou em uma determinada região (Rodrigues *et al.*, 2020).

Segundo Augusto *et al.* (2022), o metotrexato (MTX) é considerado a primeira linha de tratamento para AR, pois este medicamento se trata de um potente imunossupressor, análogo do ácido fólico que inibe de forma competitiva a ligação do ácido diidrofólico à enzima que converte o ácido diidrofólico em ácido folínico. Dentre os efeitos adversos do MTX, os que ocorrem com mais frequência são: náuseas, alopecia e estomatite. Além do MTX, existem outras drogas DMARDs sintéticas importantes para o tratamento de AR, como leflunomida, sulfassalazina e hidroxiclороquina. A leflunomida (LEF) é um antirreumático que em seu metabolismo é convertida em malononitrilamida, inibindo a síntese de ribonucleotídeo uridina monofosfato pirimidina. Estudos mostraram que a leflunomida gera resultados similares ao metotrexato e deve ser utilizada como uma terapia complementar. Os efeitos adversos mais comuns da LEF são diarreia, elevação de enzimas hepáticas e agravamento da hipertensão.

A Sulfassalazina (SSZ), tal como o metotrexato, também interfere no metabolismo dos folatos, mas seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido. Acredita-se que a forma reduzida da medicação, a sulfapiridina, tem a capacidade de reduzir a secreção de interleucina 8 (IL-8) e proteína quimioatrativa de monócitos. Os efeitos colaterais da SSZ incluem náusea, diarreia e manifestações neurológicas. A hidroxiclороquina (HCQ) inibe a degradação do antígeno lisossomal, o que leva a diminuição dos complexos peptídeos originários do antígeno. O principal efeito colateral da HCQ é a retinopatia, uma lesão que atinge os vasos sanguíneos na retina, por isso faz-se necessário acompanhamento oftalmológico (Augusto *et al.*, 2022).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são utilizados com certa frequência para o controle da dor e do processo inflamatório, sendo associados ou não a doses baixas de glicocorticoides. Esses glicocorticoides são hormônios esteroides, análogos ao hormônio produzido naturalmente pelo corpo humano - o cortisol, que são sintetizados no córtex da glândula adrenal, alcançam o metabolismo e com isso reduz as respostas inflamatórias. Pacientes que fazem uso desses hormônios esteroides por período prolongado (mais de três meses) devem receber suplementação de cálcio e serem avaliados quanto a osteoporose, funcionamento renal, hipertensão arterial e controle glicêmico (Rodrigues *et al.*, 2020).

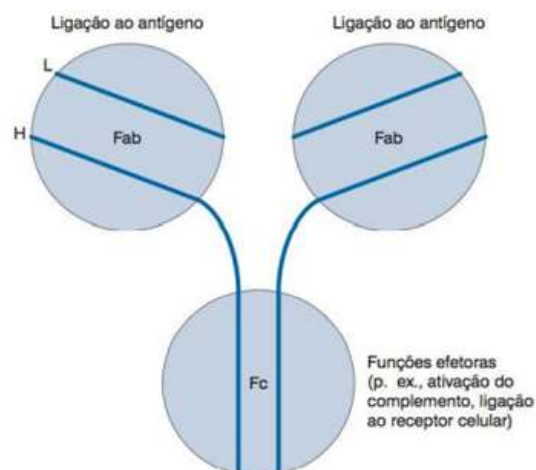
Conforme o Colégio Americano de Reumatologia para o tratamento de AR, recomenda-se avaliar o uso de anti-inflamatórios não hormonais e analgésicos; iniciar o uso de metotrexato/cloroquina/hidroxiclороquina/; sulfassalazina/leflunomida (DMARDs sintéticas), além de considerar o uso de glicocorticoides em pequenas doses e por tempo determinado. Não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas, é recomendado fazer a troca de medicação ou fazer combinações com esses. As combinações mais usadas são metotrexato com hidroxiclороquina, com sulfassalazina ou fazendo associação com as três drogas - sinergia medicamentosa - potencializando os efeitos (Rodrigues *et al.*, 2020).

2.5 Os Anticorpos Monoclonais

De maneira a defender-se dos ataques de inúmeros patógenos, os seres humanos desenvolveram mecanismos genéticos de defesa (imunidade inata) e mecanismos específicos para determinados patógenos (imunidade específica ou adquirida). Como o próprio nome sugere, este último mecanismo pode ser adquirido através do contato direto com os agentes patogênicos ou pela imunização ativa, as vacinas. A produção de anticorpos e as células T são os elementos principais da imunidade específica. A primeira função dos anticorpos é fazer a ligação ao material estranho (antígeno), isso resulta em ligar-se às estruturas moleculares que já existem na superfície do material desconhecido (determinantes antigênicos), que se diferenciam das estruturas moleculares formadas pelas células do hospedeiro. Constantemente, as moléculas de anticorpos exercem uma segunda função, que é a de estimular a eliminação do material estranho. Isso compreende na ligação de algumas moléculas (moléculas efetoras) ao material desconhecido recoberto por anticorpos, processo conhecido como opsonização, de maneira que ative mecanismos complexos de eliminação, como por exemplo, ativação da cascata de reação das proteínas do sistema complemento, fagocitose pelas células imunes do hospedeiro e citotoxicidade celular inerente ao anticorpo (Delves *et al.*, 2013).

Os anticorpos são classificados de maneira frequente como imunoglobulinas - IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Todas essas classes partilham de uma mesma estrutura básica, denominada região constante, porém apresentam uma excepcional variabilidade nas regiões que fazem ligação ao antígeno, conhecido como região variável, conforme a Figura 3. Essa variabilidade das regiões de ligação ao antígeno demonstra a incrível capacidade de diferentes anticorpos se ligarem a um grande número de antígenos de estruturas diferentes, resultando em anticorpos policlonais. (Abbas *et al.*, 2019).

Figura 3: Ilustração de uma estrutura básica de um anticorpo policlonal, enfatizando a região constante (Fc) e as regiões variáveis (Fab)



Fonte: Delves *et al.* (2013).

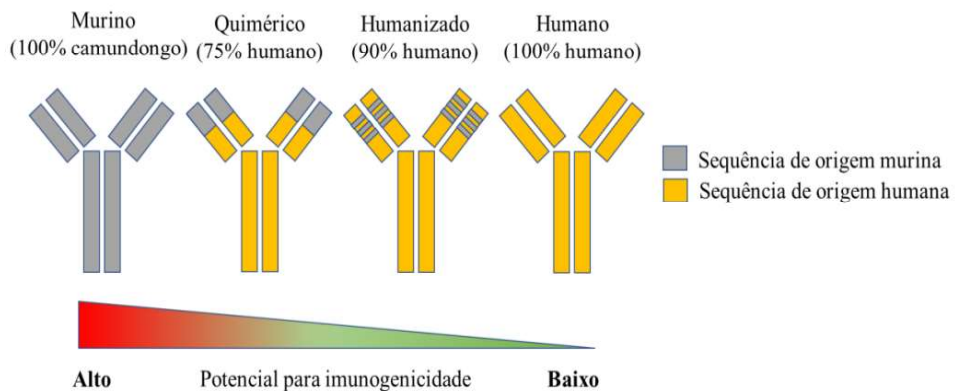
O corpo humano não fabrica naturalmente anticorpos monoclonais, apenas os policlonais, que são produzidos a partir de uma resposta a um antígeno, que na maioria das vezes resulta na ativação de múltiplas células B e se caracterizam por

possuírem diferentes especificidades e afinidades. Os anticorpos monoclonais são proteínas capazes de reconhecer e fazer a ligação a antígenos ou alvos específicos, provocando respostas imunológicas mais precisas. Deste modo, evitam as células normais e provocam efeitos muito menos agressivos que uma quimioterapia tradicional, por exemplo, já que tem sido bastante usado para tratamento de diversos tipos de cânceres. Esse procedimento terapêutico foi criado pelo avanço das técnicas de Biologia Celular e Molecular. Essas imunoproteínas apresentam um mecanismo de ação bastante complexo, sendo originadas de um mesmo clone de linfócitos B. O fato de tecidos serem preservados se dá por causa da reação a antígenos específicos de determinadas células (Maciel; Araújo, 2022).

O desenvolvimento de anticorpos monoclonais humanos tem sido um passo revolucionário, com o aumento no número de proteínas específicas aprovados pelas agências reguladoras, como a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e a FDA (*Food and Drug Administration*), possibilitando um tratamento mais seguro aos pacientes e conseqüentemente a diminuição das respostas imunológicas geradas. Essa classe de medicamentos tem sido uma alternativa no tratamento de várias patologias e com muito êxito no mercado de bioterapêuticos, pois eles possuem uma alta afinidade, especificidade e baixa toxicidade em comparação às drogas convencionais (Guimarães; Silva; Rangel, 2014).

De acordo com Maciel e Araújo (2022), os anticorpos monoclonais (AM) são divididos em 4 classes: murinos, quiméricos, humanizados e humanos. O primeiro a ser criado foi o murino, definido por ser obtido diretamente de camundongos, um problema era em relação à terapia, pois o uso desse anticorpo gerava a produção de anticorpos humanos anti-murino (HAMA), que anula os anticorpos de camundongos com o surgimento de reações alérgicas. Com o intuito de tornar os anticorpos monoclonais os mais semelhantes aos anticorpos humanos, outros três sofreram alterações visando reduzir os eventos adversos. Os anticorpos quiméricos são formados apenas pela região variável criada de anticorpos de camundongo e a região constante de anticorpos humanos. Os humanizados têm regiões hipervariáveis de anticorpos de camundongos e sua estrutura é complementada por um anticorpo humano. Os anticorpos humanos são formados em sua totalidade por uma sequência de aminoácidos derivados de anticorpos humanos, conforme Figura 4.

Figura 4: Tipos de anticorpos monoclonais ordenados por seu potencial imunogênico.



Fonte: Maciel e Araújo (2022).

O potencial imunogênico ou imunogenicidade é a capacidade de um corpo estranho, como um antígeno, estimular uma resposta imunológica no corpo de um ser humano ou um animal (Delves *et al.*, 2013).

2.6 O Uso de Imunobiológicos no Tratamento da Artrite Reumatoide

Os imunobiológicos são medicamentos com uma alta tecnologia que foram incorporados recentemente ao protocolo de tratamento e têm-se mostrado muito promissores, principalmente se associado ao metotrexato ou a leflunomida. São indicados na AR moderada a grave que não respondeu às medicações conservadoras. O TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), considerada uma das principais citocinas relacionadas aos processos inflamatórios e imunes, está entre as diversas substâncias envolvidas na gênese ou persistência do processo inflamatório, se encontra expandido nos sítios de inflamação, levando ao recrutamento celular e síntese de imunoglobulinas. A ação acontece pela ligação do TNF- α aos receptores presentes em células endoteliais, neutrófilos e fibroblastos, provocando o processo de recrutamento e desencadeando a cascata de reações (Rodrigues *et al.*, 2020).

De acordo com Mota *et al.* (2013), são aprovados pela ANVISA e disponibilizados pelo SUS os seguintes medicamentos imunobiológicos para o tratamento de artrite reumatoide: os bloqueadores do fator de necrose tumoral (TNF) - adalimumabe, certolizumabe, etanercepte, infliximabe e golimumabe. Alguns depletors de linfócito B, como o rituximabe e os bloqueadores do receptor de interleucina-6 (IL-6), tocilizumabe. Destes, os mais utilizados são os bloqueadores do TNF, pois essa citocina inflamatória se encontra em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com artrite reumatoide.

Adalimumabe é um anticorpo IgG totalmente humano (anti-TNF- α monoclonal) que bloqueia o TNF- α , tem um pequeno poder antigênico em comparação ao infliximabe por se tratar de um anticorpo totalmente humano aprovado no tratamento da artrite reumatoide refratária. Diversos ensaios clínicos apontam que seu uso em pacientes com AR pode ser bastante seguro e eficaz. O mecanismo de ação dessa droga consiste no bloqueio do TNF- α , que desencadeia uma função específica na resposta inflamatória, responsável por muitas doenças autoimunes. As reações na região da aplicação, são os efeitos indesejáveis mais comuns observados (Rodrigues *et al.*, 2020).

O adalimumabe, associado ou não ao metotrexato, reduz significativamente os sinais e sintomas da doença, melhorando a qualidade de vida do enfermo, além de inibir a progressão da patologia a longo prazo. Esse anticorpo monoclonal possui uma alta afinidade e especificidade para o fator de necrose tumoral - TNF (Felice *et al.*, 2019).

Essa medicação é prescrita para aplicação subcutânea na dose de 40 mg uma vez a cada 15 dias. O adalimumabe é frequentemente combinado com o metotrexato (MTX), resultando em resposta clínica significativa, aumentando a taxa de resposta em comparação com a monoterapia. Além disso, a combinação reduz a progressão radiológica e melhora a qualidade de vida dos pacientes, sem aumentar a incidência de efeitos adversos (Mota *et al.*, 2013).

Certolizumabe é um fragmento de anticorpo humano, que compõe a classe de medicamentos denominada antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). É prescrito para artrite reumatoide ativa, de moderada a grave, em pacientes adultos que não obtiveram resposta as DMARDs (metotrexato/cloroquina/hidroxicloroquina/;

sulfassalazina/leflunomida), podendo ser utilizado em associação com outros medicamentos ou em monoterapia (Felice *et al.*, 2019).

O certolizumabe pegol é um fragmento Fab (região variável) de um anticorpo anti-TNF, altamente afim ao TNF, que é conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol. É administrado por via subcutânea, com dose inicial de 400 mg a cada 2 semanas durante as semanas 0, 2 e 4, seguida por 200 mg a cada 2 semanas ou 400 mg a cada 4 semanas (Mota *et al.*, 2013). Infecções bacterianas, anormalidades sensoriais e vômitos foram alguns dos efeitos adversos relatados (Morais *et al.*, 2023).

De acordo com Felice *et al.* (2019), o etanercepte faz parte da classe dos antirreumáticos modificadores da patologia, sendo considerado um anticorpo humano, agindo na redução da dor, inchaço nas articulações e atrasando o dano causado pela doença ativa moderada a grave, que pode acabar em comprometimento da função da articulação. Em pacientes que não iniciaram o tratamento prévio com o metotrexato, o etanercepte pode ser usado em associação com o medicamento.

O etanercepte é uma proteína de fusão humana dimérica composta pela porção de ligação ao receptor p75 do TNF- α e pelo componente Fc (região constante) da imunoglobulina IgG1. Sua ação consiste em se ligar especificamente ao TNF- α , inibindo de forma competitiva a ligação do TNF aos receptores celulares e, assim, prevenindo a ativação das vias de sinalização inflamatória. Os efeitos adversos dessa medicação podem ser de moderados a graves, incluindo reações no local da injeção, dor, coceira, náusea, entre outros. (Morais *et al.*, 2023). Sua administração é de 50 mg por via subcutânea de forma semanal (Mota *et al.*, 2013).

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico anti-TNF- α . Os anticorpos quiméricos são aqueles que têm apenas a sua região variável oriunda de anticorpo de camundongo e a fração constante do anticorpo humano. Ele impossibilita a interação do TNF- α com os seus receptores, impedindo o sinal intracelular inicial e as consequentes atividades biológicas. Os efeitos adversos costumam ocorrer de maneira mais frequente durante ou após a infusão (administração de medicamentos endovenosos para doenças autoimunes), incluindo dor de cabeça, tontura, falta de ar e sudorese (Morais *et al.*, 2023).

É recomendado que o infliximabe seja utilizado em combinação com o metotrexato (MTX), a menos que haja contraindicações ao uso, especialmente em pacientes que não foram tratados anteriormente com essa medicação. É um fármaco antirreumático modificador da doença indicado para o tratamento da artrite reumatoide ativa moderada a grave em pacientes adultos que não responderam adequadamente as DMARDs (Felice *et al.*, 2019).

A dose inicial recomendada é de 3 mg/kg, administrada por via intravenosa, seguida pela mesma dose nas semanas 2 e 6, e depois a cada 8 semanas. Em casos de respostas insuficientes, a dose pode ser aumentada para 5 mg/kg ou o intervalo entre as infusões pode ser reduzido. No entanto, doses mais altas podem oferecer pouco benefício adicional e aumentam o risco de complicações infecciosas (Mota *et al.*, 2013).

Segundo Felice *et al.* (2019), o Golimumabe é um anticorpo monoclonal humano antirreumático modificador da doença, usado na AR ativa, de moderada a grave, em pacientes adultos que não obtiveram respostas as DMARDs (metotrexato/cloroquina/hidroxicloroquina/; sulfassalazina/leflunomida) sintéticas, sendo utilizado em sinergia com o metotrexato. É prescrito golimumabe na artrite

reumatoide grave ativa e progressiva, que não foram tratados inicialmente com metotrexato.

Como um anticorpo monoclonal IgG totalmente humano, o golimumabe se liga tanto às formas solúveis quanto à transmembrana do TNF, impedindo sua interação com receptores celulares. Em ensaios clínicos envolvendo pacientes com artrite reumatoide (AR) tratados com golimumabe, observou-se uma redução significativa dos níveis séricos de reagentes de fase aguda, proteína c reativa e marcadores inflamatórios (Felice *et al.*, 2019).

O golimumabe é um fármaco anti-TNF, administrado por via subcutânea na dose 50 mg uma vez por mês. Quando utilizado em associação com o metotrexato (MTX) na dose de 15 mg/semana, o tratamento demonstrou benefícios significativos em pacientes com artrite reumatoide após 24 semanas. Os efeitos adversos incluem manifestações no local da injeção, além de febre, calafrios e dor torácica. (Mota *et al.*, 2013).

Rituximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que atualmente é usado no tratamento de linfoma. O tratamento depleta as células B, sendo que a melhora nos parâmetros da enfermidade ocorre em conjunto com a diminuição do número de células B. Indicado no tratamento de AR moderada a severa, que não obtiveram resposta ao agente anti-TNF- α (Rodrigues *et al.*, 2020).

É um fármaco com propriedades antineoplásicas e antirreumáticas, que se liga a receptores nos linfócitos B, levando à destruição dessas células de 3 a 4 meses após a última infusão. Pacientes com fator reumatoide (FR) ou anticorpos anti-CCP geralmente apresentam uma resposta melhor ao tratamento com rituximabe. As reações infusionais são comuns, ocorrendo em até 35% dos casos na primeira administração e cerca de 10% na segunda. Complicações, como infecções, pneumonia intersticial, neutropenia (redução de número de neutrófilos) e trombocitopenia (redução do número de plaquetas) podem ocorrer (Felice *et al.*, 2019).

A administração é feita com duas infusões intravenosas de 1.000 mg, com intervalo de 14 dias entre elas. Para minimizar as reações infusionais, cada infusão é precedida pela administração de 100 mg de metilprednisolona intravenosa 60 minutos antes, além de 1 grama de paracetamol e um anti-histamínico (Mota *et al.*, 2013).

Tocilizumabe é um medicamento anti reumático modificador da doença, considerado um anticorpo humano, utilizado em pacientes adultos com artrite reumatoide ativa, moderada a grave, que não obtiveram resposta as DMARDs sintéticas (metotrexato/cloroquina/hidroxicloroquina/; sulfassalazina/leflunomida) ou anti-TNF, podendo ser usado em sinergia com outras drogas. Em um curto prazo, melhora os sintomas relacionados à doença e a capacidade funcional do paciente, mas estudos mostram um aumento significativo dos níveis de colesterol (Felice *et al.*, 2019).

É um anticorpo monoclonal humanizado recombinante da classe IgG, que atua como um antagonista do receptor da interleucina 6 (IL-6). Ao bloquear a tradução do sinal dessa citocina pró-inflamatória, o tocilizumabe impede a dimerização de gp130 na membrana celular, inibindo assim os efeitos inflamatórios do IL-6. Além disso, ele possui capacidade de dissociar complexos já formados IL-6/IL-6R, contribuindo para redução de atividade inflamatória nas articulações afetadas. As principais reações adversas do medicamento estão associadas a infecções graves, perfuração gastrointestinal, nasofaringite e hipertensão (Morais *et al.*, 2023).

Ele pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com o metotrexato (MTX) ou outras DMARDs. A dose recomendada é de 8 mg/kg administrada por via intravenosa a cada 4 semanas (Mota *et al.*, 2013).

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de Pesquisa

O presente trabalho dispõe-se a realizar uma revisão bibliográfica de caráter descritivo e exploratório sobre o uso de anticorpos monoclonais e seus efeitos no tratamento da artrite reumatoide, avaliando a eficácia dessas medicações, além de entender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento da doença e descrever seus sinais e sintomas.

3.2 Amostra

A busca da amostra foi realizada em artigos publicados nas bases de dados: Google acadêmico e SciELO. Foram utilizados os descritores: “artrite reumatoide” e “anticorpos monoclonais”.

3.3 Critério de Inclusão e Exclusão

A seleção dos artigos científicos aconteceu a partir da restrição de critérios de inclusão para atender à amostra.

Os critérios de inclusão foram trabalhos relacionados ao tema abordado, publicados em português e inglês, na íntegra e com recorte temporal de cinco anos (2019-2024).

Como critérios de exclusão não foram incluídos artigos incompletos.

3.4 Análise de Dados

A análise dos artigos foi realizada por meio de leituras dos resumos, parte dos textos das publicações, títulos e alguns lidos na íntegra, verificando se o texto estava de acordo com o tema do estudo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca nas bases de dados com os descritores “artrite reumatoide” e “anticorpos monoclonais”, foram identificados 4.880 estudos publicados: 410 no SciELO e 4.470 no Google Acadêmico (Scholar).

Em seguida, realizou-se uma filtragem para artigos publicados nos últimos cinco anos, o que resultou na exclusão de 364 estudos do SciELO e de 2.870 do Google Acadêmico, restando 46 estudos do SciELO e 1.600 do Google Acadêmico. Aplicou-se, então, um filtro de idioma, limitando-se a estudos em português e inglês, o que levou à exclusão de 21 artigos do SciELO e 52 do Google Acadêmico.

Na base SciELO, após análise dos títulos e dos resumos dos 25 estudos restantes, apenas um artigo foi identificado como relevante para a temática deste trabalho e, após leitura do texto completo, foi selecionado para compor a discussão.

No Google Acadêmico, dos 1.548 estudos restantes, aplicou-se um filtro para selecionar apenas artigos de revisão, resultando em 357 artigos relevantes,

enquanto os 1.191 restantes foram excluídos. Após a leitura dos títulos desses 357 artigos, selecionaram-se aqueles relacionados à temática desta pesquisa para a etapa seguinte, e, após a leitura dos resumos, 10 foram selecionados. Após isso houve a exclusão de três estudos, pois eles apresentavam duplicidade, restando assim sete estudos para nortear a discussão.

O Quadro 2 apresenta os estudos que foram selecionados para a discussão deste trabalho, totalizando oito artigos, tanto do Google Acadêmico quanto da base de dados SciELO, no período de cinco anos (2019-2024).

Quadro 2 – Referências Bibliográficas Selecionadas

Autores/ Ano	Título	Objetivo principal	Conclusão
Sampaio <i>et al.</i> (2022).	A concentração de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide tratados com tocilizumabe: revisão integrativa.	Verificar se a concentração de IL-6 pode monitorar a resposta ao tratamento com Tocilizumabe em artrite reumatoide.	O estudo sugere que a dosagem de IL-6 pode ser útil para monitorar a resposta terapêutica, pois sua concentração inicial aumenta, atinge um platô e diminui com a melhora clínica. Contudo, são necessários mais estudos para padronizar essa aplicação.
Rosa; Tarifa, (2020).	Relato de Caso: Artrite Reumatoide (Ar) e o Uso de Drogas Imunossupressoras Implicando no Desenvolvimento de Infecções Oportunistas Como a Tuberculose.	Descrever, via relato de caso, a epidemiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e tratamento da artrite reumatoide.	Pacientes em uso de Adalimumabe devem ser monitorados para infecções oportunistas. No caso relatado, a paciente iniciou isoniazida após contato com tuberculose, destacando a importância da vigilância ativa durante o tratamento.
Juda (2024)	Use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a bibliographic review.	Explorar o tratamento da artrite reumatoide, com foco no uso de imunobiológicos e na melhor escolha terapêutica, por meio de uma revisão integrativa.	O estudo apresenta uma análise detalhada das opções de tratamento para artrite reumatoide, destacando o uso de imunobiológicos. Os dados sintetizados oferecem uma base para escolhas terapêuticas mais eficazes e orientadas, visando a prevenção de danos articulares e a melhora da qualidade de vida dos pacientes.
Souza Neto; Souza; Andrade (2022)	Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide:	Avaliar as vantagens e desvantagens dos medicamentos	Os medicamentos biológicos ampliaram as opções

	uma revisão de literatura.	biológicos em comparação ao tratamento convencional da artrite reumatoide por meio de uma revisão integrativa da literatura.	terapêuticas para artrite reumatoide, oferecendo benefícios em casos em que o tratamento convencional pode ser insuficiente. No entanto, o alto custo é uma limitação, que pode ser parcialmente reduzida com o uso de biossimilares.
Oliveira <i>et al.</i> (2023). Único artigo retirado da base SciELO.	Medicamentos para artrite reumatoide fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em 2019 no Brasil: estudo de coorte.	Analisar o fornecimento e os fatores associados ao tratamento da artrite reumatoide (AR) no Brasil, focando nos medicamentos biológicos modificadores do curso da doença (MMCDbio).	A maior utilização de MMCDbio ocorreu em municípios com mais de 500 mil habitantes, onde a disponibilidade de médicos reumatologistas era maior. Aproximadamente 40% dos pacientes usaram MMCDbio, com uma adesão ao tratamento de 64%, em comparação com 57% entre aqueles que não usaram. Esses resultados destacam a importância do porte populacional e da oferta de especialistas no tratamento da AR no Brasil.
Tanaka <i>et al.</i> (2021).	Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients With Active Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Methotrexate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii study.	Avaliar a eficácia e a segurança do E6011, um anticorpo monoclonal contra a fractalcina humana (FKN), em pacientes com artrite reumatoide (AR) moderada a grave que não responderam adequadamente ao metotrexato.	O E6011 demonstrou uma eficácia modesta após 24 semanas de tratamento, com maior resposta observada em pacientes com alta proporção basal de monócitos CD16+, embora o desfecho primário de melhora significativa na semana 12 não tenha sido alcançado. O medicamento foi bem tolerado durante o período do estudo.
Senolt (2019).	Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies.	Revisar os avanços no tratamento da artrite reumatoide (AR), destacando os novos anticorpos terapêuticos que modulam citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias,	A conclusão aborda o potencial desses novos desenvolvimentos em expandir as opções terapêuticas para AR e discute o destino das terapias que não obtiveram sucesso,

		assim como as inovações na biotecnologia de fabricação de medicamentos.	explorando as razões de suas limitações e os conceitos promissores em estudo.
Radu; Bungau (2021).	Management of Rheumatoid Arthritis: an overview.	Oferecer uma perspectiva abrangente sobre o tratamento da artrite reumatoide (AR), destacando a importância do diagnóstico precoce e preciso, bem como o tratamento personalizado, para alcançar melhores resultados para os pacientes com AR.	Apesar dos avanços no tratamento da AR, que resultaram em melhorias significativas no controle da doença e na prevenção de complicações sistêmicas, ainda são necessárias mais pesquisas para que a AR se torne uma patologia curável. O desenvolvimento contínuo de medicamentos com perfis aprimorados de eficácia e segurança é crucial, assim como a redução dos custos financeiros associados ao tratamento.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Souza Neto, Souza e Andrade (2022) explicam que a artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que impacta a qualidade de vida de milhões de pessoas ao redor do mundo. Essa condição, mais comum em mulheres acima de 50 anos, se caracteriza pela inflamação da membrana sinovial das articulações, resultando em dor, rigidez, deformidades e, em casos mais severos, perda de função articular. O diagnóstico da AR é frequentemente complexo e envolve critérios clínicos, laboratoriais e radiográficos que ajudam a determinar a presença de anticorpos específicos e alterações nas articulações.

O tratamento da artrite reumatoide evoluiu significativamente nas últimas décadas, com a introdução de novas classes de medicamentos. Tradicionalmente, os pacientes eram tratados com medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs), como o metotrexato, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e glicocorticoides. O metotrexato, em particular, é amplamente utilizado como primeiro tratamento, devido à sua capacidade de inibir a inflamação através da modulação do metabolismo das células imunes. No entanto, a eficácia do metotrexato pode ser limitada, e muitos pacientes não alcançam os objetivos de tratamento adequados apenas com essas opções convencionais (Oliveira *et al.*, 2023).

A necessidade de tratamentos mais eficazes levou ao desenvolvimento de biofármacos, especialmente os anticorpos monoclonais. Esses medicamentos biotecnológicos atuam de maneira mais específica no sistema imunológico, proporcionando um controle mais eficaz da inflamação. Os anticorpos monoclonais podem ser projetados para se ligar a alvos específicos, como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e as interleucinas, o que resultam em uma modulação mais direcionada da resposta inflamatória (Souza Neto; Souza; Andrade, 2022).

Entre os anticorpos monoclonais utilizados na AR, o tocilizumabe e o adalimumabe são dois dos mais relevantes. O tocilizumabe atua inibindo a

interleucina - 6 (IL-6), uma citocina pró - inflamatória crucial na patogênese da AR. Os estudos demonstram que o uso de tocilizumabe não apenas reduz os níveis de marcadores inflamatórios, mas também pode levar à remissão da doença a longo prazo. Pacientes em tratamento prolongado frequentemente experimentam uma interrupção bem-sucedida do medicamento, sem uma recaída imediata na atividade da doença (Sampaio *et al.*, 2022).

Por outro lado, o adalimumabe age como um inibidor do TNF- α , bloqueando essa citocina e, assim, reduzindo a inflamação e melhorando os sintomas articulares. Embora o adalimumabe tenha se mostrado eficaz, seu uso pode estar associado a um risco aumentado de infecções, uma vez que o TNF- α desempenha um papel vital na defesa contra patógenos. Essa imunossupressão é uma consideração importante na gestão do tratamento com anticorpos monoclonais (Rosa; Tarifa, 2020).

Pesquisas recentes estão investigando novos alvos terapêuticos que incluem vias epigenéticas, metabólicas e proteínas essenciais no processo inflamatório, assim como o uso de células-tronco mesenquimais, reconhecidas por suas propriedades imunossupressoras e capacidade de regeneração de tecidos como ossos e cartilagens (Radu; Bungau, 2021).

Novos alvos terapêuticos em desenvolvimento para tratar doenças autoimunes como a artrite reumatoide incluem a interleucina - 2 (IL-2), que expande seletivamente células T reguladoras em baixa dose; a interleucina - 10 (IL-10), com a imunocitocina Dekavil mostrando sinais de eficácia; e a fractalcina (FKN), com o anticorpo E6011 demonstrando segurança e resposta clínica promissora, especialmente em pacientes com alta proporção de monócitos CD16+ (Senolt, 2019).

O estudo realizado por Tanaka *et al.* (2021) é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo que avaliou o anticorpo monoclonal humanizado - E6011, o qual neutraliza a Fractalcina humana (FKN), em pacientes com artrite reumatoide que não responderam ao metotrexato (MTX). Apesar de não atingir estatística significativa na taxa de resposta estimada pelo ACR20 (*American College of Rheumatology*) na décima segunda semana, melhorias foram observadas na vigésima quarta semana. O E6011 demonstrou potencial de ação local, sem reduzir os níveis de proteína C - reativa (PCR), indicando um mecanismo distinto. Análises de biomarcadores sugeriram que pacientes com alta proporção de monócitos CD16+ podem responder melhor. O E6011 foi geralmente bem tolerado, com reações adversas leves a moderadas, entretanto mais estudos são necessários para confirmar seus efeitos e segurança.

A comparação entre os tratamentos convencionais e os biofármacos destaca as vantagens significativas das terapias biológicas. Estudos indicam que os anticorpos monoclonais, como o tocilizumabe e o adalimumabe, são mais eficazes do que a monoterapia com metotrexato (Souza Neto; Souza; Andrade, 2022). Além disso, medicamentos como golimumabe e certolizumabe, que têm como alvo o fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) mostraram resultados positivos em termos de respostas clínicas, melhorando de forma significativa as manifestações crônicas da AR, alterando o percurso da patologia. Essa classe de medicamentos biológicos pode ser utilizada em monoterapia ou em associação ao MTX (Juda, 2024).

Entretanto, a eficácia das terapias biológicas deve ser balanceada com os riscos potenciais. A imunossupressão pode aumentar a suscetibilidade a infecções graves, o que exige um monitoramento cuidadoso dos pacientes em tratamento. Essa vigilância é crucial para garantir que os benefícios do controle da inflamação

não sejam superados pelos riscos associados à diminuição da função do sistema imunológico (Sampaio *et al.*, 2022).

Outro aspecto relevante no tratamento da AR é o surgimento de biossimilares, que são produtos semelhantes aos medicamentos biológicos originais (Oliveira *et al.*, 2023). A introdução de biossimilares no mercado oferece uma oportunidade para reduzir os custos dos tratamentos, ampliando o acesso a terapias eficazes. Contudo, a avaliação rigorosa da segurança e da resposta imunológica é essencial para garantir que os biossimilares sejam uma alternativa viável para os pacientes (Souza Neto; Souza; Andrade, 2022).

As novas perspectivas no tratamento da artrite reumatoide refletem avanços significativos que resultaram em melhorias na qualidade de vida dos pacientes, impulsionadas por uma compreensão mais profunda das vias inflamatórias e pelo desenvolvimento de terapias direcionadas. No entanto, ainda existem desafios que precisam ser abordados, como a necessidade de entender melhor por que algumas terapias, embora inicialmente eficazes, perdem seus efeitos em determinados pacientes, além de desenvolver tratamentos que ofereçam perfis de segurança e ação mais aprimorados, especialmente no caso de Fractalcina humana (FKN) e inibidores de JAK, que são pequenas moléculas com capacidade de neutralizar a sinalização mediada por citocinas em células-alvo (Radu; Bungau, 2021).

Além da escolha do tratamento, a individualização da terapia é fundamental. A seleção de um plano de tratamento deve levar em consideração as preferências do paciente, a gravidade da doença, a resposta anterior a terapias e o histórico médico. Essa abordagem personalizada permite que médicos e pacientes trabalhem juntos para determinar a melhor estratégia de manejo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A artrite reumatoide é uma doença autoimune, sem cura e que exige um tratamento multifacetado. Os avanços no campo da imunologia, em particular a introdução de anticorpos monoclonais e biofármacos, têm representado uma revolução no tratamento da AR. No Brasil, a maioria dos pacientes têm acesso aos anticorpos monoclonais através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), que se apresenta como uma estratégia importante do Sistema Único de Saúde (SUS), mas que ainda carece de melhorias para que todas as pessoas consigam a medicação com menos burocracia. O custo elevado dos medicamentos ainda é uma barreira significativa, sendo os biossimilares uma possível solução para ampliar o acesso à população afetada.

O tocilizumabe e o adalimumabe, anticorpos monoclonais humanos, têm demonstrado grande eficácia ao atuar diretamente na modulação das citocinas inflamatórias, como o TNF- α e a interleucina-6 (IL-6), proporcionando um controle da doença. Estes medicamentos reduzem os sintomas articulares e melhoram a qualidade de vida dos pacientes, especialmente aqueles em estágios moderados a graves da AR, para os quais as terapias convencionais e conservadoras não são suficientes ou não têm surtido mais efeito.

É evidente que a individualização do tratamento é fundamental, considerando fatores que devem ser avaliados na admissão de novas terapias como a gravidade da doença, resposta a terapias anteriores e preferências dos pacientes.

A implementação de uma abordagem médica multidisciplinar, envolvendo reumatologistas, psicólogos e fisioterapeutas, é extremamente relevante, pois esses profissionais, agindo de forma mútua e sinérgica ao paciente, contribuirão para um

tratamento mais assertivo da AR e diminuirão as causas secundárias dessa doença, como fraqueza muscular e depressão, por exemplo, promovendo não apenas a melhoria dos sintomas, mas também o fortalecimento da saúde mental e física dos pacientes.

Com a continuidade das pesquisas, espera-se que novas terapias e estratégias de manejo sejam desenvolvidas, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O futuro do tratamento da artrite reumatoide, portanto, parece promissor, mas exige cautela constante e uma abordagem centrada no paciente como indivíduo único e multidisciplinar, para garantir os melhores resultados clínicos e, conseqüentemente, dar ao mesmo uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; PILLAI, S.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 565 p.

ANDRADE, T. F.; DIAS, S. R. C. Etiologia da artrite reumatoide: revisão bibliográfica / Etiology of rheumatoid arthritis: bibliographic review. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 3698-3718, 2019. DOI: 10.34119/bjhrv2n4-132.

Disponível em:

<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/2643>. Acesso em: 25 maio 2024.

AUGUSTO, M. *et al.* Fisiopatologia e tratamento da artrite reumatoide: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 9, p. e 10106, 25 maio de 2022.

Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/medico/article/view/10106>.

Acesso em: 12 nov. 2024.

DELVES, P. J. *et al.* **Roitt fundamentos de imunologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013, 570 p.

FELICE, A. V. B. *et al.* Medicamentos incorporados pelo sistema único de saúde para o tratamento da artrite reumatóide. **Disciplinarum Scientia | Saúde**, Santa Maria, v. 20, n. 2, p. 523-538, 2019. Disponível em:

<https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2919/2463>.

Acesso em: 11 maio 2024.

GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, out. 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/l/a/yD9q5TbmKmRhckZ39rVKF6D/>. Acesso em: 23 maio 2024.

GUIMARÃES, M. C. C.; SILVA, I. V. RANGEL, L. B. A. Anticorpos na terapia contra o câncer. **Perspectivas Online**, [S. l.], v. 2, n. 6, 2008. Disponível em:

https://www.perspectivasonline.com.br/revista_antiga/article/view/305. Acesso em:

12 nov. 2024.

JUDA, L. H. B. Use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a bibliographic review. **Concilium**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 387-412, 30 maio 2024. União Atlântica de

Pesquisadores. DOI: <http://dx.doi.org/10.53660/clm-3574-24110>. Disponível em: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3574>. Acesso em: 12 nov. 2024.

MACIEL, I.; ARAÚJO, T. **O uso de anticorpos monoclonais no tratamento oncológico**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: https://oswaldocruz.br/revista_academica/content/REVISTA%2034/Igor%20Maciel.pdf. Acesso em: 25 maio 2024.

MORAIS, I. T. P. *et al.* Uso de imunobiológicos no tratamento da Artrite Reumatoide. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 25254-25270, 2023. DOI: 10.34119/bjhrv6n5-367. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/64080>. Acesso em: 11 maio 2024.

MOTA, L. M. H. *et al.* Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n.2, p. 158–183, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/txvghqpZhQ3kYDG9rzsZhVD/?lang=pt>. Acesso em: 13 maio. 2024.

OLIVEIRA, A. L. B. *et al.* Medicamentos para artrite reumatoide fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em 2019 no Brasil: estudo de coorte. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S. l.], v. 28, n. 5, p. 1443-1456, maio de 2023. FapUNIFESP (SciELO). DOI : <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232023285.13482022>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6c9Q6QgVHWqV7TcBJMvGbJd/?lang=pt>. Acesso em: 12 nov. 2024.

RODRIGUES, W. F. *et al.* Artrite reumatoide: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. **Revista Saúde Multidisciplinar**, [S. l.], v. 4, n. 1, 2020. Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/43>. Acesso em: 25 maio 2024.

ROSA, C. C.; TARIFA, G. G. Relato de caso: artrite reumatoide (AR) e o uso de drogas imunossupressoras implicando no desenvolvimento de infecções oportunistas como a tuberculose. **Revista Corpus Hippocraticum**, v. 1, n. 1, 2020. Disponível em: <https://revistas.unilago.edu.br/index.php/revista-medicina/article/view/242>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SAMPAIO, L. S. *et al.* A concentração de IL-6 em pacientes com artrite reumatoide tratados com tocilizumabe: revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. e10176, 11 maio 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e10176.2022>. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/10176>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SENOLT, L. Emerging therapies in rheumatoid arthritis: focus on monoclonal antibodies. **F1000Research**, [S. l.], v. 8, p. 1549, 30 ago. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.18688.1>. Disponível em: <https://f1000research.com/articles/8-1549/v1>. Acesso em: 12 nov. 2024.

SOUZA NETO, A. V. de; SOUZA, M. de O.; ANDRADE, G. F. Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura. **Health And Biosciences**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 5-29, 30 abr. 2022. Universidade Federal do Espírito Santo. DOI: <http://dx.doi.org/10.47456/hb.v3i1.36997>. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences/article/view/36997>. Acesso em: 12 nov. 2024.

RADU, A.-F.; BUNGAU, S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: an overview. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 2857, 23 out. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10112857>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/11/2857>. Acesso em: 12 nov. 2024.

TANAKA, Y. *et al.* Efficacy and Safety of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients With Active Rheumatoid Arthritis With Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. **Arthritis & Rheumatology**, [S. l.], v. 73, n. 4, p. 587-595, 18 fev. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.41555>. Acesso em: 12 nov. 2024.