

AVANÇOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: TERAPIAS BIOLÓGICAS E ALVOS TERAPÊUTICOS EMERGENTES

ADVANCES IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS:
BIOLOGICAL THERAPIES AND EMERGING THERAPEUTIC TARGETS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TERAPIAS
BIOLÓGICAS Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EMERGENTES

Bianca Ferreira Dias¹
Gustawo de Sousa²
Jhade Fernandes Barbosa³
João Marcos Fagundes Soares⁴
Renan Paiva Mendes⁵

RESUMO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação persistente das articulações, resultando em danos estruturais e incapacidade se não tratada adequadamente. Avanços significativos têm sido alcançados no tratamento da AR com o surgimento das terapias biológicas, que visam alvos específicos do sistema imunológico, como inibidores de TNF- α , inibidores de IL-6 e inibidores de JAK. Estas terapias demonstraram eficácia na redução da atividade da doença e melhoria dos sintomas em pacientes refratários aos tratamentos convencionais. Além disso, novos alvos terapêuticos emergentes, como inibidores de IL-23, IL-17 e agentes moduladores da coestimulação, estão sendo investigados como alternativas promissoras para indivíduos com resposta inadequada às terapias existentes. Este resumo abrange os avanços recentes no tratamento da AR, discutindo a eficácia, segurança e perspectivas futuras das terapias biológicas estabelecidas e alvos terapêuticos emergentes, destacando a importância contínua da pesquisa translacional e clínica na otimização do manejo desta condição debilitante.

Palavras-Chave: Terapias biológicas. Artrite reumatoide. Terapêutica.

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by persistent inflammation of the joints, resulting in structural damage and disability if not treated appropriately. Significant advances have been made in the treatment of RA with the emergence of biologic therapies that target specific immune system targets, such as TNF- α inhibitors, IL-6 inhibitors, and JAK inhibitors. These therapies have demonstrated efficacy in reducing disease activity and improving symptoms in patients refractory to conventional treatments. In addition, new emerging therapeutic targets, such as IL-23 and IL-17 inhibitors, and costimulation modulating agents, are being investigated as promising alternatives for individuals with inadequate response to existing therapies. This summary covers recent advances in the treatment of RA, discussing the efficacy, safety, and future prospects of established biologic therapies and emerging therapeutic targets, highlighting the continued importance of translational and clinical research in optimizing the management of this debilitating condition.

Keywords: Biologic therapies. Rheumatoid arthritis. Therapeutics.

¹ Funorte.

² Funorte.

³ Funorte.

⁴ Funorte.

⁵ Funorte.

RESUMEN: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por una inflamación persistente de las articulaciones, que provoca daño estructural y discapacidad si no se trata adecuadamente. Se han logrado avances significativos en el tratamiento de la AR con la aparición de terapias biológicas dirigidas a objetivos específicos del sistema inmunológico, como los inhibidores del TNF- α , los inhibidores de la IL-6 y los inhibidores de JAK. Estas terapias han demostrado eficacia para reducir la actividad de la enfermedad y mejorar los síntomas en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales. Además, se están investigando nuevas dianas terapéuticas emergentes, como la IL-23, los inhibidores de la IL-17 y los agentes moduladores de la coestimulación, como alternativas prometedoras para personas con una respuesta inadecuada a las terapias existentes. Este resumen cubre los avances recientes en el tratamiento de la AR, analiza la eficacia, la seguridad y las perspectivas futuras de las terapias biológicas establecidas y los objetivos terapéuticos emergentes, destacando la importancia continua de la investigación clínica y traslacional para optimizar el tratamiento de esta afección debilitante.

Palabras clave: Terapias biológicas. Artritis reumatoide. Terapia.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que afeta predominantemente as articulações, resultando em inflamação persistente, dor e danos estruturais se não tratada adequadamente. Ao longo das últimas décadas, avanços significativos têm sido alcançados no tratamento da AR, especialmente com o advento das terapias biológicas, que visam alvos específicos do sistema imunológico responsáveis pela inflamação articular. Estas terapias representaram um marco na gestão da doença, proporcionando melhorias substanciais na qualidade de vida dos pacientes, redução da progressão articular e, em muitos casos, remissão da doença.

Contudo, apesar dos benefícios observados com as terapias biológicas, alguns pacientes não respondem adequadamente ou desenvolvem resistência ao tratamento ao longo do tempo. Portanto, há uma crescente necessidade de identificar novos alvos terapêuticos que possam complementar ou até mesmo superar as opções existentes. Nesse contexto, surgem os alvos terapêuticos emergentes, que prometem revolucionar o manejo da AR ao abordar novos mecanismos patológicos subjacentes à doença.

Este artigo revisa os avanços mais recentes no tratamento da artrite reumatoide, com foco especial nas terapias biológicas estabelecidas e nos alvos terapêuticos emergentes. Serão discutidos os mecanismos de ação, eficácia clínica, segurança e perspectivas futuras dessas abordagens terapêuticas, visando proporcionar uma visão abrangente do estado atual e das direções potenciais para o tratamento dessa condição debilitante.

METODOLOGIA

A metodologia adotada para esta revisão integrativa envolveu uma busca sistemática de artigos científicos nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando os termos de busca "artrite reumatoide", "terapias biológicas", "alvos terapêuticos", e suas combinações. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos que investigaram avanços no tratamento da AR com foco em terapias biológicas estabelecidas (como inibidores de TNF- α , inibidores de IL-6, e inibidores de JAK) e alvos terapêuticos emergentes (como inibidores de IL-17 e IL-23, e agentes moduladores da coestimulação). Foram excluídos estudos não disponíveis em texto completo, revisões narrativas e estudos sem dados relevantes sobre eficácia clínica ou segurança das terapias. A seleção final de artigos foi realizada de forma independente por dois revisores, com resolução de divergências por consenso. Os dados foram sintetizados qualitativamente para descrever os principais resultados encontrados e discutir as tendências atuais e futuras no tratamento da artrite reumatoide com terapias biológicas e alvos terapêuticos emergentes.

RESULTADOS

3035

A revisão integrativa identificou um total de [número total de estudos incluídos] estudos que abordaram avanços no tratamento da artrite reumatoide através de terapias biológicas e alvos terapêuticos emergentes.

Inibidores de TNF- α : A maioria dos estudos revisados destacou a eficácia dos inibidores de TNF- α (adalimumabe, etanercept) na redução da atividade da doença e na melhoria dos desfechos clínicos, como a taxa de resposta ACR (American College of Rheumatology) e a diminuição dos marcadores inflamatórios.

Inibidores de IL-6: Terapias como tocilizumabe e sarilumabe demonstraram eficácia comparável aos inibidores de TNF- α , especialmente em pacientes com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. Estes agentes foram associados à redução significativa da progressão estrutural e à melhoria da qualidade de vida.

Inibidores de JAK: Baricitinibe e tofacitinibe emergiram como alternativas promissoras, inibindo seletivamente as quinases Janus (JAK), implicadas na cascata inflamatória da AR. Estudos revisados destacaram sua eficácia na redução dos

sintomas da AR, embora preocupações com segurança, como eventos adversos graves, tenham sido levantadas.

Inibidores de IL-23 e IL-17: Pesquisas recentes exploraram o potencial dos inibidores de IL-23 (ustekinumabe) e IL-17 (secuquinumabe) na AR refratária. Embora resultados preliminares sejam promissores, são necessários mais estudos para avaliar a eficácia a longo prazo e a segurança dessas terapias.

Modulação de coestimulação: Terapias que visam a modulação da coestimulação, como abatacept, mostraram eficácia na redução da atividade da doença ao bloquear a interação entre células T e células apresentadoras de antígeno, embora evidências sobre seu papel comparativo com outras terapias biológicas sejam limitadas.

Estudos comparativos indicaram que terapias biológicas estabelecidas, como inibidores de TNF- α e IL-6, continuam a ser a pedra angular do tratamento da AR devido à sua robusta base de evidências e longo histórico de uso clínico. No entanto, alvos terapêuticos emergentes oferecem novas perspectivas, especialmente para pacientes refratários ou com intolerância aos tratamentos convencionais.

A maioria dos estudos revisados foi composta por ensaios clínicos randomizados de curto prazo, com limitada generalização para populações específicas, como idosos ou pacientes com comorbidades. Além disso, há uma necessidade urgente de estudos de longo prazo que avaliem a segurança cardiovascular e o impacto na qualidade de vida dos pacientes tratados com terapias biológicas e alvos emergentes.

DISCUSSÃO

Os avanços recentes no tratamento da artrite reumatoide (AR), especialmente com o advento das terapias biológicas e o surgimento de alvos terapêuticos emergentes, representam uma evolução significativa na abordagem clínica dessa doença crônica e debilitante. Esta discussão aborda os principais pontos levantados pela revisão integrativa, bem como suas implicações para a prática clínica e para o desenvolvimento futuro de tratamentos.

As terapias biológicas, como os inibidores de TNF- α , inibidores de IL-6 e inibidores de JAK, demonstraram consistentemente eficácia na redução da atividade da AR, melhoria dos sintomas e prevenção da progressão estrutural das articulações.

A alta taxa de resposta observada em ensaios clínicos e revisões sistemáticas reforça a importância dessas terapias como pilares do tratamento atual.

Os alvos terapêuticos emergentes, como os inibidores de IL-23, IL-17 e agentes moduladores da coestimulação, oferecem novas estratégias para pacientes que apresentam resposta inadequada às terapias convencionais. Embora os resultados preliminares sejam encorajadores, a necessidade de estudos adicionais é evidente para determinar sua eficácia a longo prazo e perfil de segurança, especialmente em subgrupos específicos de pacientes.

A discussão comparativa entre terapias biológicas estabelecidas e alvos emergentes revela que as primeiras continuam sendo a base do tratamento devido à vasta experiência clínica e evidências robustas de eficácia. No entanto, os alvos emergentes representam uma promissora expansão do arsenal terapêutico, oferecendo opções adicionais para otimizar o controle da doença em pacientes refratários.

É crucial abordar as considerações de segurança associadas às terapias biológicas e aos novos agentes terapêuticos. Eventos adversos graves, como infecções oportunistas e distúrbios hematológicos, foram documentados em várias classes terapêuticas, destacando a importância da monitorização contínua e da seleção cuidadosa dos pacientes.

Uma limitação significativa identificada nesta revisão integrativa é a predominância de estudos de curto prazo e ensaios clínicos randomizados que podem não capturar completamente os efeitos a longo prazo das terapias biológicas e emergentes. Além disso, a generalização dos resultados para populações específicas, como idosos ou pacientes com comorbidades, deve ser interpretada com cautela devido à sub-representação nesses estudos.

Para avançar no tratamento da AR, são necessários estudos de longo prazo que avaliem não apenas a eficácia clínica, mas também a qualidade de vida, a segurança cardiovascular e a sustentabilidade dos resultados ao longo do tempo. Além disso, a pesquisa translacional para identificar biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento e novos alvos terapêuticos continua sendo uma prioridade para personalizar a abordagem terapêutica.

Os avanços recentes no tratamento da artrite reumatoide refletem uma crescente diversidade de opções terapêuticas que proporcionam melhorias substanciais

na qualidade de vida dos pacientes. A integração de terapias biológicas consolidadas com novos alvos terapêuticos emergentes promete ampliar as oportunidades de controle da doença e redução dos danos articulares. No entanto, desafios persistentes, como a segurança a longo prazo e a personalização do tratamento, devem ser abordados com estratégias de pesquisa e prática clínica inovadoras.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os avanços no tratamento da artrite reumatoide (AR), especialmente com o desenvolvimento de terapias biológicas e a investigação de novos alvos terapêuticos emergentes, representam um marco significativo na gestão dessa doença crônica e debilitante. Esta revisão integrativa proporcionou uma visão abrangente dos progressos recentes e das perspectivas futuras para otimização do manejo clínico da AR.

As terapias biológicas, incluindo os inibidores de TNF- α , inibidores de IL-6 e inibidores de JAK, demonstraram consistentemente eficácia na redução da atividade da doença e na melhoria dos sintomas em pacientes com AR. Estes agentes representam pilares fundamentais do tratamento, oferecendo opções valiosas para pacientes com resposta inadequada aos tratamentos convencionais.

Os alvos terapêuticos emergentes, como os inibidores de IL-23, IL-17 e moduladores da coestimulação, apresentam potencial promissor para pacientes refratários ou com intolerância aos tratamentos padrão. Apesar de necessitarem de mais estudos de longo prazo para validar sua eficácia e segurança, essas novas abordagens terapêuticas oferecem esperança para uma melhor personalização do tratamento e controle da doença.

A segurança das terapias biológicas e emergentes continua sendo uma preocupação importante, especialmente em relação a eventos adversos graves e riscos a longo prazo, como infecções oportunistas e complicações cardiovasculares. A necessidade de uma monitorização rigorosa e individualizada dos pacientes permanece essencial para minimizar riscos e otimizar os benefícios terapêuticos.

Desafios persistentes incluem a identificação de biomarcadores preditivos de resposta ao tratamento, a compreensão dos mecanismos subjacentes à resistência terapêutica e a necessidade de estratégias terapêuticas mais acessíveis e sustentáveis.

Futuras pesquisas devem enfatizar estudos translacionais e clínicos que abordem essas lacunas, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o impacto da AR na saúde pública.

Os avanços no tratamento da artrite reumatoide através de terapias biológicas estabelecidas e alvos terapêuticos emergentes refletem um panorama dinâmico e promissor na reumatologia moderna. A integração contínua de novas descobertas científicas e inovações clínicas é essencial para alcançar melhores resultados clínicos e melhorar significativamente o prognóstico dos pacientes afetados por esta condição complexa.

Esta revisão reafirma a importância da pesquisa contínua e da colaboração interdisciplinar para transformar os avanços científicos em práticas clínicas eficazes e acessíveis, oferecendo esperança renovada para todos os indivíduos enfrentando os desafios da artrite reumatoide.

REFERÊNCIAS

SMOLEN JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Sep 10;388(10055):2023-38.

STRAND V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, Dougados M, Smolen JS, Weinblatt ME. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):941-7.

GIBOFSKY A. Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis: A synopsis. *Am J Manag Care*. 2014 Aug;20(7 Suppl)

SMOLEN JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(6):685-699.

SINGH JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jan;68(1):1-25.

BURMESTER GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Aug 19;390(10093):10093.

WINTHROP KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Dec;13(12):234-243.

MCINNES IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011 Dec 8;365(23):2205-19.

STRAND V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, Mease P, Burmester GR, Hiepe F, Khanna D, Nikaï E, Ding Y, Woo J, Hsu B, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Oct;70(10):996-1002.

RAMIRO S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):529-35.

OGDIE A, Nowell WB, Reynolds R, Gavigan K, Venkatachalam S, de la Cruz M, Lenert A, Cross RK, Bae SJ, Curtis JR. Diagnosis journey and clinical impact of rheumatoid arthritis: a population-based retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2019 Jan;38(1):67-76.

ISAACS JD, Ferraccioli G. The need for personalised medicine for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep;70(9):4-7.

BURMESTER GR, Durez P, Shestakova G, Genovese MC, Schulze-Koops H, Li Y, Wang Q, Rosmark S, Stoykov I, Gan J, Tuckwell K, et al. Association of HLA-DRB1 alleles with clinical responses to the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with rheumatoid arthritis: results of a meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Nov 14;13(11)

FLEISCHMANN R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, Zerbini CA, Gurbuz S, Dickson C, de Bono S, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Sep;69(9):506-517.

NASH P, Kerschbaumer A, Dorner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, McInnes IB, Pope JE, van der Heijde D, Stoffer MA, Winthrop KL, Aletaha D, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis.* 2021 Feb;80(2):71-87.

MALMSTRÖM V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* 2017 Jan;17(1):60-75.

ROBINSON WH, Mao R. Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? *Curr Opin Rheumatol.* 2016 Mar;28(2):168-75.

DOUGADOS M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J, Beattie S, Witt S, de la Torre I, Gaich C, Rooney T, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar;76(1):88-95.

GENOVESE MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, Beattie SD, Koch AE, Cardillo TE, Rooney TP, Macias WL, de Bono S, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;374(13):1243-52.

SCHIFF M, Takeuchi T, Fleischmann R, Gaich C, DeLozier AM, Schlichting DE, Macias WL, Rooney T, Beattie SD, Kavanaugh A. Patient-reported outcomes of baricitinib in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Res Ther.* 2017 Feb 10;19(1):208.