

REVISÃO SISTEMÁTICA: AS TERAPIAS BIOLÓGICAS SÃO MAIS EFICAZES DO QUE TERAPIAS NÃO BIOLÓGICAS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE REFRATÁRIA?

SYSTEMATIC REVIEW: ARE BIOLOGICAL THERAPIES MORE EFFECTIVE THAN NON-BIOLOGICAL THERAPIES IN TREATING PATIENTS WITH REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS?

REVISIÓN SISTEMÁTICA: ¿SON LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS MÁS EFECTIVAS QUE LAS NO BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE REFRACTARIA?

Débora Sarmento Oliveira Barral¹

Hannah Mendes Vieira²

Paloma Barros Nogueira³

Sofia Lopes Magalhães Loiola⁴

RESUMO: O estudo teve como objetivo revisar sistematicamente a eficácia e segurança das terapias biológicas em comparação com as não biológicas no manejo da artrite reumatoide (AR) refratária ao metotrexato (MTX). Foi conduzida uma análise abrangente de artigos publicados entre 2010 e 2023 em bases como PubMed e Cochrane Library, abrangendo revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados que abordassem a eficácia de tratamentos biológicos e não biológicos em pacientes com AR refratária. Os resultados mostraram que as terapias biológicas, como os inibidores de TNF- α e anticorpos monoclonais, foram superiores às não biológicas em taxas de resposta clínica (ACR20, ACR50, ACR70), controle da inflamação e qualidade de vida. Contudo, desafios incluem eventos adversos, como infecções respiratórias e sua limitação de eficácia em casos graves. Concluiu-se que as terapias biológicas devem ser priorizadas para pacientes refratários ao MTX, com monitoramento rigoroso para minimizar riscos. Futuros estudos devem explorar combinações terapêuticas e estratégias personalizadas baseadas nos perfis imunológicos e farmacogenéticos dos pacientes, otimizando os desfechos clínicos para subgrupos multirresistentes. 80

Palavras-chave: Artrite Reumatoide. Terapia biológica. Doença refratária.

¹Graduanda de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC MG.

²Graduanda de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG.

³Graduanda de Medicina, Centro Universitário de Belo Horizonte- UNIBH.

⁴Graduanda de Medicina, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC MG.

ABSTRACT: The study aimed to systematically review the efficacy and safety of biological compared to non-biological therapies in the management of methotrexate (MTX)-refractory rheumatoid arthritis (RA). A comprehensive analysis of articles published between 2010 and 2023 in databases such as PubMed and Cochrane Library was conducted, covering systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials that addressed the effectiveness of biological and non-biological treatments in patients with refractory RA. The results showed that biological therapies, such as TNF- α inhibitors and monoclonal antibodies, were superior to non-biological therapies in clinical response rates (ACR20, ACR50, ACR70), inflammation control and quality of life. However, challenges include adverse events such as respiratory infections and their limited effectiveness in severe cases. It was concluded that biological therapies should be prioritized for patients refractory to MTX, with strict monitoring to minimize risks. Future studies should explore therapeutic combinations and personalized strategies based on patients' immunological and pharmacogenetic profiles, optimizing clinical outcomes for multidrug-resistant subgroups.

Keywords: Rheumatoid Arthritis. Biological therapy. Refractory disease.

RESUMEN: El estudio tuvo como objetivo revisar sistemáticamente la eficacia y seguridad de las terapias biológicas en comparación con las no biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) refractaria al metotrexato (MTX). Se realizó un análisis exhaustivo de artículos publicados entre 2010 y 2023 en bases de datos como PubMed y Cochrane Library, que abarcaron revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorios que abordaron la efectividad de los tratamientos biológicos y no biológicos en pacientes con AR refractaria. Los resultados mostraron que las terapias biológicas, como los inhibidores del TNF- α y los anticuerpos monoclonales, fueron superiores a las terapias no biológicas en tasas de respuesta clínica (ACR20, ACR50, ACR70), control de la inflamación y calidad de vida. Sin embargo, los desafíos incluyen eventos adversos como infecciones respiratorias y su efectividad limitada en casos graves. Se concluyó que se deben priorizar las terapias biológicas en pacientes refractarios a MTX, con un seguimiento estricto para minimizar riesgos. Los estudios futuros deberían explorar combinaciones terapéuticas y estrategias personalizadas basadas en los perfiles inmunológicos y farmacogenéticos de los pacientes, optimizando los resultados clínicos para los subgrupos multirresistentes.

81

Palavras clave: Artrite reumatoide. Terapia biológica. Enfermedad refractaria.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica caracterizada por destruição progressiva das articulações e uma resposta imunológica desregulada, com prevalência global de até 1% da população (Migliore et al., 2015). O tratamento inicial geralmente inclui medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), como o metotrexato (MTX), amplamente utilizado como terapia de primeira linha. Apesar de sua eficácia inicial, muitos pacientes apresentam resposta insuficiente ou baixa adesão ao MTX,

com até 40% descontinuando o uso devido a efeitos colaterais ou preferências pessoais. Isso resulta em aproximadamente um terço dos pacientes com AR recorrendo às terapias biológicas como monoterapia (Migliore et al., 2015; van Vollenhoven et al., 2012).

As terapias biológicas, conhecidas como DMARDs biológicos (bDMARDs), representam avanços significativos no manejo da AR, atuando diretamente em alvos imunológicos específicos. Exemplos incluem os inibidores de TNF- α e anticorpos monoclonais, como o tocilizumabe, que têm demonstrado eficácia no controle da inflamação e na prevenção de danos articulares progressivos (Sung & Lee, 2022). Estudos recentes têm investigado a eficácia e a segurança dessas terapias em comparação com os tratamentos não biológicos convencionais, especialmente em pacientes com AR refratária ao MTX. Embora as terapias biológicas mostrem vantagens em diversos parâmetros clínicos, é importante avaliar seus efeitos adversos e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes, considerando os custos e as implicações do tratamento.

Este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente a eficácia e a segurança das terapias biológicas em comparação com as não biológicas no manejo da AR refratária ao MTX. Além disso, busca-se oferecer uma visão abrangente dos desfechos clínicos, efeitos adversos e benefícios terapêuticos para apoiar decisões clínicas baseadas em evidências.

82

MÉTODOS

Este é um estudo de revisão sistemática da literatura, que tem como foco comparar a eficácia e a segurança de terapias biológicas e não biológicas para pacientes com AR refratária ao metotrexato. A pesquisa foi conduzida utilizando bancos de dados como PubMed, Cochrane Library e Scopus, com as palavras-chave: “rheumatoid arthritis”, “biological treatment”, “methotrexate refractory”, “randomized clinical trials”, “comparative efficacy”, combinando operadores booleanos AND, sem restrições de idioma.

O objetivo foi selecionar artigos originais, como revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados, publicados entre 2010 e 2023, com base em fatores que refletem a evolução das práticas clínicas e a disponibilidade de evidências relevantes para o tema. Os estudos abordaram a eficácia de terapias biológicas, como inibidores de TNF e anticorpos monoclonais, em comparação com tratamentos não biológicos, incluindo terapias convencionais combinadas com metotrexato, justificando a subpopulação de interesse, que caracterizava pacientes com AR refratária, cujos sintomas não são adequadamente controlados

por tratamentos convencionais. A revisão focou em desfechos relacionados à eficácia (taxas de resposta ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀), segurança (eventos adversos) e impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Foram excluídos artigos de opinião, comentários editoriais e revisões não sistemáticas sem comparações diretas entre os tratamentos e que não se encaixam no tema, além dos quais tratavam de outras condições autoimunes que não se relacionam diretamente com a AR. Ademais, artigos com uma amostra inespecífica, pequena ou sem grupo controle também não foram incluídos. As análises metodológicas (título, resumo e texto) foram analisadas por revisores independentes e consideraram a qualidade dos estudos com base na escala de Jadad e nos critérios PRISMA, a fim de garantir qualidade e confiabilidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As terapias não biológicas, como a combinação de metotrexato (MTX) com outros agentes antirreumáticos, são amplamente utilizadas como uma alternativa viável no manejo da artrite reumatoide (AR). No entanto, essas abordagens apresentam limitações importantes. O estudo de Novella-Navarro et al. (2020) indicou que pacientes com falha terapêutica em tratamentos convencionais frequentemente necessitam de intervenções adicionais e, mesmo assim, mostram uma resposta limitada a longo prazo. Além disso, a combinação de metotrexato com outros fármacos não biológicos demonstrou menor eficácia no controle de manifestações articulares graves em pacientes refratários ao MTX (van Vollenhoven et al., 2012).

Por outro lado, estudos indicam que as terapias biológicas são superiores às não biológicas no tratamento da AR refratária ao metotrexato. Dados do Swefot Study Group (van Vollenhoven et al., 2012) mostram que pacientes tratados com terapias biológicas, como os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), atingiram taxas de resposta ACR₂₀ de até 70%, enquanto as terapias não biológicas apresentaram taxas inferiores. O ACR, medida adotada pelo American College of Rheumatology, é uma escala que avalia a eficácia relativa dos tratamentos, considerando marcos como ACR₂₀, ACR₅₀ e ACR₇₀.

A AR é considerada uma condição complexa, que envolve fatores imunológicos e farmacogenéticos, mas também aspectos de comorbidade, sendo influenciada por características dos pacientes. Estudos como o de Novella-Navarro et al. (2020) demonstram que a subpopulação mais jovem com doença erosiva que não obtém resposta precoce de bDMARDs é preditora de

multirrefratariedade aos biológicos consecutivos. Esse dado justifica a necessidade de tratamentos personalizados para esses pacientes, além de um monitoramento mais próximo.

A análise de Migliore et al. (2015) reforça a eficácia das terapias biológicas, indicando que anticorpos monoclonais, como o tocilizumabe, têm se destacado pela rápida obtenção de resultados clínicos e maior probabilidade de atingir metas terapêuticas. Neste estudo, o tocilizumabe foi 3,2 vezes mais eficaz que o MTX em alcançar os critérios ACR, com taxas de probabilidade de ser o melhor tratamento em 99,8% para ACR50 e 98,7% para ACR70. Isso se deve ao fato dele atingir o objetivo clínico mais rápido que outros bDMARDs, em até 6 meses, e com maior eficácia, contribuindo para o controle da inflamação e da progressão da doença (Takeuchi et al., 2020).

Apesar das vantagens, as terapias biológicas não estão isentas de desafios. Estudos como os de Takeuchi et al. (2020) observaram riscos aumentados de infecções respiratórias e reações locais, embora eventos adversos graves sejam raros e controláveis com monitoramento adequado. Por outro lado, o uso prolongado de metotrexato, especialmente em doses elevadas, pode levar a efeitos adversos, como hepatotoxicidade e pneumonite intersticial, conforme indicado no estudo de Mori et al. (2013), que relatou um caso de doença pulmonar associada ao uso de metotrexato. O risco de infecções pulmonares, embora raro, é uma preocupação que deve ser considerada no manejo de pacientes com AR tratada com terapias convencionais.

Contudo, há indicativos de falhas em alguns medicamentos antirreumáticos modificadores da doença biológica. Aproximadamente dois terços dos pacientes não alcançam resposta clínica significativa nos primeiros seis meses com o primeiro inibidor de TNF (TFNi) (Novella-Navarro et al., 2020; Sung & Lee, 2022). Um exemplo notável é o anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina ASP5094, que também demonstrou falhas no tratamento da AR moderada a grave, uma vez que não demonstrou diferença significativa em comparação ao placebo em pacientes com AR moderada a grave, embora tenha mostrado segurança (Takeuchi et al., 2020). Segundo este estudo, isso se justifica devido ao fato dos níveis séricos do anticorpo monoclonal terem sido atingidos, mas os efeitos moleculares não. Contudo, o plano terapêutico dos bDMARD está em constante expansão, com o desenvolvimento de novas pesquisas na área, dando oportunidade para a troca de medicamentos quando o paciente não responde a algum deles (Novella-Navarro et al. (2020)).

De forma geral, as terapias biológicas têm impacto positivo na qualidade de vida de pacientes com AR, reduzindo dor, rigidez e incapacidade funcional. Um estudo de Sung & Lee

(2022) concluiu que pacientes tratados com essas terapias experimentaram maior controle da dor e melhor capacidade funcional em comparação aos submetidos a tratamentos convencionais. No entanto, mais pesquisas são necessárias para identificar os medicamentos mais eficazes e adaptar os planos terapêuticos às necessidades específicas de cada paciente, especialmente aqueles multirresistentes ao MTX ou a determinados bDMARDs.

CONCLUSÃO

As terapias biológicas têm se destacado como uma opção mais eficaz no manejo da AR refratária ao metotrexato, proporcionando maior controle da inflamação, redução da dor e melhoria na qualidade de vida dos pacientes (van Vollenhoven et al., 2012; Migliore et al., 2015). Apesar de apresentarem potenciais riscos, como infecções respiratórias e reações locais, os benefícios terapêuticos frequentemente superaram os efeitos adversos quando há monitoramento adequado (Takeuchi et al., 2020).

Por outro lado, terapias não biológicas, como a combinação de metotrexato com outros agentes antirreumáticos, permanecem como uma alternativa válida, mas demonstraram eficácia limitada em pacientes refratários ao metotrexato, especialmente naqueles com manifestações articulares graves (Novella-Navarro et al., 2020; van Vollenhoven et al., 2012).

85

Com base nos resultados revisados, recomenda-se o uso de terapias biológicas como tratamento de escolha para pacientes com AR refratária ao metotrexato, associado a um monitoramento rigoroso para identificação precoce de eventos adversos (Takeuchi et al., 2020). No entanto, as terapias não biológicas ainda podem ser consideradas em casos de resposta inadequada ou intolerância às terapias biológicas (Mori et al., 2013).

Futuras pesquisas devem explorar combinações estratégicas de terapias biológicas e convencionais, além de investigar mais profundamente os mecanismos de falha terapêutica e estratégias para personalizar o tratamento com base no perfil imunológico e farmacogenético dos pacientes (Novella-Navarro et al., 2020). Essa abordagem integrada pode melhorar as taxas de resposta clínica e ampliar as opções terapêuticas para subpopulações de pacientes multirresistentes.

REFERÊNCIAS

1. MIGLIORE A, et al. Efficacy of biological agents administered as monotherapy in rheumatoid arthritis: a Bayesian mixed-treatment comparison analysis. *Ther Clin Risk Manag*, 2015; 1325-35.

2. MORI S, et al. Pulmonary *Mycobacterium abscessus* disease in a patient receiving low-dose methotrexate for treatment of early rheumatoid arthritis. *J Infect Chemother*, 2013; 19(6):1146-51.
3. NOVELLA-NAVARRO M, et al. Clinical predictors of multiple failure to biological therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2020; 9;22(1):284.
4. SUNG YK, LEE YH. Comparative efficacy and safety of biologic agents in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2022;60(1):13-23.
5. TAKEUCHI T, et al. ASP5094, a humanized monoclonal antibody against integrin alpha-9, did not show efficacy in patients with rheumatoid arthritis refractory to methotrexate: results from a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*, 2020; 22(1):252.
6. VAN VOLLENHOVEN RF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*, 2012;379(9827):1712-20.