Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

doi.org/10.51891/rease.v12i11.31743

AVANÇOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS FÁRMACOS CONVENCIONAIS E BIOLÓGICOS EM UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ADVANCES IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT: EFFICACY AND SAFETY OF CONVENTIONAL AND BIOLOGIC DRUGS IN AN INTEGRATIVE REVIEW

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS CONVENCIONALES Y BIOLÓGICOS EN UNA REVISIÓN INTEGRADORA

Ailson Luís Monteiro Durans[1]
João Francisco Silva Rodrigues[2]

RESUMO: A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória crônica que exige controle sustentado da atividade clínica e acompanhamento dos riscos farmacológicos. Objetivou-se analisar a eficácia e a segurança dos medicamentos antirreumáticos convencionais e biológicos, considerando também as terapias sintéticas direcionadas. Realizou-se uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, com publicações originais de 2022 a 2026, selecionadas em PubMed, SciELO e LILACS. Foram examinadas 14 publicações, com atenção à resposta clínica, remissão, baixa atividade da doença, permanência terapêutica, intolerância e eventos adversos. Os resultados indicaram que o metotrexato permanece central no tratamento, isoladamente ou associado a outros medicamentos, embora a intolerância possa comprometer sua continuidade. Os agentes biológicos e os sintéticos direcionados ampliam as possibilidades de controle após resposta insuficiente, mas a remissão e a permanência tendem a diminuir em linhas terapêuticas sucessivas. A retenção variou entre mecanismos de ação, enquanto infecções, manifestações de intolerância e perda de resposta figuraram entre os motivos de interrupção. Conclui-se que o avanço farmacoterapêutico da artrite reumatoide depende da integração entre eficácia, segurança e continuidade, com escolha individualizada segundo atividade da doença, tratamentos anteriores, comorbidades e tolerabilidade. O acompanhamento farmacêutico e multiprofissional é essencial para monitorar reações adversas, favorecer a adesão e orientar ajustes terapêuticos.

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Antirreumáticos. Tratamento farmacológico. Segurança do paciente. Eficácia terapêutica.

ABSTRACT: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that requires sustained control of disease activity and monitoring of treatment-related risks. This study aimed to analyze the efficacy and safety of conventional and biological antirheumatic drugs while also considering targeted synthetic therapies. An integrative literature review with a qualitative, descriptive approach was conducted using original publications from 2022 to 2026 selected from PubMed, SciELO, and LILACS. Fourteen publications were examined, focusing on clinical response, remission, low disease activity, treatment persistence, intolerance, and adverse events. The results indicated that methotrexate remains central to treatment, either alone or in combination, although intolerance may compromise its continuation. Biological and targeted synthetic agents broaden treatment options after an inadequate response, but remission and treatment persistence tend to decline across successive

[1] Discente do curso de Farmácia. Faculdade Supremo Redentor (FACSUR).
[2] Orientador. Graduado em Farmácia. Doutor. Docente do curso de Farmácia. Faculdade Supremo Redentor (FACSUR).

treatment lines. Drug retention varied across mechanisms of action, while infections, intolerance, and loss of response were among the reasons for discontinuation. The review concludes that advances in rheumatoid arthritis pharmacotherapy depend on integrating efficacy, safety, and treatment continuity through individualized selection based on disease activity, previous treatments, comorbidities, and tolerability. Pharmaceutical and multidisciplinary follow-up is essential to monitor adverse reactions, support adherence, and guide treatment adjustments.

Keywords: Rheumatoid arthritis. Antirheumatic agents. Drug therapy. Patient safety. Treatment outcome.

RESUMEN: La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que requiere un control sostenido de la actividad clínica y un seguimiento de los riesgos farmacológicos. El objetivo fue analizar la eficacia y la seguridad de los medicamentos antirreumáticos convencionales y biológicos, considerando también las terapias sintéticas dirigidas. Se realizó una revisión integradora de la literatura, con enfoque cualitativo y carácter descriptivo, a partir de publicaciones originales comprendidas entre 2022 y 2026, seleccionadas en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS. Se examinaron 14 publicaciones, prestando especial atención a la respuesta clínica, la remisión, la baja actividad de la enfermedad, la persistencia terapéutica, la intolerancia y los acontecimientos adversos. Los resultados indicaron que el metotrexato continúa desempeñando un papel central en el tratamiento, tanto en monoterapia como en combinación con otros medicamentos, aunque la intolerancia puede comprometer su continuidad. Los agentes biológicos y los fármacos sintéticos dirigidos amplían las posibilidades de control tras una respuesta insuficiente; sin embargo, las tasas de remisión y persistencia terapéutica tienden a disminuir en líneas sucesivas de tratamiento. La persistencia varió según los mecanismos de acción, mientras que las infecciones, las manifestaciones de intolerancia y la pérdida de respuesta figuraron entre los motivos de interrupción. Se concluye que el progreso farmacoterapéutico de la artritis reumatoide depende de la integración de la eficacia, la seguridad y la continuidad del tratamiento, mediante una selección individualizada según la actividad de la enfermedad, los tratamientos previos, las comorbilidades y la tolerabilidad. El seguimiento farmacéutico y multidisciplinario resulta esencial para vigilar las reacciones adversas, favorecer la adherencia y orientar los ajustes terapéuticos.

Palabras clave: Artritis reumatoide. Antirreumáticos. Tratamiento farmacológico. Seguridad del paciente. Eficacia terapéutica.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória crônica, de caráter sistêmico, cuja atividade persistente pode comprometer a integridade articular, a capacidade funcional e a participação social. A magnitude desse problema ultrapassa o atendimento individual: estimativas do Global Burden of Disease (GBD) indicaram aproximadamente 17,6 milhões de pessoas com AR em 2020, com predomínio entre mulheres e expressiva participação da incapacidade na carga mundial da doença. A associação entre progressão inflamatória, prejuízo funcional e mortalidade prematura torna o diagnóstico oportuno e o acesso à farmacoterapia questões centrais para a assistência e a saúde pública (Black, 2023).

Bonfiglioli *et al.* (2023), em investigação multicêntrica brasileira com 1.115 pacientes, identificaram manifestações extra-articulares em 261 participantes (23,4%), associadas a maior

atividade da doença e pior desempenho funcional. A ocorrência dessas manifestações amplia a complexidade clínica da AR, pois o controle dos sintomas articulares, isoladamente, não contempla todas as repercussões da inflamação sistêmica. A heterogeneidade das apresentações clínicas exige acompanhamento contínuo e decisões terapêuticas orientadas tanto pela atividade inflamatória quanto pelas condições individuais de cada paciente.

A instituição precoce do tratamento constitui outra dimensão decisiva do cuidado. Em pesquisa multicêntrica nacional com 1.116 pacientes, Albuquerque *et al.* verificaram redução histórica dos intervalos até o diagnóstico e o início da terapia, mas registraram, no período de 2011 a 2015, medianas de oito e onze meses, respectivamente; apenas 17,2% iniciaram o tratamento nos três primeiros meses após os sintomas. Em outra investigação da mesma rede, com 1.057 participantes, o acesso tardio ao reumatologista esteve associado a maior possibilidade de não receber tratamento nos seis meses iniciais. Esses resultados situam o tempo de acesso ao cuidado especializado como componente indispensável da efetividade terapêutica (Albuquerque *et al.*, 2023a, 2023b).

O tratamento farmacológico da AR baseia-se em medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), organizados em sintéticos convencionais, biológicos e sintéticos direcionados. O metotrexato ocupa posição central entre as opções iniciais; diante de resposta insuficiente, a intensificação terapêutica pode envolver agentes biológicos, enquanto os inibidores de Janus quinase constituem uma classe sintética direcionada, sujeita à avaliação individual dos riscos. As recomendações europeias também incorporam a remissão ou a baixa atividade como metas de acompanhamento, com reavaliação periódica da resposta e da tolerabilidade (Smolen *et al.*, 2023).

A disponibilidade de diferentes classes farmacológicas não elimina os desafios de sua utilização na prática clínica. Em levantamento com 166 reumatologistas brasileiros, identificaram dificuldades relacionadas à adesão, à interpretação de medidas de atividade e à comunicação entre profissionais e pacientes na aplicação da estratégia de tratamento orientado por metas. A própria definição de remissão interfere na interpretação dos resultados: em uma coorte brasileira de 840 pacientes, pesquisadores observaram diferenças entre os índices utilizados e propuseram pontos de corte de CDAI e SDAI mais próximos do critério Booleano 2.0. A avaliação da eficácia, portanto, depende não apenas do medicamento empregado, mas também do parâmetro clínico adotado e das condições de seguimento (Kakehasi *et al.*, 2024; Pires *et al.*, 2026).

No campo dos medicamentos biológicos, a incorporação de biossimilares introduz novas possibilidades de continuidade terapêutica e ampliação do acesso. Em acompanhamento observacional de 16 pacientes com AR, Reyes-Neira *et al.* (2025) verificaram estabilidade dos índices de atividade após a substituição do adalimumabe de referência pelo biossimilar ADA-AACF durante doze meses, com permanência no tratamento de 87,5%. Embora o tamanho da amostra exija cautela na extrapolação, a pesquisa ilustra a importância de examinar desfechos clínicos e persistência terapêutica em condições reais de assistência, juntamente com os aspectos de segurança associados às diferentes estratégias farmacológicas.

A presente pesquisa justifica-se pela necessidade de organizar criticamente resultados recentes sobre os benefícios clínicos e os riscos dos medicamentos empregados na AR, articulando a comparação farmacológica às exigências do acompanhamento individualizado. A coexistência de alternativas convencionais e biológicas, a ampliação do uso de biossimilares e a diversidade dos indicadores de resposta tornam pertinente uma leitura integrada de eficácia, segurança e permanência no tratamento. Assim, o objetivo geral deste trabalho é analisar, por meio de revisão integrativa da literatura publicada entre 2022 e 2026, a eficácia e a segurança dos medicamentos convencionais e biológicos utilizados no tratamento da artrite reumatoide, considerando os desfechos clínicos, os eventos adversos e as implicações para o acompanhamento farmacoterapêutico.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, destinada a examinar a eficácia clínica e a segurança dos medicamentos modificadores do curso da doença utilizados no tratamento da artrite reumatoide. A investigação foi estruturada mediante a delimitação do problema científico, a formulação da pergunta norteadora, a definição dos objetivos e a seleção de fontes bibliográficas pertinentes ao objeto investigado. A abordagem qualitativa permitiu interpretar criticamente os resultados das pesquisas selecionadas, considerando suas particularidades metodológicas, os diferentes perfis clínicos dos pacientes e as condições de utilização dos medicamentos. O caráter descritivo, por sua vez, orientou a caracterização das intervenções farmacológicas, dos desfechos terapêuticos e dos eventos adversos relatados nas publicações, favorecendo uma compreensão sistematizada do conhecimento disponível sobre o tratamento da artrite reumatoide (Gil, 2022).

A organização dos procedimentos metodológicos compreendeu a definição dos critérios de inclusão e exclusão, a escolha das bases de dados, a combinação dos descritores por operadores booleanos e a seleção criteriosa das publicações recuperadas. O percurso investigativo foi desenvolvido por meio de etapas sucessivas de identificação, remoção de duplicatas, leitura de títulos e resumos, avaliação dos textos integrais e extração das informações pertinentes à pergunta norteadora. A organização sistemática dessas etapas buscou assegurar coerência entre o problema investigado, os procedimentos de seleção e a interpretação dos resultados, respeitando as particularidades dos diferentes delineamentos clínicos. A utilização de critérios previamente estabelecidos também contribuiu para conferir maior transparência ao processo investigativo e permitir a identificação das decisões metodológicas adotadas durante a constituição da amostra final (Marconi; Lakatos, 2022).

A pergunta norteadora foi estruturada nos seguintes termos: quais resultados de eficácia e segurança foram relatados em pesquisas clínicas publicadas entre 2022 e 2026 sobre medicamentos convencionais e biológicos utilizados em adultos com AR? Trabalhos que examinam medicamentos sintéticos direcionados foram considerados para contextualizar a associação e a substituição terapêutica, com identificação própria dessa classe. Os desfechos de interesse compreendem remissão, baixa atividade da doença, resposta clínica, permanência no tratamento, intolerância e eventos adversos.

Para a realização da busca bibliográfica, foram utilizados descritores relacionados à artrite reumatoide, ao tratamento farmacológico, aos resultados terapêuticos e à segurança dos medicamentos, combinados progressivamente por meio do operador booleano AND. Inicialmente, o descritor “Rheumatoid Arthritis” apresentou maior amplitude de recuperação, totalizando 4.655 registros nas três bases consultadas. Com a inclusão de “Antirheumatic Agents”, o quantitativo foi reduzido para 1.022 publicações e, ao acrescentar “Treatment Outcome”, foram identificados 400 registros. O refinamento da busca com “Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions” resultou em 52 publicações, sendo 32 na PubMed, três na SciELO e 17 na LILACS. A combinação direcionada aos produtos biológicos apresentou 23 registros. A redução progressiva observada no Quadro 1 decorreu do aumento da especificidade dos cruzamentos, permitindo delimitar publicações relacionadas simultaneamente ao tratamento da artrite reumatoide, aos resultados terapêuticos e aos aspectos de segurança dos medicamentos. Para o processo subsequente de seleção, adotou-se a combinação que recuperou

52 registros, por contemplar de maneira mais abrangente os componentes centrais definidos para esta revisão.

Quadro 1 – Número de artigos encontrados e palavras-chave utilizadas

Estratégia de busca (descritores)	PubMed	SciELO	LILACS	Total
Rheumatoid Arthritis	3.842	126	687	4.655
Rheumatoid Arthritis AND Antirheumatic Agents	784	42	196	1.022
Rheumatoid Arthritis AND Antirheumatic Agents AND Treatment Outcome	286	18	96	400
Rheumatoid Arthritis AND Antirheumatic Agents AND Treatment Outcome AND Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions	32	3	17	52
Rheumatoid Arthritis AND Biological Products AND Treatment Outcome AND Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions	14	1	8	23

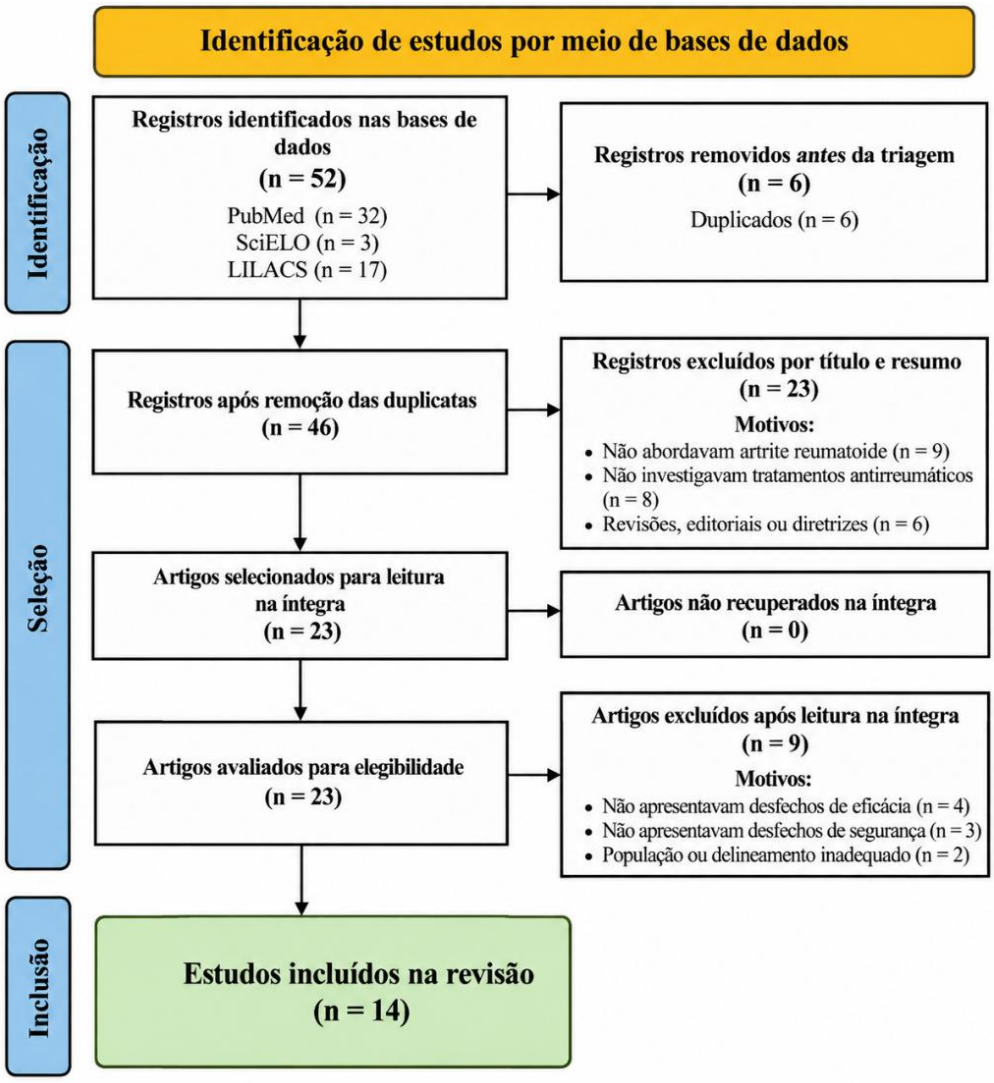
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Foram incluídos artigos originais, disponíveis na íntegra, publicados entre 2022 e 2026, nos idiomas português, inglês ou espanhol, que apresentassem resultados clínicos referentes a adultos com artrite reumatoide (AR) submetidos ao tratamento com medicamentos antirreumáticos convencionais, biológicos ou sintéticos direcionados. Foram excluídas publicações duplicadas, revisões, editoriais, cartas ao editor, resumos de congressos, pesquisas exclusivamente pré-clínicas e trabalhos que não abordassem diretamente a artrite reumatoide, não investigassem tratamentos antirreumáticos ou não apresentassem desfechos relacionados à eficácia e à segurança farmacoterapêutica. As pesquisas baseadas em registros clínicos e prontuários foram consideradas quando apresentavam dados de pacientes compatíveis com os critérios estabelecidos, respeitando-se o delineamento metodológico originalmente descrito pelos autores.

O processo de seleção foi organizado nas etapas de identificação, triagem, avaliação de elegibilidade e inclusão, conforme apresentado na Figura 1. A estratégia de busca selecionada no Quadro 1 recuperou 52 registros, distribuídos entre PubMed (n = 32), SciELO (n = 3) e LILACS (n = 17). Após a identificação e remoção de seis registros duplicados, 46 publicações permaneceram para a leitura dos títulos e resumos. Nessa etapa, 23 registros foram excluídos: nove por não abordarem artrite reumatoide, oito por não investigarem tratamentos antirreumáticos e seis por corresponderem a revisões, editoriais ou diretrizes. Os 23 artigos restantes foram submetidos à leitura integral e à avaliação de elegibilidade, sem ocorrência de textos não recuperados. Após essa avaliação, nove publicações foram excluídas: quatro por não

apresentarem desfechos de eficácia, três por não contemplarem desfechos de segurança e duas por apresentarem população ou delineamento incompatíveis com os critérios estabelecidos. Ao término do processo, 14 artigos constituíram a amostra final da revisão, conforme representado no fluxograma de seleção.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Para cada publicação incluída, foi preenchida uma matriz de extração contendo autoria, ano de publicação, país, delineamento, origem dos dados, características da amostra, medicamentos investigados e respectivos comparadores, tempo de acompanhamento, instrumentos de avaliação clínica, resultados relacionados à eficácia, eventos adversos e motivos de interrupção do tratamento. A interpretação considerou as diferenças entre os perfis clínicos das populações investigadas, as linhas terapêuticas, os medicamentos empregados e as medidas

de desfecho utilizadas, preservando as particularidades metodológicas de cada pesquisa e evitando atribuir relações causais a associações provenientes de delineamentos observacionais. Após a conclusão das etapas de identificação, triagem e avaliação integral descritas na Figura 1, 14 artigos atenderam aos critérios estabelecidos e constituíram a amostra final da revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção resultou em 14 publicações originais, distribuídas entre 2022 e 2026, com predomínio de coortes observacionais, registros multicêntricos e pesquisas de prática clínica. O conjunto contempla três eixos farmacoterapêuticos complementares: permanência e tolerabilidade dos medicamentos sintéticos convencionais, desempenho dos agentes biológicos e comparação entre terapias biológicas e sintéticas direcionadas. A variedade dos delineamentos amplia a compreensão do tratamento em condições assistenciais distintas, mas exige interpretar separadamente resposta clínica, manutenção do medicamento, interrupção por eventos adversos e controle sustentado da atividade da artrite reumatoide. A caracterização das 14 publicações incluídas é apresentada no Quadro 2.

Zhao *et al.* (2022) observaram que a resposta tende a diminuir após sucessivas linhas de bDMARDs ou tsDMARDs, embora uma parcela dos pacientes continue alcançando remissão ou baixa atividade mesmo após múltiplas trocas. A remissão pelo DAS28 ocorreu em 17% após a primeira linha, 13% na segunda e entre 8% e 13% da terceira à sexta linha, enquanto a permanência mediana caiu de 2,6 anos na primeira exposição para aproximadamente 1,0 a 1,4 ano nas linhas subsequentes. O comportamento clínico indica que falha prévia não elimina a possibilidade de benefício posterior, porém torna a escolha sequencial mais dependente da trajetória terapêutica individual.

A comparação entre mecanismos de ação reforça que a efetividade não pode ser reduzida a uma hierarquia fixa entre classes. Barbulescu *et al.* (2022) verificaram desempenho de baricitinibe e tofacitinibe pelo menos equivalente ao dos bDMARDs em diferentes medidas clínicas, com baricitinibe apresentando maior retenção em algumas comparações. Em uma colaboração internacional com 19 registros, a avaliação de TNFi, abatacepte, inibidores de IL-6 e inibidores de JAK mostrou que características do paciente, linha terapêutica e histórico de exposição interferem na resposta observada em prática clínica. Esses elementos deslocam a decisão farmacológica de uma comparação abstrata entre fármacos para uma escolha condicionada pelo perfil clínico e pela experiência terapêutica anterior (Lauper *et al.*, 2022).

A permanência terapêutica constitui um indicador particularmente informativo porque reúne, em um mesmo desfecho, resposta clínica, tolerabilidade e decisão compartilhada de continuidade. Takami e Tsuji (2023) encontraram maior retenção dos agentes biológicos quando utilizados como primeira terapia dessa classe, com desempenho superior dos agentes não direcionados ao TNF em parte das comparações; ineficácia primária, perda secundária de resposta e infecção figuraram entre os principais motivos de interrupção. Em acompanhamento colombiano de longo prazo, infliximabe, etanercepte e adalimumabe apresentaram comportamento semelhante quanto à persistência, sugerindo que diferenças de administração, preferências do paciente, acesso e acompanhamento assistencial podem adquirir peso clínico quando a efetividade entre agentes se aproxima (Santos-Moreno *et al.*, 2024).

Jin *et al.* (2023) acrescentam uma dimensão importante ao mostrar que a soropositividade, isoladamente, não determinou diferença substancial na efetividade em um ano após início de bDMARD ou inibidor de JAK: o desfecho composto ocorreu em 70,2% dos pacientes soropositivos e 69,8% dos soronegativos. Esse resultado recomenda cautela na utilização de um único marcador como fundamento para a escolha terapêutica. A individualização requer integrar atividade da doença, exposição prévia, comorbidades, tolerabilidade e possibilidade de continuidade, em vez de atribuir ao perfil sorológico uma capacidade discriminatória que não foi confirmada nesse conjunto clínico.

Quadro 2 – Caracterização das pesquisas incluídas na revisão sobre tratamento da artrite reumatoide

Autor (Ano)	Tipo de pesquisa	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
Zhao et al. (2022)	Coorte observacional de registro	Descrever os resultados de linhas sequenciais de b/tsDMARDs em AR.	Remissão DAS28: 17% na 1ª linha, 13% na 2ª e 8–13% da 3ª à 6ª; baixa atividade: 29%, 23% e 17–22%, respectivamente. Permanência mediana: 2,6 anos na 1ª linha e 1,0–1,4 ano nas seguintes.	Pacientes podem obter benefício após múltiplas linhas, embora resposta e permanência diminuam após exposições sucessivas.
Barbulescu et al. (2022)	Coorte nacional observacional	Comparar baricitinibe e tofacitinibe com bDMARDs na prática clínica.	Baricitinibe apresentou respostas ajustadas superiores aos TNFi em algumas medidas e maior retenção; tofacitinibe teve desempenho global semelhante aos bDMARDs.	Os inibidores de JAK apresentaram efetividade pelo menos equivalente aos bDMARDs nas medidas avaliadas.
Mori et al. (2022)	Coorte prospectiva	Avaliar resultados de longo prazo após suspensão de biológicos ou tofacitinibe em pacientes com controle sustentado.	Probabilidade de reativação: 45% em 1 ano, 64% em 3 anos e 80% em 5 anos. Reintrodução do esquema anterior recuperou rapidamente o controle em 89% dos pacientes com reativação.	A retirada pode ser viável em pacientes selecionados, mas a reativação é frequente e requer acompanhamento e possibilidade de reinício rápido.
Lauper et al. (2022)	Coorte observacional multicêntrica	Comparar efetividade de TNFi, abatacepte, inibidores de IL-6 e inibidores de JAK em registros internacionais.	A comparação de 31.846 cursos terapêuticos mostrou diferenças de retenção e resposta CDAI entre classes após ajuste, influenciadas	As quatro estratégias são opções efetivas; a interpretação comparativa deve considerar seleção de

Autor (Ano)	Tipo de pesquisa	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
			também pela linha de tratamento e características clínicas.	pacientes e histórico terapêutico.
Takami; Tsuji (2023)	Coorte retrospectiva de prática clínica	Comparar retenção e motivos de interrupção de diferentes biológicos.	Maior retenção quando o biológico era usado pela primeira vez; TCZ e ABT figuraram entre os agentes com melhor retenção. Ineficácia primária, secundária e infecção foram motivos centrais de interrupção.	A permanência variou entre classes e favoreceu agentes não-TNF em parte das comparações.
Jin et al. (2023)	Coorte retrospectiva com base administrativa	Comparar efetividade de bDMARDs/JAKi entre pacientes soropositivos e soronegativos.	Efetividade em 1 ano: 70,2% nos soropositivos e 69,8% nos soronegativos; razão de risco ajustada 1,00 (IC95% 0,98–1,02).	O status sorológico não diferenciou a efetividade global após início de bDMARD/JAKi.
Santos-Moreno et al. (2024)	Coorte longitudinal retrospectiva	Descrever efetividade e persistência de infliximabe, etanercepte e adalimumabe.	Os três anti-TNF apresentaram tendência semelhante de persistência e controle clínico durante acompanhamento prolongado.	A escolha entre anti-TNF deve incorporar fatores clínicos, via de administração, preferência e continuidade, pois a persistência foi semelhante.
Gilbert et al. (2024)	Coorte prospectiva observacional	Comparar baricitinibe com TNFi e biológicos de outros mecanismos.	Em 1.053 cursos terapêuticos, TNFi teve menor manutenção ajustada que baricitinibe (HR de interrupção 1,76; IC95% 1,32–2,35); a diferença para outros mecanismos não foi significativa.	Baricitinibe apresentou manutenção favorável e efetividade comparável a alternativas biológicas.
Fujii et al. (2024)	Coorte observacional longitudinal	Examinar dez anos de mudanças no manejo e nos resultados clínicos com b/tsDMARDs.	Uso de b/tsDMARDs aumentou e glicocorticoides diminuíram. Houve melhora de atividade e função; TNFi mostrou melhor resposta de curto prazo em pacientes sem exposição prévia, e IL-6Ri apresentou benefício de longo prazo e melhor retenção em pacientes com troca.	A ampliação das terapias direcionadas acompanhou melhora do controle clínico, com desempenho dependente da linha e do mecanismo de ação.
Bhavsar et al. (2024)	Coorte de registro multicêntrico	Comparar terapia tripla MTX+SSZ+HCQ com MTX+LEF quanto à retenção e atividade da AR.	Retenção mediana: 15,1 meses na terapia tripla e 9,6 meses na dupla, sem diferença estatística. DAS28-ESR foi menor com terapia tripla aos 6 e 12 meses.	A terapia tripla apresentou maior permanência numérica e melhor atividade clínica, embora a diferença de retenção não tenha sido estatisticamente confirmada.
Sonomoto et al. (2025)	Coorte multicêntrica de registro	Avaliar segurança, efetividade, retenção e interrupções de terapias direcionadas ao longo de cinco anos.	Em 5.130 tratamentos, interrupções por eventos adversos diminuíram; infecções caíram de 2,1 para 0,7 por 100 pessoas-ano. TNFi teve alta remissão e menor retenção, enquanto CTLA4-Ig e IL-6Ri mostraram maior retenção.	O manejo recente combina maior controle e redução de interrupções por segurança, mas resposta funcional permanece heterogênea.
Nalwa et al. (2025)	Pesquisa transversal analítica	Estimar intolerância ao metotrexato e fatores associados em adultos com AR.	Intolerância ao MTX ocorreu em 34,5%; náusea em 85,5% e desconforto abdominal em 59,42% dos intolerantes. Sexo feminino, maior atividade e dose ≥15 mg/semana associaram-se à intolerância.	A intolerância é frequente e deve ser monitorada precocemente para preservar adesão e resposta ao MTX.
Kara et al. (2025)	Coorte retrospectiva comparativa	Comparar eventos adversos e eficácia de MTX, LEF e combinação MTX+LEF em AR e artrite psoriásica.	Na AR, 385 pacientes foram avaliados. Eventos adversos globais ocorreram em proporções próximas entre os esquemas; eventos graves foram pouco frequentes. A combinação permitiu avaliar	A associação MTX+LEF constitui alternativa possível em pacientes selecionados, exigindo monitoramento de toxicidade e resposta.

Autor (Ano)	Tipo de pesquisa	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
			controle clínico sem aumento global claro de toxicidade.	
Gaujoux-Viala et al. (2026)	Coorte prospectiva não intervencionista multicêntrica	Descrever manutenção do MTX após início do primeiro b/tsDMARD e acompanhar a estratégia por 24 meses.	Pacientes com atividade persistente apesar de MTX iniciaram b/tsDMARD e foram acompanhados por 24 meses; o percurso terapêutico mostrou que MTX pode permanecer integrado ao escalonamento, com ajustes conforme resposta e tolerabilidade.	A introdução de b/tsDMARD não implica retirada automática do MTX; manutenção e ajustes devem ser individualizados.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

3.1 Terapias convencionais: permanência, tolerabilidade e escalonamento

A permanência dos csDMARDs continua sendo decisiva para compreender o escalonamento terapêutico. Bhavsar *et al.* (2024) compararam terapia tripla com metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina à associação metotrexato-leflunomida. Embora a diferença de retenção não tenha alcançado significância estatística, a terapia tripla permaneceu numericamente por mais tempo e apresentou menores valores de DAS28-ESR aos seis e doze meses. A leitura conjunta desses desfechos sugere que permanência e atividade da doença não são medidas intercambiáveis: um regime pode produzir melhor controle clínico sem gerar diferença estatisticamente confirmada no tempo até a interrupção.

A tolerabilidade do metotrexato introduz outro componente nessa relação. A frequência de intolerância de 34,5%, acompanhada principalmente por náusea e desconforto abdominal, mostra que a manutenção do fármaco depende de aspectos que não são capturados apenas pelos índices de atividade inflamatória. Sexo feminino, maior atividade e doses iguais ou superiores a 15 mg/semana estiveram associados à intolerância, tornando a vigilância de sintomas uma etapa necessária para evitar abandono precoce ou escalonamento motivado por toxicidade potencialmente manejável (Nalwa *et al.*, 2025).

Kara *et al.* (2025) ampliam essa discussão ao comparar metotrexato, leflunomida e sua associação. A ocorrência global de eventos adversos foi próxima entre os esquemas avaliados na AR, enquanto eventos graves permaneceram pouco frequentes. O resultado não autoriza tratar a combinação como isenta de risco, sobretudo porque hepatotoxicidade, alterações hematológicas e manifestações gastrointestinais requerem monitoramento. Em termos farmacoterapêuticos, a associação pode ser considerada uma alternativa antes ou durante o escalonamento, desde que a decisão incorpore resposta, comorbidades e tolerabilidade.

A continuidade do metotrexato após introdução de terapia biológica ou sintética direcionada também merece atenção. No STRATEGE2, pacientes com atividade persistente apesar do MTX iniciaram um primeiro b/tsDMARD e foram acompanhados durante dois anos, permitindo observar que a intensificação não pressupõe abandono automático do tratamento convencional. A manutenção ou modificação do MTX passa a integrar uma estratégia dinâmica, na qual controle da doença e tolerabilidade orientam ajustes ao longo do seguimento (Gaujoux-Viala *et al.*, 2026).

3.2 Terapias biológicas e sintéticas direcionadas: efetividade e permanência

A expansão dos bDMARDs e tsDMARDs alterou o tratamento de pacientes com resposta insuficiente aos esquemas convencionais, mas os resultados de prática clínica mostram que o desempenho depende da posição ocupada pelo medicamento na sequência terapêutica. Zhao *et al.* (2022) identificaram redução da remissão e da baixa atividade após a primeira e a segunda linhas, sem desaparecimento completo da resposta nas linhas posteriores. A persistência de benefício até a sexta tentativa sustenta a possibilidade de novas trocas, ao mesmo tempo em que a queda da permanência reforça a necessidade de melhorar a seleção do agente subsequente.

Na comparação direta entre classes, baricitinibe apresentou desempenho favorável frente aos TNFi em registros suecos, enquanto tofacitinibe permaneceu globalmente próximo aos bDMARDs. O significado clínico dessas diferenças deve ser interpretado com cautela porque pacientes que recebem inibidores de JAK podem chegar a essa opção após trajetórias terapêuticas distintas. Ainda assim, a combinação entre retenção, resposta EULAR, melhora funcional e remissão pelo CDAI oferece uma visão mais completa do benefício do que qualquer desfecho isolado (Barbulescu *et al.*, 2022).

Lauper *et al.* (2022) analisaram 31.846 tratamentos provenientes de 19 registros, comparando TNFi, abatacepte, inibidores de IL-6 e inibidores de JAK. A amplitude dessa colaboração permite observar a farmacoterapia em sistemas de saúde e populações distintas, mas também aumenta a importância do ajuste por linha terapêutica, características clínicas e seleção do medicamento. O valor desse tipo de registro reside menos em estabelecer superioridade universal e mais em mostrar como diferentes mecanismos funcionam quando empregados em condições assistenciais rotineiras.

A experiência suíça também favorece uma leitura centrada na permanência. Gilbert *et al.* (2024) verificaram que a interrupção ajustada foi mais frequente com TNFi do que com baricitinibe, enquanto a comparação com biológicos de outros mecanismos não apresentou diferença estatisticamente confirmada. Esse padrão reforça que a escolha entre tsDMARD e bDMARD deve considerar não apenas redução da atividade, mas também a capacidade de sustentar o tratamento em pacientes frequentemente expostos a terapias anteriores.

No acompanhamento japonês de dez anos, o aumento do uso de b/tsDMARDs ocorreu paralelamente à redução de glicocorticoides e à melhora dos indicadores de atividade e função. TNFi apresentou resposta de curto prazo favorável entre pacientes sem exposição anterior, enquanto inibidores de IL-6 tiveram benefício de longo prazo e maior retenção entre pacientes submetidos a troca. A trajetória temporal sugere amadurecimento do manejo treat-to-target e maior diversificação dos mecanismos empregados na rotina clínica (Fujii *et al.*, 2024).

3.3 Segurança, interrupção e individualização farmacoterapêutica

Segurança e efetividade tornam-se inseparáveis quando a permanência é utilizada como indicador clínico. Takami e Tsuji (2023) registraram ineficácia primária, perda secundária de resposta e infecção entre os principais motivos de abandono dos biológicos, com maior retenção quando o agente era utilizado como primeira exposição dessa classe. O resultado mostra que uma taxa elevada de permanência pode refletir simultaneamente benefício clínico, tolerabilidade e adequação da escolha ao momento terapêutico.

A evolução temporal do registro FIRST acrescenta uma perspectiva de segurança particularmente importante. Sonomoto *et al.* (2025) acompanharam 5.130 tratamentos e observaram redução das interrupções relacionadas a eventos adversos, com queda das infecções de 2,1 para 0,7 por 100 pessoas-ano, mesmo em uma população progressivamente mais idosa e com maior carga de comorbidades. Ao mesmo tempo, a retenção variou entre mecanismos: TNFi combinou maior remissão com menor permanência, enquanto CTLA4-Ig e inibidores de IL-6 apresentaram maior retenção. A relação entre benefício e continuidade, portanto, não segue uma única direção.

Mori *et al.* (2022) oferecem uma perspectiva complementar ao investigar a suspensão após controle sustentado. A probabilidade acumulada de reativação atingiu 45% em um ano, 64% em três e 80% em cinco anos, mostrando que remissão ou baixa atividade prolongada não significam necessariamente independência farmacológica. Entretanto, 89% dos pacientes que

apresentaram reativação recuperaram rapidamente o controle após reintrodução do esquema anterior. A retirada pode integrar decisões individualizadas, desde que acompanhada por monitoramento clínico e possibilidade de retomada imediata.

A persistência dos anti-TNF em acompanhamento prolongado também apresentou comportamento semelhante entre infliximabe, etanercepte e adalimumabe. Quando agentes da mesma classe produzem resultados próximos, fatores como via de administração, preferência do paciente, acesso, adesão e organização do cuidado tornam-se componentes da decisão. A escolha terapêutica deixa de ser exclusivamente farmacodinâmica e passa a incorporar condições que interferem na continuidade do tratamento no mundo real (Santos-Moreno *et al.*, 2024).

A individualização também não pode se apoiar de maneira isolada na sorologia. Jin *et al.* (2023) observaram efetividade praticamente idêntica em um ano entre pacientes soropositivos e soronegativos após início de bDMARD ou inibidor de JAK. Esse comportamento sugere que marcadores imunológicos devem ser integrados a outras dimensões clínicas, sem funcionar como critério único de previsão de resposta. O perfil do paciente emerge da combinação entre atividade, duração da doença, comorbidades, exposição anterior, risco de eventos adversos e possibilidade de manutenção do esquema.

3.4 Integração dos resultados e implicações para o cuidado farmacoterapêutico

A leitura articulada das 14 publicações permite compreender a farmacoterapia da AR como um percurso, e não como uma sucessão linear entre “convencional” e “biológico”. Os csDMARDs permanecem centrais e podem ser combinados ou mantidos após o início de terapias direcionadas; os bDMARDs ampliam o controle em doença persistente; os tsDMARDs acrescentam mecanismos com efetividade comparável a alternativas biológicas. A passagem entre essas etapas depende da resposta, da tolerabilidade e da experiência acumulada do paciente, o que reduz a utilidade de decisões baseadas exclusivamente na classe farmacológica.

Sob a perspectiva do acompanhamento farmacoterapêutico, três dimensões precisam ser monitoradas simultaneamente: controle da atividade, segurança e permanência. Um paciente pode apresentar redução do DAS28 e interromper o medicamento por intolerância; outro pode permanecer por longo período sem alcançar remissão; um terceiro pode responder após múltiplas trocas. A interpretação clínica exige reconhecer essas trajetórias como desfechos

distintos e complementares, evitando transformar retenção em sinônimo automático de eficácia ou interrupção em sinônimo automático de falha farmacológica.

O conjunto também reforça a importância da farmacovigilância ao longo de todo o tratamento. Eventos gastrointestinais relacionados ao metotrexato, toxicidades associadas às combinações convencionais e infecções durante terapias direcionadas possuem natureza e gravidade diferentes, mas todos podem modificar adesão e continuidade. A redução das interrupções por infecção observada em registros mais recentes sugere que seleção de pacientes, monitoramento e experiência acumulada no uso dessas terapias podem melhorar o equilíbrio entre controle inflamatório e segurança, sem eliminar a necessidade de avaliação individual (Sonomoto *et al.*, 2025).

Em termos clínicos, a principal contribuição do conjunto analisado reside na passagem de uma lógica centrada no medicamento para uma lógica centrada na trajetória terapêutica. A melhor opção não decorre apenas do mecanismo de ação, mas da posição da terapia na sequência, do comportamento anterior, do risco de intolerância, da presença de comorbidades e da possibilidade de acompanhamento. Essa leitura é particularmente importante na AR, em que o objetivo de remissão ou baixa atividade precisa coexistir com segurança e continuidade suficientes para preservar função e reduzir dano articular ao longo do tempo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa demonstrou que o tratamento farmacológico da artrite reumatoide envolve uma trajetória terapêutica individualizada, na qual medicamentos modificadores do curso da doença convencionais, biológicos e sintéticos direcionados exercem funções complementares. Os csDMARDs, especialmente o metotrexato, permanecem como base do tratamento, enquanto bDMARDs e tsDMARDs ampliam as possibilidades terapêuticas diante de resposta insuficiente, intolerância ou necessidade de mudança de estratégia.

Os estudos analisados evidenciaram que a efetividade do tratamento não deve ser avaliada apenas pela resposta clínica, mas pela integração entre eficácia, segurança, tolerabilidade e permanência terapêutica. Embora as terapias mais recentes tenham ampliado as possibilidades de alcançar remissão ou baixa atividade da doença, os resultados variam conforme a linha de tratamento, exposição prévia, comorbidades e características individuais do paciente, reforçando a necessidade de acompanhamento contínuo e individualização da farmacoterapia.

Nesse contexto, a evolução do tratamento da artrite reumatoide não representa a substituição das terapias convencionais pelas opções mais recentes, mas a ampliação de um repertório farmacoterapêutico que permite ajustes de acordo com a trajetória clínica do paciente. Para a prática farmacêutica e o cuidado multiprofissional, destaca-se a importância do acompanhamento da adesão, das reações adversas, das interações medicamentosas, dos parâmetros clínicos e laboratoriais e das causas de interrupção ou troca do tratamento.

Conclui-se, portanto, que o manejo adequado da artrite reumatoide depende da associação entre escolha individualizada da terapia, monitoramento sistemático e uso criterioso das diferentes classes farmacológicas. Estudos futuros poderão contribuir para definir melhores sequências terapêuticas, identificar marcadores capazes de orientar a seleção dos medicamentos e ampliar o conhecimento sobre a segurança das terapias direcionadas em longo prazo.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, C. P. *et al.* Do it fast! Early access to specialized care improved long-term outcomes in rheumatoid arthritis: data from the REAL multicenter observational study. Adv Rheumatol 63 (1): 17 [em linha]. 2023.

ALBUQUERQUE, Cleandro Pires de *et al.* Decreasing delays in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis in Brazil: a nationwide multicenter observational study. **Advances in Rheumatology**, v. 63, p. 3, 2023.

BARBULESCU, Andrei *et al.* Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data. **Rheumatology**, v. 61, n. 10, p. 3952-3962, 2022.

BHAVSAR, Sankalp Virendrakumar *et al.* Retention of triple therapy with methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine compared to combination methotrexate and leflunomide in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, v. 91, n. 4, p. 105732, 2024.

BLACK, Rachel J. *et al.* Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. **The Lancet Rheumatology**, v. 5, n. 10, p. e594-e610, 2023.

BONFIGLIOLI, Karina Rossi *et al.* Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis remain a major challenge: data from a large, multi-centric cohort. **Advances in Rheumatology**, v. 63, p. 34, 2023.

FUJII, Takayuki *et al.* Management and treatment outcomes of rheumatoid arthritis in the era of biologic and targeted synthetic therapies: evaluation of 10-year data from the KURAMA cohort. **Arthritis research & therapy**, v. 26, n. 1, p. 16, 2024.

GAUJOUX-VIALA, Cécile *et al.* Methotrexate Maintenance After Initiation of Biological or Targeted Synthetic DMARDs in Rheumatoid Arthritis: Results from the 2-Year Longitudinal

Prospective Non-interventional STRATEGE2 Study. **Rheumatology and Therapy**, v. 13, n. 1, p. 157-177, 2026.

GIL, Antônio C. **Como Elaborar Projetos de Pesquisa**. 7. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022. *E-book*. pág.17. ISBN 9786559771653. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786559771653/. Acesso em: 07 mai. 2025.

GILBERT, Benoit Thomas P. *et al.* Comparative effectiveness of baricitinib and alternative biological DMARDs in a Swiss cohort study of patients with RA. **BMJ open**, v. 14, n. 3, p. e072300, 2024.

JIN, Yinzhu *et al.* Real-World Treatment Effectiveness of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs by Serostatus Among Patients With Rheumatoid Arthritis. **ACR Open Rheumatology**, v. 5, n. 11, p. 571-580, 2023.

KAKEHASI, Adriana Maria *et al.* Challenges in implementing treat-to-target in rheumatoid arthritis: a perspective from Brazilian rheumatologists. **Advances in Rheumatology**, v. 64, p. 63, 2024.

KARA, Mete *et al.* Evaluating leflunomide and methotrexate combination vs. monotherapy in rheumatoid and psoriatic arthritis. **Turkish Journal of Medical Sciences**, v. 55, n. 3, p. 632-643, 2025.

KERSCHBAUMER, Andreas *et al.* Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 82, n. 1, p. 95-106, 2023.

LAUPER, Kim *et al.* Effectiveness of TNF-inhibitors, abatacept, IL6-inhibitors and JAK-inhibitors in 31 846 patients with rheumatoid arthritis in 19 registers from the 'JAK-pot'collaboration. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 81, n. 10, p. 1358-1366, 2022.

MARCONI, Marina de A.; LAKATOS, Eva M. **Metodologia Científica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2022. *E-book*. p.Capa. ISBN 9786559770670. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786559770670/. Acesso em: 07 mai. 2025.

MORI, Shunsuke *et al.* Long-term outcomes after discontinuing biological drugs and tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. **Plos one**, v. 17, n. 6, p. e0270391, 2022.

NALWA, Harjit Singh *et al.* High prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. **BMC rheumatology**, v. 9, n. 1, p. 89, 2025.

PIRES, Lucas Castro *et al.* Are global definitions enough? Revisiting CDAI and SDAI remission cut-offs in Brazilian Rheumatoid Arthritis patients. **Advances in Rheumatology**, v. 66, n. 1, p. 29, 2026.

REYES-NEIRA, Fanny *et al.* Efficacy of switching from originator adalimumab to biosimilar adalimumabAACF in patients with rheumatoid arthritis: a 12-month observational study. **Advances in Rheumatology**, v. 65, p. 46, 2025.

SANTOS-MORENO, Pedro *et al.* Effectiveness and persistence of anti-TNFα treatment in patients with rheumatoid arthritis–a 7 years real-world cohort study. **Biologics: Targets and Therapy**, p. 339-347, 2024.

SMOLEN, Josef S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 82, n. 1, p. 3-18, 2023.

SONOMOTO, Koshiro *et al.* Real-world safety and efficacy of targeted therapies in rheumatoid arthritis: a 5-year, 5130-case follow-up from FIRST registry. **Rheumatology and Therapy**, v. 12, n. 3, p. 561-580, 2025.

TAKAMI, Kenji; TSUJI, Shigeyoshi. Real-world retention rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 21170, 2023.

ZHAO, Sizheng Steven *et al.* Effectiveness of sequential biologic and targeted disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 61, n. 12, p. 4678-4686, 2022.