



## **O USO TERAPÊUTICO DE IMUNOBIOLOGICOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE**

### **THE THERAPEUTIC USE OF IMMUNOBIOLOGICALS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS**

*Julia Domachoski Bonet<sup>1</sup>, Juliana Domachoski Bortoli<sup>2</sup>, Paulo Roberto Worfel<sup>3</sup>*

#### **Resumo**

A artrite reumatoide é uma doença de caráter genético que acomete principalmente as articulações, ocasionando edema, dores e até mesmo o atrofiamento de mãos e dedos. Para obter melhor qualidade de vida, os imunobiológicos são uma nova tática de terapia que será relatada, por meio de revisões de literatura e dados científicos coletados preferencialmente nos últimos 10 anos.

Ressaltam-se as suas indicações de uso, o resultado através de outras terapias associadas, suas contraindicações e efeitos adversos, seus mecanismos de ação e avaliação com base na proposta de estabilidade e diminuição da atividade da doença. Por meio dos dados relatados, observa-se a importância do não abandono ao tratamento convencional e acompanhamento médico, entende-se que em conjunto a terapia imunobiológica garante melhores resultados e maior segurança para os usuários, trata-se de uma terapia em contínuo estudos, desta forma o papel do biomédico é de suma relevância para o avanço da eficácia e melhorias terapêuticas.

**Palavras-chave:** biomédico, articulações, imunobiológicos, tratamento.

#### **Abstract**

Rheumatoid arthritis is a genetic disease that mainly affects the joints, causing edema, pain and even the atrophy of hands and fingers. To obtain a better quality of life, immunobiologicals are a new therapy tactic that will be reported, through literature reviews and scientific data collected preferably in the last 10 years.

Its indications for use are highlighted, the result through other associated therapies, its contraindications and adverse effects, its mechanisms of action and evaluation based on the proposal of stability and reduction of disease activity. Through the reported data, it is observed the importance of not abandoning conventional treatment and medical monitoring, it is understood that together the immunobiological therapy guarantees better results and greater safety for users, it is a therapy in continuous studies, thus, the role of the biomedical is of paramount importance for the advancement of efficacy and therapeutic improvements.

**Keywords:** biomedical, joints, immunobiologicals, treatment.

#### **1 Introdução**

Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica crônica, caracterizada pelo acometimento de articulações periféricas, podendo manifestar-se em ambos os

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR) [julia.d.bonet@gmail.com](mailto:julia.d.bonet@gmail.com)

2 Enfermeira especialista urgência, emergência e UTI (Curitiba, PR)

3 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR) [paulo.worfel@utp.br](mailto:paulo.worfel@utp.br)



sexos, o pico de maior incidência dos acometidos ocorre na quinta década de vida, não descartando os casos na juventude que podem iniciar na adolescência. O sistema articular é comprometido através de uma inflamação na membrana sinovial, ocasionando edemas e dores nas principais articulações, rigidez no período matinal, mal-estar e deformidades são características de 88% dos acometidos pela doença. Os sintomas se manifestam de acordo com o estágio da doença, sendo possível sofrer um agravamento em uma única região exemplo: mãos e punhos, os sinais mesmo que silenciosos e comuns para a velhice, não devem ser ignorados podendo se desenvolver até o estágio mais avançado, acarretando um tratamento tardio, agressivo e invasivo que infelizmente não são sinônimos de cura.

Após o diagnóstico realizado através de exames laboratoriais e de imagem são avaliados possíveis danos articulares e o paciente é encaminhado para o médico reumatologista e fisioterapeutas. Sabe-se que as doenças autoimunes possuem etiologias desconhecidas e não possuem cura, sendo que o tratamento, mesmo que paliativo, se iniciado o mais breve possível pode restabelecer qualidade de vida, estabilidade da doença ou redução da atividade. Além da terapia convencional caracterizada pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e drogas modificadoras da doença, uma nova técnica está sendo empregada com grandes avanços e melhorias, os chamados imunobiológicos.

O objetivo do presente artigo é realizar uma revisão de literatura abordando a terapia com imunobiológicos, e sua eficiência na artrite reumatoide, assim como, avaliação de segurança, mecanismo de ação e os benefícios na qualidade de vida dos usuários desta terapia.

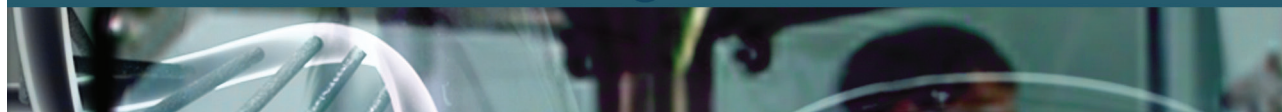
## 2 Metodologia

Procedeu-se a uma revisão sistemática de literatura por meio de pesquisas bibliográficas e artigos que foram reunidos e sintetizados, priorizando os trabalhos publicados nos últimos 10 anos, no entanto, incluíram-se alguns trabalhos relevantes anteriormente a esta data. As pesquisas foram realizadas utilizando as bases de dados científicos, tais como: MEDLINE, SCIELO, PSYCINFO, PUBMED, RBN, RASBAN, com as seguintes palavras-chave: imunobiológicos, Anti-TNF, infusão, artrite reumatoide, Metotrexato, esses descritores foram utilizados em diferentes combinações.

## 3 Discussão

### 3.1 Tratamentos Convencionais

Para os pacientes portadores de artrite reumatoide, a fisioterapia e a terapia ocupacional são de suma importância para manter o sistema respiratório e locomotores fortalecidos e estimulados, de início são utilizados anti-inflamatórios não esteroides e analgésicos seguidos de drogas modificadoras



da doença. Registrou-se o uso da Hidroxicloroquina de forma eficaz através de exames laboratoriais, e o baixo custo a favor do paciente, suas contraindicações referem-se a pessoas tratando doenças oftalmológicas. No controle da dor e estabilidade da doença, a Sulfasalazina apresentou indícios laboratoriais e radiográficos, tendo sua contraindicação a indivíduos com sensibilidades a composição da droga e deficiência no trato gastrointestinal e urinário. Já o tratamento com Metotrexato (MTX) considerado padrão por sua eficácia e fácil tolerância, em prognósticos ruins e sem resposta aos citados acima, é indicado no tratamento evolutivo com medicamentos mais agressivos ao organismo (LAURINDO *et al.*, 2004).

### 3.2 Terapia Imunobiológica

O desenvolvimento de terapias biológicas procedeu-se a partir de estudos para obtenção de anticorpos monoclonais e proteínas de fusão, utilizados inicialmente como auxílio terapêutico associado a outros medicamentos e atualmente são desenvolvidos para atuar em moléculas e células de seu interesse e, assim tornaram-se importante no tratamento das doenças autoimunes. Na AR os biológicos mais utilizados interferem na ação de citocinas, que são mediadores de inflamação e sua finalidade terapêutica visa o controle ou remissão da atividade da doença sem acarretar danos (MONTEIRO *et al.*, 2013).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) publicou diretrizes nacionais para AR, enfatizando que a prescrição é responsabilidade do médico reumatologista. Destaca-se que a droga infliximabe foi o primeiro biológico comercializado no ano 2000 em sequência, a adalimumabe e etanercepte comercializados em 2002 e aprovados 6 anos depois. Em 2009 os agentes anti-TNF foram aprovados, os biológicos rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, que foram disponibilizados pela primeira vez no Brasil em 2006, 2007 e 2009 respectivamente (CHRISTOPOULOS *et al.*, 2018).

Alguns pacientes podem apresentar ausência ou perda de resposta com o uso das Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença sintéticos (DMCDs), nestes casos indicam-se o tratamento com DMCDs biológicos, sendo que o tratamento da AR pode ser obtido no sistema único de saúde pública (SUS), o acesso aos agentes biológicos anti-TNF: infliximabe, adalimumabe e etanercepte, são disponibilizados para pacientes somente após realizado o uso de no mínimo duas combinações de DMCDs sintéticas sem sucesso, e são controlados desta forma pelo fato de possuir alto custo para o sistema de saúde. Por conta disso foi criado a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), responsável por definir protocolos e diretrizes clínicas a fim de ajustar o financiamento dos medicamentos de alto custo, sendo que os pacientes também podem adquirir a tratamento imunobiológico através de companhias privadas e os convênios médicos efetuam a liberação perante análises das indicações médicas (GOMES *et al.*, 2017).



### 3.3 Mecanismo de Ação dos Biológicos

Para entender o mecanismo de ação das terapias biológicas é importante esclarecer o mecanismo da AR, na qual existe a presença em abundância das células T, células B, citocinas e quimiocinas, sinalizando o processo autoimune da doença. De forma geral a apresentação de um antígeno às células CD4+ é o primeiro sinal para a ativação da célula T, com as interações de moléculas coestimulatórias, funcionando como segundo alerta, e as células B podem apresentar antígenos e aumentar a taxa de produção de imunoglobulinas, secretar citocinas, desta forma dando continuidade ao processo inflamatório. A importância diagnóstico da AR com o intuito da completa compreensão de seu mecanismo de ação também é relevante, entendendo assim a existência de subgrupos dentro da doença, utilizando exames que detectam anticorpos contra proteínas do corpo, o fator reumatoide (FR) o mais conhecido, além dos anticorpos anti-peptídeos citrulinados (ACPA), que também são úteis para referência de classificação do indivíduo atestado. Os pacientes classificados como ACPA-positivo, por apresentar o quadro clínico mais agressivo em comparação ao subconjunto ACPA-negativo, demonstra a importância da classificação, visto que as respostas imunes desses dois grupos podem ser diferentes, sendo que os indivíduos ACPA-negativo possuem resposta ao tratamento menos eficaz no uso do metotrexato (MTX) ou rituximabe (GUO *et al.*, 2018).

Os biológicos responsáveis pela depleção de células B, como o rituximabe (RTX), inibem significativamente a inflamação sinovial e a destruição óssea sem reduzir os títulos de autoanticorpos. Um estudo revela que os fibroblastos sinoviais, células T e B de memória, são importantes na ativação do RANKL, uma citocina pró-inflamatória da família do fator de necrose tumoral (TNF). Trata-se de um regulador no desenvolvimento e ativação dos osteoclastos, responsáveis pela remodelação óssea e sua perda de função acarreta a falha e inabilitação da densidade mineral óssea. Registrou-se a intenção de melhorias no mecanismo da RTX, desta forma foram iniciados estudos utilizando células B de memória induzidas por TNF- $\alpha$  in vitro, verificando sua importância na indução da RANKL que conseqüentemente irá acarretar na indução de osteoclastos, facilitando assim a estratégia terapêutica em manter uma parte funcional das células B, buscando assim não causar depleção total e manter seu efeito terapêutico desejado (OTA *et al.*, 2016).

Os imunobiológicos possuem diferentes mecanismos de ação, por exemplo, a atuação da abatacepte (ABT), a qual é uma proteína que atua no bloqueio da ativação do receptor da célula T, promove sua resposta ligando-se na superfície das células apresentadoras de antígenos, bloqueando a ativação de células T. Já o rituximabe (RTX) conhecido como depletor do linfócito B, trata-se de um anticorpo monoclonal-quimérico, e considerando-se que a maior parte da depleção células B vem da (BAFF) este medicamento bloqueia seu processo de maturação e/ou sua ativação. Outra classe de medicamentos, os bloqueadores de TNF $\alpha$  ou drogas anti-TNF (etanercepte, infliximabe e adalimumabe) atuam como antagonistas do fator de necrose



tumoral, a qual trata-se de uma citocina ligada diretamente ao processo inflamatório da AR. Outro medicamento, o Tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal recombinante que bloqueia o receptor da interleucina 6, geralmente indicado à pacientes que persistam na atividade da doença, por perda da resposta a no mínimo dois DMCD sintéticos. Nos pacientes, o uso de anti-inflamatórios não-esteroides (AINES) possui o objetivo de controle de dores associadas a doença (visualizar os biológicos mais utilizados no quadro abaixo) (MOTA *et al.*, 2013).

Quadro de Imunobiológicos

FÁRMACO	CLASSE	ESTRUTURA	ALVO
Infliximabe	Inibidor de citocinas	Anticorpo quimérico	TNF-alfa
Etanercepte	Inibidor de citocinas	Proteína de fusão	TNF-alfa e TNF-beta
Adalimumabe	Inibidor de citocinas	Anticorpo Humanizado	TNF-alfa
Tocilizumabe	Inibidor de citocinas	Anticorpo humanizado	IL-6
Abatacepte	Bloqueador de coestimulação	Proteína de Fusão	CD80 E CD86
Rituximabe	Agente eliminador de células	Anticorpo quimérico humano	CD20

FONTE: Kuek *et al.*, 2007, adaptado.

### 3.4 Avaliações de Segurança e Contraindicações

A sociedade brasileira de reumatologia (SBR) juntamente com a BiobadaBrasil, responsável pelo monitoramento de terapias biológicas em doenças reumatológicas, realizou um estudo observacional e epidemiológico a fim de avaliar o fator de segurança dos biológicos na AR. Os grupos foram de diferentes locais do Brasil, em que reuniram aproximadamente 1.037 candidatos com diagnóstico de AR, em cada grande grupo foi subdividido dois grupos, recebendo drogas modificadoras de doença sintéticas (grupo controle), e outro grupo recebendo o biológico prescrito pelo médico. Os resultados dos efeitos adversos foram os seguintes: o grupo tratado com biológicos apresentou infecções bacterianas cutâneas como as mais comuns, dez pacientes desenvolveram infecção de herpes zoster, em comparação ao grupo controle, não houve relato de caso e nas infecções de forma grave, sendo que o grupo biológico apresentou um óbito por pneumonia pelo vírus H1N1. Avaliaram-se o uso de imunossupressores, corticosteroides e atividade da doença, existindo a possibilidade do aumento de infecções estarem relacionados não somente aos biológicos, mas relacionando o fato que o Brasil, por sua heterogeneidade cultural, geográfica e socioeconômica, necessita de monitoramento dos pacientes, nos quais o uso da terapia biológica pode ter relevância (TITTON *et al.*, 2011).

Ao avaliar as possíveis infecções as bactérias e virais, que estão no topo dos casos de uso de antagonistas do fator de necrose tumoral (Anti-TNF), acometendo a pele, trato respiratório e urinário, se obtêm o resultado de que em conjunto com Metotrexato (MTX), as infecções permanecem em uma forma mais agressiva. Nas reações infusionais existe uma variação de acordo com o Anti-TNF escolhido, sendo as de maior frequência as urticárias dor e edema,

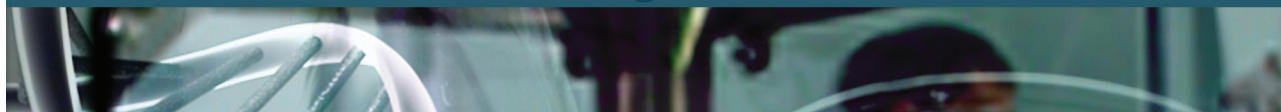


destacando o exantema com incidência de 40% dos casos no uso Anti-TNF do tipo (ETN). No uso da Abatacepte (ABAT), procedeu-se através de estudos com camundongos, entre todos os outros biológicos apresentando melhor segurança em relação à infecção tuberculosa, e ao avaliar as reações infusionais nos pacientes a segurança também foi destaque. Em contra partida, no estudo da Rituximabe (RTX) a reativação da tuberculose foi destacada, e reações infusionais acometem de 30% a 40% dos pacientes. A droga Tocilizumabe (TCZ) também foi avaliada, por reduzir as proteínas plasmáticas o exame de PCR, que sofreu alterações por outros motivos não estabelecidos, não sendo, portanto, indicadas como forma de monitoramento por perder sua confiabilidade. Ressalta-se que, no âmbito geral, todas as medicações citadas são contraindicadas na gravidez e lactação (MOTA *et al.*, 2015).

Ao avaliar as reações de infusão de anticorpos monoclonais sabe-se que grande parte delas está relacionada ao tipo não alérgica. De uma forma geral, as reações são descritas como leves e as reações graves representam apenas 10% dos casos. Em sequência destacam-se as reações infusionais dos biológicos mais utilizados no Brasil, a Infliximabe (IFX) representa maior incidência em casos leves, sendo que as reações graves representam apenas 0,5%. Já, com o uso Abatacepte (ABT) as reações representam 9% e em crianças 4% dos casos. Para a droga Tocilizumabe (TCZ) apresenta-se dados de 7%, enquanto que com o agente Rituximabe (RTX) apresenta-se algumas peculiaridades, pois é indicado pelo próprio fabricante o preparo de medicações prévias, anti-histamínico, corticosteroides e paracetamol, a fim de evitar possíveis reações, pois os dados são considerados altos, aproximadamente 27% dos casos. Os relatos apresentam alguns sintomas com maior proporção como a urticária, hipotensão, angioedema, hipóxia e broncoespasmos, podendo ou não ser desenvolvidos juntos. As contraindicações a todos os medicamentos citados acima são para: grávidas e lactantes, indivíduos com infecções ativas ou propensos a desenvolvimento do mesmo, e paciente com diagnóstico cancerígeno nos últimos 10 anos (MOSS *et al.*, 2014).

### 3.5 Efeitos Adversos da Forma Grave

Os portadores de AR são mais propensos a infecções graves como Tuberculose. Em um estudo foram coletados dados por meio dos órgãos responsáveis pelas taxas de mortalidade e incidências de tuberculose (TB) no Brasil, e no qual os pacientes foram submetidos a três biológicos do tipo Anti-TNF. O grupo que fez uso das drogas Adalimumabe e Certolizumabe, teve resultados 18 vezes mais críticos em relação ao grupo em uso do Etanercepte, e todos os pacientes com uso de biológicos tiveram um tendência maior para obtenção ou reativação da TB. Foi concluído que não houve aumento na taxa de mortalidade e evidencia-se o alto índice de reincidência de TB pelo uso dos biológicos. Devido a esta condição, ficou estabelecido como necessário um termo de assentimento do paciente sobre o fato de não ter manifestado TB anteriormente, como critério para indicação dos imunobiológicos. Assim fica confirmada, a suspensão da terapia com imunobiológicos



em casos de diagnóstico de tuberculoses anteriores, ou histórico de ocorrência familiar a doenças pulmonares, pois está bem estabelecida a correlação da terapia biológica na reincidência da TB (SARTORI *et al.*, 2019).

Constatou-se o primeiro caso de neurite óptica no Brasil, com influência da terapia imunobiológica após três infusões intravenosas de infliximabe (Anti-TNF). O paciente apresentou perda da acuidade visual ao ser encaminhado para exames de avaliação de campo visual e mapeamento de retina, e comprovada a neurite óptica. Sabe-se que a maioria dos pacientes com essa patologia que não apresentaram melhora ou apenas a estabilidade, ocupam as faixas etárias acima dos 60 anos, assim relatando que o paciente em destaque apresenta idade de 62 anos, deu sequência ao tratamento e interrupção dos biológicos não havendo melhora tanto na AR como nas sequelas causadas pela neurite óptica, não foi possível concretizar uma correlação com o uso da terapia imunobiológica (SILVA *et al.*, 2013).

Apresentou-se na literatura também um relato de dois casos de pacientes tratados com Anti-TNF do tipo infliximabe e adalimumbe, que desenvolveram hanseníase, enfatizando a atenção e necessidade em ter uma prescrição médica a esta terapia. Por isso, foi instituída a necessidade de investigação criteriosa de lesões cutâneas, em caso de epidemiologia familiar positiva para hanseníase, e deve-se ser feita a interrupção imediata ao tratamento, ou descarte de iniciação sabendo que a instabilidade imunológica causada por esta terapia pode ocasionar na evolução da infecção. Então nesses casos descritos anteriormente a terapia imunobiológica não é eficaz e/ou indicada (ANTÔNIO *et al.*, 2013).

Registrou-se o relato de caso de um paciente diagnosticado com AR no ano de 2006, que sem resposta quando submetido à terapia convencional, iniciou a terapia biológica intravenosa com infliximabe, durante 10 meses. A terapia foi aplicada a cada duas semanas sem interrupções e após esse período o paciente apresentou efeitos adversos como: placas eritematosas e escamosas com algumas pústulas nos pés e mãos, realizado exame histopatológico e diagnosticado a psoríase. Apontou-se a troca de agentes biológicos a fim de que houvesse melhora no quadro clínico, e sem resposta, foi necessária à suspensão do uso. Em seguida foi iniciado o uso da ciclosporina e MTX e sem sucesso, deu-se sequência no uso da leflunomida até a remissão das lesões cutâneas. Através do relato foi enfatizada a ocorrência frequente de pacientes com AR tratados com infliximabe desenvolveram psoríase após algum tempo de uso, e corroborando com este fato, estudos apontaram que inibição do TNF-alfa pode estimular a produção descontrolada de interferon-alfa (IFN-alfa), induzindo o desenvolvimento da psoríase, com a suspensão dos biológicos associada ao tratamento tópico sendo o mais indicado e eficaz (VASCONCELLOS *et al.*, 2016).

### 3.6 Eficácia

Demonstrou-se por meio de estudos na unidade de reumatologia pediátrica do Hospital de clínicas de São Paulo, por meio de grupos com o uso de biológicos do tipo etanercepte e

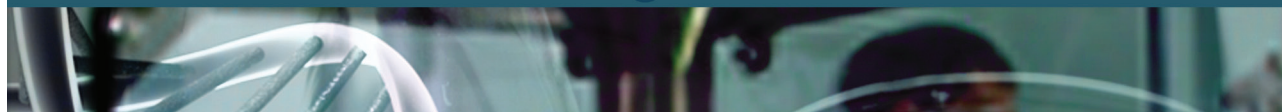


adalimumabe em crianças com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), ambos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com o biológico etanercepte sendo o único autorizado no ano de 2007, para o uso em crianças e adolescentes. Ao final do estudo comprovou-se a eficácia em ambos os biológicos utilizados, destacando-se a tolerância em 90% dos pacientes em três meses de uso. Os resultados do estudo ainda estão sob análise por meio do órgão responsável, para análise de liberação do adalimumabe nos casos de AIJ. (SUEHIRO *et al.*, 2010).

A Tocilizumabe foi administrada via intravenosa em pacientes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), e de acordo com os resultados, houve queda dos sintomas associados à doença após o tratamento, destacando-se a ausência de inflamação articular e extra articular e redução da atividade doença, de fato a melhora clínica foi de 90,9% incluindo resultados dos níveis de Proteína C reativa (PCR) e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) utilizados como marcadores da inflamação, com queda significativa inicial e permanecendo normais durante todo o período de tratamento. O uso de corticoides também foi diminuído e em alguns casos, até suspenso, concluindo que houve sucesso na utilização do tocilizumabe, apresentando efeitos adversos em 5 pacientes (45,4%), embora que, na maior parte dos casos, consistia quadros de diarreia e infecção fúngica cutânea, sem efeitos colaterais graves, e assim sendo, não houve necessidade de uso de antibióticos e hospitalização e nenhum paciente do estudo teve indicação para suspender o tratamento por efeitos adversos (YAZILITAS *et al.*, 2019).

Evidenciaram-se a melhora no tratamento e redução da atividade da doença quando tratados em terapia combinada. Utilizando dois grupos, os tratados com Metotrexato (MTX), e o grupo em terapia imunobiológica etanercept (ETN) em conjunto com o convencional (MTX). Os resultados foram obtidos já na primeira hora, atestando que a taxa de sedimentação de eritrócitos foi reduzida em 41,1 vs. 10,3 mm e o exame de proteína C reativa (PCR) teve diminuição de 40,8 vs. 6 mg / litro, em contra partida, o grupo tratado somente com MTX não obteve resultados de redução da atividade da doença. Os pacientes continuaram a ser avaliados em até dois anos de tratamento, comprovando assim a melhor eficácia na terapia combinada com o biológico (ETN), havendo melhora nas manifestações clínicas, radiográficas e progressão da atividade da AR. Outro estudo atestou a terapia combinada com Drogas Antirreumáticas Modificadoras de Doença (DMARD's) sintéticas e biológicas, envolvendo 260 pacientes com diagnóstico de AR. Foram realizados 3 grupos distintos, um grupo tratado com sulfassalazina, outro com etanercept ambos como monoterapia, e o último grupo foi realizada a terapia combinada de sulfassalazina e etanercept. No geral, houve uma alta taxa de descontinuação de pacientes no estudo por falta de eficácia, com as interrupções ocasionadas por eventos adversos entre os grupos que utilizaram a sulfassalazina 8%, etanercepte 19% e terapia combinada 10%. Os resultados foram mais eficazes em pacientes que receberam a terapia combinada ou etanercepte como monoterapia, também foram avaliados uma regressão significativa em pacientes que tiveram o etanercepte adicionado ou em substituição à sulfassalazina (REXHEPI *et al.*, 2012; COMBE *et al.*, 2008).





Mostrou-se por meio do estudo a aplicabilidade do uso da terapia anti-TNF administrada sozinha ou combinada com DMARDs, com o intuito de modular a sequência de eventos desencadeados, que normalmente se apresenta com o aumento da ativação de células inflamatórias causadas na AR, conseqüentemente levando a alta taxa de produção de citocinas, como TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que ao agir de forma indireta nas células eritropoéticas, promovem a hemólise e redução de células vermelhas do sangue. No estudo realizado com 40 pacientes, foi possível observar a melhora significativa dos níveis de hemoglobina e diminuição da VHS, apontando a capacidade de atenuar a anemia na AR, sem o auxílio de suplementação de ferro oral, destacando o possível efeito da anemia estar relacionado ao procedo inflamatório. O fato dos Anti-TNF inibirem a continuidade da inflamação, bloqueando células T e citocinas, explicam-se os efeitos resultantes da melhora da anemia, além de atenuar o dano intra-articular e dor, mesmo com os dados obtidos através do estudo ainda não se descarta a influência do fator genético dos pacientes (PEREIRA *et al.*, 2018).

## Conclusão

Através da finalização do presente estudo é possível concluir a importância do devido acompanhamento médico, a adesão às terapias imunobiológicas deve ser realizadas somente com a indicação clínica e bioquímica, sendo que, em relação ao tratamento convencional, pode-se obter melhores resultados quando em uso conjunto, apresentando melhor segurança e eficácia.

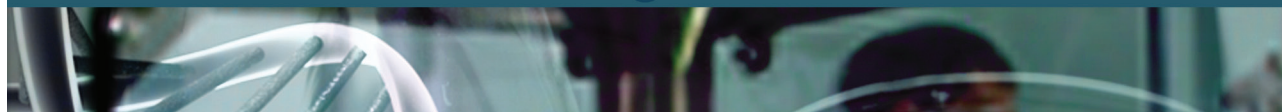
Desta forma esclarecendo que uso dos biológicos seria uma alavanca a novos avanços na qualidade de vida, mesmo que a orientação de causas que possam interferir no sucesso do tratamento também devam ser colocada em pauta junto ao paciente, contudo, observa-se que o sucesso da terapia está em uma curva crescente, com o passar dos anos e o avanço das pesquisas, a melhora dos resultados e a diminuição de efeitos adversos é evidente. Somando-se a estes esforços, a biomedicina regulamentada pela Lei n 7.135, possui profissionais habilitados na biologia molecular, que estão em contato direto com matérias de citologia, química, microbiologia, genética e bioquímica, que em conjunto à pesquisa científica, tem um importante papel na busca de novas metodologias de diagnóstico e a melhoria das opções terapêuticas.

## Referências

ANTÔNIO, J, B; SOUBHIA, R.M.C; PASCHOAL, V.D.A; AMARANTE, C.F; TRAVOLO, A.R.F; Biological agents: investigation into leprosy and other infectious diseases before indication. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, NOVEMBRO/DEZEMBRO, vol. 88, n 6, pg. 23-25, 2013.

CHRISTOPOULOS, G.B.; VASCONCELOS, J.T.S.; MOTA, L.M.H. Questionamento a sociedade Brasileira de Reumatologia sobre a NOTA TÉCNICA Nº 17/2018-DAF/SCTIE/MS, referente a informação sobre a execução do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Reumatóide, Brasília, FEVEREIRO, 2018. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/site/wp-content/uploads/2018/02/NT-nº-172018-DAF-SCTIE-MS-2-1.pdf>, data de acesso 07/09/2020.

COMBE, B; CODREANU, C; FIOCCO, U; GAUBITZ, M; GEUSENS, P.P; KVIEN, T.K; PAVELKA, K; SAMBROOK, P.N; SMOLEN, J.S; KHANDKER, R; SINGH, A; WAJDULA, J; FATENEJAD, S; Efficacy, safety



and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study, *Ann Rheum Dis*, vol. 68, pg.1146–1152, SEPTEMBER, 2008.

GOMES, R.K.S; PIRES, F. A; NOBRED, M.R.C; MARCHIE, M.F.S; RICKLI, J.C.K; Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Rev. Brasileira de Reumatologia*, vol.57, n. 3, pg.204-209, 2017.

GUO, Q; WANG, Y.W; XU, D; NOSENT, J; PAVLOS, N.J; XU, J; Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies, *Bone Research*, Australia, vol.6, n 15, pg. 1-14, APRIL, 2018.

KUEK, A; HAZLEMAN, B.L; OSTOR, A.J.K; Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution, *Postgrad Med J.*, vol. 83, pg. 251-260, APRIL, 2007.

LAURINDO, I.M.M; XIMENES, A.C; LIMA, F.A.C; PINHEIRO, G.R.C; BATISTELLA, L.R; BERTOLO, M.B; ALENCAR, P; XAVIER, R.M; GIORGI, R.D.N; CICONELLI, R.M; RADOMINSKI, S.C; Artrite reumatoide: diagnóstico e tratamento, *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, **NOVEMBRO/DEZEMBRO**, vol.44, n 6, pg. 435-442, 2004.

MONTEIRO, A.A.C.P; RATADO, P.M.T.V.B; FONSECA, A.M.L; Artrite Reumatoide: Impacto da terapêutica com agentes biológicos nos parâmetros clínicos e laboratoriais, Covilhã, OUTUBRO, 2013. Disponível em:

<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/3223/1/Dissertação%20de%20Mestrado.pdf> , data de acesso 04/10/2020.

MOSS, I.B; MOSS, M.B; REIS, R.M.C; Reações infusionais imediatas a agentes imunobiológicos endovenosos no tratamento de doenças autoimunes: experiência de 2.126 procedimentos em um centro de infusão não oncológico, Rio de Janeiro, *Rev. Bras. Reumatol.*, OUTUBRO, vol.54, pg. 102-109, 2014.

MOTA, L.M.H; CRUZ, B.A; BRENOL, C.V; PEREIRA, I.A; FRONZAL, L.S.R; BERTOLO, M.B; FREITAS, M.V.C; SILVA, N.A; JUNIOR, P.L; GIORGI, R.D.N; LIMA, R.A.C; BERNARDO, W.M; PINHEIRO, G.R.C; Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide, *Rev. Brasileira de Reumatol.*, vol. 53, n 2, pg. 158-183, São Paulo, MARÇO/ABRIL, 2013.

MOTA, L.M.H; CRUZ, B.A; BRENOL, C.V; POLLAK, D.F; PINHEIRO, G. R.C; LAURINDO, I.M.M; PEREIRA, I.A; CARVALHO, J.F; BERTOLO, M.B; PINHEIRO, M.M; FREITAS, M.V.C; SILVA, N.A; JÚNIOR, P.L; BARROS, P.D.S; GIORGI, R.D.N; LIMA, R.A.C; ANDRADE, L.E.C; Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, JUNHO, vol.55, n 3, pg.281-309, 2015.

OTA, Y; NIRO, H; OTA, S; UEKI, N; TSUZUKI, H; NAKAYAMA, T; MISHIMA, K; HIGASHIOKA, K; JABBARZADE, S. T; MITOMA, H; AKAHOSHI, M; ARINOBU, Y; KUKITA, A; YAMADA, H; TSUKAMOTO, H; AKASHI, K; Generation mechanism of RANKL+ effector memory B cells: relevance to the pathogenesis of rheumatoid arthritis, *Rev. Arthritis Research & Therapy*, Japan, vol., pg.18-67, FEBRUARY, 2016.

PEREIRA, I.C.P; SOUSA, N.C.F; PEREIRA, D.M.S; MENDES, S.J.F;

MUNIZ, T.F; COLARES, V.L.P; SILVA, B.L.R; MONTEIRO, C.R.A.V; MARTINS, M.M.R.S; FERNANDES, A.M.R; FERNANDES, E.S; Treatment with either leflunomide or adalimumab reduces anaemia in patients with rheumatoid arthritis, *An. Acad. Bras. Ciênc.*, vol.90, n 2, pg.2161-2166, Rio de Janeiro, AUGUST, 2018.

REXHEPI, S; REXHEPI, M; REXHEPI, B; MEKA, V.S; MAHMUTAJ, V; Methotrexate alone and methotrexate combined with etanercept in treatment of rheumatoid arthritis, Japan, *Rev. Arthritis Research & Therapy*, FEBRUARY, vol.14, pg.60, 2012.

SILVA, L.G.M; SASSO, L.S; NELLI, C.J; FILHO, F.B; ABREU, M.A.M.M; Optic neuritis due to immunobiologics: first Brazilian case report. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, NOVEMBRO/DEZEMBRO, vol. 88, n 6, pg. 162-165, 2013.



SUEHIRO, R.M; AIKAWA, N.E; CARVALHO, J.F; SILVA, C.A.A; Terapia com agentes biológicos na criança e no adolescente, São Paulo, *Rev. Paul. Pediatr.*, JUNHO, vol.28, n 2, pg.227-236, 2010.

SARTORI, N.S; PICON, P; PAPKE, A; NEYELOFF, J.L; CHAKR, R.M.S; A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment, Porto Alegre, *Journal Plos One*, DECEMBER, vol.14, n 12, pg. 224-963 , 2019.

TITTON, D.C; SILVEIRA, I.G; JUNIOR, P.L; HAYATA, A.L; CARVALHO, H.M.S; RANZA, R; REZENDE, L.S; PINHEIRO, G.C; SANTOS, J.L.F; MIRANDA, J.R; CARVALHO, J.F; BERTOLO, M.B; FREIRE, M; SCHEINBERG, M.A; SKARE, T.L; FERNANDES, V; BIANCHI, W; LAURINDO, I.M.M; Registro brasileiro de biológicos: processo de implementação e resultados preliminares do BiobadaBrasil, São Paulo, *Rev. Bras. Reumatol.*, ABRIL, vol.51, n 2, pg.152-160, 2011.

VASCONCELLOS, J.B; PEREIRA, D.N; VARGAS, T.J.S; LEVY, R.A; PINHEIRO, G.R.C; CURSI, I.B; Paradoxical psoriasis after the use of anti-TNF in a patient with rheumatoid arthritis, *An. Bras. Dermatol.*, vol.91, n 5, pg. 137-139, Rio de Janeiro, OCTOBER, 2016.

YAZILITAS, F; ÖZDEL, S; ŞİMSEK, D; AYDOG, O; ÇAKICI, E.K; CAN, G.G; GUNGOR, T; BULBU, M; Tocilizumab for juvenile idiopathic arthritis: a single-center case series, Sao Paulo, *São Paulo Medical Journal*, vol.137, n 6, pg. 517-522, DECEMBER, 2019.

## Agradecimentos

Minha imensa gratidão aos colegas e docentes da Universidade Tuiuti do Paraná, em especial ao meu orientador Paulo Roberto Worfel por sua paciência e ensinamentos, agradeço a Professora Luciana Nowacki pelo zelo e dedicação.

Meu agradecimento e admiração a minha coorientadora e mãe Juliana Domachoski Bortoli, por seu apoio e troca de experiências profissionais.

“A ciência não é apenas uma disciplina de razão, mas também de romance e paixão.” (Stephen Hawking).