

## **Biofármacos usados para o tratamento de artrite reumatoide: uma revisão de literatura**

Biopharmaceuticals used in the treatment of rheumatoid arthritis: a literature review

---

*Alicio Vitorino de Souza Neto<sup>1</sup>, Maurília de Oliveira Souza<sup>1</sup>, Gracielle Ferreira Andrade<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Gracielle Ferreira Andrade

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1531

Email: *gracielle.andrade@ufes.br*

**Submetido em 28/10/2021**

**Aceito em 22/11/2021**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i1.36997>

## RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune que tem como principais alvos as articulações, podendo levar à destruição desses tecidos quando não tratada, o que pode resultar na diminuição dos movimentos e na qualidade de vida dos indivíduos afetados. O seu tratamento convencional se baseia na utilização de fármacos antirreumáticos modificadores de doenças (MMCDs), anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides. Porém, com o advento da biotecnologia houve o surgimento dos medicamentos biológicos, que ofereceram uma nova opção de tratamento para a artrite reumatoide. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa por meio de levantamento da literatura em bases de dados científicas para responder à pergunta: “quais são as vantagens e as desvantagens do uso dos medicamentos biológicos em comparação ao tratamento convencional em casos de artrite reumatoide?”. Os artigos foram selecionados com base na data de publicação e quanto à sua relevância para o tema, sendo utilizados os termos biofármacos, medicamentos biológicos e artrite reumatoide como palavras-chave, nos idiomas inglês e português. Artigos que não tinham como foco o tema proposto, seja em seu título, resumo ou texto completo, foram excluídos. Por fim, foram utilizados 82 artigos para a escrita do presente trabalho. Como resultado os artigos apontaram que os biofármacos trouxeram um aumento da quantidade de opções terapêuticas, porém, também apontaram para o alto custo dessa terapia, o que pode ser amenizado com o surgimento dos biossimilares.

**Palavras-chave:** Biofármacos. Medicamentos Biológicos. Artrite Reumatoide.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease which affects mostly the joints and can destroy these tissues when left untreated, reducing body movements, and reducing an individual's quality of life. The standard treatment is based on the use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. However, with the advent of biotechnology appeared the biologic drugs which offered a new treatment option for rheumatoid arthritis. This present work aims to conduct an integrative review by literature survey in scientific databases to answer the question “what are the advantages and disadvantages of using biological drugs compared to conventional treatment in cases of rheumatoid arthritis?”. Articles were selected based on date published and their relevance to the topic, using the terms biopharmaceuticals, biological medicines and rheumatoid arthritis as keywords, in English and Portuguese. Articles whose title, abstract or full text don't focus on the proposed topic were excluded. In total 82 articles were included in this present work. As results, the articles show that the biologic drugs brought new therapeutic options, however they have an elevated cost, which can be softened with the new coming biosimilar drugs.

**Keywords:** Biopharmaceuticals. Biological Medicines. Rheumatoid Arthritis.

## INTRODUÇÃO

A biotecnologia é definida como qualquer aplicação técnica que usa organismos biológicos ou seus derivados para criar ou modificar produtos e processos para usos específicos (MARTINS et al., 2013). Dentre seus produtos estão os medicamentos biológicos ou biofármacos, substâncias ativas de origem biológica, com alta especificidade e eficácia (BRANDÃO & SOUZA, 2015). São produzidos utilizando-se sistemas vivos como órgãos, tecidos, fluidos animais, células e microrganismos (CARREIRA et al., 2013) e são opções de tratamentos alternativos para doenças complexas como a artrite reumatoide, além de terem maior precisão e seletividade (BRANDÃO & SOUZA, 2015).

Os biofármacos têm como alvo específico as moléculas precursoras da doença (PASSOS, 2016). Porém, apesar dos aspectos positivos, eles apresentam maior chance de causar reações imunológicas nos pacientes, além de serem administrados através de injeções, o que demanda profissionais de saúde para a sua realização (BRANDÃO & SOUZA, 2015).

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica de caráter autoimune cuja prevalência varia de 0,3 a 1% da população mundial, sendo mais comum em mulheres de países desenvolvidos (WHO, 2006). No Brasil, estima-se que o número de portadores da doença seja cerca de 1,3 milhão de indivíduos (MARQUES NETO, 1993 apud GOMES et al., 2017).

Nesse sentido, o uso de biofármacos surge como uma alternativa ao tratamento convencional da artrite reumatoide, em especial nos casos de falência dessa terapêutica, além de situações em que se pode ter contraindicação do fármaco convencional, ou, ainda, quando a resposta a esse tratamento é insuficiente (MONTEIRO, 2013).

Diante do exposto foi realizada uma revisão integrativa da literatura apontando as vantagens, desvantagens e perspectivas futuras do uso dos biofármacos no tratamento da artrite reumatoide no Brasil e no mundo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

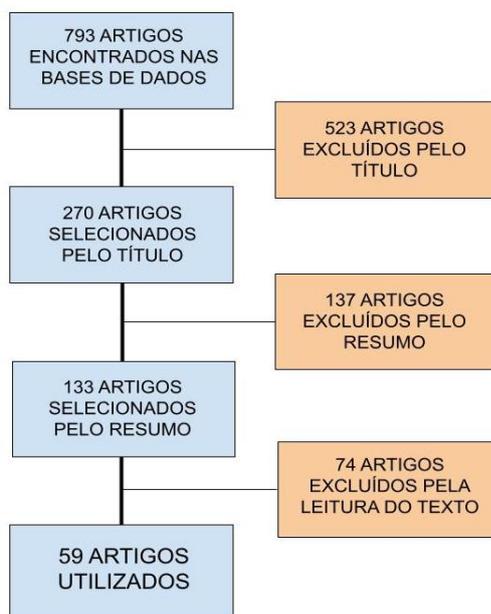
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada por meio de levantamento bibliográfico de estudos a respeito dos tratamentos da artrite reumatoide nos últimos anos, com maior enfoque em artigos científicos que abordem medicamentos biológicos. A pergunta norteadora deste estudo é: “quais são as vantagens e as desvantagens do uso de medicamentos biológicos em comparação ao tratamento convencional em casos de artrite reumatoide?”. Os

critérios de inclusão se deram a partir da utilização de combinações de termos na busca, os quais foram: "Biofármacos", "Medicamentos biológicos", "Artrite reumatoide", "Biopharmaceuticals", "Biological medicines", "Rheumatoid arthritis", "Biofármacos E artrite reumatoide" "Medicamentos biológicos E artrite reumatoide", "Biopharmaceuticals AND rheumatoid arthritis" e "Biological medicines AND rheumatoid arthritis". Para realizar as buscas foram utilizados livros de referência sobre o assunto, portarias, sites e guias oficiais, e as bases de dados Pubmed, Lilacs, Web of Science e portal periódico CAPES, utilizando as palavras-chave biofármacos, medicamentos biológicos e artrite reumatoide, nos idiomas inglês e português. Os artigos foram filtrados com base nos seguintes critérios de inclusão: trabalhos publicados de 2011 até maio de 2021 e relevância do estudo para o tema proposto. Por sua vez, os critérios de exclusão foram definidos como: artigos que não abordam os temas propostos, assim como os assuntos relacionados às doenças que não sejam a artrite reumatoide, artigos com título ou resumo não satisfatório e artigos que a partir da leitura completa do texto não atendiam à proposta inicial. A busca foi realizada em dupla com os critérios de inclusão e exclusão discutidos pelos autores.”

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Inicialmente foram identificadas 793 publicações em diferentes bases de dados. Dentre os artigos incluídos e avaliados foram encontrados no Pubmed 27, no Google Scholar 17, nos Periódicos Capes 8, na Web of Science 3, na LILACS 3 e na Scielo 1 publicação. O primeiro critério de exclusão foi o título dos artigos. Após esse procedimento, foram obtidos 270 artigos, dos quais 137 foram excluídos após leitura do resumo e 133 selecionados. Ao final foram excluídos 74 artigos após a leitura do texto. Os critérios de inclusão e exclusão foram cruciais para a triagem e seleção dos estudos. Os artigos excluídos foram aqueles que não estavam condizentes com a pergunta norteadora e nem com as palavras-chave, além daqueles em que o conteúdo não era relevante. Ao final foram incluídas e avaliadas 59 publicações à revisão (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma do controle da busca de artigos e seu refinamento.



**Fonte:** do autor.

### *Biotecnologia e biofármacos*

A biotecnologia é definida como todo processo produtivo que utiliza células, componentes celulares ou moléculas biológicas para atingir um objetivo, especialmente o desenvolvimento e melhoramento de produtos (ALBRECHT; RHODEN; PAMPHILE, 2015; VITOLO et al., 2015). Com a biotecnologia surgiram novas ferramentas como a técnica do DNA recombinante e do hibridoma (GOÉS-FAVONI, 2017).

Na tecnologia do DNA recombinante acrescenta-se a um vetor fragmentos de DNA de fontes diferentes (KHAN et al., 2016). Com isso, é possível produzir proteínas de interesse, a partir do isolamento do DNA que as codifica, amplificá-lo pela reação em cadeia da polimerase, e inseri-lo em vetores que passarão a produzi-las (ROBERTS, 2019).

Já a técnica do hibridoma consiste na produção de células de interesse, a partir da fusão de células com potenciais diferentes (CORDEIRO et al., 2014).

Medicamentos biológicos, ou biofármacos, são moléculas complexas com peso molecular elevado provenientes de fontes biológicas e que são classificados em vacinas, soros hiperimunes, hemoderivados, anticorpos monoclonais e medicamentos contendo

microrganismos (BRASIL, 2010). Os biofármacos representam um novo recurso para doenças oncológicas, endócrinas e reumatológicas (GOMES et al., 2016). Apesar disso, sua utilização deve ser monitorada devido a possíveis efeitos colaterais como infecções (RUDERMAN, 2012).

Os biofármacos são, em sua maioria, anticorpos monoclonais (MABs) produzidos inicialmente por técnica de hibridoma (BASTIDA et al., 2017). Existem cinco tipos de anticorpos monoclonais: murinos, quiméricos, humanizados, totalmente humanizados e proteínas de fusão.

Os murinos são anticorpos de camundongos que o organismo humano identifica como agente estranho e produz anticorpos contra os MABs, resultando em sua rápida eliminação e podendo causar lesão renal. Para reduzir esse problema surgiram os quiméricos, que apresentam o domínio constante do anticorpo humano e o domínio variável do anticorpo de camundongo. Porém, ainda podem causar reações imunológicas.

Outra classe é a dos humanizados, que reduzem ao máximo as reações. Possuem regiões hipervariáveis do anticorpo de camundongo em uma estrutura de anticorpo humano, conferindo características e atividade biológica de moléculas murinas sem causar reações imunológicas (CORDEIRO, 2014). Já os anticorpos monoclonais totalmente humanizados são idênticos à IgG humana (BENUCCI et al, 2012).

Por fim, as proteínas de fusão são uma fração de anticorpos fundidos com os receptores de substâncias de interesse (PFIZER, 2014).

### *Artrite reumatoide*

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica, sistêmica, caracterizada pela inflamação da membrana sinovial das articulações das mãos, pés, cotovelos, joelhos, coluna cervical, quadris e ombros, causando deformidades, dor, rigidez e perda da função. Estima-se que 1% da população mundial seja acometida pela AR e que sua ocorrência seja maior a partir dos 50 anos de idade em mulheres (SPARKS, 2019; ZAMAMPOOR, 2019). Os motivos de seu surgimento não estão totalmente elucidados, porém, devem-se em grande parte a fatores genéticos. Além disso, fatores de risco ambientais como infecções, especialmente a periodontite, e o tabagismo podem influenciar em sua ocorrência (SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2016).

Mais de 100 locus do genoma humano já foram associados com AR, em especial genes que codificam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, como o alelo DRB1 do antígeno leucocitário humano (HLA-DRB1), que auxilia as células T a reconhecerem peptídeos auto-reativos e é co-estimulador em outras vias celulares (MCINNES & SCHETT, 2017). Fatores epigenéticos também são associados com a patogenia da AR, como a expressão de microRNAs, a desregulação de marcadores de histonas e a hipometilação de DNA. Tais fatores influenciam na regulação de genes pró-inflamatórios (VENUTURUPALLI, 2017).

No processo patológico da artrite reumatoide, a citrulinação, conversão pós-traducional do aminoácido arginina para citrulina, de proteínas intrínsecas origina novos epítomos antigênicos e a falta de resistência gera resposta imune de anticorpos e células T. Quando essas proteínas estão presentes nas articulações, há infiltração de macrófagos, linfócitos B, linfócitos T e células natural killer na membrana sinovial. Células apresentadoras de antígeno ativam linfócitos T, que induzem macrófagos a produzirem citocinas inflamatórias, especialmente o fator de necrose tumoral (TNF), que promove produção de outras citocinas, aumentando a rede de inflamação. Já os linfócitos B são fonte de um anticorpo contra a porção Fc da IgG, denominado fator reumatoide (FR) e anticorpos anti-peptídeo citrulinado (Anti-CCP). Na região de encontro entre membrana sinovial, cartilagem e osso, é formado um tecido granulomatoso abundante em macrófagos e fibroblastos resistentes à apoptose, que produzem enzimas proteolíticas, causando a destruição da cartilagem e do osso, hipertrofia, hiperplasia e angiogênese na sinóvia (FERNANDES, 2012; CECCONI, 2017; SMOLEN et al., 2018; CIECHOMSKA; ROSZOKOWSKI; MASLINKSKI, 2019).

Em relação aos fatores ambientais, destacam-se o tabagismo e a ação de microrganismos. O tabagismo induz a citrulinação de proteínas nos pulmões que pode induzir imunogenicidade. Em indivíduos geneticamente predispostos, o tabagismo influencia o surgimento de anti-CCP em resposta à citrulinação das proteínas, potencializando a chance de surgimento da AR (ANDERSON et al., 2016).

Microrganismos como os vírus Epstein-Barr, parvovírus B-19 e bactérias como *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium* e *Mycoplasma* têm sido investigados como desencadeadores da artrite reumatoide. Os produtos das infecções por esses agentes podem formar complexos imunes que induzem a formação de FR. Além destes, destaca-se a *Porphyromonas gingivalis*, bactéria presente em indivíduos com periodontite e/ou tabagistas. Esse microrganismo é capaz de produzir a enzima peptidil-arginina deaminase, responsável pela citrulinação de proteínas e

provoca uma resposta imune via anti-CCP (SANMARTÍ; RUIZ-ESQUIDE; HERNÁNDEZ, 2013; LEECH & BARTOLD, 2015; SOUSA, 2017).

### *Diagnóstico da artrite reumatoide*

O diagnóstico é feito a partir da observação de sinais clínicos, relato de queixas e exames laboratoriais ou radiológicos (MOREIRA, 2019), sendo necessário excluir a possibilidade da ocorrência de doenças semelhantes. Para isso, deve-se seguir os critérios do Colégio Americano de Reumatologia, que incluem: rigidez matinal com duração de uma hora; artrite em pelo menos três articulações com inchaço de partes moles; artrite dos punhos e das mãos, que também afeta interfalângianas proximais; nódulos subcutâneos, FR positivo; erosões ósseas observadas por radiografia. Para que o quadro seja classificado como artrite reumatoide, quatro desses critérios devem se apresentar por cerca de 6 semanas (GELER & SCHEINLBERG, 2015).

Outra forma de auxílio no diagnóstico da AR é através de exames de imagem, que incluem radiografia, ressonância magnética e ultrassonografia. Através deles, é possível detectar manifestações como acúmulo de fluido articular, sinovite e edema ósseo (CARVALHO et al., 2014).

Os exames laboratoriais mais utilizados são os marcadores de atividade inflamatória, em especial a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS). Também pode ser realizada a busca de fator reumatoide (FR), anticorpo presente no soro de 70% dos portadores de AR, do fator antinuclear (FAN), anticorpo antinuclear, e dos anticorpos anti-peptídeo citrulinado (Anti-CCP). Os anti-CCP são detectados em quase 80% dos casos de AR, podendo ser detectados 10 anos antes do aparecimento da doença e raramente encontrados em outras patologias. No hemograma podem ser constatadas condições indicativas como anemia ou trombocitose. (CARVALHO et al., 2014; ZAMAMPOOR, 2019). O tratamento farmacológico da artrite reumatoide tem duas abordagens, sendo uma convencional e outra baseada em biofármacos.

### *Tratamento convencional da artrite reumatoide*

O tratamento convencional varia entre indivíduos levando em conta o objetivo esperado pelo profissional e pelo paciente, através de uma decisão compartilhada entre as partes. Esse princípio, chamado de treat-to-target ou metaterapêutica, que inclui a definição de uma meta

no início do tratamento para o controle dos sintomas, pode ser intensificado caso não atinja o objetivo esperado (NORVANG et al., 2020).

São utilizados medicamentos modificadores de curso de doença sintéticos (MMCDs), modificadores de curso de doença biológicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticóides e antimaláricos. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde dividem o tratamento farmacológico da AR em três etapas, sendo que na primeira são recomendados somente os medicamentos sintéticos.

Na primeira etapa, é utilizado o MMCD metotrexato, por via oral ou injetável, salvo em exceções onde existem contraindicações ao seu uso. A terapia utilizando apenas o metotrexato tende a ser iniciada o quanto antes, na esperança de se atingir uma boa resposta do paciente. Na segunda etapa do tratamento, se utiliza a combinação de um MMCD sintético com um MMCD biológico e, em caso de falha desta, passa-se a terceira etapa de tratamento. Por fim, a terceira etapa de tratamento se baseia na utilização de um MMCD biológico de forma isolada (BRASIL, 2019).

O efeito anti-inflamatório esperado do metotrexato na AR está relacionado com a inibição da enzima amino-imidazol-carboxamida ribonucleotídeo formiltransferase (AICART) o que leva ao acúmulo de adenosina extracelular. A inibição dessa enzima leva ao aumento de 5-amino-imidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo (AICAR), que inibe as enzimas adenosina deaminase e adenosina monofosfato desaminase, ocorrendo acúmulo de adenosina e adenosina monofosfato (AMP). O AMP é convertido em adenosina e este acúmulo é transportado para fora da célula. No meio extracelular, a adenosina se liga aos seus receptores, que estão aumentados na superfície de monócitos e macrófagos, no sinóvio. Ocorre inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (JEKIC; MAKSIMOVIC; DAMNJANOVIC, 2019). Entretanto, deve-se ressaltar a contraindicação de seu uso por gestantes, lactantes, mulheres em idade fértil que não usem métodos contraceptivos, pacientes etilistas, portadores de insuficiência renal ou hepatopatias (MOTA et al, 2013).

Caso ocorra tolerância ao metotrexato, é recomendada a substituição por outro MMCD, como a leflunomida ou a sulfassalazina (BRASIL, 2019). O mecanismo de ação da leflunomida se baseia na inibição da enzima mitocondrial diidroorotato desidrogenase, responsável pela síntese de ribonucleotídeos de pirimidina, como é o caso da ribonucleotídeo monofosfato de uridina (rUMP). Para que ocorra a proliferação de células T e de autoanticorpos pelas células B é necessária uma alta concentração de rUMP, logo, com a inibição da enzima a resposta autoimune é inibida. Embora a associação dos dois tenha efeitos sinérgicos positivos, pode

ocorrer hepatotoxicidade (MEIER et al., 2013; ABBASI et al., 2018). Por sua vez, a sulfassalazina não tem um mecanismo de ação bem definido, mas sabe-se que esse agente terapêutico tem efeito na artrite reumatoide por meio de ação antioxidante, inibição da produção de citocinas, indução de apoptose de macrófagos e neutrófilos, além de inibir a multiplicação de linfócitos B e T.

Após o tratamento inicial (3 a 6 meses), utilizando o metotrexato ou outro MMCD sintético, observa-se se o objetivo desejado foi atingido, ou seja, se os sinais e sintomas referentes à artrite reumatoide nesta etapa tiveram alguma regressão. Caso o objetivo desejado não tenha sido atingido e na ausência de um prognóstico desfavorável, troca-se o MMCD sintético por outro da mesma classe. Caso, além do objetivo não atingido, ocorra um prognóstico ruim, adiciona-se juntamente do MMCD sintético, um MMCD biológico, iniciando-se, assim, a segunda fase do tratamento, que será discutido com maior profundidade em outro tópico (BURMESTER & POPE, 2019).

Os MMCDs sítio-específicos, que são sintéticos, também vêm sendo utilizados no tratamento da AR. Essa classe tem como pioneiro o tofacitinibe, que exerce seu efeito anti-inflamatório através da inibição da família de proteínas Janus quinase, uma família de proteínas intracelulares que é ativada após a ligação das citocinas pró-inflamatórias aos seus receptores na superfície das células. Com a sua ativação, essas proteínas ativam fatores de transcrição e esses, por sua vez, irão regular a expressão de genes no núcleo das células resultando em inflamação. Dessa forma, a inibição da enzima Janus quinase suprime o processo inflamatório (YAMAOKA, 2019).

Além dos MMCDs biológicos e sintéticos, outras classes podem ser utilizadas em todas as etapas do tratamento da artrite reumatoide. Dentre elas, estão os glicocorticoides que são utilizados para tratar os sintomas da AR, além de diminuir os danos causados às articulações. Seu mecanismo de ação ocorre através da sua ligação com receptores intracelulares que sofrem dimerização, interagem com o DNA e modificam a transcrição de genes da cicloxigenase-2, interleucinas e citocinas envolvidas em respostas inflamatórias (RANG et al., 2012).

Os AINES também são usados para o tratamento dos sintomas da AR e são úteis no início do tratamento (ABBASI et al., 2018). Eles agem através da inibição das cicloxigenases, bloqueando a cascata do ácido araquidônico e, conseqüentemente, reduzindo a produção de prostaglandina E2 e prostaciclina, o que reduz a vasodilatação e o edema (RANG et al., 2016). Podemos citar além desses, os antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina, que demonstram ter atividade imunossupressora ao diminuir hiperatividade de linfócitos e a produção de

citocinas pró-inflamatórias, intervenção na produção de interleucina 1 (IL-1) nos monócitos, fagocitose, estabilização de membranas lisossômicas e quimiotaxia de células polimorfonucleares. (MOTA et al., 2013; OLIVEIRA, 2020).

Todavia, existem pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento convencional, persistindo com um quadro no qual a atividade da doença permanece moderada a alta, não atingindo, assim, os alvos do tratamento da doença. Nesses casos é recomendada a utilização dos modificadores de curso de doença biológicos (SANTOS, 2015).

### *Tratamento com biofármacos*

Em alternativa ao tratamento tradicional com MMCDs sintéticos, surgiu o tratamento com medicamentos biológicos, resultando em uma diminuição dos danos articulares em uma porção maior de pacientes. Atualmente, as classes utilizadas são inibidores de TNF- $\alpha$ , inibidores de células B, inibidores da coestimulação de células T e inibidores de interleucinas. Esses medicamentos variam tanto em farmacocinética quanto em farmacodinâmica, mesmo entre os que pertencem a uma mesma classe com eficácia semelhante, além de possuírem custo elevado (NAM & EMERY, 2013; BASTIDA et al., 2017).

É recomendável que o tratamento com medicamentos biológicos seja em associação com os MMCDs convencionais, tendo em vista as evidências clínicas demonstrando uma efetividade maior quando em combinação do que em monoterapia (MEIER et al., 2013). Conforme o tratamento avança, é recomendável procurar maneiras de descontinuar a utilização de medicamentos biológicos, devido a seu potencial imunossupressor, para evitar efeitos colaterais como infecções ou câncer. Não é recomendável associação entre dois medicamentos biológicos e, na escolha de um deles, deve-se considerar os efeitos adversos, perfis de toxicidade e custo (CAVALLI & FAVALLI, 2019). No Brasil, os principais medicamentos biológicos utilizados no tratamento da AR são: abatacepte (Orencia®), adalimumabe (Humira®), certolizumabe pegol (Cimzia®), etanercepte (Brenzys®), golimumabe (Simponi®), infliximabe (Remicade®), rituximabe (Mabthera®) e tocilizumabe (Actemra®) (FELICE et al., 2019). Em relação às composições desses medicamentos, podem ser do tipo anticorpo monoclonal quimérico, anticorpo monoclonal humanizado, anticorpos monoclonais totalmente humanizados, proteína de fusão e fragmento de anticorpo humanizado combinado com polietilenoglicol (BENUCCI et al., 2012).

Na tabela 1 é mostrada a relação dos biofármacos abordados neste trabalho com a descrição do alvo terapêutico e o mecanismo pelo qual exerce seu efeito.

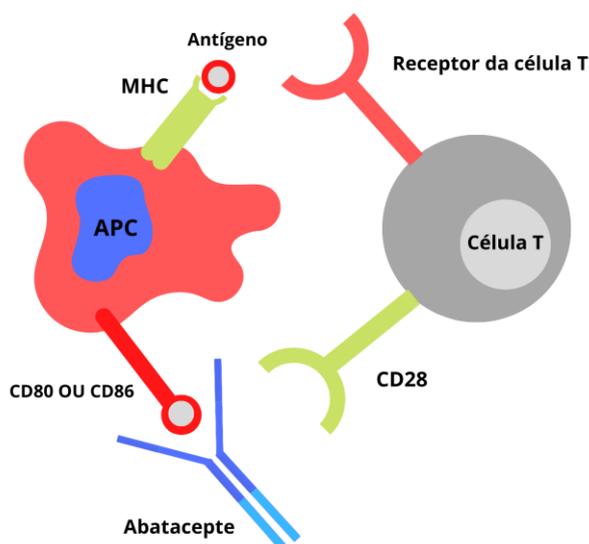
**Tabela 1.** Medicamentos biológicos mais utilizados dispostos com seus alvos terapêuticos e respectivos mecanismos de ação.

BIOFÁRMACO	ALVO	MECANISMO	REFERÊNCIA
Abatacepte	Gene CD80/86	Inibe de forma competitiva a proteína CD28 ao se ligar ao seu sítio de ação no gene CD80/86, e impede a coestimulação de células T	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO et al., 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Adalimumabe	TNF- $\alpha$	Bloqueio do TNF- $\alpha$ e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BRASIL, 2016, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2021, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Anakinra	Receptor de IL-1	Compete com a interleucina IL-1 pelo seu receptor e inibe sua ação	ABBASI et al., 2018, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012
Certolizumabe pegol	TNF- $\alpha$	Bloqueio do TNF- $\alpha$ e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, VIANA, 2016
Etanercepte	TNF- $\alpha$	Bloqueio do TNF- $\alpha$ e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Golimumabe	TNF- $\alpha$	Bloqueio do TNF- $\alpha$ e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
			<i>Continua...</i>

Infliximabe	TNF- $\alpha$	Bloqueio do TNF- $\alpha$ e consequente inibição do sinal celular e de suas funções biológicas	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BENUCCI et al., 2012, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, COSTA et al., 2015, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOREIRA, 2019, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, SOUSA, 2017, VIANA, 2016
Rituximabe	Proteína de superfície CD20	Depleção de células B por se ligar à proteína de superfície CD20	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BOUMANS et al., 2011, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LEMOS et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016
Sarilumabe	Receptor de IL-6	Inibe IL-6 pela ligação competitiva ao seu receptor	CAVALLI & FAVALLI, 2019, MCINNES & SCHETT, 2017, MINEIRO, 2017
Tocilizumabe	Receptor de IL-6	Inibe IL-6 pela ligação competitiva ao seu receptor	ABBASI et al., 2018, BASTIDA et al., 2017, BURMESTER & POPE, 2017, CAVALLI & FAVALLI, 2019, CECCONI, 2017, COELHO, 2014, FELICE et al., 2019, FERNANDES, 2012, GONÇALVES, 2013, KEISERMAN et al., 2014, LIM et al., 2014, MCINNES & SCHETT, 2017, MEIER et al., 2013, MINEIRO, 2017, MONTEIRO, 2013, MOTA et al., 2013, MOTA et al., 2015, RODRIGUEZ et al., 2020, RUDERMAN, 2012, SANTOS, 2015, SCOTT, 2012, SHARMA & PATHAK, 2012, VIANA, 2016

### *Inibidores de coestimulação de células T*

Os inibidores de coestimulação de células T exercem seu efeito anti-inflamatório pelo bloqueio da interação entre células T e células apresentadoras de antígenos (SCOTT, 2011; KEISERMAN et al., 2014). No tratamento da AR é utilizado o abatacepte, proteína de fusão humana, um complexo proteína 4 associada ao linfócito T citotóxico (CTLA4-Ig), formado pela porção Fc modificada da imunoglobulina G1 humana modificada ligada ao domínio extracelular do receptor de proteína CTLA4. Ele tem afinidade de ligação à proteína CD28 competindo com ela pela ligação ao CD80/86, gene que ativa células T envolvidas na resposta imune e na apresentação de antígenos. Assim, não ocorre ativação de linfócitos T (MONTEIRO, 2013; ZFIN, 2016), conforme figura 2.

**Figura 2.** Mecanismo de ação do abatacepte.

**Fonte:** do autor.

### *Inibidores de TNF- $\alpha$*

Os inibidores de TNF- $\alpha$ , como o infliximabe, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e certolizumabe pegol são fármacos de primeira escolha entre os MMCDs (VIANA, 2016). Agem bloqueando o fator de necrose tumoral, citocina importante para que haja inflamação e com isso ocorre redução dos danos às articulações (GONÇALVES, 2013). Entretanto, os inibidores de TNF- $\alpha$  aumentam as chances de infecção, o que é preocupante em pacientes que já foram acometidos por tuberculose, podendo ter casos de recidiva (SHARMA & PATHAK, 2012).

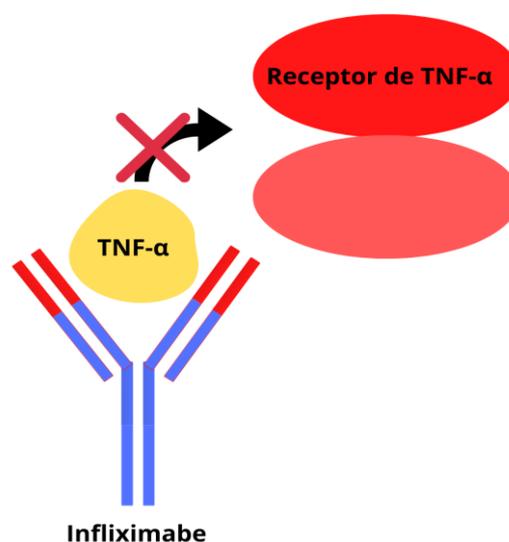
O infliximabe é um anticorpo do isotipo IgG1, que se liga às formas monomérica, trimérica e transmembranar do TNF- $\alpha$  e forma complexos indissociáveis, impedindo que o fator de necrose tumoral se ligue com seus receptores, como ilustrado na figura 3. Dessa forma, não ocorre o sinal celular e nem as funções biológicas mediadas por ele, que incluem inflamação, ativação, proliferação e recrutamento celular, produção de quimiocinas, angiogênese e degradação da matriz extracelular (SOUSA, 2017). A combinação de infliximabe + metotrexato, quando utilizada como segunda linha de tratamento, após uma falha inicial do metotrexato, previne a progressão radiológica da AR mesmo em doses baixas de infliximabe (COSTA et al., 2015). Apesar de possuir o mesmo isótipo e mecanismo de ação do infliximabe, o adalimumabe se difere por ser um anticorpo monoclonal totalmente humanizado e estudos in

vitro apontam sua capacidade de promover lise celular e apoptose. O golimumabe é um anticorpo específico para o TNF- $\alpha$  e age da mesma forma que os anteriores (MONTEIRO, 2013).

O etanercepte é uma fusão da porção extracelular do receptor TNF II com a porção Fc da IgG humana. Ele age através da ligação à forma trimérica do TNF- $\alpha$  solúvel, mas, diferente dos anticorpos anteriores, também se liga ao TNF- $\beta$ , impedindo que essas citocinas interajam com seus receptores (MONTEIRO, 2013).

O certolizumabe pegol é um anticorpo recombinante constituído por fragmento Fab de um IgG1 monoclonal humano expresso na bactéria *Escherichia coli*, conjugado com duas moléculas de polietilenoglicol. Esse biofármaco não conta com a porção Fc em sua estrutura, logo, não ativa o sistema complemento e evita os processos inflamatórios. O polietilenoglicol inibe a degradação de mastócitos, processo que libera mediadores inflamatórios que causam dor no momento da aplicação, o que diminui o desconforto, já que não ocorre essa degradação (COELHO, 2014).

**Figura 3.** Mecanismo de ação do infliximabe.



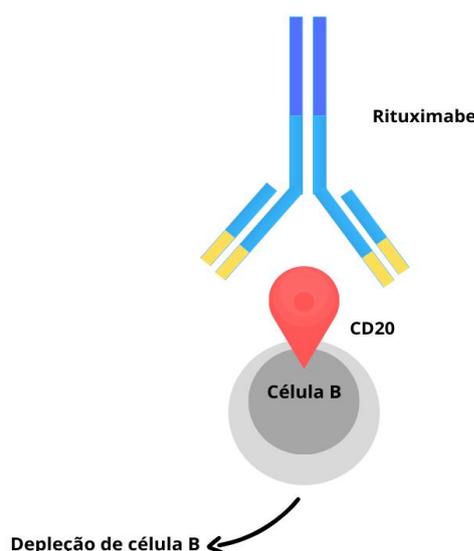
**Fonte:** do autor.

### *Inibidores de células B*

Inibidores de células B, como o rituximabe, agem contra a proteína de superfície CD20 (Figura 4). Tal proteína é expressa em quase todas as células B e a ação do fármaco induz a

depleção dessas células (BOUMANS et al., 2011). O rituximabe tem bons resultados em associação ao metotrexato em pacientes que não responderam à terapia com os anti-TNF ou que nunca utilizaram esses agentes (LEMOS et al., 2014). É recomendável que antes do início do tratamento com rituximabe seja realizada sorologia das hepatites B e C (MOTA et al., 2015).

**Figura 4.** Mecanismo de ação do rituximabe.



**Fonte:** do autor.

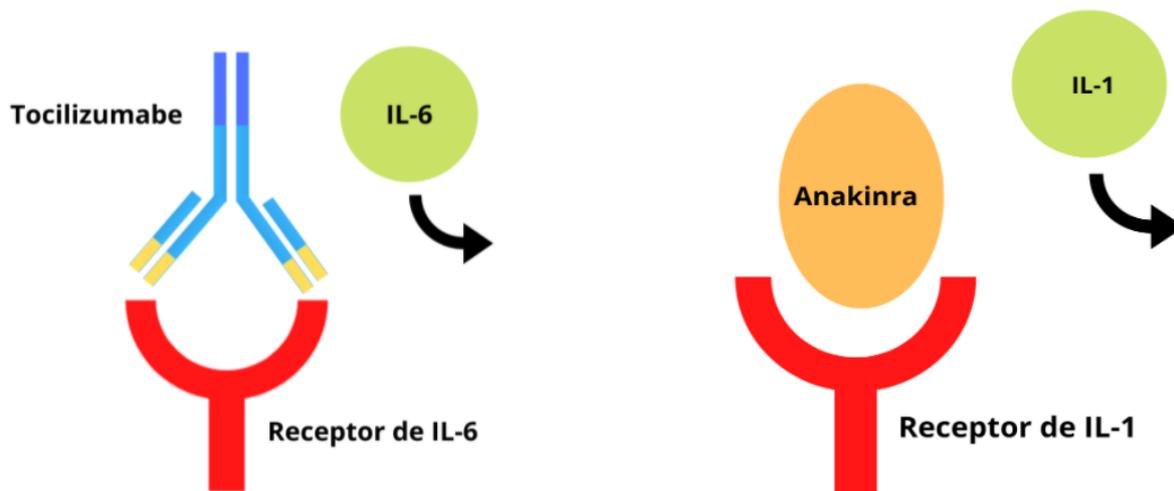
### *Inibidores de interleucinas*

Os representantes dessa classe são o tocilizumabe, sarilumabe e anakinra. O tocilizumabe e o sarilumabe (Kevzara®) são inibidores da IL-6 e atuam através da ligação seletiva e competitiva a seu receptor, conforme figura 5, e reduzem a expressão de marcadores de ativação das células T (MCINNES & SCHETT, 2017). São indicados no tratamento da AR após falha da terapia com MMCDs sintéticos e falha da terapia com inibidores de TNF- $\alpha$  (BRASIL, 2015). Seus efeitos adversos mais recorrentes são vermelhidão no local da aplicação, neutropenia, trombocitopenia, elevação das transaminases, herpes oral, resfriado, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecção das vias urinárias e das vias respiratórias superiores (MINEIRO, 2017).

O anakinra é uma proteína recombinante antagonista de receptor da IL-1, produzido em células de *E. coli*, e possui estrutura semelhante ao inibidor endógeno de IL-1. Seu mecanismo

de ação se dá por competição com a interleucina, ligando-se ao seu receptor, como visualizado na figura 6. Seu uso demonstrou amenização na progressão da doença diagnosticada por exames radiológicos e melhora dos sinais e sintomas (LIM et al., 2014; RODRIGUEZ et al, 2020).

**Figura 5.** Mecanismo de ação do tocilizumabe. **Figura 6.** Mecanismo de ação do anakinra.



**Fonte:** do autor.

**Fonte:** do autor.

### *Biossimilares e perspectivas futuras*

Por mais que os biofármacos representem grande avanço no tratamento de doenças, nem todos os pacientes têm acesso a eles devido ao elevado custo. Uma alternativa para aumentar as possibilidades de acesso foi a criação dos biossimilares (ALTEN & CRONSTEIN, 2015), produtos de origem biológica de alta semelhança com os medicamentos biológicos de referência, desenvolvidos após expiração da patente do produto inovador (PFIZER, 2014).

Mesmo após quebra de patente, dados referentes à validação e caracterização completa são segredos industriais, gerando dificuldade em produzir biossimilares idênticos aos biofármacos de referência. Essas diferenças são mais proeminentes nos medicamentos biológicos do que nos sintéticos, pois afetam sua potência e imunogenicidade (PERES; PADILHA; QUENTAL, 2012).

Entende-se imunogenicidade como a capacidade de um medicamento biológico em desencadear uma resposta imune no organismo do indivíduo. O medicamento é visto como uma proteína estranha ao organismo, o qual produz anticorpos contra o fármaco. A imunogenicidade

sofre influência de fatores relacionados ao organismo do paciente e à produção do medicamento (REINISCH & SMOLEN, 2015). São realizados ensaios de qualidade comparativos com o biofármaco de referência, como ensaios de não superioridade e de superioridade, que avaliam seu potencial em causar imunogenicidade, tendo em vista que pode causar além de perda de eficácia, reações de hipersensibilidade e anafilaxia, o que pode levar à morte do paciente (CALVO; MARTINEZ-GOROSTIAGA; ECHEVARRIA, 2018).

Tanto biofármacos de referência quanto os biossimilares são registrados da mesma forma no Brasil, o que abre espaço para substituição entre eles (FERREIRA NETO; NUNES; VARGAS, 2019). Além disso, os biossimilares não necessariamente precisam comprovar ter todas as aplicações do biofármaco de referência para conseguir registro no Brasil. Para uma determinada aplicação, eles precisam apresentar eficácia, segurança e qualidade com exatidão comparável ao de referência (PRIVATO; MARTINEZ; SCHMIDT, 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O advento da biotecnologia tem apresentado novas opções terapêuticas para patologias de difícil resolução como a artrite reumatoide. Desde então os medicamentos biológicos surgiram como uma opção terapêutica.

Assim como os medicamentos utilizados no tratamento convencional, os biofármacos também possuem seu espectro de indicação terapêutica, sendo empregados em casos específicos. Seu uso depende das particularidades do indivíduo e de seu respectivo quadro clínico. No caso da artrite reumatoide, os medicamentos biológicos têm sido utilizados em situações em que os medicamentos sintéticos não estão sendo suficientes para reduzir os danos articulares, dores e a inflamação característica dessa patologia.

Dentre as vantagens encontradas no emprego de medicamentos biológicos no tratamento da artrite reumatoide estão o aumento de opções terapêuticas e o alcance de resultados clínicos que muitas vezes não eram possíveis somente com uso dos medicamentos sintéticos. Dentre as desvantagens estão o alto custo dos medicamentos, o surgimento de efeitos adversos importantes e a dificuldade em sua administração.

Como consequência do alto custo dos medicamentos biológicos, houve o surgimento dos biossimilares, que se apresentam como uma alternativa menos onerosa ao paciente e ao sistema de saúde.

O mercado de biofármacos tem potencial para se expandir nos próximos anos. É um

*Health and Biosciences*, v.3, n.1, abr. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

nicho importante no ramo da indústria farmacêutica, que movimenta muitos recursos em pesquisa, desenvolvimento e lucro através da aquisição desses produtos pelos sistemas de saúde ao redor do mundo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBASI M, MOUSAVI MJ, JAMALZEHI S, ALIMOHAMMADI R, BEZVAN MH, MOHAMMADI H, ASLANI S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J. cell. physiol* 234(7): 10018-10031, 2018.
2. ALBRECHT I, RHODEN SA, PAMPHILE J A. INDÚSTRIA BIOFARMACÊUTICA E SEU PROCESSO PRODUTIVO. *Evidência - Ciênc e Biotecnol* 15(1): 57, 2015.
3. ALTEN R, CRONSTEIN BN. Clinical trial development for biosimilars. *Semin. arthritis rheum* 44(6): 2-8, 2015.
4. ANDERSON R, MEYER PWA, ALLY MMTM, TIKLY M. Smoking and Air Pollution as Pro-Inflammatory Triggers for the Development of Rheumatoid Arthritis. *Nicotine tob. res* 18(7): 1-10, 2016.
5. BASTIDA C, RUÍZ V, PASCAL M, YAGÜE J, SANMARTÍ R, SOY D. Is there potential for therapeutic drug monitoring of biologic agents in rheumatoid arthritis? *Br. j. clin. pharmacol* 83(5): 962-975, 2017.
6. BENUCCI M, SAVIOLA G, MANFREDI M, SARZI-PUTTINI P, ATZENI F. Tumor necrosis factors blocking agents: Analogies and differences. *Acta Biomed* 83(1): 72-80, 2012.
7. BOUMANS MJH, THURLINGS RM, GERLAG DM, VOS K, TAK PP. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis in different compartments of the immune system. *Arthritis rheum* 63(11): 3187-3194, 2011.
8. BRANDÃO CZGS, SOUZA JN. Biofármacos: da pesquisa ao mercado: uma revisão da literatura. *Saúde & Ciênc em Ação* 1(1): 101-118, 2015.
9. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 55, de 17 de dezembro de 2010. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC\\_55\\_2010\\_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_55_2010_COMP.pdf/bb86b1c8-d410-4a51-a9df-a61e165b9618). Acesso em 30 de junho de 2020.
10. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Tocilizumabe para o tratamento da artrite reumatoide - 1ª

- linha de tratamento com biológicos após falha a MMCDs sintéticos. Brasília, DF, 2015, 39p.
11. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, DF, 2019, 120p.
  12. BURMESTER R, POPE J. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 389(10086): 2338-2348, 2017.
  13. CALVO B, MARTINEZ-GOROSTIAGA J, ECHEVARRIA E. The surge in biosimilars: considerations for effective pharmacovigilance and eu regulation. *Ther Adv Drug Saf* 9(10): 601-608, 2018.
  14. CARREIRA ACO, LEVIN G, COELHO TM, BELCHIOR GG, SOGAYAR MC. Biofármacos: sua importância e as técnicas utilizadas em sua produção. *Soc Bras Genética* 8(2): 1-5, 2013.
  15. CARVALHO MA, LANNA CCD, BÉRTOLO MB, FERREIRA GA. Reumatologia: diagnóstico e tratamento, 4.ed., São Paulo: Ac Farmacêutica, 2014, 725p.
  16. CAVALLI G, FAVALLI EG. Biologic discontinuation strategies and outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Expert rev. clin. immunol* 15(12): 1313-1322, 2019.
  17. CECCONI M. Incidência de infecções em pacientes com artrite reumatoide e espondilartrites em uso de medicamentos biológicos: dados do registro brasileiro de medicamentos biológicos (BIOBADABRASIL). Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017, 58f.
  18. CIECHOMSKA M, ROSZKOWSKI L, MASLINSKI W. DNA Methylation as a Future Therapeutic and Diagnostic Target in Rheumatoid Arthritis. *Cells* 8(9): 1-16, 2019.
  19. COELHO JTA. Anticorpos Monoclonais. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014, 91f.
  20. CORDEIRO MLS, SILVA NLF, VAZ MRF, NÓBREGA FFF. Anticorpos monoclonais: implicações terapêuticas no câncer. *Rev Saúde e Ciênc* 3(3): 252-262, 2014.
  21. COSTA JO, LEMOS LLP, MACHADO MAA, ALMEIDA AM, KAKEHASI AM, ARAÚJO VE, CHERCHIGLIA ML, ANDRADE EIG, ACURCIO FA. Infliximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. *Rev. Bras. Reumatol* (55)2: 146-158, 2015.
  22. FELICE AVB, RAMOS DSP, SILVA LB, LIMBERGER JB. Medicamentos incorporados

- pelo sistema único de saúde para o tratamento da artrite reumatóide. *Discipl Sci* (20)2: 523-538, 2019.
23. FERNANDES V. Avaliação do uso de terapias biológicas em pacientes com artrite reumatoide no Estado de Mato Grosso, Brasil. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012, 85f.
  24. FERREIRA NETO PTP, NUNES PHC, VARGAS MA. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios. *Cad. Saúde Pública* 35(10): 1-15, 2019.
  25. GÓES-FAVONI SP. Biotecnologia moderna parte 2: da genética à genômica - revisão de literatura. *Unimar Ciênc* 26(1): 64-80, 2017.
  26. GOMES EBP, ROSSETO R, PINHEIRO L, HASENCLEVER L, PARANHOS J. Desenvolvimento de Biossimilares no Brasil. *Fronteiras: J Soc, Technol and Environ Sci* 5(1): 31-42, 2016.
  27. GOMES RKS, PIRES FA, NOBRE MRC, MARCHI MFS, RICKLI JFK. Impacto da artrite reumatóide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009. *Rev. Bras. Reumatol* 57(3): 204-209, 2017.
  28. GONÇALVES TMS. Investigação Clínica de Medicamentos Biológicos no Tratamento da Artrite Reumatóide. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Farmacêutica), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013, 103.f.
  29. JEKIC B, MAKSIMOVIC N, DAMNJANOVIC T. Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 20(17): 1235-1245, 2019.
  30. KEISERMAN M, CODREANU C, HANDA R, XIBILLÉ-FRIEDMANN D, MYSLER E, BRICEÑO F, AKAR S. The effect of antidrug antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies in rheumatoid arthritis: practical consequences. *Expert rev. clin. immunol* 10(8): 1049-1057, 2014.
  31. KHAN S, ULLAH MW, SIDDIQUE R, NABI G, MANAN S, YOUSAF M, HOU H. Role of Recombinant DNA Technology to Improve Life. *Int J Genomics* 2016: 1-14, 2016.
  32. KUMAR V, ABBAS AK, ASTER JC. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2010, 1440p.
  33. LEECH MT, BARTOLD PM. The association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Best Practice & Res Clinical Rheumatol* 29(2): 189-201, 2015.
  34. LEMOS LLP, COSTA JO, MACHADO MAA, ALMEIDA AM, BARBOSA MM, *Health and Biosciences*, v.3, n.1, abr. 2022

- KAKEHASI AM, ARAÚJO VE, GUERRA JÚNIOR AA, ACURCIO FA. Rituximabe para o tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática. *Rev. Bras. Reumatol* 54(3): 220-230, 2014.
35. LIM DT, CANELLA AC, MICHAUD KD, MIKULS TR. Cardiovascular Risk and the Use of Biologic Agents in Rheumatoid Arthritis. *Curr. rheumatol. rep* 16(11): 1-10, 2014.
36. MARTINS R. Medicamentos Biológicos na Prática Médica: Biotecnologia e medicamentos. 1.ed., São Paulo: AMB, 2013, 431p.
37. MARQUES NETO JF, GONÇALVES ET, LANGEN LFOB, CUNHA MFL, RADOMINSKI S, OLIVEIRA SM, CURY SE, MEDEIROS F, SAMPAIO GC. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev. Bras. Reumatol* 33(5):169-173, 1993.
38. MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 389(10086): 2328-2337, 2017.
39. MEIER F, FRERIX M, HERMANN W, MÜLLER-LADNER U. Current immunotherapy in rheumatoid arthritis. *Immunother* 5(9): 955-974, 2013.
40. MELLO JCP, SOUZA VHE, VICENTINI VEP. Artrite reumatóide: relevância médica e sócio-econômica. *Rev Uningá* 1(10): 63-74, 2006.
41. MINEIRO RD. Medicamentos Biológicos e Doenças Autoimunes: O presente e o futuro. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017, 78f.
42. MONTEIRO AACP. Artrite reumatóide: Impacto da terapêutica com agentes biológicos nos parâmetros clínicos e laboratoriais. Dissertação (Mestrado em Bioquímica), Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013, 122f.
43. MOREIRA MS. Uso do metotrexato e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia), Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes, Rondônia, 2019, 45f.
44. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, REZENDE-FRONZA LS, BERTOLO MB, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, GIORGI RDN, LIMA RAC, PINHEIRO GRC. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatóide. *Rev. Bras. Reumatol* 52(2): 152-174, 2012.
45. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, REZENDE-FRONZA LS, BERTOLO MB, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, GIORGI RDN, LIMA RAC, BERNARDO WM, PINHEIRO GRC. Diretrizes para o diagnóstico da artrite

- reumatoide. *Rev. Bras. Reumatol* 53(2): 141-157, 2013.
46. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, POLLAK DF, PINHEIRO GRC, LAURINDO IMM, PEREIRA IA, CARVALHO JF, BERTOLO MB, PINHEIRO MM, FREITAS MVC, SILVA NA, LOUZADA-JÚNIOR P, SAMPAIO-BARROS PD, GIORGI RDN, LIMA RAC, ANDRADE LEC. Segurança do uso de terapias biológicas para o tratamento de artrite reumatoide e espondiloartrites. *Rev. Bras. Reumatol* 55(3): 281-309, 2015.
  47. NAM JL, EMERY P. Is there a place for initial treatment with biological DMARDs in the early phase of RA? *Best Practice & Res Clinical Rheumatol* 27(4): 537-554, 2013.
  48. NORVANG V, BRINKMANN GH, YOSHIDA K, LILLEGRAVEN S, AGA AB, SEXTON J, TEDESCHI SK, LYY H, NORLI ES, UHLIG T, KVIEN TK, MJAAVATTEN MD, SOLOMON DH, HAAVARDSHOLM EA. Achievement of Remission in Two Early Rheumatoid Arthritis Cohorts Implementing Different Treat-to-Target Strategies. *Arthritis rheumatol* 72(7): 1072-1081, 2020.
  49. OLIVEIRA RA. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação), Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, 2020, 140f.
  50. PASSOS LFS. Artrite reumatóide: novas opções terapêuticas. OPAS/OMS - Representação Brasil 1(15): 1-7, 2016.
  51. PERES BS, PADILHA G, QUENTAL C. Questões relevantes para a aprovação de medicamentos biossimilares. *Rev. bras. epidemiol* 15(4): 748-760, 2012.
  52. PFIZER INC. Manual: Medicamentos biológicos e biossimilares. 2014. Disponível em: <https://www.labnetwork.com.br/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-e-Biossimilares.pdf>. Acesso em 22 de abril de 2021.
  53. PRIVATO MB, MARTINEZ LL, SCHMIDT C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação / biopharmaceuticals in brazil: a review of the regulatory process. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Pau* 65(1): 1-14, 2020.
  54. RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Farmacologia, 8.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 784p.
  55. REINISCH W, SMOLEN J. Biosimilar safety factors in clinical practice. *Semin. arthritis rheum* 44(6): 9-15, 2015.
  56. ROBERTS MAJ. Recombinant DNA technology and DNA sequencing. *Essays biochem* 63(4): 457-468, 2019.

57. RODRÍGUEZ S, MUÑOZ A, BUSTOS RH, JAIMES D. Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals in Rheumatic Diseases, Adverse Events, Evolution, and Perspective: an overview. *Biomedicines* 8(9): 303, 2020.
58. RUDERMAN EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology* 51(6): 37-43, 2012.
59. SANMARTI R, RUIZ-ESQUIDE V, HERNANDEZ M V. Rheumatoid Arthritis: a clinical overview of new diagnostic and treatment approaches. *Curr. top. med. chem* 13(6): 698-704, 2013.
60. SANTOS JB. Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2015, 156f.
61. SBR. SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Cartilha de Orientação de artrite reumatóide. 2011. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/>. Acesso em 23 de junho de 2020.
62. SCOTT DL. Biologics-Based Therapy for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clin. pharmacol. ther* 91(1): 30-43, 2011.
63. SHARMA P, PATHAK K. Are biological targets the final goal for rheumatoid arthritis therapy? *Expert opin. biol. ther* 12(12): 1611-1622, 2012.
64. SMOLEN JS, ALETAHA D, MCINNES IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 388(10055): 2023-2038, 2016.
65. SMOLEN JS, ALETAHA D, BARTON A, BURMESTER GR, EMERY P, FIRESTEIN GS, KAVANAUGH A, McINNES IB, SOLOMON DH, STRAND V, YAMAMOTO K.. Rheumatoid arthritis. *Nat. rev., Dis. primers* 4(1): 1-23, 2018.
66. SOUSA RAM. Artrite Reumatoide e o infliximab: Monitorização Terapêutica da Doença e do Fármaco. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Coimbra, Coimbra, 2017, 55f.
67. SPARKS JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann. intern. med* 170(1): 1-22, 2019.
68. VENUTURUPALLI S. Immune Mechanisms and Novel Targets in Rheumatoid Arthritis. *Immunol. allergy clin. North Am* 37(2): 301-313, 2017.
69. VIANA BA. Avaliação da efetividade e segurança dos agentes anti-TNF utilizados no tratamento de pacientes com artrite reumatoide em Minas Gerais. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016, 122f.

70. VITOLO M, PESSOA JÚNIOR A, SOUZA GM, CARVALHO JCM, STEPHANO MA, SATO S. *Biotechnology Farmacêutica: Aspectos sobre aplicação industrial*, 1.ed., São Paulo: Blucher, 2015, 420p.
71. WHO. World Health Organization. Chronic rheumatic conditions: Rheumatoid Arthritis. 2006. Disponível em: <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Acesso em 1de maio de 2020.
72. YAMAOKA K. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Expert rev. clin. Immunol* 15(6): 577-588, 2019.
73. ZAMAMPOOR M. The genetic pathogenesis, diagnosis and therapeutic insight of rheumatoid arthritis. *Clin. genet* 95(5): 547-557, 2019.
74. ZFIN. THE ZEBRAFISH INFORMATION NETWORK. ZFIN Gene: cd80/86, 2016. Disponível em: <https://zfin.org/ZDB-GENE-150414-1#summary>. Acesso em 30 de março de 2021.