

## A Eficácia Da Inclusão do Baricitinibe no Tratamento da Artrite Reumatoide

Antonio Vinicius Barros de Araújo<sup>1</sup>, Bruno Araújo Alves da Silva<sup>2</sup>, Francisco Regis da Silva<sup>3</sup>, Emanuele Ribeiro Ramos<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Estadual do Ceará, (antonio.vinicius@aluno.uece.br)

<sup>2</sup> Universidade Estadual do Ceará, (bru.araujo@aluno.uece.br)

<sup>3</sup> Universidade Estadual do Ceará, (regisfrs.silva@uece.br)

<sup>4</sup> Universidade Estadual do Ceará, (emanuele.ramos@uece.br)

### Resumo

**Objetivo.** Essa revisão teve como objetivo analisar a literatura existente sobre a utilização do baricitinibe, um inibidor das proteínas-quinases JAK1 e JAK2 aprovado recentemente no Brasil, no tratamento da Artrite Reumatoide (AR), uma doença crônica que afeta principalmente a articulações. **Método.** Foram analisados 9 artigos originais sobre o tema publicados entre 2011 e 2021 em português e em inglês. **Resultados.** Percebeu-se que o baricitinibe é bastante eficaz, reduzindo os diversos sintomas da AR dos pacientes já nas primeiras 12 semanas. Não houveram grandes alterações na eficácia do tratamento quando se utilizou apenas o baricitinibe e quando se utilizou o baricitinibe associado ao metotrexato. Além disso, o baricitinibe não teve sua eficácia alterada pelo uso prévio de outros medicamentos modificadores do curso da doença. Por fim, o herpes zoster foi o único efeito adverso que contraindicou a continuação da terapêutica, sendo facilmente evitável com a utilização prévia de vacina contra o vírus varicela-zoster. **Conclusão.** O baricitinibe se mostrou um fármaco bastante eficaz e seguro para ser utilizado no tratamento da AR. Apesar disso, é importante ressaltar a necessidade de mais estudos sobre o tema.

**Palavras-chave:** Artrite Reumatoide; Baricitinibe; Eficácia.

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias na Área Clínica e Cirúrgica.

**Modalidade:** Estudo de Revisão.

## 1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença crônica que afeta as articulações e os níveis de citocinas pró-inflamatórias na circulação sanguínea (FLEISCHMANN *et al.*, 2017). Essas citocinas estão relacionadas à sintomatologia presente nos indivíduos com essa doença, como fadiga, dor, rigidez e danos articulares (GENOVESE *et al.*, 2016). Dentre as citocinas aumentadas estão o interferon, a interleucina 2 (IL-2), a IL-6, a IL-12, a IL-23 e o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, as quais utilizam receptores de superfície celular que ativam vias de sinalização intracelular chamadas Janus-Kinase (JAK) (KEYSTONE *et al.*, 2017).

Nesse sentido, diversos fármacos têm sido desenvolvidos na tentativa de modular os mecanismos inflamatórios que participam da gênese da AR. No Brasil, atualmente, o Ministério da Saúde recomenda, além de terapêuticas não medicamentosas, como exercício físico e fisioterapia, a utilização de anti-inflamatórios não esteroidais, glicocorticóides, imunossupressores e medicamentos modificadores do curso da doença (DMARD) sintéticos, biológicos e alvo específicos (BRASIL, 2020).

Em 2020, um novo medicamento foi aprovado pelo Ministério da Saúde, o baricitinibe, classificado, junto com o tofacitinibe, como um modificador do curso da doença alvo específico. O baricitinibe é um fármaco que age impedindo a ativação de importantes vias de sinalização intracelular que são ativadas por algumas citocinas, muitas das quais participam da fisiopatogenia da AR. Esse bloqueio é devido à inibição de duas proteínas-quinases que são de fundamental importância para as vias: a JAK1 e a JAK2 (FLEISCHMANN *et al.*, 2020 *apud* FRIDMAN *et al.*, 2010). De acordo com o Ministério da Saúde, o uso do baricitinibe deve ser utilizado na segunda ou na terceira etapa do tratamento, quando não houver resposta ou tolerância do paciente aos fármacos utilizados nas etapas anteriores (BRASIL, 2020).

Portanto, haja vista que o baricitinibe é um fármaco novo no combate à AR no mundo e, mais recentemente, no Brasil, é de fundamental importância que estudos sejam realizados com o intuito de analisar a sua eficiência no tratamento dessa doença. Nessa revisão de literatura, buscou-se analisar diferentes pesquisas para melhor compreender e correlacionar os achados acerca do tema, contribuindo para o conhecimento científico relacionado ao tratamento da AR.

## 2 MÉTODO

Esse estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura, elaborada a partir da leitura de artigos científicos relacionados ao tema. A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Lilacs (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) após o cruzamento dos descritores ou palavras-chave: “Baricitinibe”, “Artrite Reumatóide” e “Eficácia”, bem como de seus correspondentes na língua inglesa. Os critérios de inclusão foram artigos originais em português e em inglês publicados entre 2011 e 2021. Foram excluídos artigos de revisão e aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão. Inicialmente, foram identificados 38 artigos científicos na Medline e 0 artigos na Lilacs, dos quais 16 foram selecionados por título para leitura exploratória dos resumos. Destes, 9 artigos foram selecionados para a inclusão no presente estudo, estando os outros fora do escopo deste trabalho.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *American College of Rheumatology* (ACR) e a *European League Against Rheumatism* (EULAR) estabeleceram que a remissão da AR deve ser avaliada com base no número de articulações dolorosas e edemaciadas, nos níveis de proteína C reativa e na avaliação global do paciente (BRASIL, 2020). Assim, foram definidos 3 pontos para que a evolução dos pacientes fosse acompanhada, sendo eles o ACR20, o ACR50 e o ACR70. Um paciente classificado com ACR20, por exemplo, tem redução de 20% em relação ao número de articulações dolorosas e edemaciadas, juntamente com uma melhora de 20% em pelo menos um dos critérios a seguir: avaliação da dor pelo paciente, avaliação global do paciente realizada pelo médico e avaliação da função física do paciente, medida pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI), que é baseado no comprometimento funcional das atividades cotidianas. Além disso, outros instrumentos foram criados para acompanhar a atividade da doença, como o *Disease Activity Score 28* (DAS28), que avalia 28 articulações do paciente; o *Clinical Disease Activity Index* (CDAI) e o *Simplified Disease Activity Index* (SDAI) (GENOVESE, 2016).

Em um ensaio clínico placebo-controlado conduzido por Keystone *et al.* (2015), foram observados, durante 24 semanas, 301 pacientes com idades entre 18 e 75 anos, oriundos de 9 países e diagnosticados com AR. Nas 12 primeiras semanas, os grupos que ingeriram 4 e 8 mg de baricitinibe alcançaram o desfecho primário, ou seja, o ACR20. Nas semanas seguintes, foram observadas melhorias nos parâmetros do DAS28, do SDAI e do CDAI. Alguns pacientes

atingiram o ACR50 e o ACR70, os quais consistem na melhora de 50% e 70% respectivamente nos critérios do ACR.

Além disso, em outro estudo, foi comparada a eficácia do baricitinibe em relação a um placebo e ao adalimumab. O estudo incluiu 1.307 pacientes que não responderam adequadamente ao metotrexato. As doses medicamentosas utilizadas foram 4 mg de baricitinibe diariamente e 40 mg de adalimumab semanalmente. O baricitinibe mostrou eficácia significativamente maior do que o adalimumab, de acordo com o ACR20, além de uma diminuição da atividade da doença de acordo com o DAS28 (TAYLOR *et al.*, 2017).

Fleischmann *et al.* (2017), por sua vez, realizou um estudo com 588 pacientes para comparar a eficácia do baricitinibe em monoterapia, do metotrexato em monoterapia e da combinação de ambas medicações. Os achados sugeriram que o uso de baricitinibe em monoterapia ou associado ao metotrexato é mais eficaz na remissão da doença, apresentando diferenças significativas nos critérios ACR20, ACR50 e ACR70. A melhora do quadro dos pacientes quanto ao nível de proteína C reativa e dores articulares foi perceptível já na 1ª semana. Quando comparado o uso do baricitinibe em monoterapia com o baricitinib associado ao metotrexato, foi observado que há pouco ganho do paciente com essa associação, de modo que indivíduos que têm contraindicações ao uso de metotrexato não são prejudicados.

A eficácia do baricitinibe também foi investigada em pacientes que receberam DMARDs anteriormente. Assim, foi constatado que a eficácia do uso do baricitinibe em 2 ou 4 mg diariamente não foi afetada pelo número e classes dos DMARDs utilizados. Esse achado é de fundamental importância, já que muitos indivíduos não respondem aos DMARDs e necessitam de novas opções terapêuticas (GENOVESE *et al.*, 2018).

Tanaka *et al.* (2018) investigou a eficácia e a segurança da utilização do baricitinibe em 327 pacientes que nunca haviam recebido metotrexato ou que eram irresponsivos ou intolerantes aos DMARDs sintéticos ou biológicos. Concluiu-se que o baricitinibe tem uma boa relação risco-benefício, sendo um importante medicamento para utilização em pacientes com AR moderada ou grave.

Em relação aos Eventos Adversos a Medicamentos (EAMs) provocados pelo baricitinibe, Genovese *et al.* (2016) identificou que infecções não graves foram os eventos mais comuns. Os EAMs relatados por Taylor *et al.* (2017) incluem redução da quantidade de neutrófilos, aumento das aminotransferases e dos níveis de creatinina, e aumento dos níveis de LDL e HDL. Em um estudo de 128 semanas realizado por keystone *et al.* (2017), foram

relatados EAMs como anemia, aumento de transaminase e da creatina fosfoquinase e reativação do vírus varicela-zoster. Os indivíduos que desenvolveram herpes zoster ficaram impossibilitados de continuar o tratamento. As diretrizes do ACR recomendam o uso de vacinas contra varicela-zoster antes do início do tratamento com DMARDs (TANAKA *et al.*, 2018 *apud* SINGH *et al.*, 2016).

#### 4 CONCLUSÃO

O baricitinibe é um medicamento aprovado recentemente no Brasil que tem mostrado resultados promissores em diversos estudos realizados em outros países. Inibindo vias de sinalização importantes para o efeito das citocinas que agravam a AR, esse fármaco tem se mostrado mais eficaz que o adalimumab e o metotrexato.

O baricitinibe em doses de 4 ou de 8 mg diários tiveram efeitos à longo prazo bastante satisfatórios, tendo os pacientes atingido o ACR20, ACR50 e o ACR70, além de terem apresentado melhorias no DAS28, no CDAI e no SDAI. A associação entre baricitinibe e metotrexato não mostrou ganhos expressivos quando comparada à monoterapia com baricitinibe. Além disso, a eficácia deste medicamento não sofreu interferência quanto à quantidade de DMARDs utilizados previamente, mostrando ser um fármaco promissor quando os indivíduos não respondem aos tratamentos padrões.

Em relação aos EAMs que surgem com a utilização do baricitinibe, relatou-se redução da quantidade de neutrófilos, anemia, aumento das aminotransferases, da creatinina, do LDL e do HDL, bem como reativação do vírus varicela-zoster. Apesar disso, o único EAM que impossibilitou a continuação da terapêutica foi o herpes zoster. Atualmente, entretanto, já é recomendada a vacinação contra o vírus antes de se iniciar o tratamento com o baricitinibe.

Portanto, o baricitinibe se mostrou um fármaco bastante eficaz e seguro para ser utilizado no tratamento da AR. Entretanto, é válido ressaltar a necessidade de mais estudos que investiguem o amplo uso desse medicamento em indivíduos com AR.

#### REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendações. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Artrite Reumatoide. Brasília, 2020. Disponível em: <[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200908\\_Relatorio\\_Artrite\\_Reumatoide\\_551.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200908_Relatorio_Artrite_Reumatoide_551.pdf)>. Acesso em: 9 fev. 2021.

FLEISCHMANN, Roy et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 3, p. 506-517, 2017.

FLEISCHMANN, Roy et al. Efficacy and safety of long-term baricitinib with and without methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: experience with baricitinib monotherapy continuation or after switching from methotrexate monotherapy or baricitinib plus methotrexate. **Arthritis care & research**, v. 72, n. 8, p. 1112-1121, 2020.

GENOVESE, Mark C. et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. **N Engl J Med**, v. 374, p. 1243-1252, 2016.

GENOVESE, Mark C. et al. Response to baricitinib based on prior biologic use in patients with refractory rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 57, n. 5, p. 900-908, 2018.

KEYSTONE, Edward C. et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 study of baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis: secondary analyses from the RA-BEAM study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 76, n. 11, p. 1853-1861, 2017.

KEYSTONE, Edward C. et al. Safety and efficacy of baricitinib at 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to methotrexate. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 2, p. 333-340, 2015

KEYSTONE, Edward C. et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label, longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 45, n. 1, p. 14-21, 2018.

TANAKA, Yoshiya et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. **Modern rheumatology**, v. 28, n. 4, p. 583-591, 2018.

TAYLOR, Peter C. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 7, p. 652-662, 2017.