

# Uma análise da eficácia de inibidores de Interleucina-6 no tratamento da artrite reumatoide: Olokizumabe, Sirukumabe e Sarilumabe

<sup>1</sup> Caio Miranda de Oliveira

<sup>1</sup> Eduardo Fernandes Portes

<sup>1</sup> Rafael Angelo Pinto de Souza

<sup>1</sup> Cléo Martins Soares

<sup>1</sup> Maria Eduarda Nogueira Groke

<sup>1</sup> Paulo Vitor Perminio Carvalho

<sup>1</sup> Débora Simas Portes

<sup>2</sup> Walter Luiz M. Sampaio da Fonseca 

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA.

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina. Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA.

## RESUMO

A Artrite Reumatoide é uma doença inflamatória crônica autoimune, que tem a desregulação da interleucina-6 demonstrada em sua fisiopatologia. Neste artigo, temos como objetivo identificar quais são as novidades farmacológicas relacionadas a interferência em vias da interleucina-6 estudadas nos últimos 5 anos que possam ser capazes de modular o curso da doença Artrite Reumatoide. Foi realizada uma consulta ao banco de dados Pubmed a partir dos mesh terms ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms])) AND (interleukin 6[MeSH Terms]) como critério de busca. Para obter tal resultado da pesquisa, foi associado o uso de filtros como “artigos produzidos nos últimos 5 anos”, “ensaios clínicos” e “ensaios clínicos randomizados”, obtendo-se 16 artigos no total, no entanto, apenas os 7 artigos preenchiam os critérios de seleção determinados pelos autores. Como resultado, chegamos aos três fármacos relacionados à interleucina-6 mais abordados nos últimos 5 anos: Olokizumabe, Sirukumabe e Sarilumabe. Diante disso, constatou-se que os três medicamentos têm ação de inibir a interleucina-6 e, portanto, diminuem os sinais e sintomas da doença como exemplo a dor nas articulações. Dessa forma, os autores concluem que os inibidores da interleucina-6 surgem como opções terapêuticas viáveis e individualizadas para cada paciente, com destaque naqueles em que o tratamento contínuo com inibidores do fator de necrose tumoral não foi efetivo no curso e nos sintomas da Artrite Reumatoide.

### Palavras-chave:

Reumatoide. Interleukin 6. Olokizumabe. Sirukumabe.

## 1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória autoimune crônica, que apresenta correlação com a desregulação da interleucina-6 (IL-6) em sua patogênese. (SMOLEN et al, 2022; STRAND et al., 2020) Corroborando a participação da interleucina no desenvolvimento da doença, segundo MORTAZAVI-JAHROMI et al., 2020, é possível identificar a presença de IL-6, dentre outras citocinas pró-inflamatórias, em níveis séricos aumentados em doentes com AR.

As opções terapêuticas clássicas para a AR, segundo MOLON et al., 2019, abrangem, atualmente, a utilização de corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroidais, drogas modificadoras de doença anti-reumáticas (DMARDs), agentes biológicos diversos (como inibidores de fator de necrose tumoral) e inibidores da enzima JAK. Dessa forma, para avaliar a eficácia desses fármacos, o colégio americano de reumatologia (American College of Rheumatology, ACR) padronizou uma escala de resposta ao tratamento que consiste na observação de melhora de 20%, 50% ou 70% sobre as manifestações da doença, denominada ACR20, ACR50 e ACR70 respectivamente. (TANAKA, 2018)

No contexto da participação da IL-6 no desenvolvimento da AR, alguns fármacos que interagem com a interleucina são candidatos a possíveis novas alternativas farmacológicas para o controle da doença. Dessa forma, o objetivo dos autores é identificar, nos últimos 5 anos, quais são as novidades farmacológicas relacionadas a interferência em vias da IL-6 potencialmente capazes de modular o progresso da AR.

## 2 METODOLOGIA

Para a construção do arcabouço teórico assim como para a obtenção de informações para análise e discussão dessa revisão sistemática, utilizamos o banco de dados PubMed com o seguinte critério de busca por mesh terms ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND (interleukin 6[MeSH Terms])), associado aos filtros “artigos produzidos nos últimos 5 anos”, “ensaios clínicos” e “ensaios clínicos randomizados”, obtendo-se 16 artigos no total. Desses, 7 foram selecionados pelos autores com base na exclusão de artigos incompletos ou tangentes ao tema. Assim, com base nos artigos analisados de acordo com os parâmetros supracitados de inclusão e exclusão, chegamos aos três fármacos mais abordados nos últimos 5 anos que são objeto de estudo do presente artigo e, dessa forma, correlacionamos seus respectivos ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados de modo a trazer os dados mais atualizados sobre a terapia de AR com inibidores de IL-6.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos artigos resultou na identificação de recorrência em artigos sobre os fármacos Olokizumabe, Sirukumabe e Sarilumabe, todos relacionados a interferência em vias da IL-6 potencialmente capazes de modular o progresso da AR e avaliados segundo critérios ACR20.

### 3.1 OLOKIZUMABE

A Olokizumabe (OKZ) é, segundo Nasonov et. al (2021), um anticorpo monoclonal anti-IL-6 que se liga diretamente ao sítio 3 da IL-6 e neutraliza sua atividade por meio do bloqueio da formação de hexâmeros do complexo de sinalização extracelular de forma a inibir a sinalização transmembranar.

Devido a sua meia vida longa (aproximadamente 31 dias), foi constatada uma rápida e longa redução dos níveis da proteína C reativa (PCR) e da IL-6.

Uma vez feita a inibição da interação da IL-6 e do dímero do receptor da interleucina-6-interleucina-6 com a glicoproteína 130 da subunidade  $\beta$ -receptora transdutora de sinal do complexo receptor, pôde-se inferir por meio de um estudo feito utilizando placebo e tratamento com o OKZ que o desfecho primário de eficácia foi uma melhora de pelo menos 20% nos critérios de resposta ACR20, na semana 12, com cada dose de Olokizumabe testada quanto à superioridade em relação ao placebo. (SMOLEN et al., 2022).

Ainda de acordo com Smolen (2022), foi evidenciada uma redução de 20% ou mais na contagem de articulações dolorosas e de articulações edemaciadas na 12ª semana do tratamento com o OKZ. Além disso, ocorreu também uma melhora de pelo menos 20% em pelo menos esses 3 critérios avaliativos: avaliação global da doença pelo paciente atividade, avaliação da dor pelo paciente e avaliação global da atividade da doença pelo médico (com todas as três avaliações medidas em uma escala analógica visual de 0 a 100 mm, com valores mais altos indicando maior atividade da doença ou dor).

Posteriormente, foi constatado que a porcentagem de pacientes com resposta ACR50 na semana 24 foi de 50,4% com o OKZ sendo utilizado a cada 2 semanas e de 50,1% a cada 4 semanas. O que demonstrou maior taxa de melhora do quadro de AR do paciente quando comparado com o tratamento feito com placebo no mesmo período, cuja melhora nos critérios supracitados foi de aproximadamente 22,6%. (SMOLEN et al., 2022)

Segundo Feist et al. (2022), o OKZ demonstrou ser geralmente seguro e eficaz na redução de sinais e sintomas em pacientes com AR ativa com resposta incompleta aos inibidores do fator de necrose tumoral em dois ensaios controlados randomizados em fase II pequenos e de curto prazo de observação. Além disso, o OKZ, por ser um inibidor direto da interleucina-6, apresenta uma posologia mais cômoda, de modo a não necessitar de muita proteína para que haja resposta terapêutica.

Em suma, segundo o estudo de Nasonov et al. (2021), o OKZ demonstrou melhorias significativas nos sinais e sintomas da Artrite Reumatoide, de modo a reduzir incapacidades motoras relacionadas a AR e a melhorar a qualidade de vida dos portadores da doença.

### **3.2 SIRUKUMABE**

Segundo Tanaka et al. (2019), foi constatado que o Sirukumabe, anticorpo monoclonal humano, é capaz de se ligar diretamente à IL-6 com alta afinidade e especificidade, o que resulta na inibição da sinalização mediada por tal citocina e seus efeitos biológicos relacionados. De acordo com Xu et al. (2018), no momento em que o Sirukumabe se liga à IL-6, a ativação da proteína transdutora de sinal e do ativador da transcrição  $\beta$  mediada pela mesma será impedida, o que interrompe os efeitos biológicos que ocorreriam após a ativação dessa citocina. Dessa forma, este medicamento tem apresentado resultados promissores como uma opção terapêutica para o tratamento da AR, visto que a proteína IL-6 desempenha um papel importante na fisiopatologia dessa doença.

O estudo realizado por Xu et al. (2018), demonstrou que o uso de Sirukumabe no tratamento de artrite reumatoide moderada a grave apresentou resposta clínica mais significativa em asiáticos. Assim como se mostrou mais eficaz na população que obteve resposta inadequada ao uso de DMARDs não biológicos (DMARD-IR) em comparação com a população que responde de forma inadequada ao fator de necrose tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ -IR), e em pacientes com uso de metotrexato (MTX) em comparação a pacientes que não o utilizaram. Cabe ressaltar que as respostas clínicas mais expressivas em asiáticos,

Uma análise da eficácia de inibidores de Interleucina-6 no tratamento da artrite reumatoide: Olokizumabe, Sirukumabe e Sarilumabe

pacientes em uso exclusivo de DMARD-IRs ou de MTX não aconteceram decorrentes da maior exposição à droga, mas sim devido ao maior efeito máximo da droga e ao efeito da terapia de fundo.

Conforme apontado por Tanaka et al. (2019), pacientes japoneses com artrite reumatoide refratária e resposta insuficiente a tratamentos anteriores que receberam terapia com Sirukumabe em doses de 50 mg a cada 4 semanas ou 100 mg a cada 2 semanas obtiveram uma proporção significativamente maior de melhora na semana 16 em comparação ao placebo, demonstrando uma evolução precoce quando comparados a escala de resposta ACR20.

### 3.3 SARILUMABE

O Sarilumabe, de acordo com Strand et al. (2020), é um anticorpo monoclonal humano que age de modo a inibir o receptor  $\alpha$  da IL-6 solúvel e ligado à membrana (anti-IL-6R $\alpha$ ). Nesse sentido, ainda de acordo com Strand et al. (2020), a Sarilumabe, que é considerada uma DMARD, é indicada para pacientes adultos que apresentam AR ativa nas formas moderada ou grave que não tenham apresentado uma resposta adequada ao tratamento comum ou apresentem intolerância a pelo menos um DMARD.

Além disso, em um ensaio controlado randomizado de Sarilumabe realizado pelo estudo MONARCH em fase III revelou que, para o grupo em que está indicado o tratamento com Sarilumabe houve melhora não só nos distúrbios de humor, mas também da dor em associação com uma redução da atividade da doença.

Uma análise “post hoc” feita de forma separada dos desfechos clínicos analisados no MONARCH, demonstrou que pacientes que possuíam altos níveis séricos de IL-6 apresentaram menor resposta clínica quando tratados com inibidores do fator de necrose tumoral, como o Adalimumabe, em comparação com os pacientes tratados com Sarilumabe. Outrossim, a análise comparativa feita entre esses dois remédios correlacionada a dosagem de IL-6, indica a necessidade de um tratamento ainda mais personalizado e individualizado para pacientes com AR, de modo a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da doença. (STRAND et al., 2020)

## 4 CONCLUSÕES

Os últimos cinco anos trouxeram importantes ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados que colaboram com a evolução do nível de evidência terapêutica do tratamento da AR. Os inibidores da interleucina-6 surgem como opções medicamentosas viáveis desde que individualizadas para as especificidades de cada paciente. Assim, medicamentos como o Olokizumabe, Sirukumabe e Sarilumabe surgem como alternativa à pacientes que não respondem bem aos inibidores do fator de necrose tumoral, como o Adalimumabe, fármaco usado como terapêutica contínua de primeira linha na AR.

## REFERÊNCIAS

FEIST, E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 81, n. 12, p. 1661-1668, 2022.

MORTAZAVI-JAHROMI, S. S. et al. The role of  $\beta$ -d-mannuronic acid, as a new non-steroidal anti-inflammatory drug on expression of miR-146a, IRAK1, TRAF6, NF- $\kappa$ B and pro-inflammatory cytokines

following a clinical trial in rheumatoid arthritis patients. **Immunopharmacology and immunotoxicology**, v. 42, n. 3, p. 228–236, 2020.

NASONOV, E. et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 81, n. 4, p. 469–479, 2022.

SMOLEN, J. S. et al. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. **The New England journal of medicine**, v. 387, n. 8, p. 715–726, 2022.

STRAND, V. et al. High levels of interleukin-6 in patients with rheumatoid arthritis are associated with greater improvements in health-related quality of life for sarilumab compared with adalimumab. **Arthritis research & therapy**, v. 22, n. 1, p. 250, 2020.

TANAKA, Yoshiya; TAKEUCHI, Tsutomu; HARIGAI, Masayoshi; et al. Efficacy and safety of sirukumab in Japanese patients with active rheumatoid arthritis who were refractory or intolerant to anti-tumor necrosis factor therapy: Subgroup analysis of a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study (SIRROUND-T). **Modern Rheumatology**, v. 29, ed. 2, p. 306-313, 4 mar. 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/mr/article/29/2/306/6300056?login=false>.

XU, Yan; HU, Chuanpu; ZHUANG, Yanli; et al. Exposure-Response Modeling Analyses for Sirukumab, a Human Monoclonal Antibody Targeting Interleukin 6, in Patients With Moderately to Severely Active Rheumatoid Arthritis. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, n. 11, p. 1501-1515, 14 jun. 2018. Disponível em: <https://accpl.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcph.1272>.