

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

LETICIA SILVA OLIVEIRA FREITAS

**Estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide: uma revisão
integrativa**

GOIÂNIA/GO

2024

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,
s/nº - Setor Leste Universitário
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044
Site: <http://farmacia.ufg.br>



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHOS DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Leticia Silva Oliveira Freitas

Título do trabalho: Estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide: uma revisão integrativa

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva**, Professor do Magistério Superior, em 17/01/2024, às 21:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº](#)



Documento assinado eletronicamente por **Leticia Silva Oliveira Freitas, Discente**, em 21/01/2024, às 21:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4312202** e o código CRC **15B2BA1C**.

LETICIA SILVA OLIVEIRA FREITAS

**Estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide: uma revisão
integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA/GO

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Freitas, Leticia Silva Oliveira

Estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide: uma revisão integrativa [manuscrito] / Leticia Silva Oliveira Freitas. - 2024.

41 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2024.

Bibliografia.

Inclui abreviaturas.

1. Artrite Reumatoide. 2. Imunoterapia. 3. Nanobiotecnologia. 4. Nanossistemas. I. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. II. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezessete dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide: uma revisão integrativa”, de autoria de Leticia Silva Oliveira Freitas, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva - orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Thais Leite Nascimento - UFG e Ms. Tácio Gonçalves Hayasaki. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0 , tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 17/01/2024, às 09:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Tacio Goncalves Hayasaki, Usuário Externo**, em 17/01/2024, às 17:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Thais Leite Nascimento, Usuário Externo**, em 17/01/2024, às 18:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4312200** e o código CRC **EEA76BF8**.

Referência: Processo nº 23070.001584/2024-98

SEI nº 4312200

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma patologia autoimune sistêmica caracterizada por um processo inflamatório crônico que afeta o tecido sinovial das articulações, comprometendo significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. O tratamento convencional, composto por anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides (GCs), antirreumáticos modificadores de doença sintéticos convencionais (DMARD), DMARDs sintéticos direcionados e DMARDs biológicos, enfrenta desafios consideráveis. Estes incluem o elevado custo associado ao desenvolvimento de agentes biológicos, administração frequente e doses altas, eventos adversos graves devido à falta de especificidade e imunossupressão não seletiva, baixa eficácia em alguns pacientes, meia-vida curta dos fármacos e compreensão limitada dos mecanismos de ação dos DMARDs. Nesse cenário, a nanotecnologia surge como uma abordagem promissora para enfrentar as limitações do tratamento convencional. Ela oferece novas perspectivas ao proporcionar especificidade para as articulações por meio de estratégias de direcionamento ativo e passivo, superando desafios como aumento de dose, frequência de administração e efeitos adversos associados. Diante disso, este trabalho de revisão explora diferentes abordagens de sistemas de administração de sistemas nanoparticulados, incluindo nanopartículas poliméricas, nanopartículas à base de lipídios e nanopartículas metálicas, destacando suas estratégias e resultados em modelos de artrite reumatoide.

Palavras-chaves: Artrite Reumatoide; Imunoterapia; Nanobiotecnologia; Nanossistemas.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune pathology characterized by a chronic inflammatory process that affects the synovial tissue of the joints, significantly compromising the quality and life expectancy of patients. Conventional treatment, composed of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids (GCs), conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), targeted synthetic DMARDs, and biological DMARDs, faces considerable challenges. These include the high cost associated with the development of biological agents, frequent administration and high doses, severe adverse events due to lack of specificity and non-selective immunosuppression, low efficacy in some patients, short half-life of drugs, and limited understanding of the mechanisms of action of DMARDs. In this scenario, nanotechnology emerges as a promising approach to address the limitations of conventional treatment. It offers new perspectives by providing specificity to the joints through active and passive targeting strategies, overcoming challenges such as increased dose, administration frequency, and associated adverse effects. Therefore, this review explores different approaches of nanoparticle delivery systems, including polymeric nanoparticles, lipid-based nanoparticles, and metallic nanoparticles, highlighting their strategies and outcomes in rheumatoid arthritis models.

Keywords: Rheumatoid Arthritis; Immunotherapy; Nanobiotechnology; Nanosystems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Descritos de busca aplicado na metodologia	12
Figura 2: Características dos documentos encontrados através base nos descritores de busca	13
Figura 3: Número de publicações anuais e citações dos registros encontrados no banco de dados.....	14
Figura 4: Métricas sobre a contribuição de publicações por países, correspondente ao período de 2003-2023, obtidas através da aplicação dos descritos no Web of Science	14
Figura 5: Instituições com maiores contribuições em volume de publicação	15
Figura 6: Metodologia para seleção dos estudos com base nos descritores de busca	16
Figura 7: Algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide apresentado Protocolo.....	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Artrite reumatoide
RGD-PLGA	Ácido poli (lactídeo-co-glicólico) funcionalizado com peptídeo RGD
mAbs	Anticorpos monoclonais
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
bDMARDs	Antirreumáticos modificadores de doença biológicos
csDMARDs	Antirreumáticos modificadores de doença sintéticos convencionais
tsDMARDs	Antirreumáticos modificadores de doença sintéticos direcionados
CIA	Artrite induzida por colágeno
STAT	Ativadores de transcrição
Mcl-1	Célula mieloide leucemia-1
APC	Células apresentadoras de antígenos
Th17	Célula T helper 17
ROS	Espécies reativas de oxigênio
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
RANKL	Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B
FRs	Fatores reumatoides
FLS	Fibroblastos
GCs	Glicocorticoides
tGC	Glicol quitosana tiolada
HA-GNP-TCZ	Hialurônico-GNP-tocilizumabe
HCQ	Hidroxicloroquina
IND	Indometacina
JAKi	Inibidores da Janus quinase
IL-17	Interleucina 17
IL-1	Interleucina-1
IL 12/23	Interleucina-12/23
IL-6	Interleucina-6
LEF	Leflunomida
LPs	Lipossomas

MMP	Metaloproteinase de matriz
NEs	Nanoemulsões
AuNSs	Nanoesferas de ouro
AgNPs	Nanopartículas de prata
MNPs	Nanopartículas metálicas
PNPs	Nanopartículas poliméricas
siRNA	Pequeno RNA interferente
PAMAM	Poli(amidoamina)
PLGA-R	Poli (lático-co-ácido glicólico) -rapamicina
OCPs	Progenitoras de osteoclastos
SSZ	Sulfassalazina
CS	Sulfato de condroitina
TAC	Tacrolimus
TCZ	Tocilizumabe
β-CD	B-ciclodextrina
HLA	Antígeno leucocitário humano
IgM	Imunoglobulina M
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
Fc	Região do fragmento cristalizável
NF-κB	fator nuclear kappa B
IL-1β	interleucina-1 beta
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
CoQ10	Coenzima Q10
mRNA	RNA mensageiro
IFN-γ	Interferons gama
c-Rel	Membro da família Rel/NF-κB
Th1	Células T auxiliares tipo 1
BTK	tirosina quinase de Bruton

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	METODOLOGIA.....	11
3	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	12
3.1	Análise bibliométrica.....	12
3.1.1	Características dos documentos e publicações anuais.....	12
3.1.2	Contribuição dos países e instituições.....	14
3.1.3	Seleção dos estudos.....	15
3.2	Fisiopatologia da artrite reumatoide.....	16
3.2.1	Fase pré-artrite.....	16
3.2.2	AR precoce e estabelecida.....	17
3.3	Abordagens farmacológicas para artrite reumatoide.....	18
3.4	Estratégias nanobiotecnológicas na terapia da AR.....	22
3.4.1	Lipossomas na terapia da AR.....	23
3.4.2	Nanopartículas poliméricas na terapia da AR.....	25
3.4.3	Dendrímeros na terapia da AR.....	26
3.4.4	Nanopartículas metálicas na terapia da AR.....	27
3.4.5	Nanoemulsões na terapia da AR.....	28
3.4.6	Sistemas biomiméticos - Nanopartículas revestidas com biomembranas.....	29
4	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma patologia autoimune sistêmica caracterizada por um processo inflamatório crônico que afeta o tecido sinovial das articulações. Em casos graves, pode ocorrer erosão óssea, levando à perda da função articular e até à incapacidade. De forma menos frequentemente, o processo inflamatório pode se estender a órgãos extra articulares, como coração, pulmões, olhos e vasos sanguíneos (Conforti *et al.*, 2021; Radu; Bungau, 2021). A incidência de AR varia entre 20 e 50 casos por 100.000 habitantes nos países da América do Norte e do Norte da Europa (Pedersen *et al.*, 2009, p. 200; Radu; Bungau, 2021). A taxa de morbidade de cerca de 3,6% em mulheres e 1,7% em homens, evidencia que as mulheres são afetadas com uma frequência de 2 a 3 vezes maior em relação aos homens (Alam; Jantan; Bukhari, 2017; Aletaha; Smolen, 2018; McInnes; Schett, 2017).

Entre 2012 e 2017, no Brasil, o Ministério da Saúde direcionou cerca de US\$500 milhões para fornecer aproximadamente 2 milhões de unidades de medicamentos biológicos a pacientes com AR (Mega; Silva, 2023). Nesse mesmo contexto, de 2008 a 2010, o Sistema Único de Saúde (SUS) destinou cerca de um milhão de dólares ao tratamento de 103 pacientes com AR grave em Florianópolis (SC), sendo os medicamentos responsáveis por 90,8% do total gasto (Buendgens *et al.*, 2013). Esses dados destacam de forma incontestável que os medicamentos empregados no tratamento da AR têm impactado significativamente os recursos financeiros do SUS.

A fisiopatologia da AR permanece inconclusiva, sendo proposto que interações entre fatores genéticos e ambientais desencadeiam respostas imunes inatas e adaptativas, contribuindo para o desenvolvimento da doença (Li, Hanmei *et al.*, 2023). Linfócitos T autorreativos e linfócitos B desempenham um papel central nesse processo (Kondo *et al.*, 2018).

O tratamento padrão inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides (GCs), antirreumáticos modificadores de doença sintéticos convencionais (DMARD), DMARDs sintéticos direcionados e DMARDs biológicos, que funcionam principalmente suprimindo o sistema imunológico em graus variados (Li, Chenglong *et al.*, 2023). Apesar do progresso na terapia medicamentosa, o tratamento atual da AR enfrenta desafios como o elevado custo associado tanto ao desenvolvimento como uso de agentes biológicos, administração frequente e doses altas; eventos adversos graves devido à falta de especificidade e imunossupressão não seletiva; baixa eficácia em alguns pacientes; meia-vida curta dos fármacos e compreensão limitada dos mecanismos de ação de muitos DMARDs (Bedoui *et al.*, 2019; Deshmukh, 2023; Smolen *et al.*, 2020).

Diante disso, um tratamento ideal para AR deve englobar baixa toxicidade sistêmica, custos acessíveis, meia-vida prolongada com estabilidade molecular *in vivo* e acumulação preferencial no local alvo, evitando imunossupressão não seletiva (Logesh *et al.*, 2023). Essa patologia pode impactar significativamente a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (Chiu *et al.*, 2021), destacando a necessidade contínua de avanços terapêuticos (Tu; Lewis, 2021).

Diante disso, as estratégias de desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos podem ser uma ferramenta eficaz para enfrentar e superar muitos dos desafios associados à terapia atual da AR (Garhwal *et al.*, 2023). Essas podem ter o potencial de oferecer biodisponibilidade prolongada, estabilidade aprimorada e entrega precisa ao local alvo. Isso resultaria na redução da dose total necessária, aumentando a eficácia e minimizando o risco de efeitos adversos graves (Deshmukh, 2023).

No caso da AR, compreender os infiltrados imunológicos é crucial para melhorar as taxas de resposta e desenvolver novas estratégias terapêuticas, como a imunoterapia (Zhang, Lei; Zhang, 2019). A imunoterapia, empregada para modular positiva ou negativamente o sistema imunológico, busca alcançar efeitos terapêuticos em condições relacionadas a distúrbios imunomediados. Este tipo de tratamento utiliza diversas abordagens, como o uso de produtos biológicos, citocinas, anticorpos monoclonais, vitaminas e minerais, transplantes e imunizações, para controlar as respostas imunes em diversas direções (Karkhah; Javanian; Ebrahimpour, 2018; Thangamathesvaran *et al.*, 2018; Verhoeven *et al.*, 2018).

Diante desse cenário, esta revisão busca identificar estratégias nanobiotecnológicas para tratamento da artrite reumatoide, visando compreender como essas abordagens podem superar limitações biofarmacêuticas, melhorar a eficácia terapêutica e reduzir a incidência de efeitos colaterais, fornecendo uma visão abrangente sobre a viabilidade dessas estratégias para o tratamento da AR através de uma revisão bibliográfica. Além disso, foi apresentada brevemente sobre a sua fisiopatologia e as abordagens farmacológicas convencionais. Ademais, foi realizada uma breve análise bibliométrica dos estudos encontrados durante a aplicação da metodologia.

2 METODOLOGIA

A abordagem metodológica empregada neste estudo foi delineada por meio de uma revisão integrativa de literatura, conduzida através de um abrangente levantamento bibliográfico de estudos relacionados às estratégias nanobiotecnológicas usadas na terapia da

artrite reumatoide. A questão central abordada nessa revisão foi: “Quais estratégias nanobiotecnológicas são empregadas na terapia da artrite reumatoide e de que maneira a sua aplicação pode minimizar as limitações biofarmacêuticas, melhorar a eficácia terapêutica e reduzir a incidência de efeitos colaterais?”

Para isso, realizou-se uma pesquisa abrangente no Web of Science. Nossos critérios de inclusão envolveram artigos científicos publicados em inglês e português, de 2003 até outubro de 2023. Adotamos combinações específicas das seguintes palavras-chave: “nanobiotechnological strategies”, “nanotechnology strategies”, “nano-targeting drug delivery systems”, “nanoparticle-based immunotherapy”, “immuno-nanotherapeutics”, “immunotherapy”, “immunotherapies”, “immunotherapeutic strategies”, e “rheumatoid arthritis”, a fim de garantir uma pesquisa abrangente e criteriosa e, para isso, utilizou-se descritores (Figura 1) que foram aplicados no banco de dados selecionado.

Figura 1: Descritos de busca aplicado para seleção dos registros no Web of Science

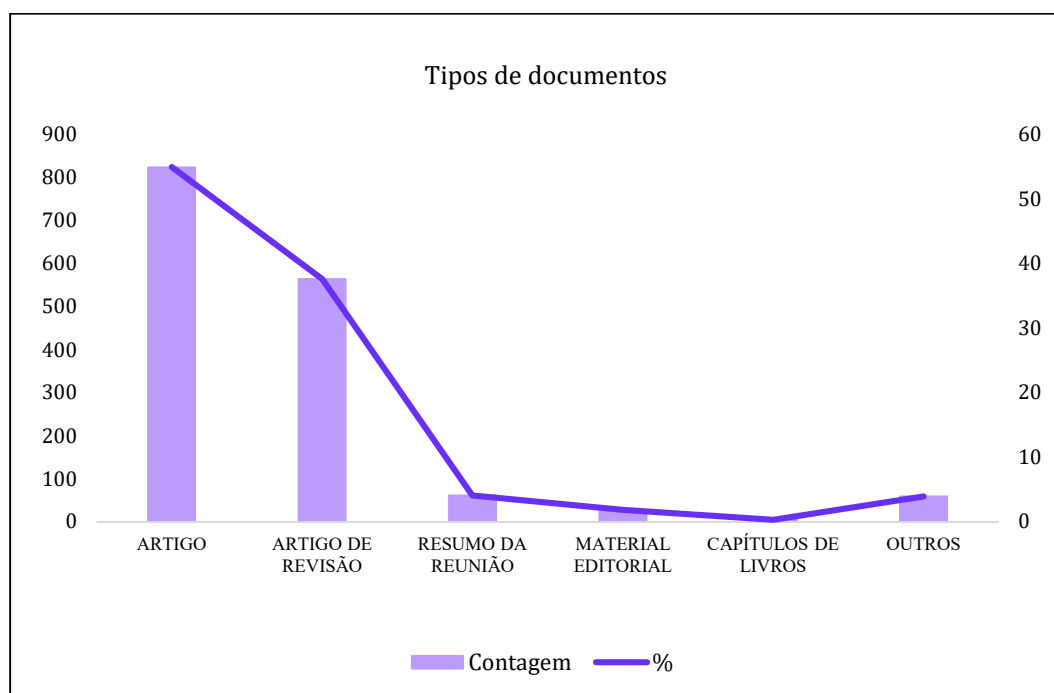
Descritores (2003-2023)
(((((ALL=(nano-targeting drug delivery systems)) OR ALL=(nanotechnology strategies)) OR ALL=(nanobiotechnological strategies)) OR ALL=(nanoparticle-based immunotherapy)) AND ALL=(immuno-nanotherapeutics)) OR ALL=(immunotherapy)) OR ALL=(immunotherapies)) OR ALL=(immunotherapeutic strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanobiotechnological strategies)) AND ALL=(immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanotechnology strategies)) AND ALL=(immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nano-targeting drug delivery systems)) AND ALL=(immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
(ALL=(nano-targeting drug delivery systems)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
(ALL=(nanobiotechnological strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
(ALL=(nanotechnology strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
(ALL=(nanoparticle-based immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanoparticle-based immunotherapy)) AND ALL=(immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanobiotechnological strategies)) AND ALL=(immunotherapies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanotechnology strategies)) AND ALL=(immunotherapies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nano-targeting drug delivery systems)) AND ALL=(immunotherapies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanoparticle-based immunotherapy)) AND ALL=(immunotherapy)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanobiotechnological strategies)) AND ALL=(immunotherapeutic strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanotechnology strategies)) AND ALL=(immunotherapeutic strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nano-targeting drug delivery systems)) AND ALL=(immunotherapeutic strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)
((ALL=(nanoparticle-based immunotherapy)) AND ALL=(immunotherapeutic strategies)) AND ALL=(rheumatoid arthritis)

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Análise bibliométrica

3.1.1 Características dos documentos e publicações anuais

Com base nos descritores de busca utilizados para a pesquisa de artigos foram encontrados 1506 registros, incluindo 824 artigos (publicações que apresenta temas ou abordagens originais), 564 artigos de revisão (publicações que resume, analisa e discute informações já publicadas), 61 resumos de reuniões (resumos de reuniões ou simpósios), 28 materiais editoriais (ponto de vista autoral sobre um tópico, incluindo discussões, comentários e opiniões), 5 capítulos de livros e 59 registros pertencentes a outros tipos (documentos processuais, acesso rápido, cartas, novos itens e correções) (Figura 2).

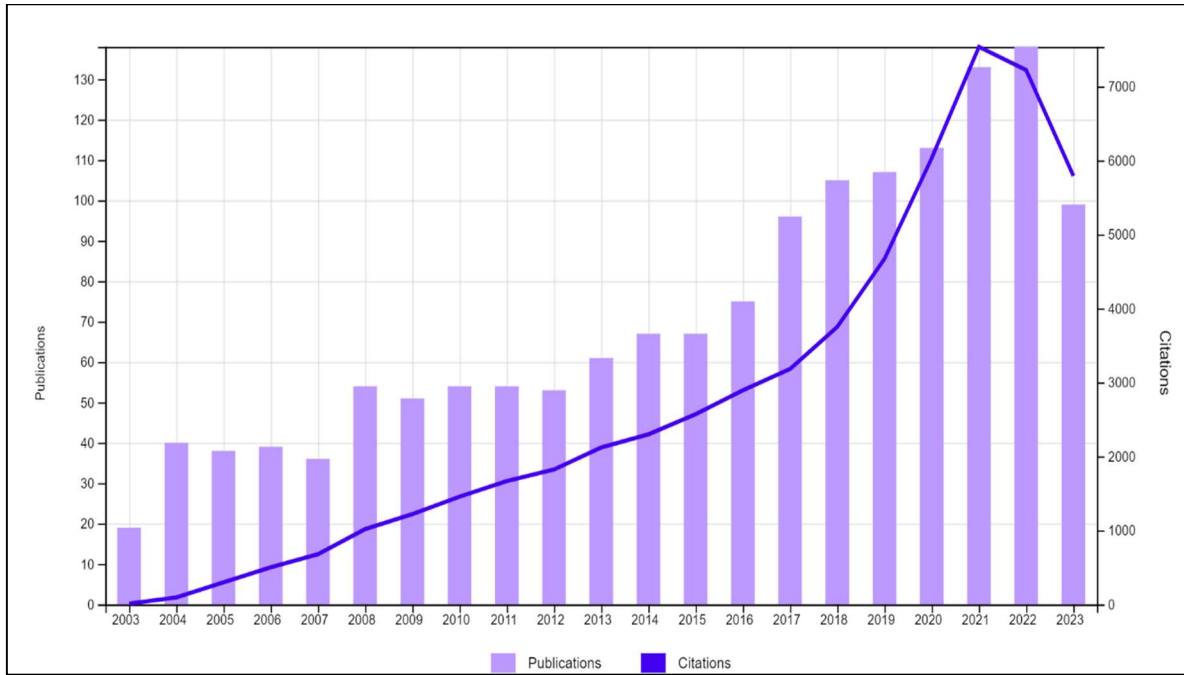
Figura 2: Características dos documentos encontrados através base nos descritores de busca

Fonte: compilação do próprio autor

Nota-se uma distribuição diversificada ao longo dos anos (Figura 3). Contudo, uma tendência clara de crescimento emerge, sugerindo um interesse contínuo e em ascensão no tema ao longo do tempo. Essa trajetória no número de publicações pode ser interpretada como um reflexo do crescente reconhecimento e relevância do tema na comunidade científica.

O aumento constante no número de publicações indica não apenas uma contínua exploração do assunto, mas também um possível aprofundamento e especialização na área de estudo. Esse fenômeno pode ser atribuído a avanços tecnológicos, descobertas significativas ou mudanças nas demandas científicas. Considerando essa trajetória ascendente, é possível antecipar um contínuo florescimento de pesquisas e uma manutenção do interesse no tema nos anos vindouros. Essa perspectiva otimista abre espaço para investigações mais aprofundadas e potenciais avanços científicos.

Figura 3: Número de publicações anuais e citações dos registros encontrados no banco de dados

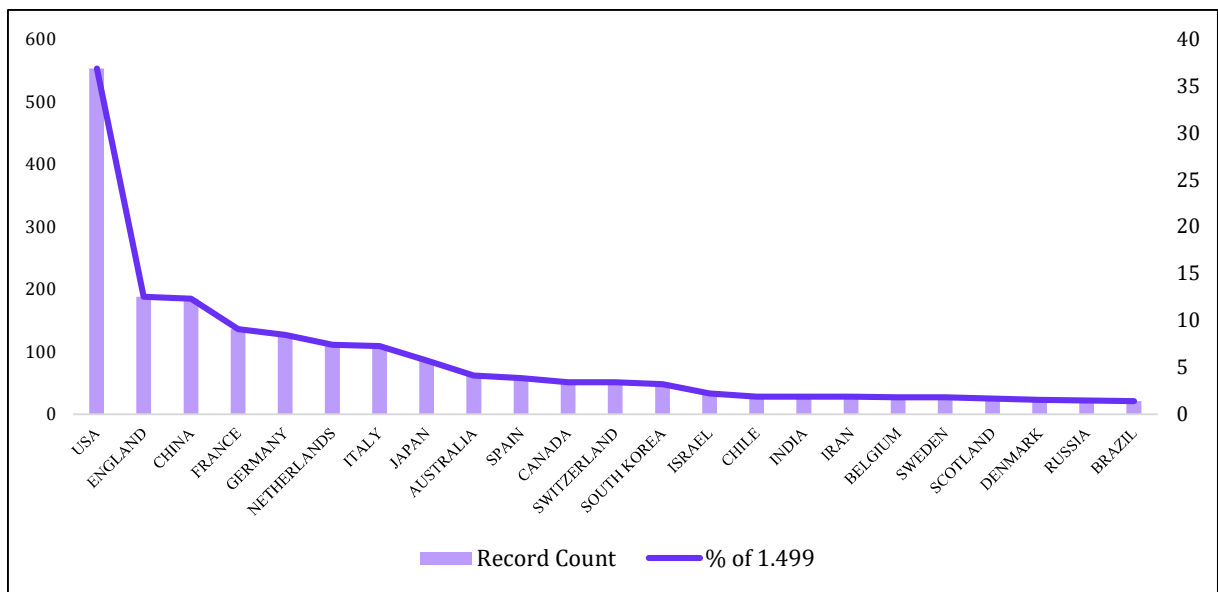


Fonte: Web of Science

3.1.2 Contribuição dos países e instituições

Os países mais produtivos são mostrados na Figura 4. Conforme indicado, os EUA ocupam o primeiro lugar nas métricas de avaliação, com 553 publicações (36,9%). Em seguida, a Inglaterra é o segundo país mais produtivo, com 188 publicações (12,5%).

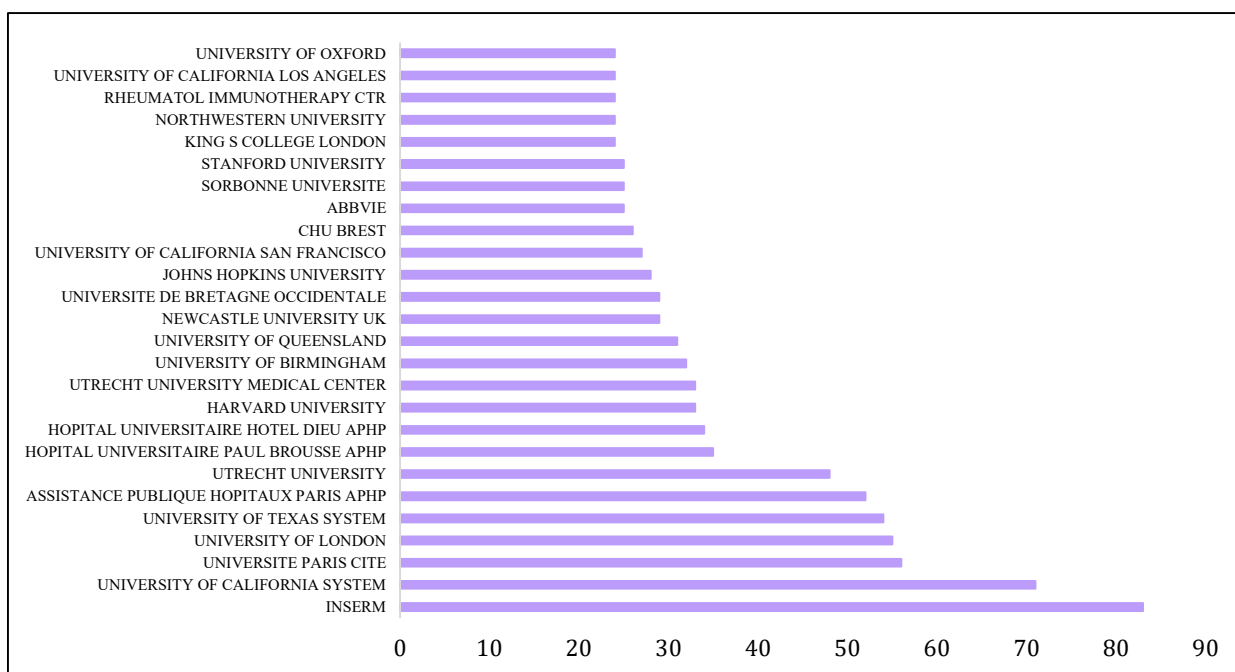
Figura 4: Métricas sobre a contribuição de publicações por países, correspondente ao período de 2003-2023, obtidas através da aplicação dos descritores no Web of Science



Fonte: compilação do próprio autor

Além disso, no que diz respeito ao instituto de investigação, o *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* — INSERM (83) ocupa o primeiro lugar em volume de publicações, seguida pela Universidade da Califórnia (71), Universidade de Paris Cité (56), Universidade de Londres (55) e Universidade do Texas (54) (Figura 5). No geral, estes resultados mostram que investigadores dos Estados Unidos, China, Inglaterra e países europeus deram contribuições significativas neste campo, impulsionando o seu desenvolvimento contínuo.

Figura 5: Instituições com maiores contribuições em volume de publicação



Fonte: compilação do próprio autor

3.1.3 Seleção dos estudos

A busca inicial na base de dados escolhida resultou em 1506 registros, dos quais 7 foram excluídos por duplicidade. Na etapa de análise dos títulos, 93 potenciais artigos foram selecionados e 1413 foram registros excluídos por não apresentarem palavras que remetem a nanotecnologia e/ou por não falar artrite e/ou doenças inflamatórias crônicas, bem como por apresentarem títulos relatando uma pesquisa totalmente diferente do nosso objetivo. Em seguida, a análise dos resumos foi realizada, totalizando 55 potenciais registros incluídos e 38 registros excluídos por não citarem uma estratégia nanobiotecnológica direcionada a artrite. Dos estudos incluídos na etapa anterior, 2 potenciais artigos foram excluídos devido a impossibilidade de acesso aos textos completos. Seguiu-se com a leitura integral dos artigos com inclusão de 32 trabalhos e exclusão de 21 trabalhos por não abordarem a temática específica de uma estratégia nanobiotecnológica na terapia da AR (Figura 6).

Figura 6: Metodologia para seleção dos estudos com base nos descritores utilizados para busca dos artigos no Web of Science



Fonte: compilação do próprio autor

3.2 Fisiopatologia da artrite reumatoide

3.2.1 Fase pré-artrite

Em muitos pacientes, a AR começa a se desenvolver anos antes dos sinais clínicos se tornarem aparentes. No entanto, também pode ocorrer um início abrupto, indicando uma resposta imunológica imediata (Guo *et al.*, 2018). Dessa forma, a AR é vista como um processo que se inicia com um estágio de alto risco ou suscetibilidade, influenciado principalmente por fatores genéticos, e progride para a fase pré-clínica antes de se manifestar na forma inicial da AR, caracterizada pela inflamação articular (Firestein; McInnes, 2017).

Ao longo desse processo, os fatores ambientais desempenham um papel crucial. Em última análise, a AR estabelecida emerge naqueles cujos sistemas biológicos não resolveram espontaneamente o quadro, evidenciando a interação complexa entre componentes genéticos e influências do ambiente (Firestein; McInnes, 2017). Por exemplo, os fatores de estresse, como tabagismo, em indivíduos com antígenos de suscetibilidade HLA classe II, como HLA-DRB1*01 e HLA-DRB1*04, podem desencadear a produção de autoantígenos modificados (Curran *et al.*, 2020; Scherer; Häupl; Burmester, 2020). Distúrbios articulares,

como hiperplasia sinovial ou infecções sinoviais, também podem desencadear a liberação de citocinas, provocando inflamação articular e a formação de autoantígenos modificados (Damerau; Gaber, 2020).

Os genes de suscetibilidade fazem com que o sistema imunológico perca a capacidade de reconhecer proteínas citrulinadas (vimentina, colágeno tipo II, histonas, fibrina, fibronectina, antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr, α -enolase) como próprias, desencadeando uma resposta autoimune (Van Drongelen; Holoshitz, 2017). Os antígenos não sendo reconhecidos como próprios são captados pelas células apresentadoras de antígenos (APC) e migram para o linfonodo, onde ocorre a ativação das células T auxiliares CD4⁺. O centro germinativo do linfonodo contém células B que são ativadas por sinais recíprocos e sequenciais com as células T, um processo imunológico denominado coestimulação (Radu; Bungau, 2021).

Um exemplo de coestimulação ocorre na interação entre CD28 e CD80/86 (Frauwirth; Thompson, 2002; Isaacs, 2008). Nesse contexto, as células B passam por hipermutação somática ou recombinação de troca de classe, iniciando a proliferação e diferenciação em células plasmáticas introdutórias que produzem autoanticorpos (Stavnezer; Guikema; Schrader, 2008).

Dentre os autoanticorpos estudados na AR, destacam-se os fatores reumatóides (FR) e os anticorpos anti-citrulinados (ACPA). Os FRs são anticorpos IgM, IgA ou IgG direcionados à região cristalizável do fragmento (Fc) dos anticorpos IgG (Castelli; McGonigle; Hornby, 2019; Ingegnoli; Castelli; Gualtierotti, 2013). Os ACPAs são compostos por anticorpos IgM, IgA ou IgG que têm como alvo proteínas citrulinada, formando complexos imunes que se acumulam no líquido sinovial (Van Delft; Huizinga, 2020; Van Venrooij; Van Beers; Pruijn, 2011).

A detecção de autoanticorpos como os ACPAs e FR, juntamente com citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias circulantes, até 10 anos antes do início clínico da doença, indica uma ativação imunológica durante o período pré-clínico. Além disso, a presença não apenas de ACPA, mas também de FR, está associada a um curso mais agressivo da doença, o que sugere que esses marcadores não servem apenas como indicadores diagnósticos, mas também como marcadores prognósticos (Smolen; Aletaha; McInnes, 2016).

3.2.2 AR precoce e estabelecida

A artrite reumatoide em seus estágios iniciais é marcada pela inflamação sinovial, com infiltração predominante de células mononucleares, especialmente células T CD4⁺ e macrófagos, além da ativação precoce de células estromais (Smolen; Aletaha; McInnes, 2016).

Os macrófagos sinoviais liberam citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral (*TNF*) associadas a processos inflamatórios, estimulação de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos (FLS) e ativação dos osteoclastos (Geusens, 2012).

Uma vez ativados, os FLS podem produzir metaloproteinase de matriz (MMP) (Bartok; Firestein, 2010), contribuindo para a degradação da cartilagem (Itoh, 2017). As células T, ao promoverem inflamação, erosão óssea e degradação da cartilagem, estimulam a expressão do ativador do receptor do ligante do fator nuclear kB (RANKL) e produzem interleucina 17 (IL-17), desempenhando um papel crucial na estimulação de macrófagos sinoviais e FLS (KEHLEN *et al.*, 2002; Lundy *et al.*, 2007). As células plasmáticas também contribuem para a inflamação por meio de citocinas e autoanticorpos (Yap *et al.*, 2018).

O líquido sinovial apresenta a presença de neutrófilos, que produzem proteases e espécies reativas de oxigênio (ROS), contribuindo para a erosão óssea e degradação da cartilagem (Phull *et al.*, 2018). Além disso, foram identificados complexos imunológicos no líquido sinovial, como anticorpos que promovem a inflamação e ativam excessivamente o sistema complemento (Holers; Banda, 2018).

A angiogênese, processo de formação de novos vasos sanguíneos, também ocorre na AR. Contrariamente ao seu papel benéfico em muitos processos fisiológicos, na AR desempenha um papel crítico, permitindo a migração de células imunes para as articulações devido ao aumento da permeabilidade vascular e à expressão de moléculas de adesão, como a molécula de adesão vascular 1 (Elshabrawy *et al.*, 2015). Além disso, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um fator pró-angiogênico localizado na sinóvia em pacientes com AR, desempenhando um papel potente na destruição óssea ao promover a gênese dos osteoclastos (Elshabrawy *et al.*, 2015).

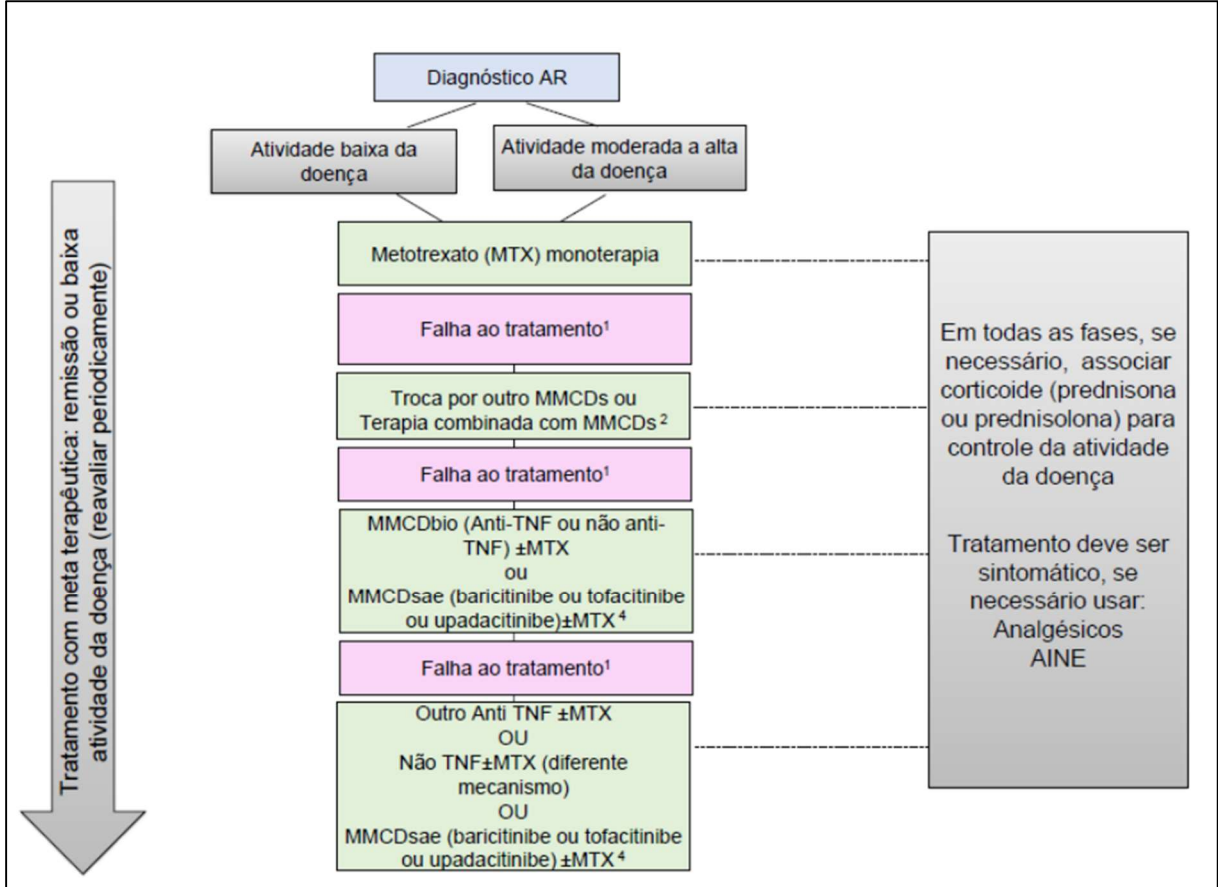
3.3 Abordagens farmacológicas para artrite reumatoide

Atualmente, não há tratamentos definitivos para a AR. A abordagem terapêutica para essa doença é fundamentada principalmente em um duplo objetivo: aliviar a dor ao controlar o processo inflamatório e proteger o osso ao gerenciar os processos destrutivos imunogênicos (Van Vollenhoven, Ronald F., 2016).

O protocolo terapêutico convencional para a AR consiste na administração de AINEs, que são principalmente empregados para gerenciar a dor e a inflamação, além de GCs e de DMARDs (Mueller *et al.*, 2021) (Tabela 1). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da

AR do Ministério da Saúde no Brasil, determina o algoritmo de decisão terapêutica da AR, conforme Figura 7.

Figura 7: Algoritmo de decisão terapêutica da artrite reumatoide apresentado Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da AR do Ministério da Saúde no Brasil



Fonte: Ministério da Saúde (2021).

Tabela 1: Abordagens terapêuticas para artrite reumatoide

Classe	Fármaco/Biofármaco	Referência
AINEs	Ibuprofeno Naproxeno Diclofenaco Etoricoxibe Celecoxibe	(Bullock <i>et al.</i> , 2018; Kesharwani <i>et al.</i> , 2019)
GCs	Prednisona Hidrocortisona Prednisolona Dexametasona	(Bijlsma; Jacobs, 2014; Bullock <i>et al.</i> , 2018; Kesharwani <i>et al.</i> , 2019)
csDMARDs	Metotrexato Leflunomida Hidroxicloroquina Sulfassalazina	(Brown; Pratt; Isaacs, 2016; Herrmann; Schleyerbach; Kirschbaum, 2000; Sames; Paterson; Li, 2015)
bDMARDs		(Guo <i>et al.</i> , 2018; Singh; Noorbaloochi; Singh, 2010; Van Vollenhoven, R. F. <i>et al.</i> , 2011; Van Vollenhoven, Ronald F., 2016)
Inibidores de TNF- α	Etanercept Infliximab Golimumab Adalimumab Certolizumab pegol	
Depletoras de células B	Rituximab Ofatumumab	(Cohen <i>et al.</i> , 2010; Guo <i>et al.</i> , 2018)
Inibidores do receptor de células B	Belimumab Atacicept Tabalumab	(Guo <i>et al.</i> , 2018; Mota; Reddy; Isenberg, 2017)
Antagonistas de CD28 em células T	Abatacept Belatacept	(Guo <i>et al.</i> , 2018; Mellado <i>et al.</i> , 2015)
Inibidores de IL-1	Anakinra Canacinumab Rilonacept	(Cavalli; Dinarello, 2015; Guo <i>et al.</i> , 2018)
Inibidores de IL-6	Tocilizumabe Sarilumabe Sirukumabe Olokizumabe Clazakizumabe	(Guo <i>et al.</i> , 2018; Van Vollenhoven, Ronald F., 2016)
Inibidor de IL 12/23	Ustekinumabe	(Guo <i>et al.</i> , 2018; Van Vollenhoven, Ronald F., 2016)
Inibidor de IL-17	Ixequizumabe Secuquinumabe Brodalumabe	(Guo <i>et al.</i> , 2018; Van Vollenhoven, Ronald F., 2016)
Inibidor do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos	Mavrilimumabe Otilimabe	(Burmester <i>et al.</i> , 2017; Guo <i>et al.</i> , 2018)
Inibidor de RANKL	Denosumabe	(Fassio <i>et al.</i> , 2017; Guo <i>et al.</i> , 2018)
tsDMARDs		(Guo <i>et al.</i> , 2018; Strand <i>et al.</i> , 2016)
Inibidores da Janus quinase (JAKi)	Tofacitinibe Baricitinibe Filgotinibe	

Os AINEs (ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etoricoxibe, celecoxibe) são empregados na resposta aguda para redução da dor, atuando na diminuição da inflamação (Crofford, 2013; Del Grossi Moura *et al.*, 2018). Por outro lado, os GCs (prednisona, hidrocortisona, prednisolona, dexametasona) apresentam maior potência e eficácia que os AINEs, devido aos seus complexos mecanismos anti-inflamatórios e imunossupressores. Entretanto, é importante notar que o perfil de segurança dos AINEs é ligeiramente melhor (Bullock *et al.*, 2018).

Os GCs desempenham duas funções principais no tratamento da AR: servem como terapia de transição até que os DMARDs alcancem seus efeitos completos e atuam como terapia adjuvante para casos de AR ativa que persistem mesmo com o uso de DMARDs (Bullock *et al.*, 2018).

Quanto aos DMARDs, estes são agentes farmacológicos destinados a induzir a remissão, suprimindo a atividade autoimune e retardando ou prevenindo a degeneração articular. Eles são categorizados como DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), DMARDs biológicos (bDMARDs) e DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) (Monti *et al.*, 2017).

csDMARDs são uma classe heterogênea de fármacos, incluindo metotrexato (MTX), leflunomida (LEF), hidroxiclороquina (HCQ) e sulfassalazina (SSZ), que são usados com mais frequência do que outros agentes com menor eficácia e perfil de segurança, como sais de ouro, azatioprina, d-penicilamina, ciclosporina, minociclina e ciclofosfamida. Seus mecanismos de ação levam a uma supressão não direcionada do sistema imunológico hiperativo (Bullock *et al.*, 2018; Guo *et al.*, 2018).

Os bDMARDs representam uma alternativa mais recente no tratamento da AR, oferecendo uma abordagem direcionada às estruturas do sistema imunológico. Essas moléculas de proteínas geneticamente modificadas são categorizadas em diferentes classes, cada uma com base em seu mecanismo de ação (inibidores de TNF- α , depletors de células B, antagonistas de CD28 em células T, inibidores de IL-1, inibidores de IL-6, inibidor de IL 12/23, inibidores de IL-17, inibidor do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos e inibidor de RANKL) (Guo *et al.*, 2018).

Os tsDMARDs representam inibidores de Janus quinase (JAK). As JAK são proteínas citoplasmáticas que conectam a sinalização de citocinas de receptores de membrana a fatores de transcrição conhecidos como transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), para que um controle ideal da resposta inflamatória possa ser alcançado (Yamaoka, 2016). Além dos bons perfis de eficácia e segurança, outras vantagens importantes do JAKi são a possibilidade

de administração por via oral e seus custos de produção são inferiores aos dos bDMARDs (Jegatheeswaran; Turk; Pope, 2019; Wang, Fanqi *et al.*, 2020).

Em comparação com medicamentos convencionais (AINES, GCs e csDMARDs) os medicamentos biológicos modificadores da doença reumática (bDMARDs) e os DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) têm alvos mais específicos e uma incidência reduzida de reações adversas graves. No entanto, eles também enfrentam diversas limitações. A estabilidade dos ativos proteicos biológicos pode não atender aos padrões esperados, e a entrega oportuna nos locais-alvo pode representar um desafio (Chi *et al.*, 2023).

Para superar os desafios mencionados acima e aprimorar a eficácia dos bio(fármacos), diferentes nanocarreadores têm ganhado crescente destaque (Feng, Xiangru *et al.*, 2019; Su *et al.*, 2022). Essas abordagens buscam controlar a liberação do bio(fármaco), prolongando sua circulação no sangue (Li, Hanmei *et al.*, 2023) e reduzindo a toxicidade sistêmica. Nanopartículas poliméricas, lipossomas e micelas são amplamente utilizados em aplicações médicas para administração de bio(fármacos), diagnóstico e imagem (Li, Hanmei *et al.*, 2023), devido à sua biodegradabilidade e sustentabilidade (Wu *et al.*, 2022). Esses materiais desempenham um papel crucial na estabilização, controle de liberação e aumento do acúmulo da (bio)molécula em locais inflamados (Li, Hanmei *et al.*, 2023; Wang, Qin *et al.*, 2020).

3.4 Estratégias nanobiotecnológicas na terapia da AR

A nanotecnologia, que opera em escala submicrométrica, é um campo em expansão que envolve estruturas, dispositivos e sistemas com novas funcionalidades devido ao tamanho de suas partículas (Kesharwani *et al.*, 2019). As nanopartículas oferecem vantagens sobre os medicamentos convencionais, incluindo melhor distribuição de fármacos pouco solúveis, maximização da biodisponibilidade e eficácia do tratamento, além de minimização de efeitos adversos. Elas também podem aumentar a meia-vida plasmática dos fármacos, protegendo contra presença de proteases e outras enzimas na corrente sanguínea (Yang, Modi *et al.*, 2017).

As estratégias de administração direcionada de bio(fármacos) baseados em nanopartículas são basicamente divididas em duas categorias, o direcionamento passivo e o direcionamento ativo (Nordin *et al.*, 2021). No direcionamento passivo, as nanopartículas têm uma tendência natural de se acumular em tecidos específicos danificados, como as articulações inflamadas (Nichols; Bae, 2014). Essa abordagem é eficaz para proporcionar terapia em regiões inflamadas da AR, pois o aumento do acúmulo de nanopartículas nas articulações afetadas melhora a eficiência do tratamento (Mostafavi, 2013; Nordin *et al.*, 2021; Pham, 2011).

No direcionamento ativo, ligantes como anticorpos monoclonais (mAbs) ou aptâmeros são ligados à superfície das nanopartículas. Esses ligantes têm a função de se fixar em locais específicos de células imunitárias ou enzimas envolvidas na inflamação e destruição das articulações associadas à AR. Ao aumentar a captação de nanopartículas pelas células alvo, a especificidade e eficácia do tratamento pode aumentar, resultando em melhorias no tratamento terapêutico geral dos pacientes (Logesh *et al.*, 2023; Mostafavi, 2013; Pham, 2011).

Diante desses conhecimentos, diversas estratégias baseadas em nanotecnologia têm sido exploradas para a terapia direcionada da AR. Entre essas abordagens, destacam-se transportadores como lipossomas (LPs), nanopartículas poliméricas (PNPs), dendrímeros, nanopartículas metálicas (MNPs), nanoemulsões (NEs) e nanopartículas revestidas com biomembranas (Dolati *et al.*, 2016).

3.4.1 Lipossomas na terapia da AR

Os lipossomas, estruturas constituídas por fosfolipídios e colesterol, organizam-se em uma bicamada lipídica com núcleo aquoso, apresentando tamanhos de partículas geralmente na faixa de 25 nm a 2,5 µm (Ahmed *et al.*, 2019). No cenário da administração direcionada de tratamentos anti-reumatóides, os lipossomas assumem um papel crucial, oferecendo a perspectiva de redução de reações adversas. Essa estratégia capitaliza benefícios como biocompatibilidade, biodegradabilidade, não toxicidade, adaptabilidade e não imunogenicidade (Chuang *et al.*, 2018). Para além de sua aplicação específica na entrega direcionada, os lipossomas proporcionam um ambiente propício, mostrando-se úteis na administração de produtos farmacêuticos com diversos perfis de solubilidade, incluindo compostos hidrofóbicos, anfipáticos e mesmo hidrofílicos (Pham, 2011; Prosperi *et al.*, 2017).

Neste cenário, estudos têm explorado os lipossomas como carreadores terapêuticos eficientes. Por exemplo, lipossomas carreando autoantígenos vimentina humana mutada foram eficazes na redução do inchaço da articulação do joelho em ratos com AR em comparação com o grupo controle. Além disso, observou-se que as células progenitoras de osteoclastos (OCPs) diminuíram significativamente em camundongos tratados com lipossomas com vimentina (Almenara-Fuentes *et al.*, 2023). Outro estudo demonstrou a eficiência de lipossomas para silenciar o TNF- α . Houve inibição da secreção sistêmica de TNF e diminuição dos níveis de IL-6. A incidência de artrite foi reduzida em 32% em camundongos que receberam siRNA de TNF formulado com lipossoma em comparação com siRNA de controle (Khoury *et al.*, 2006). Em outro estudo, lipossomas encapsulando a coenzima Q10 (CoQ10) foram eficazes na redução

do escore de artrite e uma redução nos números de linfócitos Th17 e nos níveis de citocinas, em comparação com a CoQ10 não encapsulada (Jhun *et al.*, 2020).

O uso de lipossomas funcionalizados também se mostrou promissor. Lipossomas funcionalizados com folato para coadministrar metotrexato juntamente com nanopartículas contendo siRNA contra NF- κ B, resultou em melhora dos sintomas evidentes de artrite inflamatória, bem como uma diminuição de quatro vezes nos níveis séricos de IL-1 β e uma redução dupla no TNF- α em comparação com o mesmo lipossoma sem conjugação de folato. Nenhum efeito antirreumático foi observado para o siRNA não encapsulado e nenhuma diferença significativa foi observada entre o grupo tratado com PBS e o siRNA, indicando que o gene por si só será ineficaz (Duan, Weifeng; Li, 2018). Estratégias utilizando outro tipo de agentes também foram adotadas, como lipossomas funcionalizados com anticorpos neutralizantes anti-IL-23, que apresentaram uma redução significativa na produção de IL-17, indicando que a neutralização de IL-23 diminuiu a capacidade das células Th17 de produzir IL-17 (Lima *et al.*, 2021). E, lipossomas conjugados com ligantes específicos para células B autorreativas induziram a deleção das células B, restaurando subsequentemente a tolerância das células B ao antígeno citrulinado (Bednar *et al.*, 2019).

Lipossomas coencapsulados com antígeno e inibidores de NF- κ B mostraram resultado na ativação de células apresentadoras de antígeno tolerogênicas e supressão eficiente das respostas das células T efetoras e os sinais clínicos de artrite induzida por antígeno. Os sistemas causaram a indução de APCs tolerogênicas bloqueando a sinalização de NF- κ B, que foi seguida pelo desenvolvimento de Tregs (linfócitos reguladores) específicos para antígeno (Capini *et al.*, 2009).

A administração sistêmica de siRNA de TNF utilizando lipossomas foi explorada por Khoury e colaboradores (2006), revelando eficácia na inibição (50-70%) da secreção articular e sistêmica de TNF, o que se correlacionou com uma diminuição nos níveis de IL-6 e proteína quimiotática de monócitos 1, resultando na melhora nos parâmetros gerais da AR (Khoury *et al.*, 2006). Lipoplexos baseados em siRNA anti-IL-1, anti-IL-6 e anti-IL-18 apresentaram eficácia terapêutica, reduzindo significativamente a incidência e gravidade da artrite, anulando inchaço das articulações e destruição de cartilagem e osso, tanto no cenário preventivo quanto no curativo (Khoury *et al.*, 2008).

Outras abordagens envolveram a coadministração de lipossomas antigênicos indutores de tolerância juntamente com nanopartículas de poli (lático-co-ácido glicólico)-rapamicina (PLGA-R) (Srivastava *et al.*, 2021) e a utilização de wrapsomes, um nanocarreador lipídico PEGuilado, contendo lipossoma encapsulado com siRNA (Komano *et al.*, 2012). Srivastava e

colaboradores (2021), demonstraram uma indução mais robusta a múltiplos desafios antigênicos do que o carreador lipídico e o lipossoma isoladamente, bem como demonstraram que a coadministração desse complexo atrasou o início da doença em alguns camundongos e preveniu a doença por tempo indeterminado. Por sua vez, Komano e colaboradores (2012), demonstraram reduções significativas na gravidade da artrite e no nível de mRNA de TNF- α nas articulações em comparação com o grupo controle.

Esses estudos destacam a versatilidade e promissora aplicação dos lipossomas na abordagem terapêutica da AR, oferecendo perspectivas inovadoras para o tratamento dessa condição.

3.4.2 Nanopartículas poliméricas na terapia da AR

Nanossistemas poliméricos consistem em partículas com tamanho que varia de 10 a 500 nm, contendo compostos bioativos internalizados por dissolução, adsorção e adesão em suas superfícies (Zielińska *et al.*, 2020). A incorporação de ligantes na superfície facilita o reconhecimento de células-alvo, enquanto o polímero se degrada progressivamente no interior da célula (Begines *et al.*, 2020).

Polímeros tribloco anfifílico, contendo uma seção hidrofóbica de poli (óxido de propileno) e dois blocos hidrofílicos de poli (óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulose, foram empregados para encapsular siRNA contra c-Rel, interrompendo a progressão da AR e reduzindo citocinas associadas a Th1 e Th17, IFN- γ e IL-17, bem como uma redução em citocinas inflamatórias TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 e IL-23. Além disso, o siRNA NP c-Rel reduziu a infiltração de células T na articulação inflamada (Fan *et al.*, 2018).

Em uma abordagem sensível ao pH, nanopartículas poliméricas direcionadas ao receptor de folato demonstraram eficácia na entrega de siRNA Mcl-1 (célula mieloide leucemia-1), proporcionando melhora significativa nos resultados clínicos das patas, bem como níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias, confirmando a inibição da inflamação (Sun, Xiangshi *et al.*, 2019).

Nanopartículas de quitosana contendo siRNA demonstraram eficácia ao reduzir inflamação em camundongos com AR, evidenciando uma redução significativa de TNF- α e proteção contra destruição da cartilagem (Howard *et al.*, 2009). No mesmo contexto, o RGD-PLGA entregou efetivamente siRNA STAT1, inibindo a ativação de macrófagos e células dendríticas (Scheinman *et al.*, 2011).

Investigando nanopartículas de hialuronato carregando um inibidor de γ -secretase, foi demonstrado que as mesmas atenuaram a gravidade da AR, reduzindo produção de citocinas

pró-inflamatórias (TNF- α , IFN- γ , MCP-1 e IL-6, IL-12, IL-17) e autoanticorpos específicos de colágeno (IgG1 e IgG2a) (Heo *et al.*, 2014). Um nanocomplexo de siRNA polimerizado (poli-siRNA) direcionado ao TNF- α com polímeros de glicol quitosana tiolada (tGC) apresentou absorção celular eficiente, inibição da inflamação e erosão óssea em camundongos com AR (Lee, So Jin *et al.*, 2014).

Em outro estudo, a utilização de nanopartículas de PEG-b-PLGA (CLANs) assistidas por lipídios catiônicos para encapsular o siRNA para silenciar BTK em macrófagos e células B reduziu drasticamente a inflamação das articulações e outros sintomas de AR (Zhao *et al.*, 2019). Além disso, nanopartículas de alginato com tuftsin/DNA de IL-10 foram exploradas por outro grupo de pesquisadores. O tratamento resultou na conversão de aproximadamente 66% do total de macrófagos sinoviais em tipo m2 (reparativo), além de reduzir citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) e prevenir danos articulares (Jain; Tran; Amiji, 2015).

Em estudos adicionais, nanopartículas de PLGA contendo siRNA direcionados contra TNF- α demonstraram redução na atividade da doença, evidente por uma diminuição significativa dos escores da pata e derrames articulares (Te Boekhorst *et al.*, 2012).

Em uma abordagem terapêutica inovadora, nanopartículas contendo indometacina (IND) de polietilenoimina conjugada com β -ciclodextrina (β -CD) foram desenvolvidos. Em comparação com o comprimido comercial, a biodisponibilidade oral relativa da IND foi significativamente melhorada. Além disso, a IND nanoencapsulada se mostrou mais eficaz em termos de efeito profilático e atividade terapêutica, mesmo a dose baixa do fármaco nanoencapsulado ofereceu resultados comparáveis aos dos grupos de controle com doses elevadas na maioria dos casos (Che *et al.*, 2012).

3.4.3 Dendrímeros na terapia da AR

Os dendrímeros são macromoléculas monodispersas, caracterizadas por grupos funcionais na superfície que se ramificam a partir de uma unidade central, com dimensões tipicamente entre 1 e 100 nm (Logesh *et al.*, 2023). Com núcleos que oferecem compartimentos para armazenar fármacos e permitir a internalização pela endocitose (Huang; Wu, 2018), essas estruturas destacam-se pela capacidade de os fármacos permanecerem na unidade central ou conectarem-se aos locais terminais por interações eletrostáticas ou covalentes. Essas características possibilitam a entrega dupla de fármacos, visando melhorar solubilidade e reconhecimento (Pooresmaeil; Namazi, 2021).

Diante disso, Oliveira e colaboradores (2021) desenvolveram dendrímeros de poli(amidoamina) (PAMAM), funcionalizados com sulfato de condroitina (CS), revestidos com

anticorpos anti-TNF- α (Abs) para aumentar a afinidade com a cartilagem e fornecer propriedades anti-inflamatórias. O sistema foi desenvolvido para poder ser utilizado para liberação controlada e contínua de fármacos e não mostrou efeitos deletérios na atividade metabólica e proliferação das células submetidas, apresentando boa citocompatibilidade e hemocompatibilidade. Além disso, a formulação proposta apresentou maior capacidade de captura de TNF α do que o Abs anti-TNF α sozinho (Oliveira *et al.*, 2021).

3.4.4 Nanopartículas metálicas na terapia da AR

As nanopartículas metálicas (MNPs), como ouro, prata e ferro, apresentam propriedades ópticas e eletrônicas excepcionais, sendo valiosas na medicina. Podem ser conjugadas com anticorpos e ligantes para servirem como transportadores em terapia genética e diagnóstico por imagem, aproveitando sua ampla superfície para aumentar a eficácia e meia-vida dos fármacos transportados (Elsayed *et al.*, 2019).

Nanopartículas de ouro, biocompatíveis e adaptáveis em diversos tamanhos e formatos, são facilmente obtidas e oferecem propriedades ópticas ajustáveis. Sua não citotoxicidade, junto com a ausência de efeitos secundários graves, as torna seguras para uso biomédico (Feng, Xun; Chen, 2018; Pirmardvand Chegini; Varshosaz; Taymouri, 2018; Zeng *et al.*, 2019). Um exemplo é o sistema de administração de fármacos, o complexo hialuronato-ouro/tocilizumabe (denominado HA-GNP-TCZ). Essas nanopartículas foram capazes de aumentar a estabilidade e reduzir a ligação específica às proteínas séricas *in vivo*. Esse complexo direciona IL-6 e VEGF, reduzindo a infiltração de células inflamatórias, prevenindo a destruição da cartilagem e erosão óssea, sem hipertrofia sinovial, ao contrário do tratamento apenas com TCZ. A expressão de IL-6 e CD68 diminuiu significativamente com o tratamento HA-GNP-TCZ, enquanto aumentou no grupo controle negativo (Lee, Hwiwon *et al.*, 2014).

Nanoesferas de ouro (AuNSs) com dois ligantes distintos aliviaram a artrite induzida por colágeno (CIA), superando tratamentos convencionais. Os pesquisadores demonstraram que o tratamento direcionado de tocilizumabe (TCZ) administrado pelas nanopartículas de ouro aliviou o estreitamento do espaço articular, erosão óssea e inflamação. Apesar do acúmulo em diferentes órgãos, as nanoesferas de ouro não apresentaram toxicidade ou dano celular, inibindo a expressão de mediadores inflamatórios e angiogênicos, efetivamente retardando a progressão da AR (Shahen *et al.*, 2021).

Além disso, outro estudo demonstrou a utilização de nanopartículas de prata (AgNPs) funcionalizadas com folato que induziram a morte de macrófagos inflamatórios, ou sua polarização para um fenótipo M2 no modelo murino da CIA (Yang, Yihua *et al.*, 2021). Outros

autores demonstraram que nanopartículas de óxido de ferro (SPIO) carregando siRNA contra IL-2/IL-15R β foram capazes de permanecer durante quase uma semana na sinóvia, mostrando que tais sistemas podem ser uma plataforma eficaz para a administração intra-articular de bio(fármacos) (Strehl *et al.*, 2016). Diante disso, Duan e colaboradores (2014), administraram nanopartículas por via intravenosa a ratos artríticos para analisar a captação celular, distribuição tecidual e o efeito terapêutico de um siRNA contra a cadeia β do receptor de IL-2/-15 (IL-2/IL-15R β). Polietilenoimina (PEI) - nanopartícula superparamagnética de óxido de ferro (SPIO) (PEI-SPIOs) apresentaram citotoxicidade insignificante, melhor estabilidade do siRNA, absorção eficiente por macrófagos e capacidade de induzir silenciamento de genes específicos *in vitro*. O siRNA entregue por PEI-SPIO acumulou-se facilmente nas articulações inflamadas e foi eficientemente absorvido por macrófagos articulares e células T (Duan, Juanli *et al.*, 2014, p. 201).

3.4.5 Nanoemulsões na terapia da AR

As nanoemulsões (NEs) são dispersões coloidais estáveis, transparentes e bifásicas, apresentando tamanhos de gotículas entre 100 e 500 nm (Tang *et al.*, 2012). Compostas por óleo, água e moléculas anfifílicas, essas nanoestruturas são eficazes transportadores para fármacos lipofílicos (Salim *et al.*, 2012), oferecendo aumento na absorção e biodisponibilidade. Amplamente utilizadas na indústria farmacêutica para diversas vias de administração, as formulações à base de NE para AR proporcionam estabilidade e transparência óptica, inibem o efluxo de fármacos e promovem o transporte linfático, contribuindo para regimes de tratamento mais eficazes (Ostertag; Weiss; McClements, 2012). Diante disso, Li e colaboradores (2021), desenvolveram uma NE para coadministração de rapamicina e autoantígeno multiepítopo citrulinado a estruturas linfoides ectópicas na articulação inflamada. Após administração intravenosa, a NE apresentou acúmulo satisfatório nas patas inflamadas e proporcionou maior efeito anti-inflamatório em vários modelos experimentais murinos de AR. Os resultados da eficácia terapêutica demonstraram que a NE induziu com sucesso a tolerância imunológica na presença de uma dose baixa de rapamicina e, assim, inibiu eficazmente a progressão da artrite aguda e crônica. As NEs encapsulados em rapamicina efetivamente regulavam negativamente a expressão de moléculas coestimuladoras (CD40 e CD86) *in vitro*, indicando a capacidade potencial de reverter a ativação desregulada de APC (Li, Chenglong *et al.*, 2021).

3.4.6 Sistemas biomiméticos - Nanopartículas revestidas com biomembranas

O revestimento biomimético com membrana celular tem se destacado como uma estratégia eficiente para melhorar o desempenho *in vivo* de sistemas de liberação (Fang *et al.*, 2018). Esses nanossistemas, revestidos com membrana celular, mantêm as propriedades físico-químicas personalizadas do núcleo da nanopartícula e herdaram as funções características da célula de origem (Sun, Lele *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2023). Por exemplo, o revestimento com membrana de glóbulos vermelhos evita o reconhecimento pelo sistema imunológico (Xuan *et al.*, 2018) enquanto o revestimento com membrana de macrófagos prolonga a circulação sanguínea e direciona a nanopartícula para áreas inflamadas (Thamphiwatana *et al.*, 2017).

Diversos estudos destacam a eficácia dessas nanoestruturas revestidas em diferentes contextos terapêuticos (Fang *et al.*, 2018; Shan *et al.*, 2023; Thao *et al.*, 2016; Zhao *et al.*, 2019). Por exemplo, pesquisadores membranas plaquetárias intactas para revestir nanopartículas de poli (ácido láctico-co-glicólico) e fornecer tacrolimus às articulações em casos de artrite induzida por colágeno. A adesão mediada por receptor de plaquetas permitiu que as nanopartículas atingissem efetivamente tecidos inflamados e que se acumulassem nas articulações, gerando um menor índice de artrite em relação ao grupo tratado apenas com tacrolimus, indicando a versatilidade desse sistema de liberação. Além disso, os ratos que receberam nanopartícula apresentaram graus significativamente menores de vermelhidão ou inchaço nos membros posteriores em comparação com outros grupos (He *et al.*, 2018).

Outra abordagem envolve o revestimento com membrana de neutrófilos, explorando as propriedades inatas dessas células para aliviar a inflamação sinovial. Essas nanopartículas, disfarçadas como neutrófilos ativados, atuaram como coletores de citocinas, reduzindo os níveis séricos de IL-1 β e TNF- α . Além disso, suprimiram a inflamação sinovial, atingiram profundamente a matriz da cartilagem e forneceram forte condroproteção contra danos nas articulações (Zhang, Qiangzhe *et al.*, 2018).

Nanocomplexos biomiméticos reversivelmente revestidos com membrana de macrófagos foram desenvolvidos para manejar a AR, proporcionando a eliminação dupla de fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses nanocomplexos demonstraram circulação prolongada e acúmulo ativo nas articulações. O silenciamento de TNF- α mediado por siRNA e a eliminação de H₂O₂ mediada por catalase cooperaram para inibir a inflamação e aliviar o estresse oxidativo, remodelando o ambiente osteoarticular e promovendo o reparo tecidual (Shan *et al.*, 2023).

Outras estratégias incluem nanopartículas revestidas com albumina para entrega de tacrolimus (TAC), para aumentar a eficácia antiartrítica. A solubilidade do fármaco

encapsulado foi 46 vezes maior que a do fármaco livre. Além disso, as nanopartículas de TAC exibiram significativamente mais atividade antiartrítica do que as formulações de TAC (Thao *et al.*, 2016). Todas essas abordagens evidenciam o potencial significativo das nanoestruturas revestidas com biomembranas na liberação eficiente de (bio)fármacos e modulação do microambiente inflamatório em casos de AR.

4 CONCLUSÃO

Embora o tratamento convencional da AR tenha alcançado avanços terapêuticos significativos, desafios persistentes ressaltam a necessidade premente de terapias mais avançadas. As estratégias direcionadas de liberação de fármacos emergem como uma solução promissora, com os nanossistemas desempenhando um papel crucial nesse cenário, ao proporcionarem uma entrega eficiente e mais controlada de compostos terapêuticos. Entretanto, é imperativo reconhecer que ainda há margem para melhorias substanciais, especialmente no que se refere à eficácia, segurança e custo dos sistemas desenvolvidos. Além disso, é crucial realizar análises comparativas abrangentes com os tratamentos convencionais, uma vez que destacam a capacidade dessas abordagens de minimizar limitações biofarmacêuticas, aprimorar a eficácia terapêutica e reduzir a incidência de efeitos colaterais. Superar esses obstáculos é fundamental para que os nanossistemas possam representar um avanço significativo na terapia da AR. Caso essas melhorias se concretizem, essas inovadoras formas de tratamento têm o potencial de revolucionar o controle da doença, proporcionando perspectivas reais de melhoria na qualidade de vida dos pacientes afetados.

REFERÊNCIAS

- AHMED, K. S. *et al.* Liposome: composition, characterisation, preparation, and recent innovation in clinical applications. **Journal of Drug Targeting**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 742–761, ago. 2019.
- ALAM, J.; JANTAN, I.; BUKHARI, S. N. A. Rheumatoid arthritis: Recent advances on its etiology, role of cytokines and pharmacotherapy. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 92, p. 615–633, 1 ago. 2017.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J. S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. **The Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 320, n. 13, p. 1360–1372, 2 out. 2018.

ALMENARA-FUENTES, L. *et al.* A new platform for autoimmune diseases. Inducing tolerance with liposomes encapsulating autoantigens. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [S. l.], v. 48, p. 102635, 1 fev. 2023.

BARTOK, B.; FIRESTEIN, G. S. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. **Immunological Reviews**, [S. l.], v. 233, n. 1, p. 233–255, jan. 2010.

BEDNAR, K. J. *et al.* Exploiting CD22 to Selectively Tolerize Autoantibody Producing B-cells in Rheumatoid Arthritis. **ACS chemical biology**, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 644–654, 19 abr. 2019.

BEDOUI, Y. *et al.* Methotrexate an Old Drug with New Tricks. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 20, n. 20, p. 5023, jan. 2019.

BEGINES, B. *et al.* Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects. **Nanomaterials**, [S. l.], v. 10, n. 7, p. 1403, jul. 2020.

BIJLSMA, J. W. J.; JACOBS, J. W. G. Glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis: still used after 65 years. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1318, n. 1, p. 27–31, 2014.

BROWN, P. M.; PRATT, A. G.; ISAACS, J. D. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. **Nature Reviews Rheumatology**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 731–742, dez. 2016.

BUENDGENS, F. B. *et al.* Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do Sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 29, p. s81–s91, 2013.

BULLOCK, J. *et al.* Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. Medical Principles and Practice: **International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 501–507, 2018.

BURMESTER, G. R. *et al.* A randomised phase IIb study of mavrilimumab, a novel GM-CSF receptor alpha monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 1020–1030, jun. 2017.

CAPINI, C. *et al.* Antigen-specific suppression of inflammatory arthritis using liposomes. **Journal of Immunology** (Baltimore, Md.: 1950), [S. l.], v. 182, n. 6, p. 3556–3565, 15 mar. 2009.

CASTELLI, M. S.; MCGONIGLE, P.; HORNBY, P. J. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. **Pharmacology Research & Perspectives**, [S. l.], v. 7, n. 6, p. e00535, 20 dez. 2019.

CAVALLI, G.; DINARELLO, C. A. Treating rheumatological diseases and co-morbidities with interleukin-1 blocking therapies. **Rheumatology (Oxford, England)**, [S. l.], v. 54, n. 12, p. 2134–2144, dez. 2015.

CHE, L. *et al.* Assembled nanomedicines as efficient and safe therapeutics for articular inflammation. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 439, n. 1, p. 307–316, 15 dez. 2012.

CHI, X.-K. *et al.* Combining nanotechnology with monoclonal antibody drugs for rheumatoid arthritis treatments. **Journal of Nanobiotechnology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 105, 25 mar. 2023.

CHIU, Y. *et al.* Lifetime Risks, Life Expectancy, and Health Care Expenditures for Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Cohort Followed Up From 2003 to 2016. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.j.)**, [S. l.], v. 73, n. 5, p. 750–758, maio 2021.

CHUANG, S.-Y. *et al.* Lipid-Based Nanoparticles as a Potential Delivery Approach in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Nanomaterials**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 42, jan. 2018.

COHEN, S. B. *et al.* Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [S. l.], v. 69, n. 6, seq. **Clinical and epidemiological research**, p. 1158–1161, 1 jun. 2010.

CONFORTI, A. *et al.* Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 102735, 1 fev. 2021.

CROFFORD, L. J. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, [S. l.], v. 15 Suppl 3, n. Suppl 3, p. S2, 2013.

CURRAN, A. M. *et al.* PAD enzymes in rheumatoid arthritis: pathogenic effectors and autoimmune targets. **Nature Reviews. Rheumatology**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 301–315, jun. 2020.

DAMERAU, A.; GABER, T. Modeling Rheumatoid Arthritis In Vitro: From Experimental Feasibility to Physiological Proximity. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 21, n. 21, p. 7916, 25 out. 2020.

DEL GROSSI MOURA, M. *et al.* Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol. **Medicine**, [S. l.], v. 97, n. 41, p. e12658, out. 2018.

DESHMUKH, R. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology, current therapeutic strategies and recent advances in targeted drug delivery system. **Materials Today Communications**, [S. l.], v. 35, p. 105877, 1 jun. 2023.

DOLATI, S. *et al.* Utilization of nanoparticle technology in rheumatoid arthritis treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 80, p. 30–41, 1 maio 2016.

DUAN, J. *et al.* Polyethyleneimine-functionalized iron oxide nanoparticles for systemic siRNA delivery in experimental arthritis. **Nanomedicine**, [S. l.], v. 9, n. 6, p. 789–801, maio 2014.

DUAN, W.; LI, H. Combination of NF- κ B targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis. **Journal of Nanobiotechnology**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 58, 30 jul. 2018.

ELSAYED, M. A. *et al.* The Potential Contribution of Nanoparticles in the Treatment of Inflammatory Diseases. **Translational Studies on Inflammation**. [S. l.]: IntechOpen, 2019. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/65944>. Acesso em: 26 dez. 2023.

ELSHABRAWY, H. A. *et al.* The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Angiogenesis**, [S. l.], v. 18, n. 4, p. 433–448, out. 2015.

- FAN, T. *et al.* siRNA-mediated c-Rel knockdown ameliorates collagen-induced arthritis in mice. **International Immunopharmacology**, [S. l.], v. 56, p. 9–17, 1 mar. 2018.
- FANG, R. H. *et al.* Cell Membrane Coating Nanotechnology. **Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)**, [S. l.], v. 30, n. 23, p. e1706759, jun. 2018.
- FASSIO, A. *et al.* New Strategies for the Prevention and Treatment of Systemic and Local Bone Loss; from Pathophysiology to Clinical Application. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 23, n. 41, p. 6241–6250, 2017.
- FENG, Xiangru *et al.* Immunomodulatory Nanosystems. **Advanced Science**, [S. l.], v. 6, n. 17, p. 1900101, 21 jun. 2019.
- FENG, Xun; CHEN, Y. Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis. **Journal of Drug Targeting**, [S. l.], v. 26, n. 10, p. 845–857, 26 nov. 2018.
- FIRESTEIN, G.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 183, 2 fev. 2017.
- FRAUWIRTH, K. A.; THOMPSON, C. B. Activation and inhibition of lymphocytes by costimulation. **The Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 109, n. 3, p. 295, 2 fev. 2002.
- GARHWAL, A. *et al.* Drug Delivery System Approaches for Rheumatoid Arthritis Treatment: A Review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, [S. l.], 13 set. 2023.
- GEUSENS, P. The role of RANK ligand/osteoprotegerin in rheumatoid arthritis. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 225–233, ago. 2012.
- GUO, Q. *et al.* Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. **Bone Research**, [S. l.], v. 6, p. 15, 2018.
- HE, Y. *et al.* Drug targeting through platelet membrane-coated nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis. **Nano Research**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 6086–6101, 1 nov. 2018.
- HEO, R. *et al.* Hyaluronan nanoparticles bearing γ -secretase inhibitor: In vivo therapeutic effects on rheumatoid arthritis. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 192, p. 295–300, 28 out. 2014.
- HERRMANN, M. L.; SCHLEYERBACH, R.; KIRSCHBAUM, B. J. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. **Immunopharmacology**, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 273–289, 1 maio 2000.
- HOLERS, V. M.; BANDA, N. K. Complement in the Initiation and Evolution of Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 9, p. 1057, 2018.
- HOWARD, K. A. *et al.* Chitosan/siRNA Nanoparticle-mediated TNF- α Knockdown in Peritoneal Macrophages for Anti-inflammatory Treatment in a Murine Arthritis Model. **Molecular Therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 162–168, jan. 2009.
- HUANG, D.; WU, D. Biodegradable dendrimers for drug delivery. **Materials Science and Engineering: C**, [S. l.], v. 90, p. 713–727, 1 set. 2018.

INGEGNOLI, F.; CASTELLI, R.; GUALTIEROTTI, R. Rheumatoid factors: clinical applications. **Disease Markers**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 727–734, 2013.

ISAACS, J. D. Therapeutic T-cell manipulation in rheumatoid arthritis: past, present and future. **Rheumatology (Oxford, England)**, [S. l.], v. 47, n. 10, p. 1461–1468, out. 2008.

ITOH, Y. Metalloproteinases in Rheumatoid Arthritis: Potential Therapeutic Targets to Improve Current Therapies. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, [S. l.], v. 148, p. 327–338, 2017.

JAIN, S.; TRAN, T.-H.; AMIJI, M. Macrophage repolarization with targeted alginate nanoparticles containing IL-10 plasmid DNA for the treatment of experimental arthritis. **Biomaterials**, [S. l.], v. 61, p. 162–177, 1 ago. 2015.

JEGATHEESWARAN, J.; TURK, M.; POPE, J. E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. **Immunotherapy**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. 737–754, jun. 2019.

JHUN, J. *et al.* Liposome/gold hybrid nanoparticle encoded with CoQ10 (LGNP-CoQ10) suppressed rheumatoid arthritis via STAT3/Th17 targeting. **PLOS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 11, p. e0241080, 6 nov. 2020.

KARKHAH, A.; JAVANIAN, M.; EBRAHIMPOUR, S. The role of regulatory T cells in immunopathogenesis and immunotherapy of viral infections. **Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases**, [S. l.], v. 59, p. 32–37, abr. 2018.

KEHLEN, A. *et al.* Expression, modulation and signalling of IL-17 receptor in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Immunology**, [S. l.], v. 127, n. 3, p. 539–546, mar. 2002.

KESHARWANI, D. *et al.* Rheumatoid Arthritis: An Updated Overview of Latest Therapy and Drug Delivery. **Journal Pharmacopuncture**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 210–224, 31 dez. 2019.

KHOURY, M. *et al.* Efficient new cationic liposome formulation for systemic delivery of small interfering RNA silencing tumor necrosis factor alpha in experimental arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 54, n. 6, p. 1867–1877, jun. 2006.

KHOURY, M. *et al.* Efficient suppression of murine arthritis by combined anticytokine small interfering RNA lipoplexes. **Arthritis and Rheumatism**, [S. l.], v. 58, n. 8, p. 2356–2367, ago. 2008.

KOMANO, Y. *et al.* Arthritic Joint-Targeting Small Interfering RNA-Encapsulated Liposome: Implication for Treatment Strategy for Rheumatoid Arthritis. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [S. l.], v. 340, n. 1, seq. Inflammation, Immunopharmacology, and Asthma, p. 109–113, 1 jan. 2012.

KONDO, Y. *et al.* Review: Transcriptional Regulation of CD4+ T Cell Differentiation in Experimentally Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis. **Arthritis & Rheumatology**, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 653–661, 2018.

- LEE, H. *et al.* Hyaluronate–Gold Nanoparticle/Tocilizumab Complex for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **ACS Nano**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 4790–4798, 27 maio 2014.
- LEE, S. J. *et al.* TNF- α Gene Silencing Using Polymerized siRNA/Thiolated Glycol Chitosan Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis. **Molecular Therapy**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 397–408, fev. 2014.
- LEVICK, J. R. Permeability of Rheumatoid and Normal Human Synovium to Specific Plasma Proteins. **Arthritis & Rheumatism**, [S. l.], v. 24, n. 12, p. 1550–1560, 1981.
- LI, C. *et al.* Immunomodulatory nano-preparations for rheumatoid arthritis. **Drug Delivery**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 9–19, 31 dez. 2023.
- LI, C. *et al.* Nanoemulsions Target to Ectopic Lymphoids in Inflamed Joints to Restore Immune Tolerance in Rheumatoid Arthritis. **Nano Letters**, [S. l.], v. 21, n. 6, p. 2551–2561, 24 mar. 2021.
- LI, H. *et al.* Recent advances in nano-targeting drug delivery systems for rheumatoid arthritis treatment. **Acta Materia Medica**, [S. l.], v. 2, p. 23–41, 18 jan. 2023.
- LIMA, A. C. *et al.* Biofunctionalized Liposomes to Monitor Rheumatoid Arthritis Regression Stimulated by Interleukin-23 Neutralization. **Advanced Healthcare Materials**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 2001570, 2021.
- LOGESH, K. *et al.* Nanoparticulate drug delivery systems for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [S. l.], v. 81, p. 104241, 1 mar. 2023.
- LUNDY, S. K. *et al.* Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. **Arthritis Research & Therapy**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 202, 2007.
- MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. **The Lancet**, [S. l.], v. 389, n. 10086, p. 2328–2337, 10 jun. 2017.
- MEGA, T. P.; SILVA, R. M. da. Expenditure of biological drugs for rheumatoid arthritis treatment in the Brazilian public health system. **Revista de Saúde Pública**, [S. l.], v. 57, p. 41, 4 ago. 2023.
- MELLADO, M. *et al.* T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. **Frontiers in Immunology**, [S. l.], v. 6, p. 384, 2015.
- MONTI, S. *et al.* Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry. **Clinical Rheumatology**, [S. l.], v. 36, n. 4, p. 753–761, abr. 2017.
- MOSTAFAVI, S. H. Nano-Sized Drug Delivery. **Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research**, [S. l.], v. 1, n. 3, 2013. Disponível em: <http://www.esciencecentral.org/journals/nano-sized-drug-delivery-jmpopr.1000e108.php?aid=16883>. Acesso em: 19 dez. 2023.

MOTA, P.; REDDY, V.; ISENBERG, D. Improving B-cell depletion in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. **Expert Review of Clinical Immunology**, [S. l.], v. 13, n. 7, p. 667–676, jul. 2017.

MUELLER, A.-L. *et al.* Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 3017, 4 nov. 2021.

NICHOLS, J. W.; BAE, Y. H. EPR: Evidence and fallacy. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 190, p. 451–464, 28 set. 2014.

NORDIN, U. U. M. *et al.* Lipid-based nanoparticles for psoriasis treatment: a review on conventional treatments, recent works, and future prospects. **RSC Advances**, [S. l.], v. 11, n. 46, p. 29080–29101, 23 ago. 2021.

OLIVEIRA, I. M. *et al.* PAMAM dendrimers functionalised with an anti-TNF α antibody and chondroitin sulphate for treatment of rheumatoid arthritis. **Materials Science and Engineering: C**, [S. l.], v. 121, p. 111845, 1 fev. 2021.

OSTERTAG, F.; WEISS, J.; MCCLEMENTS, D. J. Low-energy formation of edible nanoemulsions: Factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. **Journal of Colloid and Interface Science**, [S. l.], v. 388, n. 1, p. 95–102, 15 dez. 2012.

PEDERSEN, J. K. *et al.* Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. **Rheumatology International**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 411–415, 1 fev. 2009.

PHAM, C. T. N. Nanotherapeutic approaches for the treatment of rheumatoid arthritis. **WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology**, [S. l.], v. 3, n. 6, p. 607–619, 2011.

PHULL, A.-R. *et al.* Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 281, p. 121–136, 1 fev. 2018.

PIRMARDVAND CHEGINI, S.; VARSHOSAZ, J.; TAYMOURI, S. Recent approaches for targeted drug delivery in rheumatoid arthritis diagnosis and treatment. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, [S. l.], v. 46, n. sup2, p. 502–514, 5 nov. 2018.

POORESMAEIL, M.; NAMAZI, H. Advances in development of the dendrimers having natural saccharides in their structure for efficient and controlled drug delivery applications. **European Polymer Journal**, [S. l.], v. 148, p. 110356, 5 abr. 2021.

PROSPERI, D. *et al.* Drug nanocarriers to treat autoimmunity and chronic inflammatory diseases. **Seminars in Immunology**, [S. l.], v. 34, p. 61–67, 1 dez. 2017.

RADU, A.-F.; BUNGAU, S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. **Cells**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 2857, 23 out. 2021.

SALIM, N. *et al.* Modification of palm kernel oil esters nanoemulsions with hydrocolloid gum for enhanced topical delivery of ibuprofen. **International Journal of Nanomedicine**, [S. l.], v. 7, p. 4739–4747, 7 set. 2012.

SAMES, E.; PATERSON, H.; LI, C. Hydroxychloroquine-induced agranulocytosis in a patient with long-term rheumatoid arthritis. **European Journal of Rheumatology**, [S. l.], v. 3, 25 ago. 2015.

SCHEINMAN, R. I. *et al.* Functionalized STAT1 siRNA nanoparticles regress rheumatoid arthritis in a mouse model. **Nanomedicine**, [S. l.], v. 6, n. 10, p. 1669–1682, dez. 2011.

SCHERER, H. U.; HÄUPL, T.; BURMESTER, G. R. The etiology of rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 110, p. 102400, jun. 2020.

SHAHEN, S. M. *et al.* Therapeutic potential of targeted-gold nanospheres on collagen-induced arthritis in rats. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, [S. l.], v. 48, n. 10, p. 1346–1357, out. 2021.

SHAN, B. *et al.* Macrophage Membrane-Reversibly Cloaked Nanotherapeutics for the Anti-Inflammatory and Antioxidant Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Small Methods**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 2300667, 2023.

SINGH, J. A.; NOORBALOOCHI, S.; SINGH, G. Golimumab for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S. l.], n. 1, 2010. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008341/full>. Acesso em: 19 dez. 2023.

SMOLEN, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, [S. l.], v. 79, n. 6, p. 685–699, jun. 2020.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 22 out. 2016.

SRIVASTAVA, A. *et al.* Tolerogenic Nanoparticles Impacting B and T Lymphocyte Responses Delay Autoimmune Arthritis in K/BxN Mice. **ACS Chemical Biology**, [S. l.], v. 16, n. 10, p. 1985–1993, 15 out. 2021.

STAVNEZER, J.; GUIKEMA, J. E. J.; SCHRADER, C. E. Mechanism and Regulation of Class Switch Recombination. **Annual review of immunology**, [S. l.], v. 26, p. 261, 2008.

STRAND, V. *et al.* Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. **RMD Open**, [S. l.], v. 2, n. 2, seç. Rheumatoid arthritis, p. e000308, 1 set. 2016.

STREHL, C. *et al.* Modification of the surface of superparamagnetic iron oxide nanoparticles to enable their safe application in humans. **International Journal of Nanomedicine**, [S. l.], v. 11, p. 5883–5896, 8 nov. 2016.

SU, T. *et al.* Polymer nanotherapeutics to correct autoimmunity. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 343, p. 152–174, 1 mar. 2022.

SUN, L. *et al.* Biological membrane derived nanomedicines for cancer therapy. **Science China Chemistry**, [S. l.], v. 64, n. 5, p. 719–733, 1 maio 2021.

SUN, X. *et al.* Delivery of siRNA using folate receptor-targeted pH-sensitive polymeric nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [S. l.], v. 20, p. 102017, 1 ago. 2019.

TANG, S. Y. *et al.* Anti-inflammatory and analgesic activity of novel oral aspirin-loaded nanoemulsion and nano multiple emulsion formulations generated using ultrasound cavitation. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 430, n. 1, p. 299–306, 1 jul. 2012.

TE BOEKHORST, B. C. M. *et al.* MRI-assessed therapeutic effects of locally administered PLGA nanoparticles loaded with anti-inflammatory siRNA in a murine arthritis model. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 161, n. 3, p. 772–780, 10 ago. 2012.

THAMPHIWATANA, S. *et al.* Macrophage-like nanoparticles concurrently absorbing endotoxins and proinflammatory cytokines for sepsis management. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 114, n. 43, p. 11488–11493, 24 out. 2017.

THANGAMATHESVARAN, L. *et al.* Immune checkpoint inhibitors and radiotherapy-concept and review of current literature. **Annals of Translational Medicine**, [S. l.], v. 6, n. 8, p. 155, abr. 2018.

THAO, L. Q. *et al.* Pharmaceutical potential of tacrolimus-loaded albumin nanoparticles having targetability to rheumatoid arthritis tissues. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 497, n. 1, p. 268–276, 30 jan. 2016.

TU, A. B.; LEWIS, J. S. Biomaterial-based immunotherapeutic strategies for rheumatoid arthritis. **Drug Delivery and Translational Research**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 2371–2393, 2021.

VAN DELFT, M. A. M.; HUIZINGA, T. W. J. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, [S. l.], v. 110, p. 102392, jun. 2020.

VAN DRONGELEN, V.; HOLOSHITZ, J. Human Leukocyte Antigen-Disease Associations in Rheumatoid Arthritis. **Rheumatic Diseases Clinics of North America**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 363–376, ago. 2017.

VAN VENROOIJ, W. J.; VAN BEERS, J. J. B. C.; PRUIJN, G. J. M. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. **Nature Reviews. Rheumatology**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 391–398, 7 jun. 2011.

VAN VOLLENHOVEN, R. F. *et al.* American College of Rheumatology hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: Data from a 52-week phase III trial. **Arthritis Care & Research**, [S. l.], v. 63, n. 1, p. 128–134, 2011.

VAN VOLLENHOVEN, Ronald F. New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. **La Presse Médicale**, [S. l.], v. 45, n. 6, Part 2, p. e179–e192, 1 jun. 2016.

VERHOEVEN, D. *et al.* Increased risk of hematologic malignancies in primary immunodeficiency disorders: opportunities for immunotherapy. **Clinical Immunology (Orlando, Fla.)**, [S. l.], v. 190, p. 22–31, maio 2018.

WANG, F. *et al.* The immunosuppressive functions of two novel tick serpins, H1Serpina and H1Serpina-b, from *Haemaphysalis longicornis*. **Immunology**, [S. l.], v. 159, n. 1, p. 109–120, jan. 2020.

WANG, Q. *et al.* Improving the anti-inflammatory efficacy of dexamethasone in the treatment of rheumatoid arthritis with polymerized stealth liposomes as a delivery vehicle. **Journal of Materials Chemistry. B**, [S. l.], v. 8, n. 9, p. 1841–1851, 4 mar. 2020.

WU, D. *et al.* Delivery of hyperoside by using a soybean protein isolated-soy soluble polysaccharide nanocomplex: Fabrication, characterization, and in vitro release properties. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 386, p. 132837, 30 ago. 2022.

XUAN, M. *et al.* Magnetic Mesoporous Silica Nanoparticles Cloaked by Red Blood Cell Membranes: Applications in Cancer Therapy. **Angewandte Chemie (International Ed. in English)**, [S. l.], v. 57, n. 21, p. 6049–6053, 22 maio 2018.

YAMAOKA, K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Chemical Biology**, [S. l.], v. 32, p. 29–33, jun. 2016.

YANG, M. *et al.* Nanotherapeutics relieve rheumatoid arthritis. **Journal of Controlled Release**, [S. l.], v. 252, p. 108–124, 28 abr. 2017.

YANG, Y. *et al.* Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and Re-polarization. **Biomaterials**, [S. l.], v. 264, p. 120390, 1 jan. 2021.

YAP, H.-Y. *et al.* Pathogenic Role of Immune Cells in Rheumatoid Arthritis: Implications in Clinical Treatment and Biomarker Development. **Cells**, [S. l.], v. 7, n. 10, p. 161, 9 out. 2018.

ZENG, L. *et al.* Au Nanoparticles Attenuate RANKL-Induced Osteoclastogenesis by Suppressing Pre-Osteoclast Fusion. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 2166–2173, 1 abr. 2019.

ZHANG, L.; ZHANG, Z. Recharacterizing Tumor-Infiltrating Lymphocytes by Single-Cell RNA Sequencing. **Cancer Immunology Research**, [S. l.], v. 7, n. 7, p. 1040–1046, jul. 2019.

ZHANG, Q. *et al.* Neutrophil membrane-coated nanoparticles inhibit synovial inflammation and alleviate joint damage in inflammatory arthritis. **Nature Nanotechnology**, [S. l.], v. 13, n. 12, p. 1182–1190, dez. 2018.

ZHAO, G. *et al.* Nanoparticle-delivered siRNA targeting Bruton's tyrosine kinase for rheumatoid arthritis therapy. **Biomaterials Science**, [S. l.], v. 7, n. 11, p. 4698–4707, 22 out. 2019.

ZHOU, Y. *et al.* siRNA Delivery against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Mediated by Reversibly Camouflaged Biomimetic Nanocomplexes. **Advanced Materials**, [S. l.], v. 35, n. 23, p. 2210691, 2023.

ZIELIŃSKA, A. *et al.* Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules**, [S. l.], v. 25, n. 16, p. 3731, 15 ago. 2020.