

**MEDICAMENTOS INCORPORADOS PELO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE**  
*MEDICATION INCORPORATED BY THE UNIFIED HEALTH SYSTEM TO THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS*

**Anna Virgínia Bisognin Felice<sup>1</sup>, Douglas Silva Porto Ramos<sup>1</sup>,  
Letícia Borin Silva<sup>1</sup> e Jane Beatriz Limberger<sup>2</sup>**

**RESUMO**

Artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica autoimune crônica, que causa deformidade e destruição das articulações devido ao desgaste do osso e da cartilagem, principalmente de mãos e punhos. O diagnóstico é feito através de exames específicos e objetivos, para definir o estadiamento da doença. O tratamento é a associação de medidas farmacológicas e não farmacológicas, auxiliando a amenizar os sintomas. Este estudo teve por objetivo descrever os medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da AR a partir dos relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Observou-se que as demandas por incorporação de medicamentos para o tratamento da AR são acompanhadas de resultados científicos sobre a eficácia e a segurança, sob forma de revisões sistemáticas ou pareceres técnico-científicos, além de estudos de avaliação econômica e impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

**Palavras-chave:** Artrite reumatoide, tratamento farmacológico, anticorpos monoclonais.

**ABSTRACT**

*Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune systemic disease that causes joint deformity and destruction due to bone and cartilage wear, especially of the hands and wrists. The diagnosis is made through specific and objective examinations to define the staging of the disease. Treatment is the combination of pharmacological and non-pharmacological measures, helping to alleviate the symptoms. This study aimed to describe the drugs available from the Unified Health System (SUS) for the treatment of RA from the reports of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC). It was observed that the demands for incorporation of drugs for the treatment of RA are accompanied by scientific results on efficacy and safety, in the form of systematic reviews or technical-scientific opinions, as well as economic evaluation studies and budgetary impact from the SUS perspective.*

**Keywords:** *Rheumatoid arthritis, pharmacological treatment, monoclonal antibodies.*

---

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Farmácia - Universidade Franciscana - UFN. E-mail: avbisogninfelice@gmail.com; douglaspsramos@gmail.com; borinleticia30@gmail.com

<sup>2</sup> Professora da Universidade Franciscana - UFN. E-mail: janebeatriz@ufn.edu.br

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune inflamatória sistêmica que afeta a membrana sinovial das articulações periféricas. Sua prevalência é estimada em cerca de 0,5% a 1% da população, predominantemente em mulheres, e maior incidência na faixa etária de 30 a 50 anos (MOTA *et al.*, 2012). As manifestações clínicas da AR podem ter início em qualquer idade, mesmo que o aumento da sua incidência seja mais frequente na quarta e quinta década de vida (GOELDNER *et al.*, 2011). Acomete pequenas e grandes articulações, estando relacionada a manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso (LAURINDO *et al.*, 2004).

Apesar de a etiopatogenia de AR ainda não ser inteiramente conhecida, muito se avançou no tema nos últimos anos (SINGH *et al.*, 2015). A observação do aumento da incidência de AR entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugeria um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (*Human Leukocyte Antigen* - HLA), considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A avaliação clínica inicial é baseada em medidas subjetivas, exames físicos, exames laboratoriais, radiografias, entre outros. Nessa avaliação deve-se contemplar o relato do paciente sobre seus sinais e sintomas (duração da rigidez matinal, intensidade da dor articular e limitação da função); número de articulações inflamadas, problemas articulares mecânicos (exames físicos); hemograma completo, velocidade de hemossedimentação, função renal, enzimas hepáticas, exame qualitativo de urina, fator reumatoide, análise do líquido sinovial (exames laboratoriais); radiografia das articulações das mãos, dos pés e das articulações comprometidas (LAURINDO *et al.*, 2004).

O diagnóstico da AR, além da avaliação de sinais e sintomas, deverá ser fundamentado nos achados laboratoriais e radiográficos. Segundo o Colégio Americano de Reumatologia, os critérios clínicos auxiliam no diagnóstico precoce da AR, em pacientes que possuem curta duração de sintomas. Os principais sintomas são artrite de três ou mais áreas com sinais de inflamação; artrite das articulações das mãos ou punhos; artrite simétrica; nódulos reumatoides; fator reumatoide sérico; e alterações radiográficas (erosões ou descalcificações articulares). O diagnóstico é confirmado quando os quatro primeiros sintomas estiverem instalados por, ao menos, seis semanas (BÉRTOLO *et al.*, 2007).

O tratamento multidisciplinar da AR é indispensável para o paciente, sendo composto por terapêutica não medicamentosa e medicamentosa. A terapia não medicamentosa é baseada em medidas educacionais e implementação de atividades motoras recomendadas por um profissional especializado (fisioterapeuta e terapeuta ocupacional). Contemplam inclusive, informações sobre os aspectos fisiopatológicos da doença e importância do tratamento disponibilizado na melhora do quadro clínico (MOTA *et al.*, 2012).

Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo de AR, especialmente visando o aumento da atividade física (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). A prática de exercícios regulares acarreta benefícios psicológicos, tais como sensação de bem-estar, humor e autoestima, assim como redução da ansiedade, tensão e depressão (COSTA; SOARES; TEIXEIRA, 2007). Já a falta do exercício físico é considerada um fator de risco em pessoas com AR e tem sido associada à depressão (STRINE *et al.*, 2004). São atividades físico-motoras recomendadas para os pacientes com AR: a proteção articular para o fortalecimento da musculatura periarticular e flexibilidade; condicionamento físico envolvendo atividades aeróbicas, alongamento e relaxamento; e restrição de movimentos com o objetivo de aliviar as dores mioarticulares (LAURINDO *et al.*, 2004).

O tratamento medicamentoso é mais efetivo quando o paciente for diagnosticado em fase precoce/inicial (doze primeiros meses) e logo iniciado o recurso terapêutico, resultando em melhor prognóstico, tornando-se fundamental para tratar a doença. O tratamento da artrite reumatoide inclui anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides em baixa dosagem, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMCD) e agente biológicos, mesmo ocorrendo divergências sobre a sua terapia de escolha. Além disso, até a remissão dos sintomas, o paciente deverá ser avaliado periodicamente por meio de exames radiográficos (GOELDNER *et al.*, 2011).

O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza como recursos medicamentosos para o tratamento da AR os DMCD, ou seja, fármacos que previnem o dano e preservam a integridade e funcionalidade articular. Estes tratamentos são disponibilizados pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (LARANJEIRA; PETRAMALE, 2013).

Nesse contexto, o medicamento assume importância singular na vida do sujeito com AR, auxiliando no controle dos sintomas e na inibição da progressão dos danos estruturais causados pela doença. Apesar disso, o tratamento muitas vezes deixa de ser realizado em função da ausência de diagnóstico, do desconhecimento dos pacientes sobre os sintomas e da falta de acesso aos medicamentos de alto custo. Perde-se, assim, a oportunidade de mitigar o sofrimento psicológico e físico, e com isso, melhorar a qualidade de vida do paciente, aumentar a sobrevida e prevenir complicações agudas e crônicas. Com o intuito de preencher esta lacuna do conhecimento, o objetivo deste estudo foi analisar os processos de incorporação de medicamentos para o tratamento da AR no SUS a partir dos relatórios emitidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), bem como seu impacto para os serviços de saúde e qualidade de vida dos pacientes.

## **METODOLOGIA DA PESQUISA**

O estudo foi desenvolvido mediante pesquisa documental, complementado com a pesquisa bibliográfica. Trata-se de uma pesquisa retrospectiva, descritiva e documental que teve como recorte temporal o período entre 2011 e 2019, por meio da avaliação dos relatórios para incorporação de

medicamentos no SUS realizados pela CONITEC, órgão do ministério de Saúde responsável pela elaboração de pareceres sobre tecnologias de saúde. A CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou diretriz terapêutica. A CONITEC tem por objetivo analisar as solicitações de incorporação de tecnologias, em consonância com as necessidades sociais de saúde e de gestão do SUS e com as evidências científicas, e recomendar ao Ministro da Saúde a incorporação ou não de tecnologias (BRASIL, 2011).

A pesquisa bibliográfica, iniciada com a pesquisa documental, prolongou-se durante todo o primeiro semestre de 2019, sendo consultados os principais portais de pesquisa com periódicos indexados ao *Lilacs*; *Scielo*; *Medline*; *Science Direct*; *Cochrane*. A inclusão dos artigos obedeceu a critérios de presença de pelo menos um dos descritores “artrite reumatoide” e “tratamento farmacológico”, e de suas variantes nos idiomas espanhol e inglês. De posse dos artigos, mediante a revisão desta literatura e da pesquisa documental efetuada, conseguimos identificar as características principais da AR e dos respectivos tratamentos farmacológicos.

Para análise dos dados deste estudo utilizou-se a técnica de Análise de Conteúdo, proposta por Bardin (2011). Essa técnica de tratamento de dados de natureza qualitativa visa a descrição objetiva, sistemática e quantitativa do conteúdo, tendo por fim interpretá-lo. Os conteúdos temáticos encontrados nos resumos dos trabalhos foram categorizados segundo três núcleos temáticos: Papel da CONITEC na incorporação de tecnologias no SUS; medicamentos para artrite reumatoide incorporados pelo SUS; farmacoeconomia dos medicamentos para artrite reumatoide.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **PAPEL DA CONITEC NA INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS**

A CONITEC foi criada pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2011). A tomada de decisão dessa comissão inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes e registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (CONITEC, 2019).

A criação da CONITEC responde a um anseio popular pela incorporação de novas tecnologias no SUS e se manifesta por meios diretos e indiretos, envolvendo a ação de produtores, pacientes, prescritores, sociedades médicas, associações de portadores de doenças e do próprio sistema judiciário, cada vez mais acionado para a garantia dos direitos em saúde. Além disso, é importante considerar a importância do acesso integral às tecnologias em saúde a partir de

critérios de priorização, de oportunidade, de adequação ou racionalidade, a fim de beneficiar a sociedade como um todo (CAPUCHO *et al.*, 2012).

Além da eficácia da tecnologia, são avaliados outros critérios para a emissão de pareceres de inclusão como, por exemplo, a análise de custo-efetividade e impacto orçamentário na tomada de decisão. Este cálculo se dá a partir da comparação do custo incremental ao valor de duas ou três vezes o PIB per capita. Outra forma de avaliação consiste em considerar o quanto de saúde se perde com uma decisão, em detrimento de outra (LARANJEIRA; PETRAMALE, 2013).

As recomendações da comissão subsidiam o estabelecimento de canais de comunicação e de aproximação com o poder judiciário, o aumento da transparência no processo de avaliação das tecnologias em saúde e a instituição de procedimentos para acompanhar a sua evolução (RABELO *et al.*, 2015).

## FARMACOLOGIA DOS MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE INCORPORADOS PELO SUS

Após a avaliação dos relatórios da CONITEC para a incorporação ou exclusão de tecnologias de saúde para o tratamento da AR, encontrou-se os seguintes medicamentos cuja dispensação foi recomendada: Abatacepte, Adalimumabe, Azatioprina, Certolizumabe, Etanercepte, Golimumabe, Infliximabe, Rituximabe e Tocilizumabe, cujas principais características estão descritas no Quadro 1

### Abatacepte

O abatacepte é um fármaco antirreumático modificador da AR ativa, moderada a grave, em pacientes adultos com resposta inadequada a DMCD ou aos anti-TNF, podendo ser usado em associação com DMCD ou em monoterapia. Mostrou-se eficaz e seguro a curto prazo no tratamento de AR, porém há necessidade de maior tempo de observação para confirmação desse perfil (CONITEC, 2016, a).

**Quadro 1** - Medicamentos incorporados pelo SUS para o tratamento da AR.

Documento Oficial	Nome Genérico	Estadiamento	Mecanismo de Ação	Custo do Tratamento mensal
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Abatacepte	Artrite reumatoide moderada a grave	Proteína de fusão humana recombinante que inibe seletivamente a ativação das células T do sistema imune, reduzindo o processo inflamatório.	R\$ 2.154,50
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Adalimumabe	Artrite reumatoide em geral	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular.	R\$ 8.370,00

PORTARIA Nº10, 15 DE MAIO DE 2014	Azatioprina	Artrite reumatoide em geral	Inibição de diversas vias na biossíntese de ácidos nucleicos, impedindo a proliferação de células envolvidas na determinação e ampliação da resposta imunológica.	R\$ 141,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Certolizumabe	Artrite reumatoide em geral	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar as formas de TNF $\alpha$ solúvel e associada à membrana.	R\$2.200,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Etanercepte	Artrite reumatoide	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar as formas de TNF $\alpha$ solúvel e associada à membrana.	R\$3.800,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Golimumabe	Artrite reumatoide	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar às formas de TNF $\alpha$ solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$ .	R\$ 3.950,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Infliximabe	Artrite reumatoide	Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) ao se ligar às formas de TNF $\alpha$ solúvel e transmembrana de TNF $\alpha$ .	R\$ 4.317,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Rituximabe	Artrite reumatoide	Provoca a distribuição dos linfócitos B ao se ligar aos marcadores CD20 na superfície dessas células.	R\$ 2.848,00
PORTARIA Nº24, 10 DE SETEMBRO DE 2012	Tocilizumabe	Artrite reumatoide	Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6).	R\$ 4.905,50

Fonte (CONITEC, 2019; CONSULTA REMÉDIOS, 2019).

A eficácia do abatacept na artrite reumatoide ativa foi relatada em estudos de fase 2, por meio da associação com o metotrexato, com melhorias significativas nos sinais e sintomas da doença, na função física e na qualidade de vida do paciente, em um período de 12 meses (GENOVESE *et al.*, 2005). O abatacept liga-se ao CD80 e ao CD86 nas células apresentadoras de antígeno, impedindo que estas moléculas se liguem ao CD28 nas células T e, assim, inibindo a ativação ótima das células T, bloqueando o sinal co-estimulatório. Dessa forma, a modulação seletiva da co-estimulação representa uma abordagem terapêutica racional em pacientes com uma resposta inadequada ao anti-TNF- terapia  $\alpha$  (MORELAND; BATE; KIRKPATRICK, 2006).

## Adalimumab

O adalimumab é um fármaco antirreumático modificador da doença, capaz de reduzir significativamente o processo inflamatório na AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMCD. É um anticorpo monoclonal totalmente humano, produzido através de cultura celular (CONITEC, 2012; MACHADO, 2013).

Em pacientes adultos com artrite reumatoide, o adalimumabe, associado ou não ao metotrexato, reduz os sinais e sintomas da doença, melhora a qualidade de vida e o desempenho físico, além de

inibir a progressão da doença, inclusive a longo prazo (LOVEL *et al.*, 2008). Este anticorpo monoclonal demonstra alta especificidade e afinidade para o fator de necrose tumoral (TNF), mas não para outras citocinas, como a linfotóxina (TNF $\beta$ ), apresentando meia-vida comparável à da IgG1 humana (cerca de 2 semanas). O mecanismo de ação do adalimumabe envolve o bloqueio da interação do TNF com os receptores de superfície celular p55 e p75 do TNF (VAN DE PUTTE, *et al.*, 2004).

### **Azatioprina**

A azatioprina pertence a um grupo de medicamentos chamados de imunossupressores, isto é, capazes de reduzir reações de defesa do organismo. A azatioprina apresenta evidência de benefício clínico na AR, no entanto seu uso é bastante limitado em função de eventos adversos de longo prazo e da superioridade terapêutica dos DMCD (CONITEC, 2014).

Sua principal ação farmacológica deve-se à incorporação do metabólito ativo, a 6-tioguanina (6-TGN), ao DNA das células. A 6-TGN possui estrutura análoga às bases púricas, adenina e hipoxantina. O mecanismo de citotoxicidade e a atividade imunossupressora da azatioprina se dão mediante rompimento dos ácidos nucléicos. Os nucleotídeos de tioguanina (6-TGN) produzidos são incorporados ao DNA como falsos metabólitos, interferindo na síntese proteica e impedindo o crescimento e a proliferação dos linfócitos T e B (PACHECO NETO *et al.*, 2008).

### **Certolizumabe**

O certolizumabe pertence à classe de medicamentos denominada antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF). É indicado para AR ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a DMCD, pode ser usado em associação com DMCD ou em monoterapia (CONITEC, 2017).

O fator de necrose tumoral (TNF) tem um papel central na patogênese da artrite reumatoide (AR), mediando a inflamação e o dano articular. Os inibidores do TNF revolucionaram o manejo da AR, porque esses agentes melhoram os sinais, os sintomas e a função física e inibem os danos estruturais, particularmente em combinação com o metotrexato (MTX). Certolizumab pegol é um fragmento peguilado de um anticorpo anti-TNF humanizado com alta afinidade para o TNF (SMOLEN *et al.*, 2009).

### **Etanercepte**

Etanercepte pertence à classe dos antirreumáticos modificadores da doença, age na redução da dor, do inchaço das articulações e retardando o dano causado pela doença ativa moderada a grave, que pode resultar em comprometimento da função da articulação. Na AR grave em pacientes não

tratados previamente com MTX, o etanercepte pode ser iniciado em associação com metotrexato ou em monoterapia (CONITEC, 2012).

O TNF- $\alpha$  desempenha um papel crítico na ativação das respostas imunes inatas e adquiridas, mas a persistência da resposta imune e produção inapropriada de TNF- $\alpha$  observada na psoríase e artrite leva à inflamação crônica, dano tecidual e proliferação excessiva de queratinócitos. O etanercepte atua como um inibidor competitivo do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), uma citocina pró-inflamatória fortemente implicada na patogênese da psoríase, artrite reumatoide e artrite psoriática (GOFFE; CATHER, 2003).

### **Infliximabe**

Infliximabe é um fármaco antirreumático modificador da doença usado na AR ativa moderada a grave, em pacientes adultos com resposta inadequada a DMCD. Recomenda-se o uso em associação com MTX, a não ser que seu uso seja contraindicado, em pacientes não tratados previamente com metotrexato (CONITEC, 2012).

O mecanismo anti-inflamatório dos anticorpos anti-TNF- $\alpha$  não é completamente entendido, mas acredita-se que o infliximabe exerça um efeito pró-apoptótico nas células T e iniba a produção de citocinas do tipo Th1. Além disso, a terapia com infliximabe é seguida por um aumento no número de células T apoptóticas. Outro mecanismo proposto consiste na inibição da produção de GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos) pelas células T da mucosa (COSTA *et al.*, 2014; KIRMAN; WHELAN; NIELSEN, 2004).

### **Golimumabe**

Golimumabe é um fármaco antirreumático modificador da doença, usado na AR ativa, moderada a grave, em pacientes adultos, com resposta inadequada a DMCD, deve ser usado em associação com MTX. Recomenda-se a golimumab na AR grave, ativa e progressiva, em pacientes não tratados previamente com metotrexato (CONITEC, 2016, b).

O golimumab é um anticorpo monoclonal IgG totalmente humano que liga as formas solúvel e transmembrana de TNF, prevenindo a interação do TNF com seus receptores. Em ensaio clínico com pacientes com AR tratados com golimumab, os níveis séricos de reagentes de fase aguda, proteína C reativa e marcadores inflamatórios, incluindo IL-16, molécula de adesão intercelular-1, metaloproteinase de matriz 3 e fator de crescimento endotelial vascular diminuíram significativamente até a semana 14 da terapia (BREZINSKI; ARMSTRONG, 2015).

## **Rituximabe**

Rituximabe é um fármaco antineoplásico e antirreumático e que se liga a receptores nos linfócitos B, levando à destruição dessas células de 3 a 4 meses após a última infusão. Os pacientes com fator reumático (FR) ou anti-CCP parecem apresentar melhor resposta ao tratamento com este fármaco. Reações infusionais, em geral leves, podem ocorrer em até 35% dos casos na primeira administração e em cerca de 10% na segunda. Infecções, pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia podem ser complicações do tratamento com rituximabe. Recomendado na AR ativa moderada a grave, em pacientes adultos, com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais anti-TNF, devendo ser usado em associação com METOTREXATO (CONITEC, 2012).

Os anticorpos monoclonais (mAbs) podem mediar efeitos anti-tumorais por uma variedade de mecanismos, incluindo a modificação do ciclo celular prisão, indução direta de apoptose e sensibilização a drogas citotóxicas, citotoxicidade mediada pelo complemento (CMC) e citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Idealmente, nós estudaríamos esses e outros mecanismos de ação do rituximabe utilizando condições que refletem a terapia clínica. Na realidade isso é mais facilmente dito do que feito. Como agente único, o rituximabe é geralmente administrado semanalmente por 4 semanas (WEINER, 2010).

## **Tocilizumabe**

Tocilizumabe é um fármaco antirreumático modificador da doença, utilizado na AR ativa moderada a grave, em pacientes adultos, com resposta inadequada a DMCD ou antiTNF, pode ser usado em associação com DMCD ou em monoterapia. A curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, evidências de aumento significativo nos níveis de colesterol em estudos iniciais (CONITEC, 2016, c).

Sendo um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor da IL-6 humana (IL-6R), o tocilizumabe inibe as atividades biológicas da IL-6. O tratamento de pacientes com artrite reumatoide (AR) com tocilizumabe causa uma redução significativa na atividade da doença, porém, ainda não está claro por que a inibição da IL-6 produz essa melhora. Acredita-se que as células inflamatórias desempenhem papéis cruciais no desenvolvimento e manutenção da sinovite. Portanto, é possível que melhorias no inchaço das articulações após o tratamento com tocilizumabe possam ser devidas a uma redução no número de células inflamatórias nas articulações (SUZUKI *et al.*, 2010).

Pesquisas internacionais têm buscado comparar a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados no tratamento da AR. Estudo conduzido na Polônia, procurou avaliar a eficácia do tratamento na perspectiva do médico e do paciente. Tanto o paciente quanto o médico, a percepção de melhora com o uso de medicamentos (avaliação inicial e avaliação final) foi obtida para o etanercept,

seguido pelo infliximabe e pelo adalimumabe. O segundo parâmetro, que reflete o bem-estar e capacidade funcional do paciente, foi obtido com o uso de infliximabe, seguido de etanercepte e adalimumabe. A avaliação da atividade da doença do ponto de vista do médico demonstrou que a maior proporção de pacientes com remissão foi no grupo tratado com adalimumabe (85,29%), seguido pelo etanercepte (74,07%) e infliximabe (37,21%) (KOWALIK *et al.*, 2018).

Em um estudo de coorte retrospectivo realizado por Yun e colaboradores (2016), participantes com AR foram tratados com etanercepte, adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, infliximabe, abatacept, rituximabe e tocilizumabe, após já terem recebido anticorpos monoclonais em outras oportunidades, avaliando o índice de hospitalização por infecção. Dos 31.801 novos episódios de tratamento foram identificadas 2.530 hospitalizações por infecção, com taxas de incidência que variaram de 13,1 por 100 pessoas-ano com abatacept a 18,7 por 100 pessoas-ano com rituximabe. Sem dúvida, o desenvolvimento de processos infecciosos decorrentes do uso de anticorpos monoclonais se deve às diferentes propriedades imuno-moduladoras desta classe de medicamentos, o que leva a um maior risco à saúde dos pacientes e um custo maior para o sistema de saúde.

A fim de avaliar o risco cardiovascular em pacientes com tratamento para AR, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo nos EUA com pacientes com 65 anos ou mais, sem doença coronariana no momento do início do tratamento. O risco de infarto agudo no miocárdio (IAM) foi significativamente elevado entre pacientes que utilizavam o fator de necrose tumoral antitumoral (anti-TNF) (aHR 1,3; IC95% 1,0 a 1,6); etanercepte (aHR 1,3; IC95% 1,0 a 1,8) e infliximabe (aHR 1,3; IC95% 1,0 a 1,6) em comparação com os pacientes tratados com abatacepte. Já os pacientes que utilizavam tocilizumabe tiveram risco reduzido de IAM em comparação com os que utilizavam abatacepte (aHR 0,64, IC 95% 0,41 a 0,99). Este efeito adverso deve ser considerado no momento da escolha do tratamento para a AR, em função do risco cardiovascular apresentado por cada paciente (ZHANG *et al.*, 2016).

Estudo de Alfonso-Cristancho e colaboradores (2017), procurou estabelecer a eficácia comparativa dos produtos biológicos utilizados no tratamento da AR, por meio de uma revisão sistemática e meta-análise. A revisão sistemática utilizou ensaios clínicos randomizados (ECR) em adultos com AR que falharam no tratamento com agentes modificadores da doença convencionais para doença reumatóide (DMCDs), e utilizaram abatacepte, adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, rituximabe e tocilizumabe. Os autores observaram que a monoterapia com tocilizumabe foi superior ao tratamento padrão com metotrexato (MTX). Da mesma forma, a combinação de tocilizumabe + MTX foi significativamente melhor que o tratamento padrão / placebo e MTX em monoterapia.

## ESTUDOS FARMACOECONÔMICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE

Os encargos econômicos da AR são derivados, principalmente, de custos médicos indiretos e diretos e custos não médicos diretos. Embora exista certa heterogeneidade na literatura em relação à

categorização dos itens de custo relacionados à doença, os custos indiretos geralmente incluem perdas por invalidez, desemprego e perda de produtividade. Os custos médicos diretos incluem gastos com medicamentos, hospitalização, cirurgias, exames e vários procedimentos médicos relacionados, enquanto os custos do tempo informal do cuidador, remodelação domiciliar relacionada à doença e custos de viagem para os serviços de saúde são considerados custos não médicos diretos. Há também custos intangíveis envolvidos, que refletem o sofrimento psicológico e a deterioração da qualidade de vida que são frequentemente vivenciados pelos pacientes e suas famílias (GULÁCSI *et al.*, 2015).

Pesquisa realizada por Lajas e colaboradores (2003) em Madrid, Espanha, avaliou os custos anuais da AR em uma grande coorte retrospectiva, com pacientes encaminhados para atendimento especializado em um hospital terciário. O grupo determinou que o custo anual por paciente com AR de US\$11.341 em dólares americanos em 2001, aproximadamente 90% desse valor atribuível à própria AR. Custos médicos, incluindo consultas, medicamentos, exames, procedimentos e internações hospitalares, foram responsáveis por 40% dos custos diretos, enquanto os custos não médicos representaram 60% dos custos diretos. Como a prevalência de AR na Espanha foi estimada em 0,5% da população geral, o impacto econômico anual da AR sobre a sociedade espanhola pode ser superior a US\$ 2 bilhões, o que destaca a carga substancial que a AR impõe às sociedades industrializadas.

Monteiro e Zanini (2008) avaliaram o custo farmacoeconômico da AR no Brasil, de acordo com os ciclos de tratamento, os medicamentos utilizados e tempo de transição entre as etapas da doença, de acordo com a progressão da gravidade da doença. O cálculo de custo destas etapas atingiu o valor de R\$ 683,40, R\$ 2.788,44, R\$ 3.262,65, R\$ 3.839,25 e R\$ 53.898,70 por paciente, para as etapas 1, 2A, 2B, 3 e 4, respectivamente. Esse resultado demonstra a progressão de custo, a partir da substituição dos DMCD mais antigos pelos mais novos, que tem um maior preço de aquisição.

Um estudo retrospectivo descritivo conduzido em Murcia, Espanha, avaliou os custos financeiros do tratamento para AR, com participantes tratados com adalimumabe, etanercepte ou infliximabe nos últimos três anos em um hospital terciário. O custo total gerado de etanercepte, adalimumabe e infliximabe foi de € 4.053.861 no período do estudo. Para o adalimumabe, o custo médio foi de € 8.333/paciente/ano; para o etanercepte, o custo médio de € 6.837/paciente/ano; para o infliximabe, o custo médio de € 8.431/paciente/ano. Analisar o impacto financeiro deste grupo de medicamentos é de grande importância na tomada de decisões sobre a terapêutica mais adequada para o tratamento da AR, em função dos custos serem calculados a longo prazo (MOLINA *et al.*, 2015)

## CONCLUSÃO

A definição sobre o fornecimento de medicamentos do componente especializado tem por base critérios epidemiológicos, farmacoeconômicos e evidências científicas acerca da eficácia e segurança destes insumos, como caminho a ser seguido para a incorporação de uma tecnologia ao SUS.

O registro na ANVISA é condição indispensável para que os medicamentos sejam distribuídos pelo Estado ou comercializados pelo setor privado. Esta análise é responsabilidade da CONITEC, órgão vinculado ao Ministério da Saúde.

Para a artrite reumatoide, são disponibilizados vários medicamentos, de diferentes classes farmacológicas, cuja eficácia, segurança e custo variam significativamente. Desta forma, os pacientes que enfrentam esta doença necessitam alterar periodicamente a farmacoterapia em função da piora do quadro, elevando os custos para o sistema de saúde. Contudo, reforça-se a importância da garantia do acesso gratuito a estes medicamentos, tendo em vista o custo elevado associado ao tratamento, geralmente prolongado.

À medida que o Ministério da Saúde decide por incorporar novos medicamentos, está oportunizando a um número maior de pessoas o acesso ao tratamento integral. Todavia, para que essas incorporações sejam custo-efetivas, devem continuar a ser acompanhadas do levantamento de evidências e da avaliação do impacto que causam no sistema de saúde.

## REFERÊNCIAS

ALFONSO-CRISTANCHO, Rafael *et al.* Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. **Clinical rheumatology**, v. 36, n. 1, p. 25-34, 2017.

BARDIN, L. **Análise de Conteúdo**. Lisboa: Edições 70, 2011.

BÉRTOLO, Manoel Barros *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2007.

BRASIL. **Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011**. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS [lei na internet]. Brasília (DF); 2011a. [acesso em 23 dez 2012]. Disponível em: <https://bit.ly/33Lygot>

BREZINSKI, Elizabeth; ARMSTRONG, April. An evidence-based review of the mechanism of action, efficacy, and safety of biologic therapies in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. **Current medicinal chemistry**, v. 22, n. 16, p. 1930-1942, 2015.

CAPUCHO, Helaine Carneiro *et al.* Incorporação de Tecnologias em Saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, v. 13, n. 3, p. 215-222, 2012.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Medicamentos Biológicos (infiximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatóide**. Relatório de Recomendação, julho de 2012.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Ampliação de Uso da Azatioprina para Artrite Reumatóide**. Relatório n° 85. Maio de 2014.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Abatacepte para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave após falha aos MMCDs sintéticos**. Relatório de Recomendação. n. 234 Dezembro/2016, a.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Golimumabe para o tratamento da artrite psoriásica**. Relatório de recomendação n.209. Abril de 2016, b.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Tocilizumabe para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave - 1ª linha de tratamento com biológicos em monoterapia**. Relatório De recomendação. Maio de 2016, c.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Certolizumabe pegol para o tratamento de artrite psoriásica em pacientes adultos com resposta inadequada a medicamentos modificadores do curso da doença**. Relatório de recomendação. Julho de 2017.

CONITEC. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Recomendações sobre as tecnologias avaliadas**. Disponível em: <https://bit.ly/2Xd7KCc>. Acesso em: 8 mai. 2019.

CONSULTA REMÉDIOS. **Preços de medicamentos**. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/>. Acesso em: 4 jul. 2019.

COSTA, J. D. O. *et al.* Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infiximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. **Cad. Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 283-295, fev./nov. 2014.

COSTA, R. C., SOARES, H. R. L. TEIXEIRA, J. A. C. Benefícios da atividade física e do exercício físico na depressão. **Revista do Departamento de Psicologia - UFF**, n.19, v.1, p. 269-276, 2007.

GENOVESE, Mark C. *et al.* Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition. **New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 11, p. 1114-1123, 2005.

GOELDNER, I. *et al.* Artrite reumatoide: uma visão atual. **J Bras Patol Med Lab**, v. 47, n. 5, p. 495-503, out./jun. 2011.

GOFFE, Ben; CATHER, Jennifer Clay. Etanercept: an overview. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 49, n. 2, p. 105-111, 2003.

GULÁCSI, László *et al.* Biosimilars for the management of rheumatoid arthritis: economic considerations. **Expert review of clinical immunology**, v. 11, n. supl, p. 43-52, 2015.

KIRMAN, Irena; WHELAN, Richard L.; NIELSEN, Ole H. Infliximab: mechanism of action beyond TNF- $\alpha$  neutralization in inflammatory bowel disease. **European journal of gastroenterology & hepatology**, v. 16, n. 7, p. 639-641, 2004.

KOWALIK, Krzysztof *et al.* Pharmacoeconomic evaluation of treatment effectiveness with selected biologic treatment in rheumatoid arthritis therapy. **Reumatologia**, v. 56, n. 4, p. 212, 2018.

LAJAS, Cristina *et al.* Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. **Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology**, v. 49, n. 1, p. 64-70, 2003.

LARANJEIRA, Fernanda de Oliveira; PETRAMALE, Clarice Alegre. Economic evaluation in health decision-making: the experience of CONITEC. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)**, v. 14, n. 2, p. 165-170, 2013.

LAURINDO, I. *et al.* Artrite Reumatóide: Diagnóstico e Tratamento. **Bras Reumatol**, v. 44, n. 6, p. 435-442, nov./dez. 2004.

LOVELL, Daniel J. *et al.* Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 8, p. 810-820, 2008.

MACHADO, M. Adalimumabe no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 1-12, out./2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Disponível em: <https://bit.ly/32E1t3m>. Acesso em: 4 jul. 2019.

MOLINA, O. García *et al.* CP-155 Comparative pharmacoeconomics study: tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists treatment for rheumatoid arthritis. **European Journal of Hospital Pharmacy** n. 22, A62. 2015.

MONTEIRO Roberta Dyonísio Canaveira; ZANINI, Antonio Carlos. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 1, jan./mar., 2008.

MORELAND, Larry; BATE, Guy; KIRKPATRICK, Peter. Abatacept. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.5, p.185-186, 2006.

MOTA, Licia Maria Henrique da *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, 2012.

PACHECO NETO, Maurílio *et al.* Monitoração terapêutica da azatioprina: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 44, n. 3, p. 161-167, 2008.

RABELO, Roberta Buarque *et al.* A comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS: um balanço dos primeiros anos de atuação. **Revista Eletrônica Gestão e Saúde**, n. 4, p. 3225-3240, 2015.

SINGH, J. A. *et al.* Arthritis & Rheumatology: 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 68. ed. [S.l.]: **American College of Rheumatology**, 2015. p. 1-26.

STRINE, Tara W. *et al.* Frequent mental distress status among adults with arthritis age 45 years and older, 2001. **Arthritis Care & Research**, v. 51, n. 4, p. 533-537, 2004.

SMOLEN, Josef *et al.* Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 68, n. 6, p. 797-804, 2009.

SUZUKI, Miho *et al.* Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. **Rheumatology international**, v. 30, n. 3, p. 309, 2010.

VAN DE PUTTE, L. B. A. *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 63, n. 5, p. 508-516, 2004.

YUN, Huifeng *et al.* Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. **Arthritis & Rheumatology**, v. 68, n. 1, p. 56-66, 2016.

WEINER, George J. Rituximab: mechanism of action. In: **Seminars in hematology**. WB Saunders, p. 115-123, 2010.

ZHANG, Jie *et al.* Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 75, n. 10, p. 1813-1818, 2016.