

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**ANÁLISE DE CUSTO POR RESPOSTA DE ABATACEPTE VERSUS
ADALIMUMABE EM ARTRITE REUMATOIDE, NAS
PERSPECTIVAS DO SISTEMA DA SAÚDE PÚBLICO E PRIVADO**

Paola de Souza Marinheiro

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Profa. Dra. Cristina Northfleet de
Abuquerque

São Paulo
2019

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3.1. Tratamentos para artrite reumatoide	9
3.1.1. Estratégia de pesquisa	9
3.1.2. Critérios de inclusão.....	9
3.1.3. Critérios de exclusão.....	10
3.2. Cálculo do custo de tratamento	10
3.3. Avaliação de Resposta	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1. Tratamentos para artrite reumatoide	12
4.2. Análise de Custo por Resposta	20
5. CONCLUSÃO	23
6. REFERÊNCIAS	24
7. ANEXOS.....	32
7.1. Anexo I: Tabela com mecanismos de ação dos medicamentos para artrite reumatoide.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College of Rheumatology
AR	Artrite Reumatoide
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COFINS	Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
EUA	Estados Unidos da América
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala Visual Analógica
FR	Fator Reumatoide
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HQ	Hidroxiclороquina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
i-TNF- α	Inibidor de Fator de Necrose Tumoral - alfa
JAK	Janus Kinase
MEA	Manifestações Extra Articulares
MMCD	Medicamento Modificador do Curso da Doença
MMCDb	Medicamento Modificador do Curso da Doença Biológico
MMCDs	Medicamento Modificador do Curso da Doença Sintético
MTX	Metotrexato
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C Reativa
PF	Preço Fábrica
PIS	Programa de Integração Social
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
SC	Subcutâneo
SPA	Salute Per Aqua
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - alfa

RESUMO

MARINHEIRO, PS. **Análise de Custo por Resposta de abatacepte versus adalimumabe em artrite reumatoide, nas perspectivas do Sistema da Saúde Público e Privado.** 2019. nº. 719-18. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.

Palavras-chave: artrite reumatoide, custo por resposta, tratamentos, SUS

INTRODUÇÃO: A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune crônica que atinge cerca de 0,5 - 1% da população mundial. Seu tratamento já foi considerado um desafio, devido ao pouco conhecimento das causas da doença. Porém com os avanços científicos, diversas descobertas mudaram e ainda mudam o manejo da doença. Com isso, diversos tratamentos vêm sendo adicionadas aos protocolos e acabam aumentando os gastos com doença. Por isso, é importante conhecer os dados de eficácia e segurança desses tratamentos e realizar análises farmacoeconômicas para auxiliar na melhor alocação de recursos das instituições pagadoras, visto que o financiamento da saúde provém de um recurso finito. **OBJETIVO:** Reunir informações a respeito dos tratamentos para artrite reumatoide, bem como realizar uma análise de custo por resposta dos fármacos abatacepte versus adalimumabe, considerando as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão de literatura, na base de dados PubMed, para reunir informações a respeito dos tratamentos disponíveis para AR. As palavras chave utilizadas foram “*rheumathoid arthritis*”, “*treatment*” e “*review*” e foram selecionados apenas estudos publicados em português ou inglês entre janeiro de 2009 a janeiro de 2019. Além disso, foi realizada a análise de custo por resposta de abatacepte versus adalimumabe, nas perspectivas do Sistema da Saúde Público e Privado, a partir do custo de tratamento de cada uma das terapias e de seus dados de eficácia. Os preços considerados para os cálculos foram PMVG0% e PF0%, para as perspectivas pública e privada, respectivamente. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A pesquisa na base de dados resultou em 4.143 revisão de literatura resultou, dos quais foram selecionados 15 estudos. Destes, um deles é datado de 2009, um de 2010, três de

2012, três de 2014, um de 2016 e seis de 2017. Em sua maioria, abordam o tema do tratamento da AR com MMCD biológicos. A análise de custo por resposta mostrou que abatacepte tem menor razão de custo por resposta em todos os desfechos clínicos avaliados e nos dois períodos calculados. CONCLUSÃO: Esse trabalho demonstrou que diversos tratamentos para a AR estão disponíveis, não é possível determinar com certeza qual seria a melhor sequência de tratamento. A combinação de MMCDb com MTX é um dos tratamentos mais utilizados e mais recomendados para aqueles pacientes que tiveram resposta inadequada à monoterapia com MTX. Esses dados reforçam a importância de análises farmacoeconômicas para auxiliar os pagadores na tomada de decisão em saúde. A análise de custo por resposta mostrou que, para todos os desfechos avaliados e nos dois períodos de tempo calculados, abatacepte apresentou melhor razão de custo por resposta, quando comparado à adalimumabe. É clara a necessidade do desenvolvimento de estudos clínicos de comparação direta entre os MMCDb para melhor comparar a eficácia e segurança dos mesmos. E além disso estudos com dados de vida real também são de extrema importância para que haja melhor compreensão do desempenho desses tratamentos quando estão disponíveis para a população como um todo.

1. INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que atinge cerca de 0,5 - 1% da população mundial (SILMAN 2002). Em 2010 sua prevalência foi estimada em 0,24% da população de 5 a 100 anos de idade (CROSS 2014). No Brasil, um estudo de 2004 estimou a prevalência da doença em 0,46% da população (SENNA 2004). A etiologia da doença ainda é controversa, acredita-se que possa ser causada por uma combinação de fatores genéticos, ambientais e aleatórios.

O tratamento da AR já foi considerado um desafio, devido ao pouco conhecimento das causas da doença. Porém com os avanços científicos diversas descobertas mudaram e ainda mudam o manejo da doença. Desde de quando a doença começou a ser notada, o tratamento evoluiu de dieta adequada e SPA, para tratamentos de locais infectados, pois entendia-se que a doença poderia aparecer em decorrência de infecções, até o surgimento dos anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e os mais atuais agentes biológicos. Essa evolução ocorreu paralelamente ao conhecimento científico a respeito da doença e, por isso, os medicamentos passaram a ter seus mecanismos de ação cada vez específicos. (BAIN 1905; CHANG 2014; AGGARWAL 2016).

Evidências científicas mostram que há fatores genéticos relacionados tanto com a hereditariedade quanto a gravidade da AR. Além desses fatores genéticos, alguns fatores ambientais também estão relacionados ao desenvolvimento da doença. O mais importante deles é o tabagismo, mas ainda podem ser citados: consumo de álcool, índice de massa corporal alto, menarca precoce, nuliparidade. Outros fatores como amamentação por mais de 12 meses e uso de hormônios pós menopausa, podem ser protetores (MCINNIS 2011; BALS 2010).

Os pacientes acometidos por essa doença sofrem de poli artrite, que afeta as juntas pequenas e grandes simetricamente em caráter crônico e destrutivo. A artropatia pode ser caracterizada por artralgia, inchaço visível das juntas (Figura 1) ou palpável ao exame, rigidez das juntas pela manhã que pode durar mais de uma hora (WASSERMAN 2011). Além desses sinais, a doença também pode

apresentar manifestações extra articulares (MEA), ligadas muitas vezes à inflamação sistêmica que ocorre nesses pacientes. A revisão de PRETE (2011) coletou dados e descreveu as possíveis MEA (Tabela 1).



Figura 1: Inchaço nas articulações interfalângianas proximais e metacarpo-falangianas em uma paciente no início da manifestação da AR (inchaço mais proeminentes na mão direita da paciente). Nota-se que, nas articulações que apresentam inchaço, os vincos acima das articulações são menos aparentes. (WASSERMAN, 2011).

Tabela 1: Manifestações Extra Articulares. Adaptado de PRETE 2011.

Órgãos/Sistema afetados	Não sérias	Sérias
Pele	Nódulos Fenômeno de Raynaud	Petéquias, úlceras Gangrena
Pulmões	Bronquite obliterante Pneumonia organizativa Doença Cardíaca valvular	Doença Pulmonar Intersticial Pericardite
Coração	Miocardite Arritmias	Aortite e Vasculite coronária
Sistema Nervoso	-	Mono/polineurite múltipla Vasculite no SNC
Olhos	Síndrome Sjogren secundária Síndrome Sicca	Episclerite ou Esclerite Vasculite retiniana
Sistema hematológico	-	Síndrome de Felty
Rins	-	Glomerulonefrite Nefrite intersticial Amiloidose

Em decorrência da combinação dos sinais e sintomas descritos e das MEA, o paciente de AR também apresenta piora em sua qualidade de vida resultante da menor participação em sociedade e menor capacidade de realizar suas tarefas diárias, devido às dificuldades que a doença causa (S'MOLEN 2016). Como consequência a isto, a sociedade acaba absorvendo custos que os pacientes acometidos pela doença geram. Lundkvist (2008) mostrou que os custos indiretos à sociedade (perda de produtividade, absenteísmo, pensão por invalidez) provenientes dessa patologia foram estimados em €16.584 bilhões na Europa e €8.716 bilhões nos EUA por ano, mostrando como é importante o diagnóstico e manejo adequado dessa patologia.

O diagnóstico da AR é realizado a partir de exames laboratoriais e de imagem, sempre combinados com os exames físicos, sinais e com os sintomas apresentados pelo paciente, já que nenhum exame laboratorial, de imagem ou histopatológico isoladamente pode estabelecer o diagnóstico (da MOTA 2011).

No Brasil, o diagnóstico é regido pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Reumatoide mais recente, publicado em 2017 pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2017). Neste PCDT estão descritos quais os exames necessários para diagnóstico adequado da doença, são eles:

- Níveis de Fator Reumatoide (FR);
- Níveis de anticorpos contra peptídeos citrulinados (anti-CCP);
- Marcadores de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação, níveis de proteína C reativa);
- Exames de imagem como radiografia, ultrassonografia e ressonância magnética.

A partir dos resultados dos exames, ainda de acordo com o PCDT, o paciente será diagnosticado com AR se estiver incluído nos critérios ACR 1987 ou nos critérios ACR/EULAR 2010 (ARNETT 1988; ALETAHA 2010).

Quanto ao tratamento da AR, embora haja o PCDT no Brasil, outros protocolos podem influenciar no algoritmo de tratamento deste paciente como os protocolos do *American College of Rheumatology (ACR)* e da *European League*

Against Rheumatism (EULAR) (SINGH 2015; S'MOLEN 2016). Como atualmente existem diversos medicamentos que podem ser utilizados neste tratamento, periodicamente a comunidade científica produz protocolos para auxiliar os profissionais de saúde a realizar o tratamento mais adequado desses pacientes de acordo com a necessidade específica de cada um.

Considerando que a expectativa de vida da população brasileira (Figura 2) está aumentando e que a maior incidência de AR é na população de 55 – 80 anos de idade, é possível inferir que os gastos com AR vão crescer com o passar dos anos (IBGE 2008; DORAN 2002). Adicionalmente, as inovações no tratamento também vêm sendo adicionadas aos protocolos e aumentam os custos com doença. Por isso as análises farmacoeconômicas se fazem fundamentais para que o tratamento do paciente esteja alinhado à melhor alocação de recursos das instituições pagadoras, visto que o financiamento da saúde provém de um recurso finito.

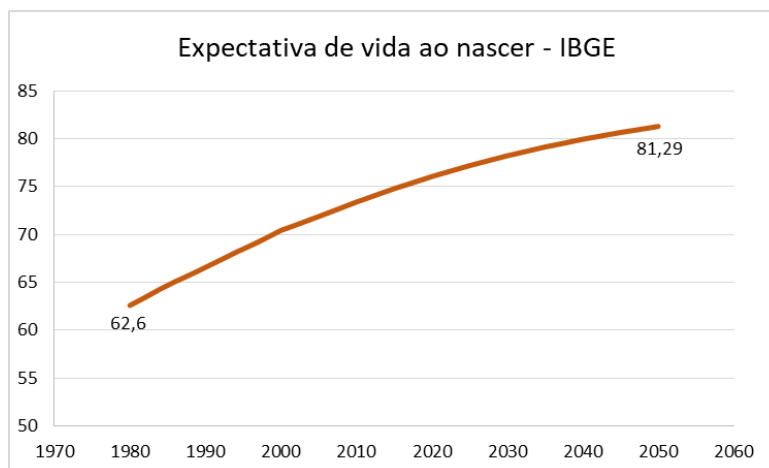


Figura 2: Expectativa de vida ao nascer no Brasil – 1980 – 2050 (IBGE 2008).

A análise de custo por resposta, proposta neste trabalho, leva em consideração o custo de um determinado tratamento em relação à taxa de resposta obtida pelo mesmo. Essa análise é utilizada para avaliar tratamentos que apresentaram eficácia e segurança similares em seus estudos clínicos, mas que podem apresentar diferenças quando considerado o ponto de vista da instituição

pagadora. Por este motivo se faz necessária uma ferramenta que possa auxiliar o pagador na tomada de decisão.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é reunir dados científicos a respeito dos tratamentos para artrite reumatoide, bem como realizar uma análise de custo por resposta dos fármacos abatacepte versus adalimumabe, considerando as perspectivas dos sistemas de saúde público e privado.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Tratamentos para artrite reumatoide

3.1.1. Estratégia de pesquisa

Uma revisão de literatura foi realizada afim de reunir informações a respeito dos tratamentos disponíveis para AR. Realizou-se a busca na base de dados PubMed. A busca considerou as seguintes palavras chaves: “*rheumathoid arthritis*”, “*treatment*” e “*review*”. Os estudos encontrados foram, então, selecionados a partir da leitura de seus títulos e resumos. Em casos de títulos ou resumos não bem esclarecidos, o artigo completo foi avaliado.

3.1.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos publicados entre janeiro de 2009 e janeiro de 2019 nos idiomas português ou inglês.

Com o objetivo de coletar mais informações de maneira eficaz, foram incluídos apenas estudos de revisão de literatura relacionados a tratamentos para AR e que abordassem mais de um tratamento.

3.1.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos cujos temas não estavam relacionados ao tema deste trabalho, relacionados à farmacologia, que não eram revisões de literatura e/ou que tratavam de apenas um tratamento.

Também foram excluídos estudos em duplicata, estudos de caso, estudos em idiomas diferentes a português ou inglês e aqueles cujo conteúdo integral não estivesse disponível através da rede da Universidade de São Paulo.

3.2. Cálculo do custo de tratamento

Foram calculados os custos de tratamento para cada um dos regimes avaliados, considerando as posologias descritas em bula 125mg a cada semana de abatacepte SC e 40mg a cada 2 semana para adalimumabe SC. Assumiu-se que um ano é equivalente a 52 semanas, assim como dois anos são equivalentes a 104 semanas. Os custos com o tratamento com MTX não foram considerados na análise, pois assumiu-se a equivalência de custos em ambos os regimes avaliados (Bula Orencia®; Bula Humira®).

Os preços unitários dos medicamentos foram retirados da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) publicada no mês de março de 2019. Essa lista contempla os preços de todos os medicamentos registrados e comercializados no país, considerando todas as alíquotas estaduais de ICMS (Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços) vigentes, além de todas as modalidades de preços: Preço Fábrica (PF), Preço Máximo ao consumidor (PMC) e Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) (CMED 2018a).

Para viabilizar a comparação dos custos de cada tratamento, os preços considerados foram desonerados de ICMS e PIS/COFINS. O cálculo sob a perspectiva do Sistema Privado de Saúde, considerou a Resolução CMED nº03 de, de 04 de maio de 2009, em que o preço máximo permitido para venda à hospitais, clínicas e distribuidores é o PF (CMED 2009). E para a perspectiva do Sistema Público de Saúde, considerou a Resolução CMED nº 03, de 02 de março

de 2011, em que o preço máximo permitido para vendas a entes da administração pública municipal, estadual e federal é o PMVG, que é composto pelo PF aplicando-se o desconto do Coeficiente de Adequação de Preços, que para o ano de 2019 está fixado em 20,16% (CMED 2011; CMED 2018b).

3.3. Avaliação de Resposta

A presente análise consultou as taxas de respostas avaliadas no estudo AMPLE nos seguimentos de 1 e 2 anos para a avaliação de custo por resposta (WEINBLAT 2013; SCHIFF 2014).

Tabela 2: Avaliações de respostas obtidas no estudo clínico. Adaptado de SCHIFF 2014.

Desfecho clínico		1º ano		2º ano	
		ABA SC + MTX	ADA SC + MTX	ABA SC + MTX	ADA SC + MTX
Respostas ACR, % (95% IC)	ACR20	64,8 (59,5 - 70,0)	63,4 (58,2 - 68,6)	59,7 (54,4 - 65,1)	60,1 (54,8 - 65,4)
	ACR50	46,2 (40,7 - 51,7)	46,0 (40,6 - 51,4)	44,7 (39,2 - 50,1)	46,6 (41,2 - 52,0)
	ACR70	29,2 (24,2 - 34,2)	26,2 (21,5 - 31,0)	31,1 (26,0 - 36,2)	29,3 (24,3 - 34,2)
	ACR90	10,4 (7,0 - 13,7)	6,4 (3,8 - 9,1)	14,5 (10,6 - 18,3)	8,2 (5,3 - 11,2)

3.4. Cálculo de Custo por Resposta

A análise de custo por resposta foi realizada para cada desfecho avaliado e para os dois períodos de acompanhamento reportados pelo estudo AMPLE. O cálculo do custo por resposta está descrito na Figura 4.

$$\boxed{\text{Custos de tratamento (1 e 2 anos)}} \times \boxed{\frac{1}{\text{Taxa de resposta ACR}}} = \boxed{\text{Custo por resposta estimado}}$$

Figura 4: Representação do cálculo do custo por resposta.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Tratamentos para artrite reumatoide

Após a realização da pesquisa e da avaliação dos 4.143 estudos encontrados, foram selecionados 15 artigos para compor essa revisão de literatura (Figura 5).

Desse total de estudos, um deles é datado de 2009, um de 2010, três de 2012, três de 2014, um de 2016 e seis de 2017, como mostra a Tabela 3.

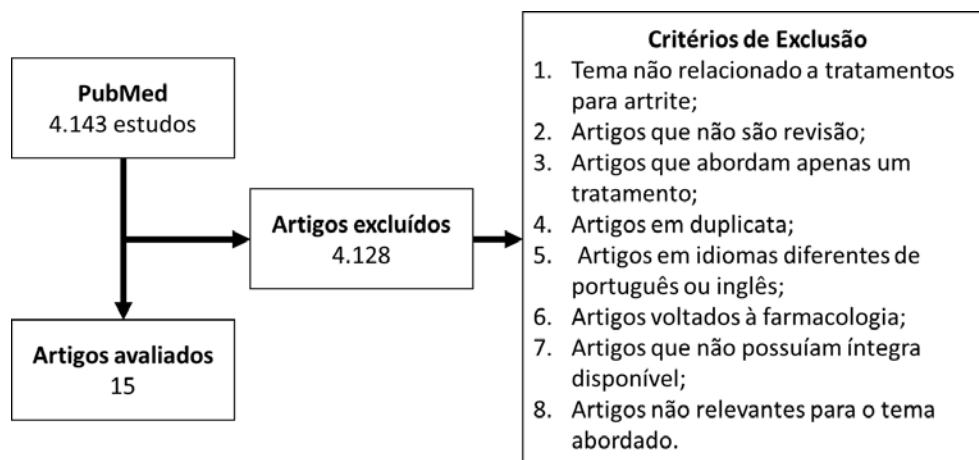


Figura 5: Resultado da pesquisa bibliográfica de artigos de revisão sobre tratamentos para artrite reumatoide, entre 2009 e 2019.

Os estudos selecionados, em sua maioria, abordam o tema do tratamento da AR com MMCD biológicos (MMDCb). Esse tema passou a ser mais discutido a partir do surgimento de diversos MMDCb inibidores de TNF-alfa (i-TNFα), que trouxeram novas alternativas de tratamento para pacientes que não responderam aos MMCDs ou foram intolerantes a esses tratamentos. Pouco após o surgimento dos i-TNFα, foram descobertos novos MMDCb com diferentes mecanismos de ação relacionados à fisiopatologia da artrite, como: abatacepte (inibidor seletivo da

ativação dos linfócitos T), tocilizumabe (inibidor de IL-6), rituximabe (depleção de linfócitos B – anti-CD20) (BULA ORENCIA®; BULA ACTEMRA®; BULA REMICADE®). (Vide Anexo I para mecanismos de ação).

Tabela 3: Artigos selecionados para discussão sobre tratamentos para AR, segundo ano de publicação, 2009 a 2019.

Título	Autores	Ano de publicação
Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review.	RUBBERT-ROTH, A.; et al.	2009
Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA.	NAM, J.L.; et al.	2010
Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis.	AALTONEN, K.J.; et al.	2012
Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor \pm inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis.	SCHOELS, M.; et al.	2012
Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70.	ORME, M.E.; et al.	2012
Efficacy of conventional synthetic disease-	GAUJOUX-VIALA,	2014

modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis.	C.; et al.	
Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.	NAM, J.L.; et al.	2014
Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis.	JANSEN, J.P.; et al.	2014
Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis.	HAZLEWOOD, G.S.; et al.	2016
Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.	NAM, J.L.; et al.	2017
Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature	CHATZIDIONYSIOU, K.; et al.	2017

review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis.		
Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials.	TARP, S.; et al.	2017
Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis.	ALFONSO-CRISTANCHO, R.; et al.	2017
Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis.	FLEISCHMANN, R.; et al.	2017
Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis.	BERGRATH, E.; et al.	2017

A leitura dos trabalhos mostrou que devido à grande variedade de tratamentos disponíveis para a AR atualmente existe a necessidade de se determinar qual seria a melhor opção para os pacientes em termos de eficácia e segurança, de acordo com perfil de cada paciente.

O tratamento com monoterapia com MTX é indicada para o início do tratamento de pacientes, segundo o Protocolo Clínico da ACR, porém caso o paciente tenha resposta inadequada, o tratamento pode ser alterado para uma combinação de MTX com outros MMCDs (MTX + sulfassalazina [SSZ] + hidroxicloroquina [HQ] é a mais comum) ou MTX combinado a MMCDb, tanto i-TNF α como não-i-TNF α (SINGH 2015).

A combinação de MTX + SSZ + HQ (combinação tripla) foi avaliada em duas revisões selecionadas.

Fleischmann et al. (2017) avaliou a eficácia, segurança e desfechos reportados por pacientes dos tratamentos de MTX + sulfassalazina + hidroxicloroquina *versus* i-TNF α + MTX. Para pacientes que tiveram resposta inadequada à MTX monoterapia, a revisão mostrou que os pacientes que receberam a combinação tripla apresentaram menor chance de atingir ACR70 quando comparados a pacientes tratados com i-TNF α + MTX. Entretanto, para pacientes virgens de tratamento com MTX, essa diferença de eficácia não foi comprovada. Porém foi considerado que a terapia com i-TNF α + MTX é capaz de atingir respostas mais profundas. Também foi demonstrado menor risco de infecções dos pacientes tratados com a combinação tripla.

Em contraste com a revisão de Fleischmann et al., o estudo de Hazlewood et al. (2016) demonstrou que a combinação tripla não tem diferença significativa da terapia combinada de MMCDb + MTX. O estudo sugeriu que a combinação tripla, por custar menos que o tratamento com MMCDb deve ser considerada como alternativa de baixo custo para o tratamento da AR.

Em revisão de Simon et al. (2017), que avaliou as opções de monoterapias de MMCDb em pacientes que não poderiam fazer uso de MMCDs, foi demonstrado que todas as terapias avaliadas (abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe) foram eficazes e seguras. Porém avaliou que etanercepte e tocilizumabe teriam melhor eficácia em relação ao desfecho ACR50, em comparação com os outros biológicos avaliados.

De acordo com Aaltonen et al. (2012), a monoterapia com i-TNF α como um grupo se mostrou eficaz quando avaliados os desfechos ACR20, ACR50 e ACR70, embora nesta análise, golimumabe e infliximabe não tenham demonstrado diferença significativa *versus* controle.

Ainda de acordo com Aaltonen et al. (2012), a combinação de i-TNF α com MTX se mostrou superior quando comparada à monoterapia com i-TNF α ou MTX. Além disso também demonstrou que pacientes previamente expostos a MTX têm

mais chance de se beneficiar da combinação quando comparados a pacientes virgens de tratamento com MTX. Em relação à segurança, i-TNF α e i-TNF α + MTX tiveram perfis comparáveis.

Considerando que cerca de 20-40% dos pacientes que iniciam tratamento com i-TNF α não atingem ACR20, alguns autores buscaram compreender quais estratégias de tratamento seriam melhores para essa população (LIPSKY 2000; MAINI 1999; WEINBLATT 1999).

Segundo a revisão de Rubbert-Roth et al. (2009), que avaliou as evidências das estratégias de tratamento disponíveis para pacientes que falharam à terapia com i-TNF α , a troca de um i-TNF α inicial para um segundo i-TNF α não conta com evidências científicas robustas que embasem essa decisão. Porém estudos que avaliam a troca para um MMCDb com novo mecanismo de ação são mais robustos (estudos clínicos randomizados) e por isso, o autor conclui que essa troca deve ser considerada como opção neste perfil de pacientes.

Ainda com relação aos pacientes que falham à terapia com i-TNF α , Schoels et al. (2012) avaliou a eficácia e a segurança de MMCDb não-i-TNF α disponíveis para AR. Em sua revisão sistemática com metanálise, determinou que para a taxa de resposta ACR20 das terapias com abatacepte, rituximabe e tocilizumabe são similares e a de golimumabe inferior. Porém quando consideradas as taxas de resposta ACR50 e ACR70 as quatro terapias avaliadas foram consideradas similares. Em pacientes que foram expostos a mais de um i-TNF α os achados também foram similares. A segurança dessas terapias também foi considerada similar.

Três revisões sistemáticas que tiveram como objetivo informar a EULAR (*The European League Against Rheumatism*) foram encontradas neste trabalho.

A revisão de Nam et al. (2010), que teve como objetivo informar a EULAR sobre as evidências disponíveis sobre o tratamento da AR com MMCDb, confirmou a eficácia dos MMCDb (abatacepte, adalimumabe, anakinra, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe e tocilizumabe) tanto em monoterapia como em combinação com MMCDs, porém com superioridade da combinação, encorajando a escolha dessa abordagem

sempre que possível. Essa revisão também demonstrou o aumento do risco de infecções bacterianas sérias em pacientes tratados com MMCDb em comparação a pacientes tratados apenas com MMCDs. O risco de desenvolvimento de tuberculose em pacientes tratados com i-TNF α foi reconhecido, porém com nível de evidência baixo. E o risco de desenvolvimento de malignidades em pacientes tratados com MMCDb foi descartado.

Em duas outras revisões realizada por Nam et al. (2014 e 2017), ambas com o objetivo de informar a EULAR sobre as evidências disponíveis para o tratamento da AR com MMCDb, foi confirmada novamente a eficácia da combinação de MMCDb + MTX e da monoterapia de MMCDb (abatcepte, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe, infliximabe, rituximabe, tocilizumabe, mas não anakinra). Porém reafirma a maior eficácia da combinação tanto para respostas ACR como para melhoras da progressão radiográfica. Além disso as duas revisões levantaram dados sobre a possível diminuição da dose dos MMCDb quando a atividade da doença estiver baixa e sem perda da eficácia.

Em linha com os achados das três revisões realizadas por Nam et al., a revisão sistemática com metanálise de Orme et al. (2012), que avaliou os tratamentos em monoterapia e em combinação para pacientes previamente tratados com MMCDs, confirmou maior eficácia das combinações de MMCDb + MTX em relação às monoterapias tanto de MMCDb como de MTX. Também demonstrou que a combinação de etanercepte + MTX é superior às combinações de adalimumabe + MTX e infliximabe + MTX e comparável à de certolizumabe pegol + MTX, para as taxas de resposta ACR20/50/70. Esse achado levantou a hipótese de que as metanálises realizadas anteriormente que agruparam os i-TNF α , podem ter subestimado a eficácia de etanercepte.

Ainda de acordo com outras revisões que demonstraram similaridade entre os MMCDb, a revisão com metanálise de Alfonso-Cristancho et al. (2017), que avaliou a eficácia dos tratamentos biológicos para AR, concluiu que a monoterapia com certolizumabe pegol e a sua combinação com MTX são superiores a qualquer MMCDs e tão eficazes quanto outros MMCDb.

O tratamento com tofacitinibe, que é um MMCD não biológico com mecanismo inovador (inibidor seletivo de JAK), foi avaliado pela revisão de Bergrath et al. (2017), que comparou a eficácia e segurança do tofacitinibe *versus* outros tratamentos com MMCDb. Essa revisão sistemática com metanálise concluiu que o tratamento em monoterapia com tofacitinibe com 5mg/dia é comparável aos outros MMCDb e com 10mg/dia foi considerado superior aos outros MMCDb. Em relação ao tratamento com a combinação tofacitinibe + MMCDs ambas as posologias empregadas demonstraram eficácia similar às combinações de MMCDb + MMCDs. A segurança das terapias avaliadas foi considerada similar.

A respeito do uso dos glicocorticoides para AR, dois estudos foram selecionados nessa revisão.

As revisões de Gaujoux-Viala et al. (2014) e Chatzidionysiou et al. (2017), avaliaram a eficácia dos glicocorticoides e MMCDs para AR. A eficácia do uso de glicocorticoides por curto prazo, em combinação com MMCDs foi comprovada, porém existe uma preocupação relacionada à segurança do uso a longo prazo. Não foram encontradas evidências de que a monoterapia com MMCDs é inferior à combinação de MMCDs + glicocorticoides.

A revisão de Jansen et al. (2014) avaliou a eficácia dos tratamentos com MMCDb em monoterapia e em combinação com MTX em relação aos desfechos reportados pelos pacientes (*"Patient Reported Outcomes"*). Diferente dos estudos já citados, essa revisão leva em consideração apenas os desfechos que os pacientes reportam, como escala de dor, questionários de qualidade de vida, escala de fadiga, entre outros. Os tratamentos avaliados foram: abatacepte, anakinra, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e tocilizumabe. O estudo concluiu que a monoterapia com certolizumabe pegol foi associada a melhoras mais significativas em relação ao tratamento com os i-TNF α . E que as combinações de i-TNF α , abatacepte e tocilizumabe com MTX têm eficácias comparáveis.

A grande maioria das revisões avaliadas adicionam em suas conclusões a necessidade do desenvolvimento de mais estudos *"head-to-head"* para que haja a

comparação direta desses tratamentos, já que esse tipo de dado é escasso na literatura e se mostra de grande importância no ambiente que existem tantas opções de tratamento.

Essa escassez de dados reforça a importância das análises econômicas, como a que é apresentada neste trabalho, para auxiliar a tomada de decisão relacionada ao tratamento dos pacientes com AR. Outra ferramenta que seria de grande valia nesse meio são os estudos que utilizam Dados de Vida Real (*“Real World Data Analysis”*), que são estudos retrospectivos com dados de pacientes fora do ambiente controlado de um estudo clínico, que analisam os desfechos, eventos adversos, conformidade com o tratamento, linhas de tratamento, entre outras informações que podem agregar conhecimento a respeito dessa população e desses tratamentos.

4.2. Análise de Custo por Resposta

Os preços unitários desonerados dispostos na Tabela 4 foram considerados para a realização da análise.

Tabela 4: Preços unitários dos medicamentos avaliados.

Produto	PF 0% (R\$)	PMVG 0% (R\$)
Abatacepte SC 125mg	1.140,67	910,71
Adalimumabe SC 40mg	3.150,40	2.515,29

A partir dos preços unitários, os custos de um e dois anos de tratamento para cada uma das perspectivas foi obtido (Tabela 5).

Tabela 5: Custo de tratamento sob as perspectivas dos Sistemas de Saúde Público e Privado do Brasil, valores apresentados em R\$.

Tempo de tratamento	Abatacepte SC		Adalimumabe SC	
	Público	Privado	Público	Privado
1 ano	47.356,92	59.314,84	65.397,41	81.910,40
2 anos	94.713,84	118.629,68	130.794,82	163.820,80

As Figuras de 5 a 8 mostram os custos por respostas calculados para cada cenário avaliado.

Figura 5: Custo por respostas ACR para 1 ano de tratamento, Sistema de Saúde Privado.

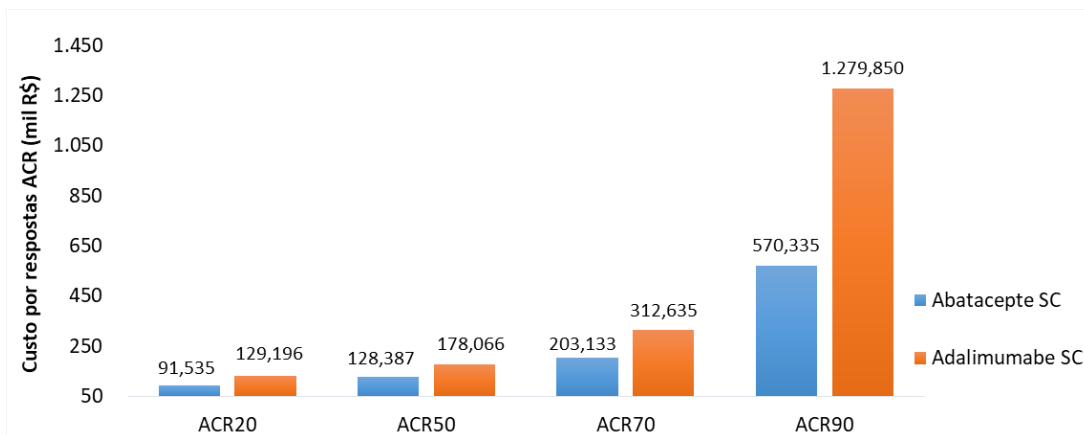


Figura 6: Custo por respostas ACR par 2 anos de tratamento, Sistema de Saúde Privado.

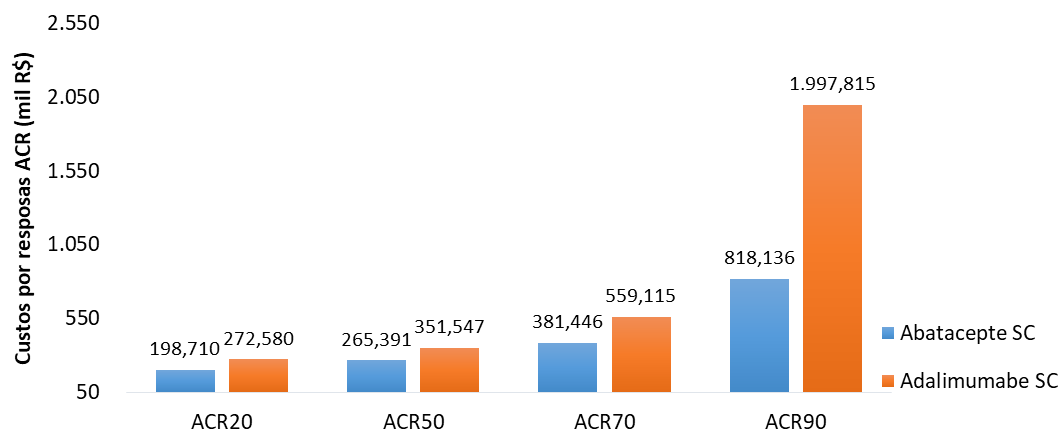


Figura 7: Custo por respostas ACR para 1 ano de tratamento, Sistema de Saúde Público.

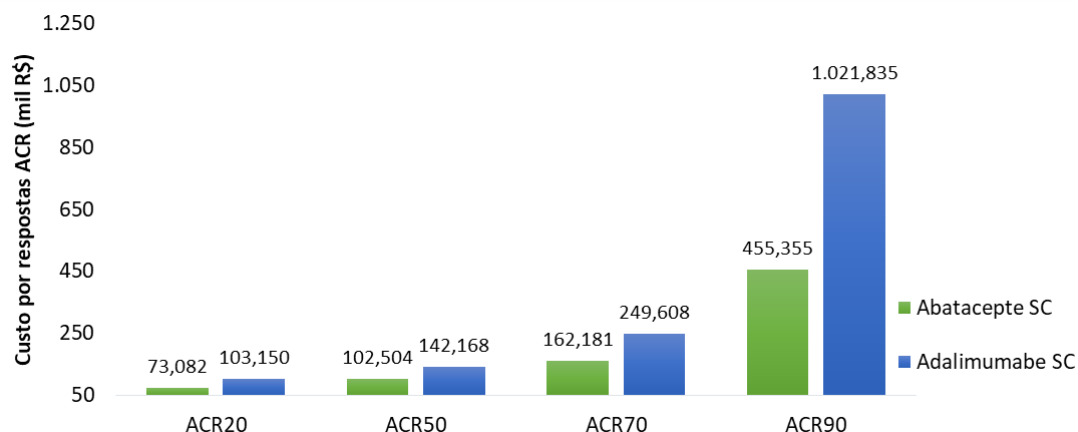
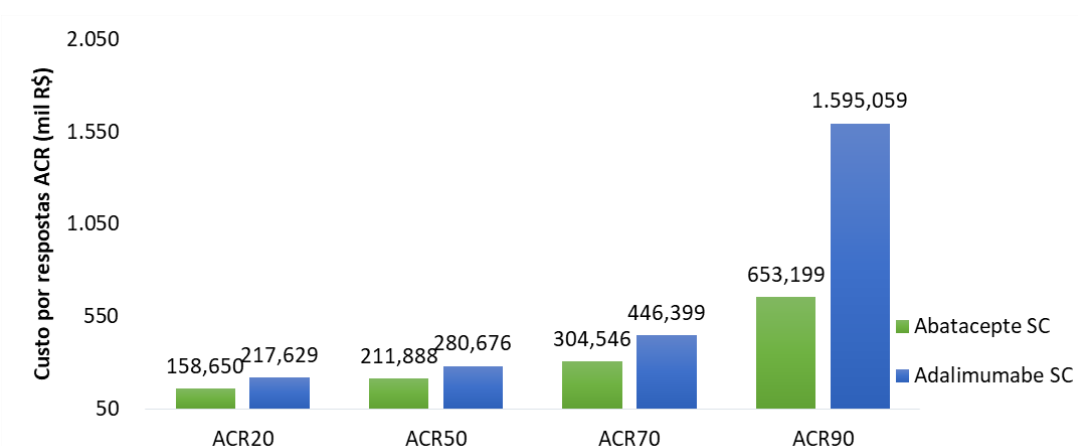


Figura 8: Custo por respostas ACR para 2 anos de tratamento, Sistema de Saúde Público.



A análise de custo por resposta mostra que abatacepte apresentou menor relação de custo por resposta para todos os desfechos e tempos de seguimento avaliados, em ambas as perspectivas (pública e privada).

Esse resultado reforça a importância da realização de análises econômicas para auxiliar o processo de tomada de decisão dos entes tanto da saúde pública como para saúde privada.

5. CONCLUSÃO

Esse trabalho pôde demonstrar que diversos tratamentos para a AR estão disponíveis e podem agregar benefício aos pacientes, porém muitos estudos estão sendo desenvolvidos para determinar qual seria a melhor sequência de tratamento e como cada perfil de paciente pode se beneficiar de cada terapia. A combinação de MMCDb com MTX é um dos tratamentos mais utilizados e mais recomendados para aqueles pacientes que tiveram resposta inadequada à monoterapia com MTX. Entretanto, com os resultados dessa revisão, não foi possível definir qual MMCDb deveria ser utilizado como primeira linha biológica, já que vários deles demonstraram eficácia e segurança semelhantes nas metanálises realizadas.

Esses dados reforçam a importância de análises farmacoeconômicas, como a apresentada neste trabalho, para auxiliar os pagadores na tomada de decisão em saúde. A análise de custo por resposta apresentada informa o pagador sobre a quantidade de recurso que este deve investir para que tenha como benefício um paciente apresentando a resposta avaliada. Dessa forma, os resultados dessa análise mostraram que, para todos os desfechos avaliados e nos dois períodos de tempo calculados, abatacepte apresentou melhor razão de custo por resposta. Isto significa que as respostas são atingidas com menor valor investido no tratamento, quando comparado à adalimumabe.

Este estudo também mostrou que é clara a necessidade do desenvolvimento de estudos clínicos de comparação direta (*head-to-head*) entre os MMCDb para melhor comparar a eficácia e segurança dos mesmos. Além disso estudos com dados de vida real também são de extrema importância para que haja melhor compreensão do desempenho desses tratamentos quando estão disponíveis para a população como um todo.

6. REFERÊNCIAS

AALTONEN, K.J.; VIRKKI, L.M.; MALMIVAARA, A.; et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. **PLoS One**. v. 7, n. 1, p. e30275, 2012.

AGGARWAL, D.; ABRAHAM, S. Rheumatoid Arthritis Treatments: A Historical Perspective. *JSM Arthritis*. v. 1, n. 2, p. 1011-1019, 2016.

ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A.J.; et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. **Ann Rheum Dis**. v. 69, n. 9, p. 1580-1589, 2010.

ALFONSO-CRISTANCHO, R.; ARMSTRONG, N.; ARJUNJI, R.; et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. **Clin Rheumatol**. v. 36, n. 1, p. 25-34, 2017.

ARNETT, F.C.; EDWORTHY, S.M.; BLOCH, D.A; et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**. v. 31, n. 3, p. 315-324, 1988.

BAIN, W.; EDGECOMBE, W. The Physiology and Therapeutics of the Harrogate Waters, Baths and Climate applied to the Treatment of Chronic Disease. London, Longmans Green, 1905.

BALSA, A.; CABEZON, A.; OROZCO, G.; et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. **Arthritis Res Ther**. v. 12, n. 2, p. R62, 2010.

BERGRATH, E.; GERBER, R.A.; GRUBEN, D.; et al. Tofacitinib versus Biologic Treatments in Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis Patients Who Have Had an Inadequate Response to Nonbiologic DMARDs: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. **Int J Rheumatol.** v. 2017, ID 8417249, 2017.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Projeção da população. Disponível em:
<https://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?no=10&op=0&vcodigo=POP321&t=revisao-2008-projecao-populacao-esperanca-vida>.
 Acesso em Março de 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CÂMARA DA REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-03-12.pdf/52201bdf-ad49-41d7-9237-af6846350a85.
 Acesso em Março de 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CÂMARA DA REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Comunicado nº 15, de 21 de setembro de 2018. Divulga o novo Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). **Diário Oficial da União**. Brasília, n. 184, 24 de setembro de 2018. Seção 3, p.3.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CÂMARA DA REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Resolução nº 3, de 4 de maio de 2009. Proíbe a aplicação de Preço Máximo ao Consumidor – PMC a medicamentos de uso restrito a hospitais. Disponível em:
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2920819/Resolu%C3%A7%C3%A3o+n%C2%BA+3%2C+de+4+de+maio+de+2009+%28PDF%29-/857bb2fd-e8ce-4227-a9b5-a04936912330>. Acesso em Março de 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Câmara da Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº 3, de 9 de março de 2011. Dispõe sobre o Coeficiente de Adequação de Preços - CAP, a sua aplicação, a nova forma de cálculo devido à mudança de metodologia adotada pela Organização das Nações Unidas - ONU, e sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG. **Diário Oficial da União**. Brasília, n. 46, 9 de março de 2011. Seção 1, p. 3.

BRASIL. Portaria Conjunta Nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. **Diário Oficial da União**. Brasília, n. 246, 26 dez. 2017. Seção 1, p.902.

BULÁRIO ANVISA. BULA ACTEMRA (tocilizumabe). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3806892019&pIdAnexo=11145174. Acesso em: abril de 2019.

BULÁRIO ANVISA. BULA HUMIRA (adalimumabe). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1826082019&pIdAnexo=11044395. Acesso em: abril de 2019.

BULÁRIO ANVISA. BULA ORENCIA (abatacepte). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1313432018&pIdAnexo=10469235. Acesso em: abril de 2019.

BULÁRIO ANVISA. BULA REMICADE (rituximabe). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=238742019&pIdAnexo=10979590. Acesso em: abril de 2019.

CHANG C. Unmet needs in the treatment of autoimmunity: from aspirin to stem cells. *Autoimmun Rev.* v. 13, n. 3-4, p. 331-346, 2014.

CHATZIDIONYSIOU, K.; EMAMIKIA, S.; NAM, J.; et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** v. 76, n. 6, p. 1102-1107, 2017.

CROSS, M.; SMITH, E.; HOY, D.; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. **Ann Rheum Dis.** v. 73, n. 7, p. 1316-1322, 2014.

da MOTA, L.M.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; et al. 2011 Consensus of the Brazilian Society of Rheumatology for diagnosis and early assessment of rheumatoid arthritis. **Rev Bras Reumatol.** v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011.

DORAN, M.F.; POND, G.R.; CROWSON, C.S.; et al. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. **Arthritis Rheum.** v. 46, p. 625-631, 2002.

FELSON, D.T.; ANDERSON, J.J.; BOERS, M.; et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.** v. 38, p. 727-735, 1995.

FLEISCHMANN, R.; TONGBRAM, V.; VAN VOLLENHOVEN, R.; et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of tumour necrosis factor inhibitor-methotrexate combination therapy versus triple therapy in rheumatoid arthritis. **RMD Open.** v. 3, n. 1, p. e000371, 2017.

GAUJOUX-VIALA, C.; NAM, J.L.; RAMIRO, S.; et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR

recommendations for management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** v. 73, n. 3, p. 510-515, 2014.

HAZLEWOOD, G.S.; BARNABE, C.; TOMLINSON, G.; et al. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. **BMJ.** v. 353, p. i1777, 2016.

JANSEN, J.P.; BUCKLEY, F.; DEJONCKHEERE, F.; OGALE, S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. **Health Qual Life Outcomes.** v. 12, p. 102-117, 2014.

LIPSKY, P.E.; VAN DER HEIJDE, D.M.; ST CLAIR, E.W. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. **N Engl J Med.** v. 343, p. 1594-1602, 2000.

LUNDKVIST, J.; KASTÄNG, F.; KOBELT, G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. **Eur J Health Econ.** v. 8, sup. 2, p. S49-S60, 2008.

MAINI, R.; ST CLAIR, E.W.; BREEDVELD, F.; et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. **Lancet.** v. 354, p. 1932-1939, 1999.

MCINNES, I.B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **N Eng J Med.** v. 365, n. 23, p. 2205-2219, 2011.

NAM, J.L.; RAMIRO, S.; GAUJOUX-VIALA, C.; et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** v. 73, n. 3, p. 516-528, 2014.

NAM, J.L.; TAKASE-MINEGISHI, K.; RAMIRO, S.; et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** v. 76, n. 6, p. 1113-1136, 2017.

NAM, J.L.; WINTHROP, K.L.; VAN VOLLENHOVEN, R.F.; et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. **Ann Rheum Dis.** v. 69, n. 6, p. 976-986, 2010.

ORME, M.E.; MACGILCHRIST, K.S.; MITCHELL, S.; et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. **Biologics.** v. 6, p. 429-464, 2012.

PRETE, M.; RACANELLI, V.; DIGIGLIO, L. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. **Autoimmunity Reviews.** v. 11, p. 123–131, 2011.

RUBBERT-ROTH, A.; FINCKH, A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. **Arthritis Res Ther.** v. 11, suppl. 1, p. S1, 2009.

SCHIFF, M.; WEINBLATT, M.E.; VALENTE, R.; et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. **Ann Rheum Dis.** v. 73, p. 86-94, 2014.

SCHOELS, M.; ALETAHA, D.; SMOLEN, J.S.; WONG, J.B. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor \pm inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. **Ann Rheum Dis.** v. 71, n. 8, p. 1303-1308, 2012.

SENNA, E.R.; DE BARROS, A.L.; SILVA, E.O.; et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.** v. 31, n. 3, p. 594-7, 2004.

SILMAN, A.J.; PEARSON, J.E. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. **Arthritis Res.** v. 4, n. 3, p. S265-S272, 2002.

SINGH, J.A.; SAAG, K.G.; BRIDGES Jr, S.L. et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheumatol.** v. 68, n. 1, p. 1-26, 2015.

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I.B. Rheumatoid arthritis. **Lancet.** v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016.

TARP, S.; FURST, D.E.; DOSSING, A.; et al. Defining the optimal biological monotherapy in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. **Semin Arthritis Rheum.** v. 46, n. 6, p. 699-708, 2017.

WASSERMAN, A.M. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. **Am Fam Physician.** v. 84, n. 11, p. 1245-1252, 2011.

WEINBLATT, M.E.; KREMER, J.M.; BANKHURST, A.D.; et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. **N Engl J Med.** v.340, p. 253-259, 1999.

WEINBLATT, M.E.; SCHIFF, M.; VALENTE, R.; et al. Head-to-Head Comparison of Subcutaneous Abatacept Versus Adalimumab for Rheumatoid Arthritis. **Arthritis Rheum.** v. 65, n. 1, p. 28-38, 2013.

7. ANEXOS

7.1. Anexo I: Tabela com mecanismos de ação dos medicamentos para artrite reumatoide.

Classificação	Medicamento	Mecanismo de ação
MMCDb	Adalimumabe	Inibidores de TNFa
	Certolizumabe pegol	
	Golimumabe	
	Infliximabe	
	Abatacepte	Inibidor seletivo de ativação dos linfócitos
	Anakinra	Inibidor de IL-1
	Rituximabe	Depleção de linfócitos B anti-CD20+
	Tocilizumabe	Inibidor de IL-6
	Tofacitinibe	Inibidor de JAK quinases
MMCDs	Metotrexato	Mecanismo desconhecido
	Hidroxicloroquina	Inibição da formação de prostaglandinas; Quimiotaxia das células polimorfonucleares e fagocitose; Possível interferência com a produção de interleucina 1 dos monócitos; Inibição da liberação de superoxidase dos neutrófilos
	Sulfassalazina	Inibição da síntese de citocinas, prostaglandinas e leucotrienos; Ação antioxidante; Inibição da expansão clonal de populações de linfócitos B e T patogênicas; Redução da adesão e função de leucócitos

Paula S. Marinkins

Data e assinatura do aluno(a)

25/04/2019

[Assinatura]

Data e assinatura do orientador(a)

25/04/2019