

Febuxostate no tratamento de hiperuricémia crónica com deposição de urato: *Após falência ou intolerância ao alopurinol*

Resumo

- O febuxostate demonstrou uma redução nos níveis de ácido úrico sérico superior ao alopurinol, mas em doses não otimizadas deste último, o que poderá ter sobrestimado a sua eficácia.
- O febuxostate não demonstrou ser mais eficaz que o alopurinol na redução das crises de gota.
- O seu perfil de segurança a longo prazo não está completamente estabelecido. Não está recomendado em doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência cardíaca congestiva.
- O alopurinol possui um perfil fármaco-económico mais favorável que o febuxostate.
- Posicionamento no SNS (CNFT-FNM): Segunda linha do tratamento da hiperuricémia crónica com deposição de urato. Indicado em adultos com insuficiência renal que não respondam ao tratamento de primeira linha ou em caso de intolerância ao alopurinol.¹

Introdução

O tratamento padrão da gota é realizado com a modificação de estilos de vida e terapêutica farmacológica com fármacos hipouricemiantes, geralmente com um inibidor da xantina oxidase, enzima que atua na síntese de urato. As crises agudas de gota têm uma abordagem sintomática, mediante o uso de analgésicos e anti-inflamatórios. O alvo terapêutico deve ser uricémia <6 mg/dl ou, no caso de gota tofácea crónica, níveis séricos de ácido úrico <5 mg/dl até dissolução dos cristais.¹

Quanto aos inibidores da xantina oxidase, para além do febuxostate, em Portugal é comercializado o alopurinol há várias décadas, com perfil de eficácia e segurança bem conhecidos. A sua posologia deve ser titulada até se alcançar a uricémia alvo, o que geralmente se consegue em 75-80% dos doentes.¹ No entanto, existe evidência de que a adesão à terapêutica hipouricemiante não é adequada.² Um dos factores associados à menor probabilidade de adesão é o início da terapêutica com doses superiores a 100mg por dia (pior adesão quanto maior a dose), sendo que a titulação rápida (aumentos de dose a cada duas semanas ou menos) também parece interferir negativamente.³ Em alguns casos, o tratamento com alopurinol pode chegar a doses entre os 600-800 mg/dia.¹

O Febuxostate foi introduzido mais recentemente com a mesma indicação que o alopurinol no Resumo das Características do Medicamento (RCM) em relação à gota. No entanto, viu o seu uso restringido no SNS em consequência da avaliação fármaco-económica.

Posicionamento Terapêutico

O **Formulário Nacional do Medicamento** posiciona o febuxostate em segunda linha, considerando a sua utilização apenas nos doentes adultos com reações adversas graves ao alopurinol ou nos doentes com insuficiência renal não respondedores à terapêutica de primeira linha. Quanto à segurança, não o recomenda em doentes com doença cardíaca isquémica ou insuficiência cardíaca congestiva, dando conta de uma nota do FDA, emitida em fevereiro de 2019, a reportar aumento da mortalidade cardiovascular em doentes com gota e história prévia de eventos cardiovasculares.

Recomendações internacionais sobre tratamento da gota assinalam o alopurinol como terapêutica de primeira linha para reduzir a hiperuricémia em utentes com gota. A British Society for Rheumatology, em 2017, baseou a sua recomendação na eficácia do alopurinol face ao placebo, na não existência de informação definitiva quanto à superioridade do febuxostate e na vantagem do alopurinol em estudos de economia em saúde. Em 2020, o American College of Rheumatology baseou-se na eficácia do alopurinol, na sua tolerabilidade, segurança e menor custo, quando prescrito em doses adequadas.

Desde 2019, várias **revisões sistemáticas, meta-análises e meta-análises em rede** compararam a eficácia e segurança do alopurinol e do febuxostate em indivíduos com hiperuricémia (com ou sem gota). No entanto, reconhecem-se, à maioria, alguns problemas metodológicos e limitações associadas à qualidade dos estudos primários.

Quanto à eficácia, é possível que determinadas doses de febuxostate sejam superiores ao alopurinol na redução da concentração sérica de ácido úrico. No entanto estes dados baseiam-se em estudos primários, na sua maioria, de qualidade metodológica moderada a baixa, existindo a possibilidade do febuxostate estar a ser comparado com alopurinol em doses subterapêuticas. De notar ainda que o resultado a avaliar por estes estudos foi o atingimento de valor alvo de uricémia, não se avaliando consistentemente a recorrência de artrite gotosa ou as complicações da deposição de uratos a longo prazo.⁴⁻⁶ Em relação à

¹ Posicionamento no Formulário Nacional do Medicamento, da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, Acessível em <https://extranet.infarmed.pt/fnm-fo/#/FichaMedicamento/Febuxostate>.

CORPO REDATORIAL:

Nadine Ribeiro (Coordenadora), Samuel Gomes, Renata Afonso, Paula Broeiro, Cristina Meireles, Daniel Caldeira, João Costa

segurança cardiovascular, os dados são inconsistentes,⁷⁻¹² evidenciando diferenças e alguns problemas metodológicos, mas, também, a necessidade de serem levados a cabo estudos primários mais robustos para melhor esclarecer o efeito destes medicamentos no risco cardiovascular. Quanto à segurança renal, a informação disponível não permite a elação de conclusões clinicamente relevantes.¹³

Evolução do Consumo

Em 2018 iniciou-se a comercialização de febuxostate em Portugal. Desde aí, o número de utentes medicados com este agente tem vindo a aumentar de forma consistente, pelo que, em 2021, foi prescrito a mais de 5% dos utentes sob terapêutica hipouricemiante. (Figura 1) Esta observação parece estar de acordo com o esperado, tendo em conta as indicações em RCM e estimativa de doentes com indicação para sua utilização.

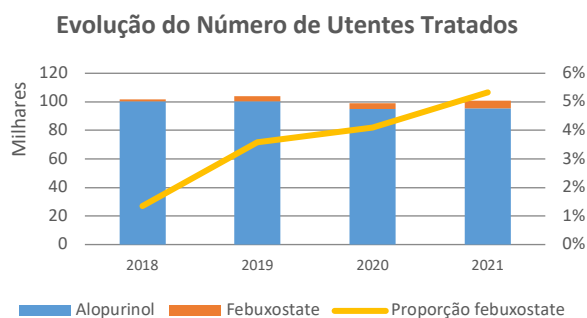


Figura 1: Evolução do número de utentes tratados com inibidores da xantina oxidase e proporção de febuxostate na ARSLVT, desde 2018.

O custo do febuxostate, em 2021, foi cerca de 5,5 vezes superior ao do alopurinol, considerando o PVP por DDD prescrito e faturado na ARSLVT. Antes da existência de

genéricos este custo era mais do que 12 vezes superior. (Figura 2)

Variação do PVP/DDD do alopurinol e do febuxostate desde 2018, ARSLVT

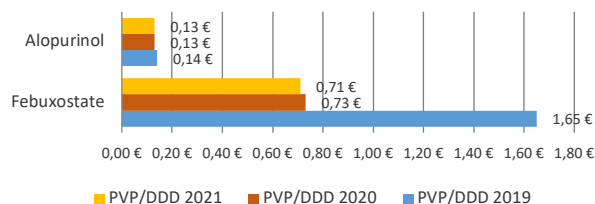


Figura 2: Evolução do preço de venda ao público por Dose Diária Definida de alopurinol e febuxostate de 2019 a 2021.

Síntese de Recomendações

As medidas de estilo de vida e cuidados alimentares são parte integrante do tratamento e devem ser sempre instituídas. Quanto ao tratamento farmacológico:

- Tratamento de Primeira Linha: Alopurinol.

Iniciar em doses baixas (50-100mg/dia, eventualmente menor e com ajuste em caso de doença renal crónica) e titular até valor alvo de uricémia (<6 mg/dL). A dose diária pode chegar aos 800mg por dia, devendo ser seguidas as precauções referidas em RCM.

- Tratamento de Segunda Linha: Febuxostate.

Apenas em caso de contra-indicação, intolerância ou falência do tratamento com alopurinol. Segurança e eficácia não avaliados na depuração de creatinina <30 ml/min. Iniciar com 80mg por dia, podendo ser aumentado para 120mg se alvo de uricémia não atingido.

Devem ser acuteladas as advertências e precauções constantes no RCM de cada princípio ativo.

Referências

- Richette P, Doherty M, Pascual E et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42.
- Scheepers, Lieke E. J. M., et al. «Medication Adherence among Patients with Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis». Seminars in Arthritis and Rheumatism, vol. 47, n. 5, Abril de 2018, pp. 689–702.
- Singh, Jasvinder A., et al. «Allopurinol Adherence and Its Predictors in Gout: A National Cohort Study in US Veterans». The Lancet Rheumatology, vol. 2, n. 5, Maio de 2020, pp. e281–91.
- Fan, Meida, et al. «Comparison of Efficacy and Safety of Urate-Lowering Therapies for Hyperuricemic Patients with Gout: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials.» Clinical Rheumatology, vol. 40, no. 2, Feb. 2021, pp. 683–92.
- Sun, Shan-Shan, et al. «Efficacy and Safety of Urate-lowering Treatments in Patients with Hyperuricemia: A Comprehensive Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.» Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, vol. 45, no. 4, Aug. 2020, pp. 729–42
- Lin, Yu-Jiun, et al. «Evaluation of Urate-Lowering Therapy in Hyperuricemia Patients: A Systematic Review and Bayesian Network

Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.» Clinical Rheumatology, vol. 39, no. 5, May 2020, pp. 1633–48.

⁷ Zhang, Shengzhao, et al. «Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Hyperuricemic Patients With or Without Gout: A Network Meta-Analysis.» Frontiers in Medicine, vol. 8, June 2021, p. 698437.

⁸ Gao, Linggen, et al. «Cardiovascular Safety of Febuxostat Compared to Allopurinol for the Treatment of Gout: A Systematic and Meta-analysis.» Clinical Cardiology, vol. 44, no. 7, July 2021, pp. 907–16.

⁹ Wang, Meijiao, et al. «The Major Cardiovascular Events of Febuxostat versus Allopurinol in Treating Gout or Asymptomatic Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-Analysis.» Annals of Palliative Medicine, vol. 10, no. 10, Oct. 2021, pp. 10327–37.

¹⁰ Barrientos-Regala, Marie, et al. «The Association of Febuxostat Compared With Allopurinol on Blood Pressure and Major Adverse Cardiac Events Among Adult Patients With Hyperuricemia: A Meta-Analysis.» Journal of Cardiovascular Pharmacology, vol. 76, no. 4, Oct. 2020, pp. 461–71.

¹¹ Zhao, Li, et al. «Cardiovascular Events in Hyperuricemia Population and a Cardiovascular Benefit-Risk Assessment of Urate-Lowering Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis.» Chinese Medical Journal, vol. 133, no. 8, Apr. 2020, pp. 982–93.

CORPO REDATORIAL:

Nadine Ribeiro (Coordenadora), Samuel Gomes, Renata Afonso, Paula Broeiro, Cristina Meireles, Daniel Caldeira, João Costa

¹² Liu, Cheng-Wei, et al. "The Net Clinical Benefits of Febuxostat versus Allopurinol in Patients with Gout or Asymptomatic Hyperuricemia – A Systematic Review and Meta-Analysis." *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 29, no. 10, Oct. 2019, pp. 1011–22.

¹³ Hu, Anna M., and Jamie N. Brown. "Comparative Effect of Allopurinol and Febuxostat on Long-Term Renal Outcomes in Patients with Hyperuricemia and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review." *Clinical Rheumatology*, vol. 39, no. 11, Nov. 2020, pp. 3287–94.