

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

EFICÁCIA, USO DE MEDICAMENTOS E GASTOS NO TRATAMENTO
DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE,
2003 A 2006

BELO HORIZONTE

2012

JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

EFICÁCIA, USO DE MEDICAMENTOS E GASTOS NO TRATAMENTO
DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE,
2003 A 2006

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de concentração: Políticas de Saúde e Planejamento

Orientador: Dr. Francisco de Assis Acurcio

BELO HORIZONTE

2012

C837e Costa, Juliana de Oliveira.
Eficácia, uso de medicamentos e gastos no tratamento da artrite reumatóide no Sistema Único de Saúde, 2003 A 2006 [manuscrito]. / Juliana de Oliveira Costa. - - Belo Horizonte: 2012.
176f.: il.
Orientador: Francisco de Assis Acúrcio.
Área de concentração: Saúde Pública.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Artrite Reumatóide/terapia. 2. Artrite Reumatóide/economia. 3. Resultado do Tratamento. 4. Sistema Único de Saúde. 5. Avaliação de Custo-Efetividade. 6. Medicamentos Essenciais. 7. Revisão. 8. Metanálise. 9. Dissertações Acadêmicas. I. Acúrcio, Francisco de Assis. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.
NLM: WA 540

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

Faculdade de Medicina

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Vice-diretor

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof^a. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Antônio Leite Alves Radicchi

Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública

Coordenadora

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Subcoordenadora

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Colegiado

Prof^a. Ada Ávila Assunção

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade

Prof. Fernando Augusto Proietti

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia

Prof. Mark Drew Crosland Guimarães

Prof^a. Sandhi Maria Barreto

Suplentes

Prof^a. Carla Jorge Machado

Prof^a. Cibeli Comini César

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a Maria Fernanda Furtado Lima-Costa

Prof^a.Soraya Almeida Belisário

Prof. Tarcísio Márcio Magalhães Pinheiro

Representação discente

Maryane Oliveira Campos (Titular)

Tiago Lopes Coelho (Suplente)

Secretária

Valéria Solar



**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

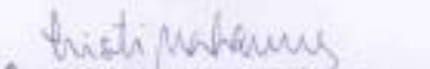
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (31) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

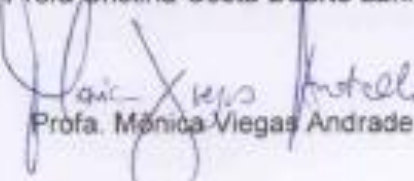


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Francisco de Assis Acurcio, Cristina Costa Duarte Lanna, Mônica Viegas Andrade, aprovou a defesa da dissertação intitulada **"EFICÁCIA, USO DE MEDICAMENTOS E GASTOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2003 A 2006"** apresentada pela aluna **Juliana de Oliveira Costa** para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 21 de dezembro de 2012


Prof. Francisco de Assis Acurcio
Orientador


Profa. Cristina Costa Duarte Lanna


Profa. Mônica Viegas Andrade



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 - sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JULIANA DE OLIVEIRA COSTA número de registro 2011656430. As quatorze horas do dia vinte e um de dezembro de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "EFICÁCIA, USO DE MEDICAMENTOS E GASTOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2003 A 2006", requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Francisco de Assis Acurcio, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientador

Instit: UFMG

Indicação: APROVADA

Profa. Cristina Costa Duarte Lanna

Instit: UFMG

Indicação: PROVADA

Profa. Mônica Viegas Andrade

Instit: UFMG

Indicação: PROVADA

Pelas indicações a candidata foi considerada APROVADA

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 21 de dezembro de 2012.

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Profa. Cristina Costa Duarte Lanna

Profa. Mônica Viegas Andrade

Profa. Ada Ávila Assunção/coordenadora

Profa. Ada Ávila Assunção
Coord. do PG em Saúde Pública
Faculdade de Medicina - UFMG

Obs.: Este documento não tem validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

CONFERE ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação
Faculdade de Medicina - UFMG

Este trabalho é dedicado a todos os usuários do
Sistema Único de Saúde, aos gestores que
trabalham para a melhoria da sociedade e para
os pesquisadores que fazem ciência para a
evolução da humanidade.

AGRADECIMENTOS

Acredito que dificilmente podemos alcançar nossos objetivos sozinhos. Inclusive o conhecimento é fruto das relações entre as pessoas, na ação e na reflexão. O conhecimento é, portanto, essencialmente coletivo. Por isso, gostaria de agradecer a todos aqueles envolvidos na minha trajetória, que me acompanharam desde a ideia de cursar o mestrado em saúde pública até a consolidação deste trabalho.

Primeiramente agradeço ao professor Francisco de Assis Acurcio, pela oportunidade, orientação serena e assertiva, e confiança em minha capacidade.

Aos integrantes do grupo de pesquisa em Farmacoepidemiologia, pelos saberes, discussões e reflexões compartilhadas. Ao grupo dos “Monoclonais”, especialmente à Alessandra Almeida, pela sua coordenação criteriosa e atenciosa diante de uma equipe cheia de inquietações. Às meninas Lívia Lemos, Marina Amaral e Mariana Michel, pela amizade e pela contribuição direta na execução deste trabalho. À professora Adriana Kakehasi, pelas sugestões pertinentes para a relevância clínica do estudo. Ao Felipe Ferré e professor Augusto Afonso Guerra Júnior pelo espírito inovador de suas ideias e auxílio imprescindível com o banco de dados.

À equipe do Centro Colaborador do SUS, por disponibilizar espaço para a realização deste estudo e pela parceria em novas perspectivas no campo pessoal e profissional.

Aos meus pais, por me proporcionarem segurança, condições para que eu pudesse realizar minhas escolhas e pela compreensão durante os momentos mais estressantes. À Mana e ao Beto, por estarem sempre presentes.

Ao Bernardo, pelo carinho e por transformar o pouco tempo livre em momentos infinitamente mais agradáveis.

Às eternas cefetianas e às amigas da faculdade de farmácia pelo companheirismo e torcida calorosa.

Divido os méritos deste trabalho, porque ele pertence também a vocês.

Muito obrigada!

*“A utopia está lá no horizonte.
Me aproximo dois passos, ela se afasta dois
passos. Caminho dez passos e o horizonte
corre dez passos. Por mais que eu caminhe,
jamais alcançarei. Para que serve a utopia?
Serve para isso: para que eu não deixe de
caminhar.”*

Eduardo Galeano

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos	49
Figura 2 - Metanálise da progressão radiográfica. 2a – Score Van der Heijde total; 2b – Score Van der Heijde para erosão; 2c- Score Van der Heijde para estreitamento do espaço articular	56

ARTIGO 2

Figura 1 - Distribuição do gasto percentual segundo medicamento disponibilizado no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional para o tratamento da artrite reumatoide. Brasil, 2003 a 2006	81
Figura 2 - Número de pacientes atendidos no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional para artrite reumatoide segundo (A) Concentração de reumatologistas/10 ⁶ habitantes (B) IDH dos Municípios de residência.	86

LISTA DE TABELAS

Quadro 1- Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI.....	30
Quadro 2 - Índices compostos de atividade de doença e seus valores de referência.....	31
Quadro 3 - Critério de resposta DAS ou DAS28 do EULAR	32

ARTIGO 1

Tabela 1 - Características dos pacientes dos ECR incluídos na revisão.....	50
Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos ECR incluídos.....	52
Tabela 3 - Metanálise do desfecho ACR segundo comparações especificadas	55
Tabela 4- Características do estudo em andamento.....	71
Tabela 5 - Metanálise de segurança para a dose padrão IFX 8 mg/kg a cada 8 semanas	72

ARTIGO 2

Tabela 1 - Características dos pacientes com artrite reumatoide atendidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasil, 2003-2006. (n=26.228) ..	79
Tabela 2 - Gasto médio e total com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo a partir do início do tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2003-2006.	80
Tabela 3 - Gasto médio mensal e total com medicamentos de alto custo a partir do início do tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2003-2006.	82
Tabela 4 – Distribuição dos gastos total e individual mensal com medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide em 48 meses de seguimento segundo características clínicas e sociodemográficas. Brasil, 2003 a 2006.	84

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AGS	Avaliação Global da Saúde
AIE	Anti-inflamatórios esteroidais
AINE	Anti-inflamatórios não-esteroides
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
AR	Artrite reumatoide
CDAI	Índice clínico de atividade de doença
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
χ^2	Chi quadrado
CMDE	Componente Medicamentos de Dispensação Excepcional
DAS	<i>Disease Activity Score</i> (Escore de atividade da doença)
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
MMCD	Medicamentos modificadores do curso doença
ECCR	Ensaio clínico controlado randomizado
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Assesment Questionnaire</i>
I^2	I quadrado
IC	Intervalo de Confiança
ICAD	Índice composto de atividade da doença
IL	Interleucinas
IFX	Infliximabe
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
NAE	Número de articulações edemaciadas
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PCR	Proteína C reativa
PMAC	Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo

RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
SIA/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i> - (Índice simplificado de atividade de doença)
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de hemossedimentação ou eritrossedimentação

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	17
RESUMO	19
ABSTRACT	20
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	21
1.1 ARTRITE REUMATOIDE	21
1.1.1 Dados Epidemiológicos	22
1.1.2 Diagnóstico	24
1.1.3 Tratamento	24
1.1.4 Farmacoterapia	25
1.1.5 Agentes biológicos	27
1.1.6 Infliximabe.....	29
1.1.7 Avaliação da atividade da doença.....	30
1.1.8 Impacto econômico da artrite reumatoide.....	33
1.2 SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS) E MEDICAMENTOS PARA A ARTRITE REUMATOIDE	37
1.3 CRESCIMENTO DOS GASTOS E O SUS	39
2 OBJETIVO GERAL	41
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
3 ARTIGO 1 – INFlixIMABE, METOTREXATO E SUA ASSOCIAÇÃO NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE.....	42
3.1 INTRODUÇÃO	44
3.2 MATERIAL E MÉTODOS	45
3.2.1 Estratégia de busca	45
3.2.2 Critérios de Elegibilidade	46
3.2.3 Seleção dos estudos.....	46
3.2.4 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés.....	46
3.2.5 Coleta de dados.....	47
3.2.6 Análise estatística.....	47
3.3 RESULTADOS	48
3.3.1 Qualidade metodológica e risco de viés	52
3.3.2 Resposta ACR.....	53
3.3.3 Remissão clínica.....	54

3.3.4 Progressão radiográfica	56
3.3.5 Perda de seguimento	57
3.3.6 Segurança	57
3.4 DISCUSSÃO	58
3.4.1 Limitações	62
3.4.2 Implicações para a prática clínica	62
3.5 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64
4 ARTIGO 2 – PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E GASTOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE NO SUS	73
4.1 INTRODUÇÃO	75
4.2 MATERIAL E MÉTODOS	76
4.2.1 Desenho	76
4.2.2 Critérios de inclusão e exclusão	76
4.2.3 Análise de gasto.....	77
4.2.4 Análise estatística.....	78
4.3 RESULTADOS	78
4.3.1 Características da coorte	78
4.3.2 Categorias de gastos.....	80
4.3.3 Evolução do gasto ao longo do período de acompanhamento	81
4.3.4 Gasto por características clínicas e sociodemográficas	83
4.4 DISCUSSÃO	87
4.5 CONCLUSÃO	92
REFERÊNCIAS	93
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA.....	98
ANEXO A – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO	149
ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO	150
ANEXO C –ARTIGO SUBMETIDO	151

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, área de concentração em Políticas de Saúde e Planejamento, na linha de pesquisa Política de Saúde, Economia e Gestão de Sistemas e Serviços de Saúde, para obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública. É apresentado no formato Artigo Científico, conforme estabelecido no Regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, no seu Capítulo V, Art. 58, Parágrafo 2º.

São apresentados dois artigos que tratam de uma avaliação sobre medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide, com foco no anticorpo monoclonal infliximabe, aspectos clínicos e gastos. O estudo integra o projeto de investigação “Avaliação da efetividade e segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”.

Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de eficácia e segurança, bem como uma avaliação da utilização destes medicamentos em nível nacional. Foram caracterizados os usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica - à época denominado Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, bem como os gastos associados ao tratamento medicamentoso entre os anos de 2003 e 2006. A partir de seus resultados, buscou-se fornecer subsídios que contribuíssem para a racionalização do uso de medicamentos para o tratamento de artrite reumatoide e para a organização da assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Este volume contém:

1. Considerações iniciais: apresenta a fundamentação teórica, a partir de breve revisão da literatura e a justificativa da dissertação;
2. Apresentação dos objetivos da dissertação que foram respondidos em dois artigos científicos;

3. No primeiro artigo, intitulado “Infliximabe, metotrexato e sua associação para o tratamento da artrite reumatoide – Uma revisão sistemática e metanálise” são revisados e avaliados os dados de eficácia segurança do esquema combinado infliximabe e metotrexato para o tratamento da artrite reumatoide;
4. No segundo artigo, denominado “Perfil epidemiológico e gastos no tratamento de pacientes com artrite reumatoide no SUS” é traçado o perfil dos usuários do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em uma coorte retrospectiva de 2003 a 2006, bem como os gastos diretos médicos associados ao tratamento ambulatorial destes pacientes estratificados por medicamento, características sociodemográficas, clínicas e por tempo de seguimento;
5. Considerações finais: compreendem os aspectos críticos e relevantes do estudo, recomendações e aplicações em serviços de saúde;
6. Apêndice: Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós- Graduação em Saúde Pública;
7. Anexo: Certificado de exame de qualificação, certificado de submissão do artigo.

RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica incapacitante, que acarreta perda da qualidade de vida e elevado impacto econômico para os pacientes e para a sociedade. O tratamento medicamentoso inclui utilização de agentes biológicos, como o infliximabe (IFX), que são indicados para pacientes que apresentaram falha terapêutica ao tratamento com Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD). No Sistema Único de Saúde (SUS) estes medicamentos são disponibilizados por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF, anteriormente denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional). Considerando o crescente gasto com medicamentos, bem como a escassez de estudos nacionais sobre o tema, torna-se oportuno a realização de estudos que avaliem a eficácia dos medicamentos, o perfil dos pacientes atendidos e os gastos relacionados à terapia no âmbito do SUS. Para a avaliação da eficácia e segurança de esquemas contendo o IFX em associação ao metotrexato (MTX) *versus* MTX isolado ou associado a outros MMCD realizou-se uma revisão sistemática da literatura com metanálise. Foram avaliados desfechos de eficácia clínica, progressão radiográfica, perdas de seguimento e eventos adversos. Os resultados de eficácia clínica, progressão radiográfica e perda de seguimento por falta de eficácia favoreceram o esquema IFX + MTX principalmente nos períodos iniciais de tratamento. Não houve diferença significativa para eventos adversos. Verificou-se que IFX em doses altas foi igualmente eficaz à dose padrão. Para traçar o perfil dos usuários e dos gastos relacionados com IFX e MMCD em pacientes atendidos pelo CEAF entre 2003 e 2006 foi construída uma coorte a partir de relacionamento determinístico/probabilístico das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS. As análises foram estratificadas por características clínicas, sociodemográficas e por tempo de seguimento. Calculou-se o gasto médio mensal individual para cada ano de seguimento e fatores que o influenciaram. A coorte foi constituída por 26.228 pacientes, em sua maioria do sexo feminino, entre 40 e 59 anos, residente na macrorregião Sudeste e com ano de entrada no programa em 2006. Os diagnósticos mais frequentes foram a Síndrome de Felty e a AR soropositiva não especificada. O gasto com medicamentos representou 92,17% das despesas com procedimentos ambulatoriais. Medicamentos para AR somaram R\$74.306.087,18, dos quais o infliximabe representou 70% do valor. A mediana de gasto mensal *per capita* foi de R\$3.466,03 para pacientes que utilizaram infliximabe comparado a R\$143,85 para pacientes tratados com MMCD. Considerando os resultados dos dois trabalhos, concluiu-se que os medicamentos constituíram a principal despesa registrada no sistema ambulatorial do SUS entre 2003 e 2006 para o tratamento de pacientes portadores de AR, com elevado impacto econômico devido ao infliximabe. Entretanto, a utilização deste medicamento combinado ao MTX foi mais eficaz que o tratamento com MTX isolado ou em associação para pacientes previamente tratados ou não, com boa tolerabilidade. Sua utilização frente aos MMCD convencionais deve considerar a capacidade de reduzir a perda funcional balanceado ao seu custo elevado e pequena diferença clínica em longos períodos de seguimento. Além disso, nos casos de resposta insatisfatória com a dose padrão de IFX a mudança para outro agente biológico pode ser uma estratégia adequada.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune incapacitating disease, which leads to loss of quality of life and causes economic impacts for patients and for society. Pharmacological treatment includes the use of biological agents, such as infliximab (IFX), which are indicated for patients who have failed treatment with therapeutic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD). In the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde - SUS*) these medicines are available through the Specialized Pharmaceutical Service (*Componente Especializado da Assistência Farmacêutica- CEAF*). Considering the increasing drug spending and the national shortage of studies on the subject, it is timely to conduct studies that assess the efficacy of the drugs, the profile of users and the expenses related to therapy in SUS. To evaluate the efficacy and safety of IFX containing regimens in combination with methotrexate (MTX) versus MTX alone or combined with other DMARD we conducted a systematic literature review and meta-analysis. We assessed clinical efficacy outcomes, radiographic progression, withdrawals and adverse events. The results of clinical efficacy, radiographic progression and withdrawals due to lack of efficacy favored the IFX + MTX scheme especially during initial treatment. There was no statistical significant difference in adverse events. It was found that high doses IFX was as effective as the standard dose of IFX. The profile of users and related expenses of DMARD and IFX therapy in users of SUS between 2003 and 2006 were assessed by a construction of a cohort from the deterministic / probabilistic relationship of the Outpatient Information System databases (*Sistema de Informação Ambulatorial do SUS*). Analyzes were stratified by clinical and socio-demographic characteristics and follow up period. We calculated the average monthly expenses for each individual follow-up year and the factors that influenced it. The cohort consisted of 26,228 patients, mostly female, between 40 and 59 years, residing in Southeast and with entry year into the CEF in 2006. The most frequent diagnosis were Felty's syndrome and unspecified seropositive RA. The drug spending accounted for 92.17% of the costs of outpatient procedures. Medicines for RA totaled R\$74,306,087.18, of which infliximab accounted for 70% of the value. The median monthly spending *per capita* was R\$3,466.03 for patients using infliximab compared to R\$ 143.85 for patients treated with DMARD. Considering the results of the two studies, we concluded that drugs were the main expense recorded in the system for health care to outpatient treatment of RA patients from 2003 to 2006, with high economic impact due to infliximab. However, the use of this medicine combined with MTX was more effective than treatment with MTX alone or in combination for patients previously treated or not, and presented good tolerability. Its use compared to conventional DMARD should consider the ability to reduce functional loss balanced by their high cost and small clinical difference during longer follow-up periods. Furthermore, in cases of poor response to standard dose of IFX switching to another biologic agent may be a suitable strategy.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem. É uma doença de causa multifatorial e complexa. A interação de fatores hormonais, ambientais e imunológicos sob indivíduos geneticamente suscetíveis atua em conjunto para o desencadeamento da mesma.¹

A doença acomete principalmente as articulações sinoviais periféricas como dedos e punhos, mas pode também comprometer os joelhos e articulações proximais. As articulações afetadas apresentam-se edemaciadas, dolorosas e quentes, frequentemente com vermelhidão da pele sobrejacente. Na doença crônica de longa duração a cartilagem articular pode estar amplamente destruída e substituída por um *pannus* fibroso; o osso subjacente apresenta erosões osteolíticas e a sinóvia na cápsula sinovial apresenta-se espessada e cronicamente inflamada. A perda da superfície articular pode levar ao desenvolvimento de alterações osteoartíticas secundárias, particularmente nas articulações que sustentam peso como os joelhos.²

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares.³ De uma forma geral ocorrem três tipos de evolução em pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico ocorre em cerca de 20% dos pacientes com AR, e tem um curso autolimitado de dor e rigidez articular que desaparece dentro de um ano com pouca ou nenhuma medicação. O tipo II ou padrão policíclico é o mais comum e ocorre em cerca de 70% dos pacientes. Tem um curso intermitente com

¹ ALAMANOS, Y.; DROSOS, A. A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 4, n. 3, p. 130-136, Mar 2005. ISSN 1568-9972.

² STEVENS, A. e LOWE, J. **Patologia**. São Paulo, Times Mirror International Publishers Ltd. 1998.

³ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SCTIE nº 66, de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006.

períodos de crise inflamatória e períodos de remissão clínica. O tipo III ou padrão progressivo ocorre em cerca de 10% dos pacientes, e se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão, com rápida destruição articular se não for tratada a tempo.⁴

De acordo com a sua severidade a AR pode ser classificada em leve, moderada ou grave. Cada estágio considera o número de articulações acometidas, presença de doença extra-articular, positividade/negatividade do fator reumatoide e presença/ausência de erosões de cartilagem. Quanto maior o número de articulações acometidas, grau de doença extra-articular, fator reumatoide positivo e evidência de erosão e perda de cartilagem, mais grave o estágio da doença.³

1.1.1 Dados Epidemiológicos

Estima-se que entre 1 e 3% da população mundial seja acometida pela AR, sendo mais frequente em países em desenvolvimento e em mulheres.¹ Nos Estados Unidos, estudo estimou a prevalência de AR em 1,48/1.000 habitantes (IC 1,15 a 1,81).⁵ Em Havana, Cuba, num estudo transversal foi estimada em 1,24% (IC 0,80 a 1,70).⁶ Na China, a prevalência foi estimada entre 0,20 e 0,93%⁷ e no Peru em 0,51% (IC 0,20 a 0,80).⁸

No Brasil, a prevalência de AR em adultos variou de 0,20 a 1,00% no estudo multicêntrico realizado por Marques et al.⁹ (1993), correspondendo a uma estimativa de 1,3

⁴ SILVA, R.G., et al. Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.60, n. 8, p.554-577, 2003.

⁵ SACKS, J. J., LUO, Y.-H. AND HELMICK, C. G. Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001–2005. **Arthritis Care & Research**, 2010, 62: 460–464. doi: 10.1002/acr.20041

⁶ REYES-LLERENA GA et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: A COPCORD study. **J Clin Rheumatol** 2009; 15: 51–5.

⁷ ZENG Q, CHEN R, DARMAWAN J, XIAO Z, CHEN S, WIGLEY R, et al. Rheumatic diseases in China. **Arthritis Res Ther** 2008; 10: R17

⁸ GAMBOA R, MEDINA M, ACEVEDO E, PASTOR C, CUCHO J, GUTIÉRREZ C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad em uma comunidade urbano- marginal: resultados Del primer estudio COPCORD em El Perú. **Rev Peruana Reumatol**. 2009;15:40–6.

⁹ MARQUES NETO JF, GONCALVES ET, BARROS EFO, et al: Estudo multicentrico da prevalencia da artrite reumatoide do adulto em amostras da populacao brasileira. **Rev Bras Reumatol** 33(5): 169-73, 1993.

milhões de pessoas acometidas. Em 2004, Senna et al.¹⁰ estimaram em 0,46% a prevalência de AR na população de Montes Claros, MG.

Com a progressão da doença os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de atividades diárias e profissionais. Tem sido relatado que os pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que se espera na sua idade e que apresentam grandes prejuízos na sua qualidade de vida.¹¹ Segundo a Organização Mundial de Saúde, após 10 anos de curso da doença metade dos pacientes de países em desenvolvimento são incapazes de manter um trabalho de tempo integral, sendo que o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após quinze anos da doença.^{12,13}

Além disso, comparados à população geral, os pacientes com AR apresentam taxas aumentadas de mortalidade. Estudo americano demonstrou uma razão de mortalidade padronizada de 1,27 (IC 1,13 a 1,41).¹ As causas de morte descritas com maior frequência são doença cardiovascular e cerebrovascular, infecções, doenças linfoproliferativas e complicações gastrintestinais relacionadas a AR. Dentre os fatores preditivos de mortalidade, estão inclusos idade avançada, incapacidade funcional, número de articulações acometidas, fator reumatoide positivo, nódulos reumatoides e velocidade de sedimentação globular elevada.^{14,15} Devido à maior mortalidade, estes pacientes apresentam uma

¹⁰ SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

¹¹ WOOLF A, PFLEGER B. Burden of mayor musculoskeletal conditions. **Bulletin of the World Health Organization** 2003; 81(9).

¹² ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 8 ago 2011

¹³ MOTA LMHD; LAURINDO, IMM; SANTOS NETO, LLD. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2010, vol.56, n.3 pp. 360-362.

¹⁴ NAVARRO-CANO G, DEL RINCON I, POGOSIAN S, ROLDAN JF, ESCALANTE A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. **Arthritis Rheum.** 2003;48:2425-33.

¹⁵ PRIOR P, SYMMONS DP, SCOTT DL, BROWN R, HAWKINS CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol.** 1984;23:92-9.

sobrevida menor do que a população em geral. A expectativa de vida pode cair de três a dez anos, dependendo da gravidade e da idade de início da doença.¹⁶

1.1.2 Diagnóstico

De acordo com os critérios do “*The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis*”, o diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos.

Os critérios para o diagnóstico são:

1. Rigidez matinal: rigidez articular com duração de pelo menos uma hora;
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico;
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas);
4. Artrite simétrica;
5. Nódulo reumatoide;
6. Fator reumatoide sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR, dos quais se exige que os critérios de 1 a 4 estejam presentes por pelo menos seis semanas e haja a observação dos critérios de 2 a 5 pelo médico.^{3,16}

1.1.3 Tratamento

O tratamento dos pacientes com artrite reumatoide é feito associando-se medidas educativas, preventivas e não-farmacológicas, a métodos farmacológicos e até mesmo cirúrgicos. A terapia ideal e combinação destes métodos dependem da severidade, curso da doença e características individuais do paciente.³

¹⁶ BÉRTOLO, M., et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol*, v.47, n. 3, p.151-159, 2007

Os objetivos principais do tratamento do paciente com AR são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, e maximizar a qualidade de vida desses pacientes.^{3, 16}

A educação do paciente e de seus familiares sobre a doença é fundamental, bem como o aconselhamento sobre as possibilidades, riscos e benefícios do tratamento.^{3, 16}

O programa de reabilitação do pacientes tem como foco minimizar as consequências funcionais da AR sobre o desempenho ocupacional e utiliza exercícios terapêuticos para restaurar, preservar e/ou aumentar a amplitude de movimento; termoterapia para o alívio da dor e da rigidez articular; órteses para dar suporte ou imobilizar a articulação afetada; e adaptações no ambiente no qual as atividades são desempenhadas.¹⁷ Frequentemente inclui o ensino de técnicas de proteção articular e de conservação de energia para minimizar a perda ou redução funcional que acompanha a AR.¹⁸

Cirurgia é uma opção para aqueles pacientes com anormalidades funcionais causadas por sinovite proliferativa ou por destruição óssea e/ou articular.³

1.1.4 Farmacoterapia

O tratamento farmacológico da AR envolve a utilização de cinco classes de medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), anti-inflamatórios esteroidais (AIE), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes biológicos.

Os analgésicos estão indicados para o alívio sintomático dor, enquanto anti-inflamatórios não-esteroides são utilizados em períodos de crises da doença bem como em pacientes portadores de AR grave.³

Já os anti-inflamatórios esteroidais são indicados para suprimir inflamação em pacientes com AR grave. Recomenda-se que sua utilização não exceda o período de seis meses

¹⁷ VLIELAND, T. P. M. V. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. **Best Practice Res. Clin. Rheumatol.**, v. 17, n. 5, p. 847-861, 2003

¹⁸ TORQUETTI, A.; CAMPOS, T da S.; NOORDHOEK, J.; CASSIANO, J. G. Programas de proteção articular para indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão da literatura. **Rev. Ter. Ocup. Univ. São Paulo**, v.19, n. 2, p. 76-84, maio/ago. 2008.

devido aos eventos adversos associados, embora o uso contínuo em baixas doses possa reduzir a progressão radiográfica. Também podem ser utilizados em tratamento de curto prazo até que os MMCD exerçam efeito, na sinovite intensa e na inflamação extra-articular.³

Medicamentos modificadores do curso da doença são indicados para reduzir ou prevenir dano articular e preservar a integridade e funcionalidade articular. Incluem antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), sulfassalazina, metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina. Usados menos frequentemente são sais de ouro, penicilamina e azatioprina por apresentarem eficácia não superior aos demais representantes e com perfil de efeitos adversos desfavorável.³

O reconhecimento e tratamento adequado na fase inicial da doença podem evitar ou retardar a progressão das lesões erosivas, que se estabelecem principalmente nos dois primeiros anos da doença. Dessa forma, pacientes tratados com MMCD, ainda nas primeiras semanas de enfermidade, evoluem melhor que os que iniciam tratamento mais tardiamente.¹³ A terapia com MMCD ideal combina alta capacidade de modificar a doença, poucos efeitos adversos e elevado grau de aderência do paciente ao tratamento.⁴

A relação benefício-atividade dos diversos MMCD demonstra que o MTX é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR.³ Na presença de efeitos adversos ou não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX, recomenda-se a troca ou o uso de combinações de MMCD¹⁹. MTX com cloroquina, com sulfasalazina ou a associação de três medicamentos são as combinações mais utilizadas.¹⁶

O MTX é a droga mais utilizada no tratamento da AR e estudos demonstram sua capacidade de diminuir a evolução das alterações radiográficas da AR. Seu efeito pode ser observado após um mês de uso.¹⁹ Trata-se de uma droga antimetabólita que, quando administrada em baixas dosagens, interfere com a síntese de novo das purina/piridina,

¹⁹ MOTA, L. M. H. D. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide - 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. **Rev. bras. reumatol**, v. 52, n. 2, p. 152-174, 2012. ISSN 0482-5004.

inibindo a ativação de células T e a função dos granulócitos.²⁰ Pode ser administrado por via oral ou intramuscular. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, vômito, diarreia, úlceras orais, leucopenia e ocasionalmente anemia megaloblástica. A médio e longo prazo pode levar à hepatotoxicidade. Outro efeito adverso grave é inflamação intersticial pulmonar, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes.⁴

Embora os analgésicos, anti-inflamatórios e MMCD controlem os sintomas em muitos pacientes, não param o processo de destruição articular, que permanece como indicador da incapacidade futura e estão associados a efeitos adversos intensos, que resultam em falta de adesão ao tratamento e baixa efetividade. Nesse contexto, a busca por agentes mais efetivos e seguros, aliada ao maior conhecimento sobre a fisiopatologia da doença, resultou no desenvolvimento dos agentes biológicos.³

1.1.5 Agentes biológicos

Os fármacos biológicos foram introduzidos nos anos 80 e são produzidos por biossíntese em células vivas dos quais a maioria é produzida em cultura de células geneticamente modificadas. Os fármacos biológicos correspondem a uma classe heterogênea de produtos, e podem ser hormônios, fatores de crescimento, enzimas, anticoagulantes e anticorpos monoclonais.²¹

Os anticorpos são proteínas produzidas por células plasmáticas de defesa em resposta a uma proteína estranha, denominada antígeno. Ao localizarem esse mesmo antígeno em outra célula, os anticorpos têm a capacidade de provocar a sua destruição.²² Os anticorpos monoclonais são produzidos por tecnologia de hibridação para reproduzir um *único* tipo de anticorpo. Nesta técnica, camundongos são imunizados com antígenos selecionados e posteriormente os linfócitos B do baço ou linfonodo são separados. Estas células são fundidas com mieloma compatível e colocadas em meio de cultura adequado. Os

²⁰ CAPORALI, R., *et al.* DMARDs e infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v.IN Press, n. 2008

²¹ ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA (Interfarma). Entendendo os Medicamentos Biológicos. p. 24. 2012

²² NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). NCI Dictionary of Cancer Terms. Disponível em: <http://www.cancer.gov/dictionary?expand=A> Acessado em: 19/11/2012

hibridomas, como são chamados, expandem e em seguida são selecionados para purificação. Os anticorpos monoclorais murinos de primeira geração foram posteriormente substituídos pelos quiméricos ou humanizados, mais modernos e que não possuem antigenicidade, podem ser mutagenizados para alteração de sua afinidade e possuem tempo de meia vida aumentado.²³

Para o tratamento da AR, os agentes biológicos estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com MMCD em associação e altas doses de anti-inflamatórios esteroidais. Todavia, a terapia inicial com estes agentes ainda é controversa.^{13,16}

Os agentes biológicos podem ser classificados segundo o seu mecanismo de ação ou alvo molecular: medicamentos antagonistas do fator de necrose tumoral α (anti-TNF α), depletores do linfócito B, antagonistas de interleucinas IL-1 e IL-6 e moduladores da co-estimulação.¹³ Dentre eles, os antagonistas do fator de necrose tumoral são os mais utilizados. Os representantes desta classe são: infliximabe (anticorpo monoclonal anti-TNF quimérico - humano/murino), etanercepte (proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF região Fc da IgG), adalimumabe (anticorpo humano contra o TNF), certolizumabe (fragmento Fab de um anticorpo anti-TNF humanizado), e golimumabe (anticorpo monoclonal humano IgG1 recombinante).¹⁹

Estes medicamentos atuam bloqueando a ação do TNF α , uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. O TNF promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8 e estimula a produção de proteases. A inibição dessa citocina demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença.¹³

Outras terapias biológicas em utilização incluem o anakinra (antagonista do receptor da IL-1), rituximabe (antilinfócitos B – anticorpos anti-CD20), abatacepte (inibidor de moléculas de co-estimulação) e tocilizumabe (anticorpo antirreceptor solúvel de interleucina-6).¹³

²³ BRUNTON, L; CHABNER, B; KNOLLMAN, B. **Goodman & Gilman: The pharmacological basis of therapeutics**. 12th. McGraw-Hill, 2011.

Todos os agentes biológicos são eficazes em controlar as manifestações articulares e deter a progressão radiológica da doença, embora possa haver falha terapêutica, sobretudo com o tratamento continuado, em até 30% a 40% dos pacientes. Não foram encontradas diferenças de eficácia entre os agentes anti-TNF infliximabe, etanercepte e adalimumabe, sendo equivalentes entre si para o tratamento da AR. Não há evidência de que na falha terapêutica de um destes três agentes possa ser utilizado o outro com expectativa de sucesso de tratamento, embora seu uso também não seja desencorajado.^{3,16} Recomenda-se a troca de um agente anti-TNF por outro quando há ausência de resposta inicial, perda de resposta no decorrer do tratamento, ou ocorrência de eventos adversos.¹⁶

1.1.6 Infliximabe

O infliximabe foi o primeiro biológico padronizado no Sistema Único de Saúde para o tratamento da AR. É comercializado no Brasil sob o nome comercial Remicade® e apresenta registro na ANVISA número 101710186001. É aprovado em bula para as seguintes indicações: artrite reumatoide, artrite psoriásica, doença de Crohn e espondilite anquilosante.²⁴

Este medicamento é um anticorpo monoclonal anti-TNF quimérico humano-murino (parte semelhante à estrutura do anticorpo humano e parte semelhante à estrutura do anticorpo do rato). Seu mecanismo de ação consiste na neutralização do TNF α por mediação de morte celular programada. É indicado no tratamento de AR moderada a severa associado ao metotrexato na dose inicial de 3 mg/kg intravenoso, seguida da mesma dose nas segunda e sexta semanas e, depois, a cada oito semanas. Em pacientes com resposta insuficiente após 22 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada a critério médico, para até 10 mg/kg ou o intervalo entre as doses pode ser reduzido para quatro semanas. Doses mais elevadas trazem pouco benefício terapêutico e maior risco de complicações infecciosas, portanto

²⁴ AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Consulta a banco de dados. Medicamentos. Infliximabe.** Disponível em http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp. Acesso em 15/06/2012.

devem ser evitadas. O tempo de meia vida do infliximabe em adultos é de 12,4 dias, sendo que o início de ação pode ser observado no primeiro mês da terapêutica.^{19,25}

Dentre os eventos adversos comuns podem-se citar as erupções (10%), dor abdominal (12%), náusea (21%), dor de cabeça (18%), fadiga (9%) e febre. Eventos adversos sérios incluem manifestações cardiovasculares, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, tuberculose, lúpus-eritematoso, linfomas malignos, dentre outros.²⁵

1.1.7 Avaliação da atividade da doença

A avaliação da atividade da doença consiste na avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao esquema terapêutico instituído e permite a adequação da terapia e monitoramento da resposta do paciente. É realizada preferencialmente dentro do período de dois meses até a obtenção de um estado de remissão da doença ou baixa atividade, e, em seguida, a critério do médico, com intervalos de cerca de três meses.²⁶

Para realizar esta avaliação são utilizados índices compostos de atividade da doença: índice simplificado de atividade de doença (SDAI), índice clínico de atividade de doença (CDAI), índice de atividade de doença (DAS) ou índice de atividade de doença – 28 articulações (DAS 28). Além dos índices, os exames radiográficos estão indicados anualmente para avaliar a progressão da doença.¹⁶

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma de seus componentes, de acordo com o quadro 1.

Quadro 1- Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI

Parâmetro	Medida
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	Escala Visual Analógica: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico	Escala visual analógica: 0 a 10
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/dL

Fonte: Pinheiro et. al ²⁶ (2007)

²⁵ MICROMEDEX® Healthcare Series [base de dados na Internet]. DRUGDEX® Evaluations. Infliximab. [capturado 15 jun. 2012] Disponível em: <https://www.thomsonhc.com/>

²⁶ PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatoide – por que e como empregá-los. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 5, 2007.

O cálculo do índice CDAI utiliza quatro dos cinco parâmetros utilizados no SDAI, excetuando-se o laboratorial. Por isso, pode ser calculado em tempo real.²⁶

Já o DAS é obtido a partir da seguinte fórmula²⁶:

$$0,53938 \times \sqrt{\text{IAR}} + 0,06465 \times \text{NAE} + 0,330 \times \ln\text{VHS} + 0,00722 \times \text{AGS}$$

Onde $\sqrt{\text{IAR}}$ representa a raiz quadrada do índice articular de Ritchie, no qual 53 articulações são avaliadas quanto à dor e ponderadas em: 0 (Zero): sem dor; 1 (Um): dor leve; 2 (Dois): dor moderada; 3 (Três): dor intensa; NAE (número de articulações edemaciadas); $\ln\text{VHS}$ (logaritmo neperiano da velocidade de hemossedimentação); e AGS (Avaliação global de saúde) pela escala visual analógica de 0 a 100.

O DAS 28 utiliza apenas 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e, ao invés do IAR, utiliza o número de articulações dolorosas dentre essas 28 (NAD28), sem ponderar a intensidade da dor. Utiliza-se a seguinte fórmula, onde $\sqrt{}$ é a raiz quadrada e $\ln$ é o logaritmo neperiano²⁶:

$$0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE}} + 0,70 \times \ln\text{VHS} + 0,014 \times \text{AGS}$$

Os níveis de atividade de doença para os diversos índices de atividade da doença são avaliados conforme apresentado no quadro 2:

Quadro 2 - Índices compostos de atividade de doença e seus valores de referência

Índice	Categoria de atividade de doença	Definição
SDAI	Remissão	< 5
	Baixa	≤ 20
	Moderada	≤ 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	< 2,6
	Baixa	≤ 1,0
	Moderada	≤ 22
	Alta	> 22
DAS	Remissão	< 1,6
	Baixa	≤ 2,4
	Moderada	≤ 3,7
	Alta	> 3,7
DAS 28	Remissão	≤ 2,6
	Baixa	≤ 3,2
	Moderada	≤ 5,1
	Alta	> 5,1

Fonte: Pinheiro et. al ²⁶ (2007)

A Liga Européia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism* - EULAR) desenvolveu um critério de avaliação da atividade da doença baseado nos valores de corte para os números absolutos e para variações relativas do índice de atividade da doença em relação ao *baseline* (Quadro 3). A resposta é classificada como boa quando a melhora do índice DAS é $>1,2$ e o paciente atinge o valor $\text{DAS} \leq 2,4$. Resposta ausente ocorre quando a melhora do índice $\text{DAS} \leq 0,6$ ou $0,6 < \text{DAS} \leq 1,2$ e o paciente atinge $\text{DAS} > 3,7$. As demais combinações são classificadas como resposta moderada.²⁷ Considerando-se o DAS28, boa resposta corresponde à queda maior que 1,2 ponto e o paciente atingindo $\text{DAS28} < 3,2$; moderada: queda de 1,2 pontos no DAS28 ou queda entre 0,6 e 1,2 pontos com declínio da atividade da doença de alta para moderada atividade ou de moderada para baixa atividade.²⁸

Quadro 3 - Critério de resposta DAS ou DAS28 do EULAR

DAS alcançado	DAS28	(Melhora em relação ao valor inicial)		
		$> 1,2$	$\leq 1,2$ e $\leq 0,6$	
$\leq 2,4$	$\leq 3,2$	Boa resposta		
$> 2,4$ e $\leq 3,7$	$> 3,2$ e $\leq 5,1$		Resposta moderada	
$> 3,7$	$> 5,1$			Sem resposta

Fonte: Adaptado de Pinheiro et. al ²⁶ (2007)

Além dos índices citados, o *American College of Rheumatology* (ACR) estabeleceu os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 para avaliação da atividade da doença, que são mundialmente utilizados. Diz-se que um paciente atingiu o ACR20 quando há uma melhora de 20% do edema nas articulações; 20% da dor nas articulações; e melhora de 20% em três dos cinco critérios:

1. Avaliação global da dor pelo paciente;
2. Avaliação global pelo paciente da atividade da doença;
3. Avaliação global pelo médico da atividade da doença;

²⁷ VAN GESTEL AM, PREVOO ML, VAN HOF MA, VAN RIJSWIJK MH, VAN DE PUTTE LB, VAN RIEL PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. **Arthritis & Rheumatism**. 1996;39:34-40

²⁸ VAN GESTEL AM, HAAGSMA CJ, VAN RIEL PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. **Arthritis Rheum** 1998; 41:1845-50.

4. Avaliação pelo paciente da função física (HAQ);

5. Valores de PCR.

Essa comparação é realizada de acordo com a melhora a partir dos valores basais. O mesmo acontece para o ACR50 e para o ACR70, indicando que houve uma melhora de 50 ou 70%, respectivamente, para os critérios citados.²⁹

Já o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) é um questionário auto-administrável que avalia cinco dimensões: capacidade funcional, desconforto, eventos adversos a medicamentos, custo e morte. Composto de 20 questões sobre capacidade funcional agrupadas em oito categorias, o questionário avalia o nível de dificuldade que o paciente apresenta para realizar tais atividades, assim como a necessidade de assistência para realizá-las. Pode ser facilmente completado em dez minutos.³⁰

1.1.8 Impacto econômico da artrite reumatoide

A AR é uma doença que apresenta elevado impacto econômico, tanto para os pacientes como para a sociedade, especialmente considerando a morbidade, mortalidade, eventos adversos, perda da qualidade de vida e os custos associados.³¹

Os custos diretos são aqueles relacionados às intervenções que implicam em um gasto imediato e podem ser classificados como médicos (medicamento, exames complementares, consultas, tratamento de efeitos adversos, hospitalização, cirurgias) ou não médicos (transporte, alimentação, residência temporária). Os custos indiretos estão associados à perda ou redução da capacidade de trabalhar de um indivíduo ou de um grupo de pessoas,

²⁹ FELSON, D.T., et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.38, n. 6, p.727-35, 1995.

³⁰ FRIES JF, SPITZ PW, KRAINES RG, HOLMAN HR: Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis Rheum** 23: 137-145, 1980.

³¹ AZEVEDO AB, FERRAZ MB, CICONELLI RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. **Value Health**. 2008 Sep-oct;11(5):869-77. Epub 2008 May 16. PubMed PMID: 18489511.

devido à morbidade ou morte precoce. Referem-se à perda da produtividade pessoal, ao absenteísmo, ao pagamento de aposentadorias por invalidez, dentre outros.^{31,32}

Segundo as recomendações das “Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde” para estudos que adotam a perspectiva do órgão gestor do SUS todos os custos diretos cobertos pelo sistema público devem ser computados. Já os custos indiretos são considerados numa análise econômica quando se tem por objetivo refletir a perspectiva da sociedade.³²

Os custos indiretos parecem ser mais elevados que os diretos em pacientes com AR. Um estudo de revisão que incluiu 22 ensaios relatou que os custos indiretos por paciente/ano variaram entre 1.260 e 37.994 euros e custos diretos entre 1.812 e 11.792 euros. Os custos indiretos corresponderam entre 25 a 75% do total enquanto os custos diretos de 25 a pouco mais de 50% do custo total. Os medicamentos corresponderam a cerca de 20% dos gastos diretos, no entanto, a proporção dos gastos com a terapia medicamentosa variou conforme o esquema, sendo observado o valor de 33% para o hidroxiclороquina + sulfassalazina + metotrexato e de 78% para o esquema combinado etanercepte + metotrexato.³³

Cooper et al.³⁴ (2000) realizaram uma revisão de literatura na qual foram incluídos quinze estudos provenientes dos Estados Unidos, Canadá, Suécia, Holanda e Inglaterra. A média anual de gastos indiretos foi de US\$5.822 ± 8.416 (DP) enquanto para os gastos diretos foi de US\$5.720 ± 2.933. Os gastos com internação corresponderam à maior parcela dos gastos diretos médicos, no qual menos de um quarto da população com AR foi responsável por cerca de 43 a 75% dos gastos diretos anuais.

No Brasil, um estudo seccional que avaliou 192 pacientes com AR entre 18 e 65 anos relatou custo indireto associado para esta população de R\$5.899,17 por paciente/ano o que

³² BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

³³ RAT AC, BOISSIER MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. **Joint Bone Spine**. 2004 Nov;71(6):518-24. Review. PubMed PMID: 15589432.

³⁴ COOPER NJ. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. **Rheumatology** (Oxford). 2000 Jan;39(1):28-33. Review. PubMed PMID: 10662870.

correspondeu a 56% do PIB *per capita* no ano de 2004/2005. Do total, 24,5% dos pacientes se aposentaram precocemente devido a AR, 32,3% estavam de licença devido à doença e 43,2% estavam trabalhando.³¹ No estudo de Chemont et al.³⁵ (2008) foi relatado que 33% dos pacientes haviam se aposentado devido à AR. Neste estudo retrospectivo, o custo total da doença para a sociedade foi estimado em \$424,14 por paciente/ano, dos quais 95% corresponderem a gastos diretos médicos e quase 60% a medicamentos. Estudo longitudinal realizado em Santa Catarina com 112 pacientes por 13 meses relatou custo direto médico total por paciente de R\$ 21.362,73. A aquisição de medicamentos correspondeu a 91,4% do total do custo direto médico. A estimativa dos custos indiretos por paciente foi de R\$ 3.317,80, o que representou 20,2% do PIB *per capita* para o ano de 2009.³⁶

Os custos relacionados a AR podem variar ao longo do tempo, sendo maior nos primeiros seis meses de duração da doença.³³ A presença de comorbidades também é fator relacionado ao aumento dos custos, sendo estas responsáveis por cerca de 34 a 68% do custo direto.^{33,37} Elevados custos com medicamentos foram associados ao maior nível educacional e socioeconômico, bem como a pertencer à maioria étnica.³⁷ Os custos indiretos foram associados aos fatores atividade da doença, controle médio ou baixo do esquema de trabalho, limitações no espaço de trabalho e depressão grave.³⁸

O nível de funcionalidade foi identificado como um dos fatores que melhor predizem o custo da doença^{34,37, 38,39}, sendo inclusive mais relevante que o nível de atividade da

³⁵ CHERMONT, G. C. et al. Resource utilization and the cost of rheumatoid arthritis in Brazil. **Clinical and Experimental Rheumatology**. v. 26, n. 1, Jan-Feb 2008. ISSN 0392-856X. Disponível em: < <Go to ISI>://WOS:000253847700005 >

³⁶ BAGATINI F. Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatoide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, 2008-2010.[dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Farmácia; 2010.

³⁷ MICHAUD K, MESSER J, CHOI HK, WOLFE F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. **Arthritis Rheum**. 2003 Oct;48(10):2750-62. PubMed PMID: 14558079. eng.

³⁸ LI X, GIGNAC MA, ANIS AH. The indirect costs of arthritis resulting from unemployment, reduced performance, and occupational changes while at work. **Med Care**. 2006 Apr;44(4):304-10. PubMed PMID: 16565630.

³⁹ LAJAS C et al. Costs and predictors of costs in rheumatoidarthritis: a prevalence-based study. **Arthritis Rheum**. 2003 Feb 15;49(1):64-70. PubMed PMID: 12579595.

doença.⁴⁰ No estudo de Azevedo et al.³¹ (2008), a baixa funcionalidade, definida como capacidade limitada de realizar atividades habituais de auto-cuidado, profissionais e não profissionais, foi identificada como o fator associado ao maior custo indireto. Outros fatores identificados foram o gênero (maior custo para o sexo masculino) e nível socioeconômico (alto nível relacionado ao maior custo).³¹

Quando comparada a demais doenças, os custos médicos em pacientes com AR foram 6,4 vezes o custo de pacientes sem doenças musculoesqueléticas.³³ Custos diretos e indiretos em pacientes com AR foram estimados em US\$7.274 e US\$1.874 contra US\$1.917 e US\$849 para pacientes sem AR.³⁴

Com a introdução dos agentes biológicos verificou-se aumento dos gastos diretos médicos, no qual os medicamentos correspondem à maior parcela dos gastos, entre 66,0 a 91,8%.^{36,37} Michaud et al.³⁷ (2003) relataram um custo anual entre 1999 e 2001 para pacientes em terapia com medicamentos biológicos de \$19.016, enquanto o custo para pacientes que não receberam biológicos foi de \$6.164.

A perspectiva de custeio pelo próprio paciente não é uma opção realista no contexto do tratamento medicamentoso da AR com agentes biológicos. Em uma entrevista estruturada realizada por Ferraz et al.⁴¹ (2009), o custo do medicamento foi apontado pelos reumatologistas brasileiros como a principal dificuldade no tratamento de pacientes do sistema privado, enquanto no setor público a principal dificuldade foi o acesso ao atendimento.

⁴⁰ KOBELT G, WORONOFF AS, RICHARD B, PEETERS P, SANY J. Disease status, costs and quality of life of patients with rheumatoid arthritis in France: the ECO-PR Study. **Joint Bone Spine**. 2008 Jul;75(4):408-15. Epub 2008 May 2.

⁴¹ FERRAZ MB, DE SOAREZ PC, RIERA R, CICONELLI RM. [Diagnosis and therapeutical management offered to rheumatoid arthritis patients in Brazil--rheumatologists' answers from an assessment questionnaire]. **Acta Reumatol Port**. 2009 Jan-Mar;34(1):44-51. PubMed PMID: 19449475.

1.2 Sistema Único de Saúde (SUS) e medicamentos para a artrite reumatoide

A assistência terapêutica integral, incluindo a assistência farmacêutica, foi um direito conquistado pelos cidadãos brasileiros após a regulamentação da Constituição Federal de 1988 e Lei Orgânica da Saúde 8080/90. Após dez anos da promulgação da Constituição Federal, foi publicada a Política Nacional de Medicamentos, com o intuito de garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, bem como seu uso racional e acesso à população daqueles medicamentos considerados *essenciais*⁴².

A assistência farmacêutica no SUS é organizada em blocos de medicamentos, agrupados segundo abrangência do público ao qual se destina, tipo de agravo à saúde e estratégia de tratamento. O primeiro bloco, denominado Componente Básico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da atenção primária em saúde e também a agravos e programas específicos, geralmente no nível ambulatorial. O segundo, denominado Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica destina-se ao financiamento de ações de assistência farmacêutica em doenças que põem em risco as coletividades e cuja estratégia de controle concentra-se no tratamento de seus portadores. Já o terceiro, denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional destina-se ao financiamento de medicamentos de “alto custo” e de dispensação excepcional, para o tratamento de patologias específicas que atingem um número limitado de usuários. No ano de 2009, a Portaria GM/MS nº 2.981 alterou a definição e denominação deste programa, que passou a ser tratado como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).⁴³

Os medicamentos para tratamento da artrite reumatoide são disponibilizados nos Componentes (i) Básico: analgésicos e anti-inflamatórios que podem ser obtidos com

⁴² Segundo definição da OMS: “*servem para satisfazer às necessidades de atenção à saúde da maioria da população. São selecionados de acordo com a sua relevância na saúde pública, provas quanto à eficácia e à segurança e com estudos comparados de custo-efetividade. Devem estar sempre disponíveis, nas quantidades adequadas, nas formas farmacêuticas requeridas e a preços que os indivíduos e a comunidade possam pagar*” OMS. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Genebra, 2002. Selección de Medicamentos Esenciales. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_2002.2_spa.pdf>.

⁴³ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 229 de 1 dez. 2009

prescrição adequada (ii) Especializado: medicamentos modificadores do curso da doença e agentes biológicos segundo critérios do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a doença.

O acesso aos medicamentos do Componente Especializado é feito da seguinte forma: o médico prescritor preenche o Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME), no qual devem ser informados os medicamentos solicitados e o diagnóstico da doença segundo a Décima Revisão da Classificação Internacional de Doença (CID-10). Ao processo para solicitação de medicamento são indexados também exames comprobatórios, documentos pessoais do paciente, prescrição e relatório médico. O processo é enviado para um avaliador e em casos de deferimento origina uma Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC).

A APAC contém as informações sobre a produção realizada pelas Unidades Prestadoras de Serviços do SUS de todos os procedimentos de Alta Complexidade, inclusive os medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e outros considerados de monitoramento estratégico. Mensalmente, as Secretarias Estaduais de Saúde enviam ao Sistema de Informática do SUS as informações, via APAC, dos procedimentos autorizados. Após consolidados os dados são disponibilizados pelo Ministério da Saúde.

A incorporação de novos medicamentos para disponibilização no CEAF é feita considerando-se os preceitos da medicina baseada em evidências. Assim, os solicitantes devem apresentar estudos que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento em questão, sua vantagem com relação à opção terapêutica padronizada, ou oferecer concorrência dentro de um mesmo subgrupo.⁴⁴ A incorporação definitiva no Componente ocorre somente após publicação da versão final do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico pelo Ministério da Saúde. Os Protocolos e Diretrizes são

⁴⁴ VIEIRA FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Rev Saude Publica.** 2009; 43(4):674-81. DOI: 10.1590/S0034-89102009005000041

ferramentas que caracterizam as linhas de cuidado referentes ao tratamento medicamentoso das diversas fases evolutivas das doenças abordadas no CEAF.⁴⁵

Com relação aos agentes biológicos, o infliximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal padronizado para o tratamento da AR e está disponível desde 2002.⁴⁶ Em 2006, o etanercepte e o adalimumabe foram incorporados como opções de tratamento.³ Recentemente a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias publicou um relatório de recomendação para a incorporação dos agentes biológicos certolizumabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, cuja portaria com sua aprovação foi publicada em seguida.⁴⁷ A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da AR contendo estes medicamentos ainda não foi publicada.

1.3 Crescimento dos gastos e o SUS

Os gastos do SUS com procedimentos de alta complexidade apresentam, nos medicamentos do CEAF, uma situação crítica que pode configurar crescente ineficiência na alocação dos recursos públicos de saúde. Em 2005 aproximadamente R\$ 1,9 bilhão foram gastos com a aquisição desses medicamentos, dos quais 37% referem-se à contrapartida dos estados. Dessa forma, o incremento dos gastos nesse Componente também onera as Secretarias Estaduais de Saúde de forma significativa e progressiva. A participação percentual dos gastos com estes medicamentos em relação aos gastos totais do Ministério da Saúde com medicamentos subiu de 14,9%, em 1995, para 35,3% em 2005.⁴⁸

⁴⁵ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Série B. Textos Básicos de Saúde**. 262 p. 2010.

⁴⁶ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Artrite Reumatoide**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 18p, 2002

⁴⁷ BRASIL. Portaria nº 24, de 10 de setembro de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) no Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de setembro de 2012.

⁴⁸ BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional dos Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. v. 7.186 p.

Entre 2002 e 2009, período que compreende a criação do Programa de Medicamentos Excepcionais e a sua evolução até o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, houve um crescimento exponencial dos recursos financeiros empregados pelos estados e, principalmente, pela União. Em 2002, o orçamento do Ministério da Saúde era de R\$500 milhões, passando para R\$2,65 bilhões em 2009.⁴⁴

Estudo de Carias et al.⁴⁹ (2011) avaliou a evolução dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Verificou que no período de 2000 a 2007, o gasto com medicamentos do Programa em questão aumentou em 106%, sendo de R\$684.975.404,43 em 2000 e R\$1.410.181.600,74 em 2007. No ano de 2007, o gasto devido a AR representou 10,4% do gasto, o equivalente a R\$ 147.232.846,74. Este valor posicionou a AR como a quarta doença de maior impacto no gasto anual, após os transplantes (17,1%), esquizofrenia (14,8%) e esclerose múltipla (12,9%).

Diante do impacto econômico devido a AR, crescimento dos gastos do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde e do desafio de ampliação do acesso de maneira equânime, é necessário buscar alternativas para reduzir o impacto financeiro com a aquisição dos medicamentos de “alto custo” para que não haja prejuízos a outras áreas da saúde pública.⁴⁸

Uma forma de auxiliar nesta estruturação consiste na aplicação de métodos consolidados de avaliação de tecnologias de saúde que permitam estabelecer critérios para a disponibilização dos medicamentos a partir de evidências científicas. Além disso, a compreensão do perfil dos seus usuários no sistema e dos gastos relacionados é necessária para organização e para a eficácia do gerenciamento do CEAF, afim de racionalizar e otimizar os recursos existentes e garantir o direito à saúde da população brasileira.

⁴⁹ CARIAS, C. M. et al. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. **Revista De Saude Publica**, v. 45, n. 2, Apr 2011. ISSN 0034-8910. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000288385500001 >.

2 OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação de gastos, de eficácia e do perfil de utilização de medicamentos para tratamento da AR, especialmente o anticorpo monoclonal infliximabe, em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (então denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional) no Brasil, de 2003 a 2006.

2.1 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia e segurança dos esquemas terapêuticos para o tratamento da AR envolvendo os medicamentos infliximabe e metotrexato por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Descrever e analisar o perfil sociodemográfico dos pacientes em tratamento para AR que iniciaram tratamento, no Brasil, no período de 2003 a 2006;
- Descrever e analisar os gastos diretos médicos do Ministério da Saúde medicamentos para o tratamento de AR no período de 2003 a 2006.

3 ARTIGO 1 – Infliximabe, metotrexato e sua associação no tratamento da artrite reumatoide – revisão sistemática e metanálise⁵⁰

Autores

Juliana de Oliveira Costa – Mestranda em Saúde Pública pela Faculdade de Medicina da UFMG

Marina Amaral de Ávila Machado - Doutoranda em Saúde Pública da Faculdade de Medicina/UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos - Mestranda em Medicamentos e Assistência Farmacêutica pela Faculdade de Farmácia da UFMG

Alessandra Maciel Almeida - Doutora em Saúde Pública - Faculdade de Medicina/UFMG

Adriana Maria Kakehasi – Professora Adjunta, Departamento do Aparelho Locomotor, Faculdade de Medicina, UFMG

Vânia de Eloísa Araújo- Doutoranda em Medicina Baseada em Evidência/PGMIT - Universidade Federal de São Paulo

Francisco de Assis Acurcio – Professor Titular, Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, UFMG

Mariângela Leal Cherchiglia - Professora Associada, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG

Eli Iola Gurgel Andrade – Professora Associada, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, UFMG

Instituição do trabalho

Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais

Endereços

R. Paissandu 516 Sagrada Família, Belo Horizonte, MG CEP 31035-370;
juliana.olic@gmail.com

Conflitos de interesse

Os autores declaram não existir conflitos de interesse que possam ter influenciado os resultados desta investigação

⁵⁰ Este artigo foi submetido para o periódico *Clinical Rheumatology* conforme versão em inglês no anexo C deste volume.

Título resumido: Revisão Sistemática e Metanálise: infliximabe no tratamento da artrite reumatoide

RESUMO

O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico indicado no tratamento da artrite reumatoide (AR) para pacientes que não responderam a medicamentos convencionais modificadores do curso da doença (MMCD). Realizou-se uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para avaliar a eficácia e a segurança de esquemas contendo IFX + metotrexato (MTX) *versus* MTX isolado ou associado a outros MMCD. Realizou-se busca nas bases de dados PubMed, EMBASE, CENTRAL e LILACS, busca manual e na literatura cinzenta. A seleção, extração de dados e análise da qualidade metodológica dos estudos foi realizada por dois revisores independentes. Metanálise foi conduzida no software Review Manager® 5.1. Nove ensaios cumpriram os critérios de inclusão. A média do escore de Jadad modificada foi igual a 4,4, porém apenas um estudo obteve baixo risco de viés. Os resultados de eficácia clínica favoreceram o esquema IFX+MTX em até 54 semanas e para progressão radiográfica em até 104 semanas. Perda de seguimento por falta de eficácia foi menor no grupo IFX+MTX. Não houve diferença significativa para eventos adversos. Análise de subgrupo indicou maior risco de infecções sérias em pacientes virgens de MTX. IFX em doses altas foi igualmente eficaz à dose padrão. A combinação IFX+MTX é mais eficaz que o tratamento com MTX isolado ou em associação para pacientes previamente tratados ou não, e demonstrou boa tolerabilidade. Sua eficácia é observada principalmente nos períodos iniciais de tratamento. Em casos de resposta insatisfatória com a dose padrão de IFX a mudança para outro agente biológico pode ser uma estratégia adequada.

Palavras chave: Infliximabe, revisão sistemática, metanálise, artrite reumatoide, eficácia, segurança.

3.1 Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, com potencial para deformidade articular, o que acarreta incapacidade funcional, redução da qualidade de vida e mortalidade precoce. Estima-se que 0,3 a 1,0% da população mundial seja acometida pela AR, sendo mais frequente em países em desenvolvimento e em mulheres.⁽¹⁾

O tratamento dos pacientes com AR é feito associando-se medidas educativas, preventivas e não-farmacológicas, ao tratamento farmacológico e até mesmo procedimentos cirúrgicos. A terapia de primeira linha envolve a utilização precoce de medicamento modificador do curso da doença (MMCD) sintético, sendo o metotrexato (MTX) a droga de escolha inicial⁽²⁾. Entretanto, apenas 20 a 40% dos pacientes tratados com MTX em monoterapia têm resposta clínica satisfatória.⁽³⁾ Para esse grupo de pacientes, a associação de medicamentos é uma estratégia válida e pode consistir na adição de outro MMCD sintético ou os chamados agentes biológicos, dentre os quais se destacam os bloqueadores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).⁽⁴⁾ O infliximabe (IFX) é um anticorpo monoclonal quimérico (murino) representante da classe dos anti-TNF cuja utilização corresponde a quase 40% das prescrições de agentes biológicos.^(5, 6)

A escolha entre as diferentes estratégias para o tratamento de segunda-linha baseia-se fundamentalmente na presença ou ausência de pior prognóstico e o grau de atividade da doença, não sendo conhecidas diferenças entre elas.^(4,7) Acerca dos MMCD sintéticos, estudos demonstraram benefício da adição de sulfassalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ)^(8, 9,10,11), leflunomida⁽¹²⁾ ou ciclosporina⁽¹³⁾ à terapia com MTX. Já com relação aos medicamentos anti-TNF, a associação IFX + MTX foi avaliada em diversas revisões sistemáticas^(14,15,16,17,18,19). Nessas revisões, o grupo controle incluiu apenas placebo ou MTX. Além disso, questões importantes como influência da duração da doença, dose e perfil dos pacientes não foram suficientemente explorados na maioria delas.

Neste trabalho realizou-se uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança do esquema terapêutico IFX + MTX *versus* esquemas contendo MTX em

monoterapia ou *em associação* a outros MMCD sintéticos, considerando a influência de aspectos clínicos relevantes para o tratamento.

3.2 Material e métodos

A revisão sistemática e metanálise foram efetuadas conforme orientações da Colaboração Cochrane, expressas no “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” versão 5.1.0 de março de 2011, e foram reportadas segundo os critérios do consenso “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement*”.⁽²⁰⁾ Esta revisão faz parte do projeto intitulado “Avaliação da efetividade e segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais,” realizado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais.

3.2.1 Estratégia de busca

A busca eletrônica foi realizada nas bases de dados EMBASE [Excerpta Medica Database], (até abril de 2012), CENTRAL [Cochrane Central Register of Controlled Trials] (até junho 2012) e PubMed [Public Medicine] (até julho de 2012) e LILACS [Latin American and Caribbean Centre on Health Sciences Information] (até outubro 2012). Diferentes combinações de palavras chave, termos Mesh e filtros foram aplicados, sendo o texto completo para cada base disponibilizado no adendo 1 do recurso online. Busca manual foi realizada nas referências de todos os estudos incluídos e em demais revisões sistemáticas já publicadas. A busca por estudos na literatura cinzenta foi feita nos anais dos congressos do *American College Rheumatology* - ACR (2011 e 2012) e *European League of Against Rheumatism* – EULAR (2010 a 2012), bem como no banco de teses e dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações e Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP e no *ProQuest Dissertation & Theses Database*. Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) em andamento foram pesquisados no *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos e no site de registros *clinicaltrials.gov*.

3.2.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos ECR fase III que avaliaram pacientes portadores de AR diagnosticados conforme critérios elaborados pelo *American College of Rheumatology* (ACR) ⁽²¹⁾ independentemente do tempo de evolução da doença e que comparassem esquemas terapêuticos contendo IFX + MTX *versus* MTX em monoterapia ou em associação a outros MMCD sintéticos. O período mínimo de acompanhamento foi de duas semanas.

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: estudos não exclusivamente em pacientes com AR; mudança de terapia ao longo do tempo e estudos de conversão de medicamentos; estudos piloto; editoriais/revisões/cartas/comentários; estudos publicados em idiomas que não o português, espanhol ou inglês.

3.2.3 Seleção dos estudos

Dois revisores avaliaram de forma independente e em duplicata títulos, resumos e texto completo de todos os estudos identificados para verificar sobre a elegibilidade dos mesmos. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor.

3.2.4 Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés

A qualidade metodológica foi efetuada por meio da escala de Jadad modificada ⁽²²⁾, a qual avalia os critérios de randomização, mascaramento e perda de seguimento por meio de sete questões dicotômicas de um ponto cada. Estudos com randomização inadequada perdem um ponto. A pontuação final varia de 0 a 6, na qual 0-2 significa estudo de baixa qualidade, 3 ou 4 de qualidade adequada e 5 ou 6 alta qualidade. O risco de viés foi avaliado conforme ferramenta da *Cochrane Collaboration* ⁽²³⁾ que considera seis dimensões: geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e pessoal, mascaramento dos avaliadores, relato de desfechos incompletos e relato seletivo de desfechos. O estudo foi considerado de baixo risco de viés se todos os critérios foram reportados e adequados, de alto risco de viés se pelo menos um dos critérios fosse inadequado e de risco incerto de viés se um ou mais itens não foram reportados. A confiabilidade interexaminador da avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés foram medidas pela estatística *Kappa*, segundo Landis & Kock ⁽²⁴⁾, a qual foi considerada substancial para a escala de Jadad modificada (0,70 $\pm$ DP 0,73) e moderada para a

avaliação do risco de viés conforme ferramenta da *Cochrane Collaboration* ($0,55 \pm DP$ 0,78). Para o cálculo do *Kappa* foi utilizando o software SPSS® 17.0.

3.2.5 Coleta de dados

Informações sobre o desenho do estudo, qualidade metodológica, risco de viés, características dos pacientes, desfechos de eficácia e de segurança foram coletados em duplicata por dois revisores independentes utilizando um formulário eletrônico elaborado no programa Excel® 2007. Discordâncias foram resolvidas por consenso.

Considerou-se desfecho primário a medida de ACR20, definida como melhora de 20% do edema e da dor nas articulações conjuntamente à melhora de 20% em três de cinco critérios (Avaliação global da dor pelo paciente; avaliação global pelo paciente da atividade da doença; avaliação global pelo médico da atividade da doença; avaliação pelo paciente da função física; valores de proteína C reativa) ⁽²⁵⁾. Desfechos secundários incluíram ACR50 e ACR70, remissão clínica (definida como DAS28 [Disease Activity Score 28] <2,6), dados radiográficos, perda de acompanhamento e eventos adversos.

3.2.6 Análise estatística

O modelo de efeito aleatório foi utilizado em todas as metanálises, uma vez que houve heterogeneidade clínica entre os estudos incluídos. Para dados binários, o risco relativo (RR) foi utilizado como medida do efeito do tratamento e calculado pelo método de Mantel-Haenszel. Para dados contínuos foi utilizada a diferença das médias (DM) e o método de inverso da variância. Para ambas as medidas foram utilizados intervalos de confiança de 95%. A heterogeneidade foi avaliada pelo teste χ^2 de heterogeneidade e a estatística I^2 . Heterogeneidade estatisticamente significativa foi definida como p valor inferior a 0,10 e I^2 superior a 40%.⁽²⁶⁾ Possíveis causas de heterogeneidade foram exploradas em análise de sensibilidade, por meio da retirada de um a um dos estudos incluídos na metanálise para identificar a fonte. Também foram efetuadas análise de subgrupo para avaliar os efeitos do tratamento prévio, da duração do estudo, da dosagem e do esquema de administração de IFX. Salvo indicado o contrário, a metanálise considerou o maior tempo de seguimento disponível para o resultado de um estudo. Os testes estatísticos

foram feitos no software *Review Manager* versão 5.1 (Copenhague: A Colaboração Cochrane, 2011).

3.3 Resultados

A busca na literatura identificou 5782 artigos, dos quais 249 foram considerados potencialmente elegíveis e 74 foram incluídos. Destes, 11 avaliaram IFX e contemplavam nove estudos (Figura 1). Foi encontrado um ensaio clínico fase III terminado cujos resultados ainda não foram publicados (Recurso online). Não foram encontradas teses e dissertações sobre ECR. Os resumos de anais de congresso encontrados tiveram seus respectivos artigos completos capturados pela busca e por isso foram excluídos. As características dos nove ensaios incluídos estão descritas na Tabela 1. Os estudos foram publicados entre 1998 e 2012, e o tempo de acompanhamento variou de 14 a 104 semanas em pacientes previamente tratados com MMCD, não tratados com MTX ou pacientes com resposta insuficiente ao MTX.

Na maioria dos estudos, AR ativa foi definida pela presença de seis ou mais articulações edemaciadas e seis ou mais articulações dolorosas, combinado a critérios adicionais de rigidez matinal, valores de proteína C reativa e resultados de velocidade de hemossedimentação. ASPIRE⁽²⁷⁾ e ATTEST⁽²⁸⁾ definiram AR ativa como dez ou mais articulações edemaciadas e 12 ou mais articulações dolorosas e, em Zhang et al.⁽²⁹⁾, como três ou mais edemaciadas e oito ou mais dolorosas, além dos critérios adicionais. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) em doses estáveis foram permitidos em todos os ensaios, assim como doses baixas de anti-inflamatórios esteroidais (AIE) orais (<10 mg/dia prednisolona), exceto em Durez et al.⁽³⁰⁾ Os estudos de Durez et al.⁽³⁰⁾ e SWEFOT^(31,3) avaliaram exclusivamente pacientes com AR inicial, definida por duração da doença inferior a 12 meses. Os estudos ASPIRE⁽²⁷⁾ e Durez et al.⁽³⁰⁾ avaliaram pacientes virgens de MTX, enquanto os demais avaliaram pacientes com resposta insuficiente ao MTX. A dose semanal média de MTX foi de $7,2 \pm 2,0$ (DP) mg em Abe et al.⁽³⁶⁾ Variou entre 7,5 e 15 mg em Maini et al.⁽³²⁾ e entre 7,5 e 20 mg nos estudos de Durez et al.⁽³⁰⁾ e Zhang et al.,⁽²⁹⁾. Para os demais estudos a dose variou de 15 a 20 mg^(27,31,3, 33, 34, 35, 28).

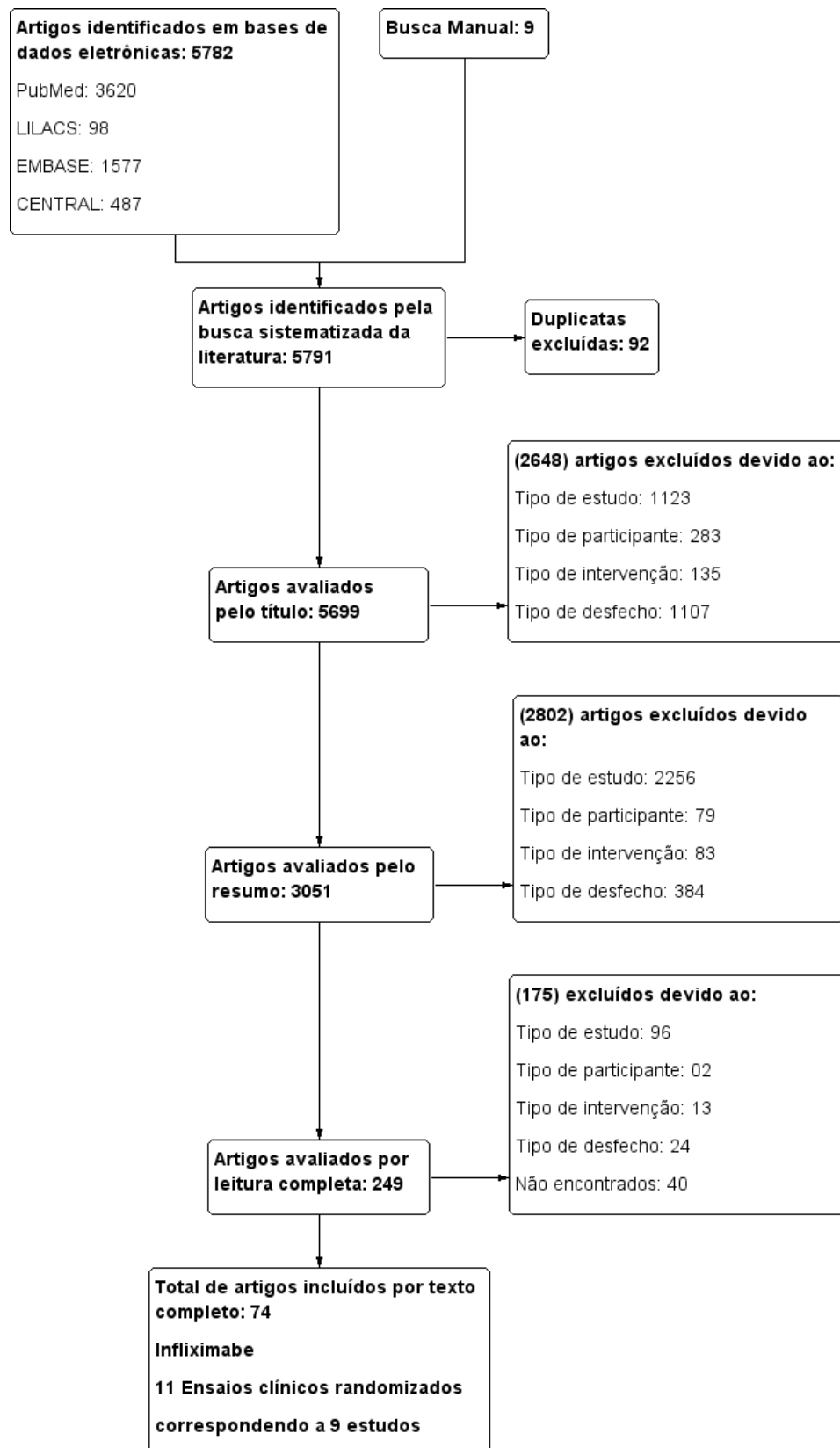


Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos

Tabela 1 - Características dos pacientes dos ECR incluídos na revisão.

Estudo - tempo de acompanhamento	Pacientes (n)	Idade (anos) média (DP)	Duração da doença (anos) média (DP)	Número de MMCD prévio média (DP)	Articulações edemaciadas média (DP)	Articulações dolorosas média (DP)	Pacientes em uso de AIE %	Pacientes em uso de AINE %
Maini et. al⁽³²⁾ - 26 semanas								
Placebo + MTX	14	48,8 (12,3)	7,6 (4)	2 (1-3) [§]	17(12-25) [§]	28 (22-47) [§]	50	SI
IFX EV 3 mg/Kg a cada 4 sem +MTX	15	58,9 (10)	12,1 (9)	2 (2-4) [§]	16(13-22) [§]	21 (12-31) [§]	60	SI
IFX EV 3 mg/Kg a cada 4 sem	14	47 (15)	7,8 (4,3)	2,5(2-3) [§]	17(11-32) [§]	31(23-39) [§]	50	SI
IFX EV 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	14	50,4 (13,4)	11,1 (7,4)	2 (2-4) [§]	20 (14-31) [§]	26 (23-37) [§]	28	SI
IFX EV 10mg/kg a cada 4 sem	15	56,3 (9,1)	9,7 (7,4)	2 (1-4) [§]	19 (11-22) [§]	23 (16-35) [§]	60	SI
ATTRACT^(34, 35) – 30 semanas								
Placebo + MTX	88	51 (19,0-75,0) [§]	8,9 (0,8-35,0) [§]	2,5 (1,4)	19	24	64	72
IFX EV 3mg/kg a cada 8 sem + MTX	86	56 (25,0-74,0) [§]	8,4 (0,7-45,0) [§]	2,8 (1,5)	19	32	63	79
IFX EV 3mg/kg a cada 4 sem + MTX	86	51 (19,0-78,0) [§]	7,2 (0,5-33,8) [§]	2,6 (1,5)	20	31	53	76
IFX EV 10mg/kg a cada 8 sem + MTX	87	55 (19,0-80,0) [§]	9,0 (0,5-49,9) [§]	2,5 (1,4)	20	30	57	77
IFX EV 10mg/kg a cada 4 sem + MTX	81	52 (23,0-74,0) [§]	8,7 (0,6-47,0) [§]	2,5 (1,3)	23	35	65	68
ASPIRE⁽²⁷⁾ – 52 semanas								
Placebo + MTX	282	50 (13)	0,9 (0,7)	SI	22 (11)	34 (15)	38	82
IFX EV 3mg/kg a cada 8 sem + MTX	359	51 (12)	0,8 (0,7)	SI	21 (10)	32 (15)	37	85
IFX EV 6mg/kg a cada 8 sem + MTX	363	50 (13)	0,9 (0,8)	SI	22 (11)	33 (15)	39	82
START⁽³³⁾ – 22 semanas								
Placebo + MTX	363	52,0 (44–61) [§]	8,4 (4–15) [§]	SI	15 (10-21) [§]	22 (15-32) [§]	59,2 [§]	39,4 [§]
IFX EV 3mg/kg a cada 8 sem + MTX	360	53,0 (45–61) [§]	7,8 (3–15) [§]	SI	15(11-21) [§]	22 (15-31) [§]	59,2 [§]	43,3 [§]
IFX EV 10mg/kg a cada 8 sem + MTX	361	52,0 (43–60) [§]	6,3 (3–14) [§]	SI	15 (10–21) [§]	22 (15–30) [§]	59,0 [§]	41,3 [§]
Abe et. al⁽³⁶⁾ – 14 semanas								
Placebo + MTX	47	55,1 (7,6)	7,5 (5,0)	SI	13,5 (7,6)	17,8 (8,7)	89,4	95,7
IFX EV 3mg/kg a cada 8 sem + MTX	49	55,2 (10,9)	9,1 (7,4)	SI	15,1 (9,0)	19,0 (11,8)	85,7	89,8
IFX EV 10mg/kg a cada 8 sem + MTX	51	56,8 (10,5)	7,1 (5,1)	SI	13,2 (6,2)	18,7 (12,3)	92,2	94,1

Estudo (tempo de acompanhamento)	Pacientes (n)	Idade (anos) média (DP)	Duração da doença (anos) média (DP)	Número de MMCD prévio média (DP)	Articulações edemaciadas média (DP)	Articulações dolorosas média (DP)	Pacientes em uso de AIE %	Pacientes em uso de AINE %
Zhang et. al. ⁽²⁹⁾ – 18 semanas								
Placebo + MTX	86	48,9 (8,0)	96,0 (74,6) [†]	SI	SI	SI	SI	SI
IFX EV 3mg/kg +MTX	87	47,9 (10,1)	85,6 (74,0) [†]	SI	SI	SI	SI	SI
Durez et. al ⁽³⁰⁾ – 52 semanas								
Placebo + MTX	14	53,8 (15,2)	0,45 (0,29)	SI	10,3 (5,5)	11,6 (7,5)	SI	0
IFX EV 3mg/kg a cada 8 semanas + MTX	15	50,0 (9,9)	0,36 (0,31)	SI	12,5 (5,4)	15,9 (8,0)	SI	0
ATTEST ⁽²⁸⁾ 52 semanas								
Placebo + MTX	110	49,4 (11,5)	8,4 (8,6)	SI	20,1 (7,0)	30,3 (11,7)	70,0	84,5
IFX EV 3mg/kg + MTX*	165	49,1 (12,0)	7,3 (6,2)	SI	20,3 (8,0)	31,7 (14,5)	71,5	86,1
SWEFOT ^(31, 3) – 104 semanas								
SSZ 1000 mg bid VO + HCQ 400 mg/dia VO + MTX	130	52,9 (13,9)	6,3 (3,6) [†]	SI	SI	SI	8	SI
IFX EV 3mg/kg a cada 8 sem+ MTX	128	51,1 (13,3)	6,2 (3,5) [†]	SI	SI	SI	6	SI

AIE: anti-inflamatórios esteroidais. AINE: anti-inflamatórios não esteroidais. ECR: ensaio clínico randomizado. IFX: infliximabe. HCQ: hidroxicloroquina. MTX: Metotrexato. SSZ: sulfassalazina. EV: endovenoso. VO: via oral. DP: desvio padrão. BID: duas vezes ao dia. SI: Sem informação. Sem: semanas.

* infliximabe nos dias 1, 15, 43, 85 e cada 56 dias.

§ mediana

† tempo em meses

3.3.1 Qualidade metodológica e risco de viés

Nove ensaios foram classificados como randomizados, porém apenas dois reportaram os métodos para randomização utilizados. ^(27, 34) Em geral, a pontuação na escala de Jadad foi boa (variando de moderada a alta). Seis estudos foram financiados pela indústria farmacêutica. ^(27, 28, 30, 31, 34, 33) Fonte de viés potencial foi encontrada em três ensaios ^(32, 30,31) e apenas um estudo ⁽³⁴⁾ foi classificado como de baixo risco de viés (Tabela 2).

Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés dos ECR incluídos

Estudo	Escala de Jadad modificada								Risco de viés						
	Randomização	Randomização apropriada	Randomização inapropriada	Mascaramento	Mascaramento adequado	Perdas	Análise por intenção de tratar	Pontuação	Geração da sequência de alocação	Sigilo da alocação	Mascaramento de participantes e pessoal	Mascaramento dos avaliadores	Dados de desfechos incompletos	Relato seletivo dos desfechos	Risco de viés global
Maini et. al ⁽³²⁾	1	0	0	1	1	1	1	5	I	B	B	B	B	A	A
ATTRACT ^{(34) (35)}	1	1	0	1	1	1	1	6	B	B	B	B	B	B	B
ASPIRE ⁽²⁷⁾	1	1	0	1	1	1	0	5	B	B	B	B	I	B	I
START ⁽³³⁾	1	0	0	1	1	1	1	5	I	I	B	B	B	B	I
Abe et. al ⁽³⁶⁾	1	0	0	0	0	1	1	3	I	I	I	I	B	B	I
Zhang et. al. ⁽²⁹⁾	1	0	0	1	0	1	1	4	I	I	I	I	B	I	I
Durez et. al ⁽³⁰⁾	1	0	0	0	0	1	1	3	I	I	A	B	B	B	A
ATTEST ⁽²⁸⁾	1	0	0	1	1	1	1	5	I	I	B	B	B	B	I
SWEFOT ^{(31) (3)}	1	1	0	0	0	1	1	4	I	A	A	A	B	B	A

I – Incerto A - Alto risco e B - Baixo risco

3.3.2 Resposta ACR

Infliximabe dose padrão (3 mg/kg a cada oito semanas) por tempo de seguimento: Seis estudos incluindo 1470 pacientes foram considerados na metanálise em até 30 semanas de seguimento ^(28,29,30,34,36,33), quatro estudos com 1086 pacientes foram considerados na metanálise em 52 semanas de acompanhamento ^(27,30,31,35) e um estudo que avaliou 258 pacientes teve seus resultados descritos em 104 semanas de acompanhamento⁽³⁾. Pacientes que receberam a terapia combinada com IFX obtiveram melhores resultados de resposta ACR que pacientes tratados apenas com MTX ou com combinação de MMCD em até 30 semanas e em 52 semanas. No entanto, após 104 semanas de seguimento não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Ressalta-se que a heterogeneidade foi significativa e moderada para ACR20 e ACR50 em até 30 semanas (Tabela 3). Retirando-se os estudos ATTRACT ⁽³⁴⁾ e START ⁽³³⁾ da metanálise do desfecho ACR20 em até 30 semanas a heterogeneidade passa a ser não significativa e o resultado se mantém favorável ao IFX + MTX (RR [IC 95%] = 1,74 [1,32; 2,29]). Retirando-se o estudo START ⁽³³⁾ da metanálise do desfecho ACR50 em até 30 semanas, a heterogeneidade passa a ser não significativa e o resultado permanece favorecendo o grupo que recebeu IFX + MTX (RR= 1,74 [1,32; 2,29]). Em 52 semanas de seguimento a heterogeneidade foi avaliada pela estratificação dos resultados entre pacientes virgens de MTX e pacientes com resposta insuficiente ao MTX. Assim, apesar de a metanálise ter favorecido o esquema IFX + MTX para ACR20 em 52 semanas na metanálise global, a análise de subgrupo não mostrou significância estatística entre os grupos que receberam IFX + MTX ou MMCD tanto para pacientes com resposta insuficiente ao MTX (RR= 1,72 [0,92; 3,22]) quanto virgens de MTX (RR = 1,40 [0,84; 2,34]). Já para ACR50 o esquema IFX + MTX foi superior em pacientes virgens de MTX (RR = 1,44 [1,18; 1,76]), mas não para pacientes com resposta insuficiente ao MTX (RR = 1,72 [0,98; 3,00]). Em contraste, para ACR70 a combinação de IFX +MTX foi estatisticamente superior a terapia com MMCD em pacientes virgens de MTX (RR= 1,56 [1,19; 2,04]) e pacientes com resposta insuficiente ao MTX (RR = 2,20 [1,06; 4,56]).

Infliximabe dose padrão por tipo de paciente

Ao considerar apenas o perfil dos pacientes, independentemente do tempo de seguimento, a associação IFX + MTX comparada à utilização de MMCD sintético obteve melhores resultados em pacientes que falharam previamente ao MTX (Tabela 3).

Infliximabe dose padrão segundo duração da doença

Pacientes com artrite reumatoide estabelecida que receberam a terapia combinada com IFX apresentaram melhor resposta ACR em comparação a pacientes tratados apenas com MTX ou com combinação de MMCD sintético. Em pacientes com AR precoce este resultado não foi observado (Tabela 3).

Infliximabe altas doses

Considerou-se esquemas de IFX com doses superiores a 3 mg/kg ou intervalos mais curtos do que a cada oito semanas. A metanálise de eficácia de altas doses de IFX *versus* a dose padrão de 3 mg/kg a cada oito semanas considerou 1825 pacientes. O aumento da dose não promoveu eficácia superior para os desfechos de ACR20 e ACR50 em até 54 semanas de seguimento. Apesar de significativo, o resultado para ACR70 foi limítrofe, favorecendo altas doses de IFX (Tabela 3).

3.3.3 Remissão clínica

Este desfecho foi avaliado por dois estudos ^(28,33) em 28 e em 54 semanas de seguimento ^(27,30) para a dose padrão de IFX. As metanálises favorecem a associação IFX + MTX em todos os períodos de seguimento e também na análise global, sem heterogeneidade estatística significativa. O RR [IC 95%] até 28 semanas foi igual a 2,57 [1,44; 4,60]; $I^2=30\%$; $p=0,23$. Em 54 semanas o RR foi de 1,48 [1,07; 2,05]; $I^2=0\%$; $p=0,62$, e na avaliação global, que avaliou 1569 pacientes, resultou em RR = 1,92 [1,35; 2,74]; $I^2=49\%$; $p=0,12$.

Tabela 3 - Metanálise do desfecho ACR segundo comparações especificadas

Comparação (Estudos)	ACR20	I ² (%)†	Valor p‡	ACR50	I ² (%)†	Valor p‡	ACR70	I ² (%)†	Valor p‡
Infliximabe dose padrão por tipo de paciente									
Resposta insuficiente ao MTX (28,29,3,35,36,33)	1,77 [1,38; 2,26]	74	0,002	2,13 [1,53; 2,97]	61	0,003	2,18 [1,43; 3,34]	43	0,12
Virgens de MTX (27, 30)	1,40 [0,84; 2,34]	64	0,10	1,44 [1,18; 1,76]	0	0,51	1,56 [1,19; 2,04]	0	0,58
Infliximabe dose padrão por tempo de seguimento									
30 semanas (28,29,30,34,36,33)	1,99 [1,56; 2,55]	68	0,009	2,45 [1,73; 3,48]	54	0,05	2,64 [1,78; 3,91]	12	0,34
52 semanas (27,30,31,35)	1,48 [1,11; 1,96]	70	0,02	1,47 [1,25; 1,74]	0	0,49	1,66 [1,31; 2,09]	0	0,48
104 semanas (3)	1,20 [0,87; 1,67]	-	-	1,38 [0,90; 2,10]	-	-	1,18 [0,66; 2,12]	-	-
Infliximabe dose padrão por duração da doença									
AR precoce, duração doença <1 ano (30, 3)	1,45 [0,89; 2,36]	51	0,15	1,47 [1,02; 2,14]	0	0,15	1,30 [0,76; 2,23]	0	0,40
AR tardia ou estabelecida, duração doença >1 ano (27,28,29,35,36,33)	1,75 [1,30; 2,34]	87	<0,00001	2,11 [1,48; 3,01]	74	0,002	2,18 [1,50; 3,15]	45	0,10
Infliximabe altas doses									
Todas as doses e esquemas maiores que 3 mg/Kg a cada 8 semanas vs. MMCD (27,35,36,33)	2,41 [1,56; 3,73]	92	<0,00001	3,46 [2,01; 5,96]	85	<0,00001	4,56 [2,20; 9,46]	75	=0,001
Altas doses vs. dose padrão (27, 35, 36, 33)	1,07 [0,97; 1,17]	22	0,28	1,17 [1,00; 1,36]	27	0,25	1,19 [1,01; 1,41]	0	0,46

AR: Artrite reumatoide. MMCD: medicamentos modificadores do curso da doença.

- não estimável. † estatística I²>40% indica heterogeneidade estatística s entre os estudos. ‡ valor p <0,10 do teste χ^2 indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.⁵¹

⁵¹ Dose padrão: Infliximabe 3 mg/kg a cada oito semanas

3.3.4 Progressão radiográfica

Metanálise de três estudos ^(27,3,35), em 52 e 104 semanas, demonstrou menor progressão radiográfica em pacientes tratados com IFX dose padrão + MTX comparados aos pacientes tratados com outros MMCD sintéticos, com diferenças estatisticamente significantes tanto em pacientes com resposta insuficiente ao MTX, quanto virgens de tratamento (Figura 2).

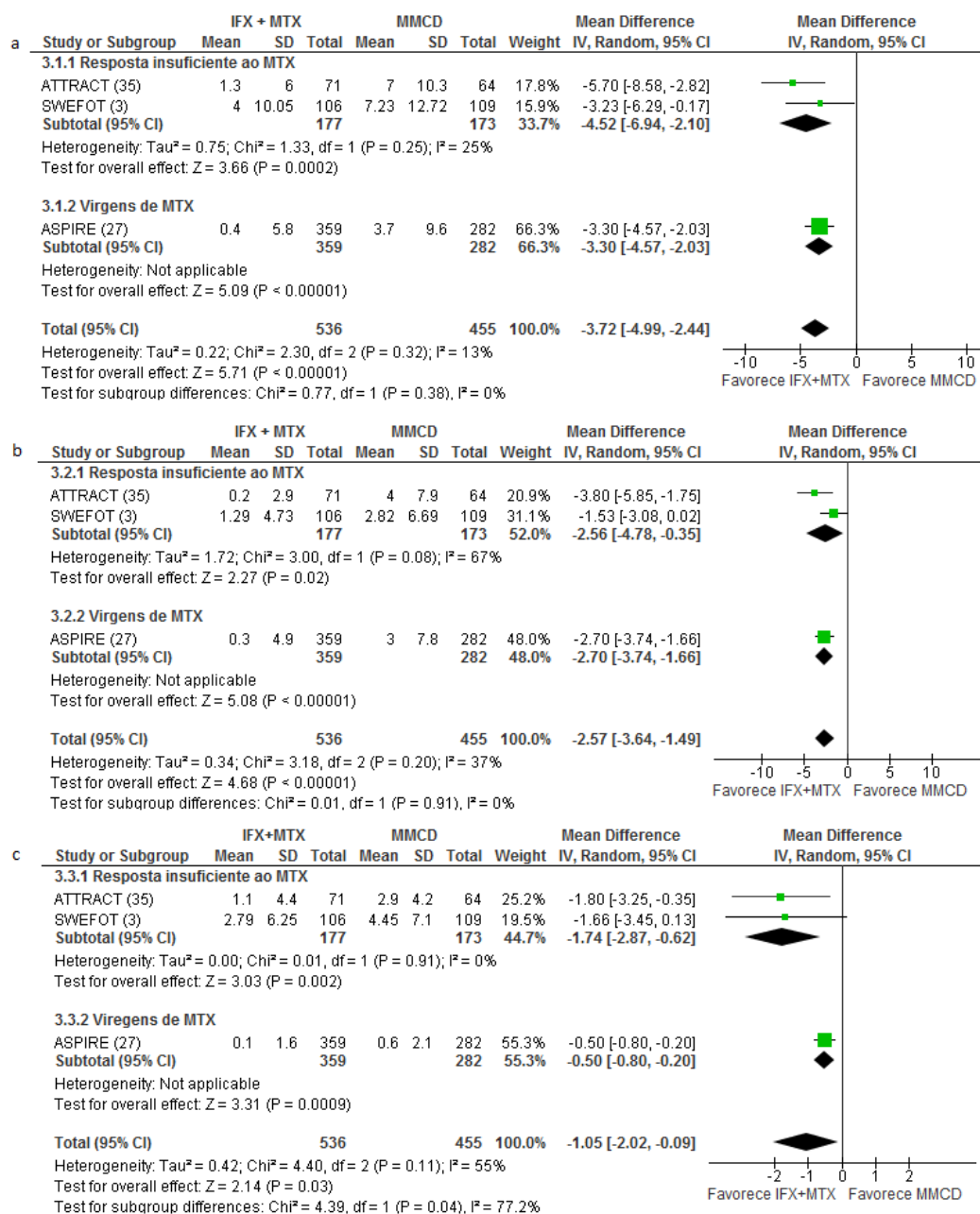


Figura 2 – Metanálise da progressão radiográfica. 2a – Score Van der Heijde total; 2b – Score Van der Heijde para erosão; 2c- Score Van der Heijde para estreitamento do espaço articular

3.3.5 Perda de seguimento

Metanálise de cinco estudos ^(27,28,3,35,36), avaliando 1474 pacientes, mostrou menor risco de perda por falta de eficácia no grupo tratado com IFX + MTX (RR [IC 95%] = 0,33 [0,17; 0,63]; $I^2=45\%$; $p=0,12$). A metanálise de oito estudos ^(27,28,29,30,3,35,36,33), avaliando 2399 pacientes não indicou diferença entre os grupos com relação à perda de seguimento devido a eventos adversos RR=1,59 [0,96; 2,65]; $I^2=40\%$; $p=0,11$). Após a retirada do estudo SWEFOT ⁽³⁾ cujo grupo controle é constituído de pacientes que receberam hidroxyclorequina e sulfassalazina em associação ao MTX, verificou-se que o RR global de perda de seguimento por eventos adversos foi maior no grupo IFX + MTX (RR= 2,05 [1,33; 3,16]; $I^2=0\%$; $p=0,43$). A análise da perda de seguimento por eventos adversos considerando o tipo de paciente encontrou risco aumentado para pacientes virgens de MTX - RR= 3,01 [1,49; 6,06]; $I^2=0\%$; $p=0,97$, mas não para pacientes com resposta insuficiente ao MTX.

3.3.6 Segurança

As metanálises de segurança não demonstraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos IFX dose padrão + MTX e MMCD para os desfechos de infecções, infecções sérias, eventos adversos sérios, neoplasias, infecções e morte. Reações infusionais ocorreram com maior frequência no grupo IFX + MTX (RR [IC 95%] = 2,21 [1,63; 2,99]). No entanto, para os desfechos de infecções, infecções sérias e reações infusionais houve heterogeneidade moderada (Tabela 5, recurso online). Na análise de subgrupo, pacientes virgens de MTX recebendo IFX + MTX tiveram estatisticamente mais infecções sérias (RR= 2,80 [1,14; 6,84]) que o grupo MTX, embora este resultado seja proveniente de apenas um estudo ⁽²⁷⁾.

Esquemas contendo altas doses de IFX foram tão seguros quanto o esquema padrão para os desfechos descontinuação por eventos adversos (RR = 1,12 [0,80; 1,57]), eventos adversos sérios (RR= 1,15 [0,77; 1,71]) e infecções sérias (RR= 1,84 [0,71; 4,79]). No entanto, para este último desfecho a heterogeneidade foi moderada e significativa ($I^2=68\%$; $p=0,04$), sendo o estudo ASPIRE ⁽²⁷⁾ identificado como fonte de heterogeneidade. Com a sua retirada, o risco de infecções graves é maior em pacientes que recebem doses altas de IFX

quando comparadas à dose padrão, sem heterogeneidade estatística (RR= 3,07 [1,42; 6,64]).

3.4 Discussão

Esta revisão sistemática identificou nove ensaios clínicos controlados e randomizados que cumpriram os critérios de inclusão e um estudo em andamento. Dos ECR publicados, apenas três não relataram ser financiados pela indústria farmacêutica. Sabe-se que estudos financiados pela indústria farmacêutica podem superestimar o efeito do tratamento em cerca de 50% ⁽³⁷⁾, e por isso seus resultados devem ser interpretados com cautela. Assim, a avaliação do risco de viés se faz ainda mais pertinente e, no caso desta revisão, apenas um estudo foi classificado como baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. A concordância interexaminador para avaliação do risco de viés indicou boa parametrização dos avaliadores. A melhor concordância para a ferramenta de escala de Jadad modificada pode ser explicada pela maior objetividade deste instrumento quando comparado à ferramenta da *Cochrane*.

Em relação às características dos estudos houve heterogeneidade clínica importante. A eficácia do esquema IFX + MTX foi avaliada desde 14 semanas de tratamento ⁽³⁶⁾ a 104 semanas ⁽³⁾, em pacientes com resposta insuficiente ao MTX ou pacientes virgens de MTX. Sua utilização foi iniciada precocemente ^(30,31) ou após, em média, dez anos de duração da doença ^(34,35,36). O esquema terapêutico foi variável e envolveu administração de IFX 3 mg/kg ou 10 mg/kg a cada 4 ou 8 semanas ^(32,34,35) ou ainda IFX 6 mg/kg a cada 8 semanas ⁽²⁷⁾. O grupo controle foi constituído de placebo + MTX ou associação de MMCD sintéticos.

Estas diferenças refletiram no tamanho e direção do efeito, sendo este a favor do IFX + MTX principalmente em períodos mais curtos de seguimento, em pacientes com AR estabelecida e com resposta insuficiente ao MTX. Quanto mais precocemente instituído o tratamento para AR, menor a perda funcional e a incapacidade em longo prazo. Entretanto, os resultados deste estudo reforçam o tratamento utilizando apenas MMCD sintético, reservando o esquema IFX + MTX para o caso de falha de um esquema de primeira-linha. Esta é uma forma racional de instituir a terapia enquanto não sejam construídas evidências

mais robustas que suportem a utilização precoce de IFX, tanto em termos de eficácia e segurança, quanto de custos. Du Pan et al ⁽³⁸⁾ realizaram uma revisão sistemática que avaliou especificamente pacientes com AR precoce, recomendando o uso de IFX + MTX para os casos nos quais houver rápida progressão radiográfica, resposta insuficiente ao MTX ou outros sinais clínicos e biológicos de doença agressiva.

Considerando-se o esquema padrão preconizado de indução de IFX 3 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 seguida a cada oito semanas associado ao MTX ^(4, 7), os resultados de eficácia e segurança se mostram encorajadores. A remissão clínica favoreceu o grupo IFX + MTX em 28 e 54 semanas bem como resposta ACR em até 52 semanas. No entanto, ressalta-se a alta heterogeneidade no desfecho primário ACR20 e de ACR50 em até 30 semanas de tratamento e ausência de efeito para ACR20 em até 52 semanas quando efetuada análise de subgrupo por tipo de paciente. Em duas revisões sistemáticas ^(16, 18) os valores de I^2 e chi quadrado não foram apresentados por desfecho para possibilitar uma comparação dos resultados. Porém, Wiens et al. ⁽¹⁸⁾ também relataram resultados pouco consistentes em relação à resposta ACR20 e 50 em até 30 semanas, considerando o elevado número de pacientes que atingiram o alvo terapêutico nos grupos teste e controle do estudo START ⁽³³⁾ como possível explicação. Uma hipótese é que a resposta ACR20 por ser menos rigorosa é mais sensível à instituição de algum tipo de tratamento. No entanto, para respostas ACR mais rigorosas as diferenças entre os tratamentos se tornam mais evidentes, já que neste caso a resposta estaria diretamente relacionada à eficácia da introdução do medicamento biológico.

Além disso, apenas o estudo SWEFOT ^(3, 31) avaliou desfechos de eficácia até 104 semanas de acompanhamento e relatou não haver diferença entre os grupos para a resposta ACR. Ao considerar este estudo, cujo grupo controle contém associação de MMCD, foi percebida uma redução da eficácia clínica relativa do grupo IFX + MTX tanto para os desfechos individuais do estudo quanto na metanálise. Em contraposição, a prevenção da progressão radiográfica por este esquema foi confirmada. A perda de seguimento por eventos adversos foi um desfecho especialmente afetado pela inclusão do estudo SWEFOT ^(3, 31). Ao retirá-lo da análise, a perda passa de não significativa a maior no grupo IFX + MTX. Este resultado é esperado, uma vez que ao adicionar maior número de medicamentos a um esquema

terapêutico aumenta-se a probabilidade de ocorrência de eventos adversos e assim diminui a diferença entre ambas as estratégias. Demais revisões sistemáticas que não incluíram este estudo relataram perda de seguimento devido a eventos adversos maior no grupo IFX + MTX (Alonso-Ruiz et al. ⁽¹⁶⁾ RR [IC 95%] = 2,0 [1,3; 3,1] e Wiens et al. ⁽¹⁸⁾ RR = 2,05 [1,33; 3,16], respectivamente). O estudo de Chen et al. ⁽¹⁵⁾ também encontrou maior risco de perda por eventos adversos no grupo IFX + MTX para pacientes virgens RR = 2,99 [1,49; 6,03], mas não para paciente com resposta insuficiente ao MTX (RR = 1,55 [0,82; 2,93]). Este resultado sugere que pacientes previamente tratados tenham maior tolerância aos eventos adversos.

Nesta e em demais revisões sistemáticas^(15,18,19) não foram encontradas diferenças em relação à segurança dos esquemas terapêuticos, porém outras fontes de evidência relataram que pacientes em uso de anti-TNF tem risco aumentado de desenvolver tuberculose e infecções ^(39,40,41). Estudo que avaliou a base de dados de produtos biológicos da Sociedade Espanhola de Reumatologia reportou taxas de incidência e 1,113 por 100,000 no ano 2001, significativamente maiores que as taxas nacionais. Após estabelecer a prevenção de TB antes de iniciar a terapia, apenas 1 caso foi registrado nos primeiros cinco meses de 2002 ⁽³⁹⁾. Metanálise de segurança realizada por Bernatsky et. al ⁽⁴¹⁾ encontrou risco aumentado de infecções em cerca de 40% para pacientes com AR tratados com anti-TNF, RR = 1,37 [1,18; 1,60]. Considerando estes riscos, consensos e diretrizes recomendam o rastreamento para tuberculose em todos os pacientes que venham a ser tratados com anti-TNF, bem como o monitoramento por meio de novos testes e também pelos sinais e sintomas de infecção, principalmente no primeiro ano do tratamento ^(7, 42).

Ao comparar os esquemas de altas doses com o esquema padrão de 3 mg/kg a cada 8 semanas, não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos de ACR em até 54 semanas de seguimento. Portanto, a menor dose, de 3 mg/kg a cada 8 semanas, foi igualmente eficaz às demais tanto em estudos isolados ^(34, 36, 33) quanto na metanálise desta revisão. No entanto, para infecções graves o resultado da metanálise apresentou heterogeneidade estatística importante. Ao investigar as causas, o estudo ASPIRE ⁽²⁷⁾, que inclui pacientes virgens de MTX foi retirado e o risco de infecções passou a ser maior com altas doses de IFX+MTX. Uma hipótese para se explicar este efeito é que pacientes virgens

de MTX sejam mais susceptíveis às infecções. Assim, tanto o grupo que recebeu dose padrão quanto o que recebeu doses altas tiveram altas taxas de infecções. Estes resultados foram concordantes com os relatados por Aaltonen et al.⁽¹⁹⁾ e Alonso-Ruiz et al.⁽¹⁶⁾, os quais relataram não haver diferenças de eficácia entre doses altas e dose padrão de IFX. Em relação à segurança, Aaltonen et al.⁽¹⁹⁾ relatou não haver diferença entre os esquemas, porém este estudo não apresentou os dados de heterogeneidade ou análise de subgrupo por tipo de paciente. Destaca-se que o esquema de indução com IFX 10 mg/kg não está indicado pelo fabricante e é desencorajado pelos resultados de estudos clínicos, por não apresentar benefícios adicionais e aumentar o risco de infecções quando comparados ao grupo placebo + MTX.^(33,34)

Um ECR que comparou o escalonamento da dose de 3 mg/kg para 5 mg/kg a cada 8 semanas mostrou não haver benefício adicional para o desfecho primário (DAS28 após 28 semanas), e desfechos secundários (número de articulações edemaciadas, dolorosas, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação) em até 52 semanas. Além disso, houve aumento na incidência de eventos adversos, embora não para eventos adversos graves e infecções graves⁽⁴³⁾.

Considerando o custo do tratamento com este anticorpo monoclonal, estudo realizado por Ollendorf et al.⁽⁴⁴⁾ mostrou que pacientes em uso de IFX tiveram aumento de dose com maior frequência que pacientes utilizando etanercept e adalimumabe (32,1%, 8,5% e 4,7%, respectivamente) e em intervalo de tempo menor. Em consequência, o custo para o tratamento com IFX foi cerca de 30% maior que com os demais anti-TNF. Este resultado pode estar relacionado à perda de eficácia do medicamento ao longo do tempo, fazendo com que os clínicos optem pelo aumento da dosagem de IFX. Possíveis causas para esta perda é a produção de anticorpos anti-IFX, estimada em 32,9% dos pacientes tratados com este agente em uma coorte retrospectiva⁽⁴⁵⁾. Estes resultados sugerem que a mudança de agente biológico seja uma estratégia mais adequada que o aumento de dose em pacientes que não respondem adequadamente à dose padrão de 3 mg/kg a cada oito semanas em associação ao MTX^(43, 46).

3.4.1 Limitações

Devido à heterogeneidade clínica dos ensaios em relação aos desfechos avaliados, tipo de paciente, tempo de seguimento, dose e intervalo de administração, foi assumido o modelo de efeito aleatório e os resultados de análise de subgrupo, que combinaram poucos estudos, perderam parte de seu valor para inferências. Ainda assim, os resultados foram concordantes com a literatura e, embora não reflitam a realidade concreta, mostram a direção dos resultados. Por estas mesmas razões não foi possível avaliar o viés de publicação relacionado aos desfechos avaliados, pois o número de ensaios clínicos recomendado para efetuar esta análise com robustez é de dez estudos. Para minimizar este efeito, a busca manual e na literatura cinzenta foram efetuadas. No entanto, apenas um artigo (NCT00202852) sem publicação foi encontrado nas bases de dados pesquisadas. Apesar de bem estabelecidas evidências para o esquema IFX + MTX *versus* MTX, outros tipos de comparações ainda precisam ser exploradas. Apenas um estudo publicado ^(31, 3) avaliou a combinação INF + MTX frente à combinação de MMCD. Considerando estes dados, esta revisão sistemática não pôde estabelecer qual a melhor estratégia para pacientes com falha terapêutica à primeira-linha de tratamento. Fica evidente a necessidade de ensaios clínicos que comparem a eficácia de IFX + MTX a combinações de MMCD para suprir esta lacuna do conhecimento. Além disso, comparações diretas entre IFX e agentes biológicos foram encontradas apenas no estudo ATTEST ⁽²⁸⁾. Apesar de não ser o foco desta revisão, é de interesse para a prática clínica saber se há diferença entre os medicamentos biológicos.

3.4.2 Implicações para a prática clínica

O uso de IFX + MTX teve benefícios clínicos e radiográficos menos expressivos para pacientes com AR precoce, sugerindo que o tratamento medicamentoso precoce seja mais importante do que a iniciação precoce de um agente biológico. A combinação de IFX + MTX parece ser uma melhor estratégia para prevenir a progressão radiográfica que MTX isolado ou em associação a outros MMCD sintéticos. A escolha entre a utilização de INF + MTX em detrimento da associação de MMCD deve considerar sua capacidade de reduzir a perda funcional ao longo do tempo (progressão radiográfica) balanceado ao custo elevado do anti-TNF e pequena diferença clínica em longos períodos de seguimento. As

recomendações do EULAR indicam a possibilidade de instituir agente anti-TNF logo após a falha a um MMCD sintético nos casos de pior prognóstico ⁽⁴⁾. Já o ACR inclui ambas as opções no mesmo patamar para pacientes com AR precoce. Para AR estabelecida, a associação de MMCD sintéticos é recomendada previamente ao uso de anti-TNF em duas situações. Em pacientes com baixa atividade da doença e prognóstico favorável; e em pacientes com prognóstico ruim e atividade da doença moderada/alta ⁽⁷⁾.

3.5 Conclusão

Esquemas terapêuticos envolvendo IFX + MTX são mais eficazes que a monoterapia com MTX ou MMCD associado em pacientes virgens de MTX e com resposta insuficiente ao MTX, independentemente da duração da doença e da dose utilizada. Sua eficácia foi mais evidente em períodos mais curtos de seguimento, em pacientes com AR estabelecida e com resposta insuficiente ao MTX. A progressão radiográfica com esquemas envolvendo IFX parece ser evitada por períodos de seguimento mais longos. A menor dose, correspondente a 3 mg/kg de IFX a cada 8 semanas foi igualmente eficaz às demais. Dados de segurança sugerem que o aumento da dose esteja relacionado à maior incidência de infecções. Em casos em que a dose padrão não obtenha resultados satisfatórios, a troca por outro agente anti-TNF ou outro agente biológico parece ser mais indicada do que o aumento da dose.

Agradecimentos

Ao Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia da UFMG, em especial à Mariana Michel Barbosa e ao Felipe Ferré pelas contribuições na execução deste estudo.

Agência financiadora

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico CNPq

REFERÊNCIAS

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005 Mar;4(3):130-6. PubMed PMID: WOS:000229062300003.
2. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S179-85. PubMed PMID: 14969073. eng.
3. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012 May 5;379(9827):1712-20. PubMed PMID: WOS:000303658500031.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75. PubMed PMID: 20444750. Pubmed Central PMCID: PMC2935329. eng.
5. Machado J, Moncada JC, Pineda R. [Profile of use of anti tumor necrosis factor in Colombian patients]. *Biomedica*. 2011 Jun;31(2):250-7. PubMed PMID: 22159542. spa.
6. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011 Mar-Apr;51(2):152-60. PubMed PMID: 21584421. eng|por.
7. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. PubMed PMID: 22473917. eng.
8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996 May;334(20):1287-91. PubMed PMID: 8609945. eng.
9. Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6):699-704. PubMed PMID: 10609068. eng.
10. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1164-70. PubMed PMID: 12115219. eng.
11. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet*. 1999 May;353(9164):1568-73. PubMed PMID: 10334255. eng.

12. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002 Nov;137(9):726-33. PubMed PMID: 12416946. eng.
13. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med.* 1995 Jul;333(3):137-41. PubMed PMID: 7791814. eng.
14. Blumenauer Barbara BTB, Judd M, Wells George A, Burls A, Cranney A, Hochberg Marc C, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2002; (3). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003785/frame.html>.
15. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment.* 2006 Nov;10(42):1-+. PubMed PMID: WOS:000241807300001.
16. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *Bmc Musculoskeletal Disorders.* 2008 Apr 17;9. PubMed PMID: WOS:000256291300001.
17. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther.* 2008 Nov;30(11):1939-55. PubMed PMID: 19108784. eng.
18. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 2009 Dec;28(12):1365-73. PubMed PMID: WOS:000271529300002.
19. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30275. PubMed PMID: 22272322. Pubmed Central PMCID: PMC3260264. eng.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. PubMed PMID: 19622552. Pubmed Central PMCID: PMC2714672. eng.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24. PubMed PMID: 3358796. eng.
22. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment.* 2005 May;9(21):1-+. PubMed PMID: WOS:000229604400001.

23. Higgins JPT AD, Sterne JAC, eds. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2012. Epub Version 5.1.0 [updated March 2011].
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74. PubMed PMID: 843571. eng.
25. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. AMERICAN-COLLEGE-OF-RHEUMATOLOGY PRELIMINARY DEFINITION OF IMPROVEMENT IN RHEUMATOID-ARTHRITIS. *Arthritis and Rheumatism*. 1995 Jun;38(6):727-35. PubMed PMID: WOS:A1995RC25300001.
26. Deeks JJ HJ, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org; 2012.
27. Clair EWS, van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis - A randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 Nov;50(11):3432-43. PubMed PMID: WOS:000225071700006.
28. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Aug;67(8):1096-103. PubMed PMID: WOS:000257555100007.
29. Zhang F-C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol* 2006. p. 127-30.
30. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3919-27. PubMed PMID: 18050189. eng.
31. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):459-66. PubMed PMID: WOS:000268898400027.
32. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1998 Sep;41(9):1552-63. PubMed PMID: WOS:000076066400004.
33. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006 Apr;54(4):1075-86. PubMed PMID: 16572442. eng.

34. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 1999 Dec 4;354(9194):1932-9. PubMed PMID: WOS:000084034700009.
35. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. 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*. 2000 Nov;343(22):1594-602. PubMed PMID: 11096166. eng.
36. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2006;33(1):37-44.
37. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA*. 2003 Aug;290(7):921-8. PubMed PMID: 12928469. eng.
38. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Oct;3(5):905-11. PubMed PMID: 18473014. Pubmed Central PMCID: PMC2376089. eng.
39. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug;48(8):2122-7. PubMed PMID: 12905464. eng.
40. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis - Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis and Rheumatism*. 2007 Sep;56(9):2896-904. PubMed PMID: WOS:000249832600010.
41. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2010 May;37(5):928-31. PubMed PMID: 20360181. eng.
42. Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide - 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev bras reumatol*. 2012;52(2):152-74.
43. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Aug;68(8):1285-9. PubMed PMID: WOS:000268010500009.
44. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther*. 2009 Apr;31(4):825-35. PubMed PMID: 19446156. eng.

45. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1445-52. PubMed PMID: 21427177. eng.
46. van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009 Aug;68(8):1237-9. PubMed PMID: WOS:000268010500001.

RECURSOS ONLINE

Adendo 1 – Estratégias de busca

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para a base de dados Medline (PubMed) em 09/07/2012:

((((((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])) OR (Rheumatoid Arthritis)) OR (Arthritis, Rheumatoid)) OR (Joints)) OR ("Joints"[Mesh])) OR (membranes)) OR (Collagen)) OR (Atrophy))) AND ((Essex brand of infliximabe) OR (Centocor brand of infliximabe) OR (Schering brand of infliximabe) OR (Schering-Plough brand of infliximabe) OR (Remicade) OR (MAb cA2) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximabe) OR ("infliximabe "[Substance]) OR (IDEC-C2B8) OR (IDEC-C2B8 antibody) OR (Genentech brand of rituximab) OR (IDEC brand of rituximab) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab) OR (rituximab) OR ("rituximab "[Substance]) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fusion protein) OR (TNTR-Fc) OR ("TNFR-Fc fusion protein "[Substance]) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab) OR ("adalimumab "[Substance]))) AND (((((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab])))) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))) OR ("Cohort Studies"[Mesh])) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]))

A estratégia de busca utilizada para a base de dados LILACS em 19/10/2012 foi:

((((Artrite Reumatóide) OR (Artritis Reumatóide) OR (Arthritis, Rheumatoid) OR (Ex C05.550.114.154) OR (Ex C05.799.114) OR (Ex C17.300.775.099) OR (C20.111.199) OR (Articulaç\$) OR (Articulación\$) OR (Joint\$) OR (Membranas) OR (Membranes) OR (Ex A10.615) OR (Colágeno) OR (Collagen) OR (D05.750.078.280) OR (Ex D12.776.860.300.250) OR (Atrofia) OR (Atrophy)) AND ((Anticorpo\$ Monoclonal\$) OR (monoclonal antibody cA2) OR (MAb cA2) OR (Infliximabe\$) OR (Essex brand of infliximabe\$) OR (Centocor brand of infliximabe\$) OR (Schering brand of infliximabe\$) OR (Schering-Plough brand of infliximabe\$) OR (Remicade) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximabe\$) OR (Genentech brand of rituximab\$) OR (IDEC brand of rituximab\$) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab\$) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab\$) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab\$) OR (rituximab\$) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fusion protein) OR (TNTR-Fc) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab)) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))).

A estratégia de busca utilizada para a base de dados EMBASE em 27/04/2012 foi:

((('rheumatoid arthritis'/exp) OR 'arthritis deformans' OR 'arthritis, rheumatoid' OR 'arthrosis deformans' OR 'beauvais disease' OR 'chronic polyarthritis' OR 'chronic progressive poly arthritis' OR 'chronic progressive polyarthritis' OR 'chronic rheumatoid arthritis' OR 'disease, beauvais' OR 'infantile rheumatoid arthritis' OR 'polyarthritis, primary chronic' OR 'primary chronic polyarthritis' OR 'progressive polyarthritis, chronic' OR 'rheumarthrititis' OR 'rheumatic arthritis' OR 'rheumatic polyarthritis' OR 'rheumatism, chronic articular' OR 'joint'/exp OR 'membrane'/exp OR 'collagen'/exp OR 'atrophy'/exp) AND ('infliximab'/exp OR 'avakine' OR 'remicade' OR 'revellex' OR 'rituximab'/exp OR 'idec c2b8' OR 'mabthera' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'reditux' OR 'rituxan' OR 'rituxin' OR 'etanercept'/exp OR 'enbrel' OR 'recombinant tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein' OR 'tnr 001' OR 'tnr001' OR 'tumor necrosis factor receptor Fc fusion protein' OR 'adalimumab'/exp OR 'humira' OR 'monoclonal antibody D2E7' OR 'trudexa') AND ('cohort analysis'/exp OR 'case control study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized' OR 'randomly'))

A estratégia de busca utilizada para a base de dados CENTRAL em 09/07/2012 foi:

- | | |
|-----|---|
| #1 | MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees |
| #2 | Rheumatoid Arthritis in Trials |
| #3 | Remicade in Trials |
| #4 | infliximab in Trials |
| #5 | rituximab in Trials |
| #6 | CD20 antibody in Trials |
| #7 | etanercept in Trials |
| #8 | Enbrel in Trials |
| #9 | adalimumab in Trials |
| #10 | Humira in Trials |
| #11 | (#1 OR #2) |
| #12 | (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10) |
| #13 | (#11 AND #12) |

Tabela 4- Características do estudo em andamento

Características	Descrição
Título (nome)	A Trial of Anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody (cA2) in Korean Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methorexate (Study P04280)
Número de registro/ fonte	NCT00202852 / clinicaltrials.gov
Status	Esse estudo foi completado em março de 2006
Tempo de seguimento	Trinta semanas
Pacientes recrutados	143
Comparações	Experimental: Infliximabe + Metotrexato Infusões de infliximabe nas semanas 0, 2, e 6 e de 8 em 8 semanas + metotrexato oral ou parenteral até 20 mg/semana Controle: Placebo + Metotrexato Infusões de placebo nas semanas 0, 2, e 6 e de 8 em 8 semanas + metotrexato metotrexato oral ou parenteral até 20 mg/semana
Tipo de paciente	Entre 18 a 75 anos; diagnóstico de artrite reumatoide de acordo com o critério de 1987 da ACR revisado; tempo de diagnóstico >6 meses antes da seleção; em uso de metotrexato por pelo menos três meses e em doses estáveis maiores que 12,5 mg e menores que 20 mg/semana por quatro semanas antes do recrutamento.
Desfechos avaliados	Medidas de resultado primárias: Reposta clínica (de acordo com o critério ACR) até a semana 30 Medidas de resultado secundárias: Avaliação dos efeitos adversos a cada visita de acompanhamento As avaliações de segurança incluirão o monitoramento de sinais vitais antes e durante a infusão do medicamento Testes laboratoriais de rotina serão realizados na seleção, nas semanas 2, 6 e a cada 8 semanas até a semana 30
Publicações	Não possui

Tabela 5 - Metanálise de segurança para a dose padrão IFX 8 mg/kg a cada 8 semanas

Desfecho	Estudos avaliados (Estudos)	Pacientes (n)	RR [IC 95%]	I ² †	Valor- p‡
Infecções	4	658	1,04 [0,73; 1,47]	66%	0,03
Resposta insuficiente ao MTX	3 (28, 3, 36)	629	1,21 [0,75; 1,98]	57%	0,10
Virgens de MTX	1 (30)	29	0,81 [0,61; 1,06]	-	-
Infecções sérias	6	2128	1,19 [0,48; 2,93]	56%	0,08
Resposta insuficiente ao MTX	4 (28, 3, 35, 33)	1428	0,83 [0,33; 2,06]	31%	0,24
Virgens de MTX	2 (27, 30)	700	2,80 [1,14; 6,84]	-	-
Eventos adversos sérios	8	2397	1,02 [0,79; 1,33]	0%	0,57
Resposta insuficiente ao MTX	6 (28, 29, 3, 35, 36, 33)	1697	0,86 [0,61; 1,21]	0%	0,57
Virgens de MTX	2 (27, 30)	700	1,32 [0,87; 1,98]	0%	0,63
Neoplasias	7	2369	1,87 [0,42; 8,35]	0%	0,92
Resposta insuficiente ao MTX	6 (28, 29, 3, 34, 36, 33)	1698	1,87 [0,42; 8,35]	0%	0,92
Virgens de MTX	1 (27)	671	-	-	-
Tuberculose	5	1928	4,12 [0,47; 36,07]	0%	0,78
Resposta insuficiente ao MTX	4 (28, 29, 36, 33)	1265	2,97 [0,12; 71,81]	-	-
Virgens de MTX	1 (27)	663	5,48 [0,28; 105,67]	-	-
Morte	6	2052	1,05 [0,20; 5,42]	0%	0,55
Resposta insuficiente ao MTX	4 (28, 3, 36, 33)	1352	2,47 [0,26; 23,61]	0%	0,86
Virgens de MTX	2 (27, 30)	700	0,40 [0,04; 4,38]	-	-
Reações infusionais	3	1042	2,21 [1,63; 2,99]	72%	0,03
Resposta insuficiente ao MTX	2 (36, 28)	371	1,52 [1,02; 2,26]	0%	0,40
Virgens de MTX	1 (27)	671	3,16 [1,98; 5,03]	-	-

IC: intervalo de confiança. RR: risco relativo. MTX: metotrexato. - não estimável.

† estatística I² >40% indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos. ‡ valor p <0,10 do teste χ^2 indica heterogeneidade estatísticas entre os estudos.

4 ARTIGO 2 – Perfil epidemiológico e gastos no tratamento de pacientes com artrite reumatoide no SUS

[Epidemiological and spending profile of the Ministry of Health rheumatoid arthritis treatment]

Autores

Juliana de Oliveira COSTA¹ Alessandra Maciel ALMEIDA¹, Augusto Afonso GUERRA-JÚNIOR² Francisco de Assis ACURCIO^{1,2}

1 - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva e Social, Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública.

Av. Prof. Alfredo Balena, 190 Belo Horizonte - MG - Brasil CEP 30130-100

2 - Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Departamento de Farmácia Social.

Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 Campus Pampulha - Belo Horizonte - MG - Brasil CEP: 31270-901

Endereço para correspondência:

Juliana de Oliveira Costa
Rua Paissandu, 516 – Bairro Sagrada Família
Cep: 31035-370 Belo Horizonte/MG
juliana.olic@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Caracterizar o perfil dos usuários e os gastos relacionados com o anticorpo monoclonal infliximabe e Medicamentos Modificadores do Curso da doença (MMCD) para o tratamento da artrite reumatoide (AR) em pacientes atendidos pelo Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (anteriormente denominado Programa Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo - PMAC).

Métodos: Foi construída uma coorte de 2003 a 2006, com pacientes com idade ≥ 18 anos identificados a partir de relacionamento determinístico/probabilístico das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde (APAC-SIA/SUS). As análises foram estratificadas por sexo, região de residência, diagnóstico e tipo de medicamento utilizado. Calculou-se o gasto médio mensal individual para cada ano de seguimento e fatores que o influenciaram.

Resultados: A coorte foi constituída por 26.228 pacientes, em sua maioria do sexo feminino (4,25 mulheres para cada homem), entre 40 e 59 anos, residente na macrorregião Sudeste e com ano de entrada no programa em 2006. Os diagnósticos mais frequentes foram a Síndrome de Felty e a AR soropositiva não especificada. O gasto com medicamentos representou 92,17% das despesas com procedimentos ambulatoriais. Medicamentos para AR somaram R\$74.306.087,18, dos quais o infliximabe representou 70% do gasto. A mediana de gasto mensal *per capita* foi de R\$3.466,03 para pacientes que utilizaram infliximabe comparado a R\$143,85 para pacientes tratados com MMCD. O gasto mensal individual para pacientes que utilizaram infliximabe foi maior para o sexo masculino, diagnóstico de complicações da AR e residentes nas macrorregiões Centro-Oeste e Sudeste. O número de pacientes atendidos pelo PMAC acompanhou a concentração de reumatologistas/habitante e o Índice de Desenvolvimento Humano do município de residência.

Conclusão: Os medicamentos constituíram a principal despesa registrada no sistema ambulatorial do SUS de 2003 a 2006 para o tratamento de pacientes portadores de AR, com elevado impacto econômico devido ao infliximabe. O sexo, diagnóstico, idade e região de residência foram fatores que influenciaram os gastos.

Palavras chave: Artrite reumatoide, infliximabe, medicamentos modificadores do curso da doença, medicamentos de alto custo, gastos, SUS

4.1 Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica autoimune que leva à deformidade e à destruição das articulações por erosão óssea e da cartilagem. Estima-se que 1 a 3% da população mundial seja acometida, sendo mais frequente em países em desenvolvimento. Ocorre cerca de duas a três vezes mais em mulheres e na faixa etária entre 30-50 anos, com pico de incidência na quinta década de vida.^{2,15} No Brasil, a prevalência de AR em adultos variou de 0,20% a 1,00% correspondendo a uma estimativa de 1,3 milhões de pessoas acometidas.¹²

Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de atividades diárias e profissionais. Nos países em desenvolvimento, após dez anos, estima-se que metade desses pacientes sejam incapazes de manter um trabalho de tempo integral.^a Também apresentam expectativa de vida reduzida em três a dez anos dependendo da severidade e tempo da doença.¹⁵

No Sistema Único de Saúde (SUS), o acesso aos medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes biológicos para o tratamento da AR é feito pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), anteriormente denominado Programa Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo (PMAC).^b O infliximabe foi o primeiro anticorpo monoclonal padronizado para o tratamento da AR e está disponível desde 2002.^c Em 2006, o etanercepte e o adalimumabe foram incorporados como opções de tratamento.^d Destes, o infliximabe correspondeu entre 16 a 40% das prescrições em estudos brasileiros efetuados em 2010.^{19,22}

Os gastos do Ministério da Saúde (MS) com medicamentos deste Programa cresceram aproximadamente 106% no período de 2000 a 2007.⁶ Entre 2000 e 2004, as doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo representaram cerca de 22% dos diagnósticos dos pacientes atendidos no Programa¹. Neste mesmo período, o infliximabe ocupou a segunda

^a Organização Mundial de Saúde (OMS). Disponível em: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>

^b Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF, nº 229 de 1 dez. 2009.

^c Brasil. Ministério da saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Artrite reumatoide. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002.

^d Brasil. Ministério da saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Artrite reumatoide. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SCTIE nº 66 de 06 de novembro de 2006.

posição do maior gasto mensal médio *per capita*, no valor de R\$ 5.945,58 ± 3.010,57 (DP).⁴ Em 2007, a AR foi a quarta doença de maior impacto orçamentário, consumindo 10,4% dos recursos.⁶

Estudos demonstraram que agentes biológicos têm custo elevado, sendo o custo anual do tratamento por paciente estimado entre 13.500 a 15.000 euros⁹ e cerca de 20.000 dólares australianos.¹⁰ No Brasil, Monteiro et al.¹³ (2008) concluiu que um ciclo de tratamento de 48 meses com esquema terapêutico convencional seguido de biológico custou 1.701.286,76 reais e Venson et al.²⁰ (2011) estimaram em 19.698,00 reais o custo de seis meses de tratamento com infliximabe.

Apesar do alto custo relacionado aos medicamentos biológicos, o número de usuários atendidos por diagnóstico e por medicamento, bem como a sua trajetória no SUS são desconhecidos. A dificuldade de descrever os gastos do MS com os pacientes atendidos no SUS deve-se ao fornecimento dos medicamentos, que é realizado por meio da Autorização de Procedimento de Alto Custo (APAC). A APAC é gerada para fins de pagamento, focada no medicamento e não no indivíduo, que pode apresentar diversos registros¹. Atualmente é possível realizar estudos de acompanhamento dos registros do paciente nos sistemas de informação do SUS utilizando a técnica de pareamento determinístico-probabilístico de bases de dados. Essa técnica permite combinar os registros referentes a um mesmo indivíduo em um único registro.⁷

Neste trabalho caracterizou-se o perfil dos usuários e os gastos relacionados com o anticorpo monoclonal infliximabe e com os MMCD para o tratamento da AR utilizando uma base de dados centrada no paciente, por meio do pareamento determinístico-probabilístico.

4.2 Material e métodos

4.2.1 Desenho

Trata-se de uma coorte histórica de âmbito nacional, no período de 2003 a 2006, abrangendo usuários do PMAC e desenvolvida a partir das bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS por meio da técnica de relacionamento determinístico/probabilístico de registros administrativos.^{1,7}

4.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

De inclusão: (i) Pacientes que receberam um ou mais dos seguintes medicamentos para o

tratamento da AR: azatioprina, ciclosporina, cloroquina, hidroxicloroquina, infliximabe, leflunomida e metotrexato (ii) diagnosticados com as seguintes patologias de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10): Síndrome de Felty (M05.0), doença reumatoide do pulmão (M05.1), vasculite reumatoide (M05.2), AR com comprometimento de outros órgãos ou sistemas (M05.3), outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8), AR soropositiva não especificada (M05.9), AR soronegativa (M06.0), doença de Still do adulto (M06.1), bursite reumatoide (M06.2), nódulo reumatoide (M06.3), poliartropatia inflamatória (M06.4), outras AR não especificadas (M06.8), AR não especificada (M06.9) (iii) que entraram no Programa no período de 2003 a 2006. A data de entrada foi definida pela menor data entre a primeira APAC cobrada e a data de início de tratamento declarada. A data de saída da coorte foi definida como a maior data do registro de cobrança para o paciente.

De exclusão: (i) pacientes em uso de medicamentos não padronizados para os códigos CID-10 supracitados (ii) pacientes com idade inferior a 18 anos.

4.2.3 Análise de gasto

A análise de gasto adotou a perspectiva do financiador público, na qual foram avaliados os gastos médicos diretos com procedimentos ambulatoriais. Foram considerados dois grupos, segundo o tratamento medicamentoso recebido (i) esquemas contendo apenas MMCD (ii) esquemas contendo pelo menos uma dispensação de infliximabe.

Para o cálculo do gasto mensal *per capita* por paciente foi considerada a soma de todos os procedimentos da APAC aprovados dividido pelo número de meses em que houve registro de gastos.

Os gastos individuais foram estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as variáveis sociodemográficas – sexo, idade (dicotomizada pela mediana), macrorregião de residência (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste); além de diagnóstico no início do tratamento agrupado segundo doença de base (M05.3, M05.8, M05.9, M06.0, M06.2, M06.3, M06.8, M06.9) ou complicação (M05.0, M05.1, M05.2).

4.2.4 Análise estatística

Os dados de variáveis sociodemográficas e clínicas foram descritas segundo a distribuição de frequências. O gasto individual foi descrito a partir de medidas de tendência central (média, mediana, desvio padrão) e estratificado segundo variáveis explicativas.

Para comparação de frequências foi utilizado o teste Qui quadrado. Para comparação de médias entre dois grupos utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann Whitney e para comparações múltiplas o teste de Kruskall Wallis. A escolha dos testes foi devido ao gasto total e gasto individual não apresentarem distribuição normal segundo o teste de Kolmogov-Smirnov.

O nível de significância adotado foi de 5%. As análises estatísticas foram feitas utilizando-se os softwares SPSS® 17.

Os valores monetários para o período de 2003 a 2006 foram atualizados para dezembro de 2011 pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, parecer nº 0069.0.203.000-11.

4.3 Resultados

4.3.1 Características da coorte

Foram atendidos 26.228 pacientes no período de 2003 a 2006 pelo PMAC. A grande maioria (98,6%) era brasileira, do sexo feminino (4,25 mulheres para cada homem), entre 40 e 59 anos, residente na macrorregião sudeste e com ano de entrada em 2006. Os diagnósticos mais frequentes segundo o capítulo CID-10 foram a Síndrome de Felty e a AR soropositiva não especificada. A população de pacientes que efetuou tratamento apenas com MMCD foi diferente da população que utilizou infliximabe pelo menos uma vez durante o tempo de seguimento. Verificou-se que no grupo que usou infliximabe houve uma maior proporção de homens, maior participação da macrorregião Centro-Oeste, menor participação da macrorregião Sul e maior número de pacientes entrando na coorte em 2004 quando comparado ao grupo que utilizou MMCD (Tabela 1). O tempo de permanência no Programa variou de dispensação única (6,5%) a 47 meses (0,8%) com mediana de onze meses em tratamento.

Dentre os medicamentos para o tratamento da AR, o mais solicitado foi a leflunomida 20 e 100 mg comprimido (52,1%), seguido por azatioprina 50 mg comprimido (12,4%), sulfassalazina 500 mg comprimido (9,6%), sulfato de hidroxycloquina 400 mg comprimido (9,5%), de difosfato de cloroquina 150 mg comprimido (6,6%), infliximabe 10 mg/ml injetável (4,1%), ciclosporina 10, 25, 50 e 100 mg cápsula e solução oral 100 mg/ml (4,1%) e metotrexato 25 mg/ml injetável (1,5%).

Tabela 1 - Características dos pacientes com artrite reumatoide atendidos pelo Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasil, 2003-2006. (n=26.228)

Característica		Total		MMCD [§]		Infliximabe		Valor p*
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Feminino	21230	80,9	19595	81,4	1635	76,3	<0,001
	Masculino	4998	19,1	4490	18,6	508	23,7	
Macrorregião de residência	Centro-Oeste	1885	7,2	1467	6,1	418	19,5	<0,001
	Nordeste	4679	17,8	4342	18,0	337	15,7	
	Norte	318	1,2	287	1,2	31	1,4	
	Sudeste	14242	54,3	13090	54,3	1152	53,8	
	Sul	5104	19,5	4899	20,3	205	9,6	
Faixa etária	18-19	280	1,1	251	1,0	29	1,4	<0,001
	20-29	2288	8,7	2063	8,6	225	10,5	
	30-39	4234	16,1	3813	15,8	421	19,6	
	40-49	6631	25,3	6048	25,1	583	27,2	
	50-59	6806	25,9	6274	26,0	532	24,8	
	60-69	4096	15,6	3850	16,0	246	11,5	
	70-79	1533	5,8	1447	6,0	86	4,0	
	80 ou mais	360	1,4	339	1,4	21	1,0	
Ano de entrada	2003	5182	19,8	4719	19,6	463	21,6	<0,001
	2004	7112	27,1	6341	26,3	771	36,0	
	2005	5941	22,7	5435	22,6	506	23,6	
	2006	7993	30,5	7590	31,5	403	18,8	
Diagnóstico	Síndrome de Felty	12853	49,0	12071	50,1	782	36,5	<0,001
	AR soropositiva não especificada	4795	18,3	4115	17,1	680	31,7	
	Outras Artrites	3158	12,0	2948	12,2	210	9,8	
	AR não especificada	2269	8,7	2014	8,4	255	11,9	
	Outras AR não especificadas	1064	4,1	999	4,1	65	3,0	
	AR com comprometimento de outros órgãos e sistemas	1052	4,0	972	4,0	80	3,7	
	Doença reumatoide do pulmão	437	1,7	418	1,7	19	0,9	
	Vasculite reumatoide	368	1,4	346	1,4	22	1,0	
	Poliartropatia inflamatória	131	0,5	110	0,5	21	1,0	
	Doença de Still do Adulto	76	0,3	69	0,3	07	0,3	
	Nódulo reumatoide	25	0,1	23	0,1	02	0,1	

AR: Artrite reumatoide

[§] MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença (Azatioprina; Ciclosporina; Disfosfato de cloroquina; Leflunomida; Metotrexato; Sulfassalazina; Sulfato de hidroxycloquina)

* Teste Chi² de Pearson

4.3.2 Categorias de gastos

Dentre os valores pagos pelo SUS com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo utilizados pelos pacientes durante o período de acompanhamento da coorte (2003-2006), pode-se observar que gasto com medicamentos (R\$99.663.754,30) correspondeu à maior parcela da despesa (92,17%). Tabela 2.

Tabela 2 - Gasto médio e total com procedimentos ambulatoriais e medicamentos de alto custo a partir do início do tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2003-2006.

Procedimento	Mediana gasto	Gasto total	% gasto
Medicamentos para tratamento de AR	488,96	74.306.087,18	68,72
Outros medicamentos	1.236,61	25.357.668,21	23,45
Terapia Renal substitutiva	19.100,15	3.693.534,56	3,42
Acompanhamento de pacientes	1.863,42	1.348.081,74	1,25
Quimioterapia (Custo mensal)	3.389,43	1.066.469,41	0,99
Tomografia computadorizada	145,03	351.830,39	0,33
Terapias especializadas	331,08	334.193,53	0,31
Cirurgias ambulatoriais especializadas	683,64	329.033,05	0,30
Medicina Nuclear in vivo	143,10	275.159,33	0,25
Ressonância magnética	285,74	270.600,35	0,25
Próteses e órteses	244,54	182.874,24	0,17
Radiodiagnóstico	57,41	136.148,04	0,13
Atenção à Saúde	178,09	128.006,08	0,12
Radioterapia	1.083,72	121.567,94	0,11
Hemodinâmica	536,31	103.553,35	0,10
Patologia clínica	210,51	94.012,00	0,09
Radiologia Intervencionista	85,94	13.664,21	0,01
Diagnose	55,02	5.885,08	0,01
Busca de órgãos para transplante	914,35	5.762,54	0,01
Ações especializadas em odontologia	63,79	4.657,80	0,00
Instalação de cateter	278,05	1.194,02	0,00
Exames ultra-sonográficos	95,69	1.052,57	0,00
Total Geral		108.131.034,54	100,00

Os gastos com infliximabe, no período de 2003 a 2006 foram superiores aos gastos com MMCD durante todo o período de acompanhamento. Corresponderam a 58,7% do valor total despendido com medicamentos para AR no primeiro ano de seguimento e 68,8%, 73,3% e 67,6% nos anos subsequentes (Figura 1). Entre 2003 e 2006 foram gastos R\$52.324.150,43 apenas com este medicamento.

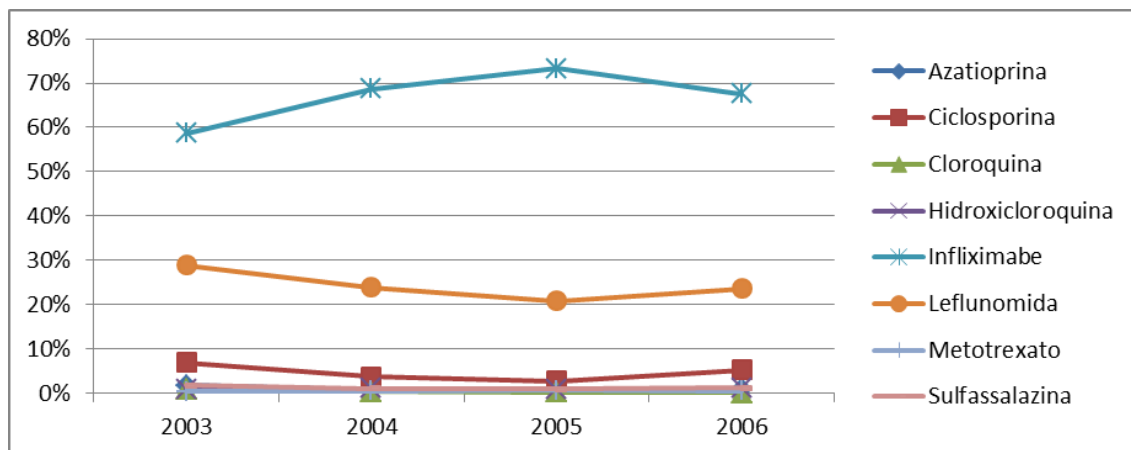


Figura 1 - Distribuição do gasto percentual segundo medicamento disponibilizado no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional para o tratamento da artrite reumatoide. Brasil, 2003 a 2006

4.3.3 Evolução do gasto ao longo do período de acompanhamento

O gasto total com medicamentos para o tratamento de AR foi entre 2,4 e 3,1 vezes maior para pacientes que utilizaram infliximabe para uma população 10,9 vezes menor quando comparado a pacientes que utilizaram MMCD. Os gastos individuais foram superiores para o grupo que utilizou infliximabe durante todo o período de seguimento ($p < 0,001$), enquanto não houve diferença entre os grupos no uso de outros medicamentos para tratamento de comorbidades. Ao longo do seguimento foi observada queda nos valores totais do gasto acompanhado de queda no número de pacientes da coorte (Tabela 3).

Tabela 3 - Gasto médio mensal e total com medicamentos de alto custo a partir do início do tratamento, durante o período de acompanhamento da coorte. Brasil, 2003-2006.

Seguimento/ Categoria	Gastos (R\$)										Valor p*
	MMCD					Infliximabe					
	n	Média mensal	Desvio padrão	Mediana	Gasto total	n	Médio mensal	Desvio padrão	Mediana	Gasto total	
1º ano de seguimento											
Medicamentos para AR	20.275	136,85	144,57	143,85	10.761.122,61	1.927	3.751,50	6.195,42	3.466,03	25.935.601,85	<0,001
Outros medicamentos	4.612	1.026,68	1.615,72	535,44	8.588.495,56	359	1.044,50	1.416,01	524,48	681.052,87	0,371
2 º ano de seguimento											
Medicamentos para AR	10.864	137,37	137,23	143,85	6.078.274,24	1.287	4.255,94	8.800,26	3.466,03	18.818.691,84	<0,001
Outros medicamentos	3.539	1.145,78	1.949,64	625,80	7.173.884,98	394	1.312,89	2.608,88	678,32	922.784,36	0,222
3º ano de seguimento											
Medicamentos para AR	5.772	147,24	135,43	143,85	2.788.160,45	694	4.155,89	6.435,38	3.466,03	7.824.603,62	<0,001
Outros medicamentos	2.486	1.197,30	1.620,59	709,14	5.145.981,58	299	1.343,56	1.895,68	806,94	726.149,45	0,148
4º ano de seguimento											
Medicamentos para AR	1.868	172,27	160,68	172,56	573.805,03	226	3.982,59	6.816,95	2.691,92	1.525.824,91	<0,001
Outros medicamentos	1.091	1.075,81	1.360,48	643,43	1.871.693,36	143	960,17	1.190,22	490,02	247.625,77	0,374

* Teste de Mann Whitney para médias entre grupos

4.3.4 Gasto por características clínicas e sociodemográficas

Com relação ao gasto segundo características clínicas, verificou-se que embora a coorte fosse composta por mais mulheres e o gasto total fosse maior neste grupo, a média *per capita* mensal foi maior em pacientes do sexo masculino que utilizaram infliximabe ($p<0,001$). Porém esta diferença não foi encontrada para pacientes que utilizaram apenas MMCD (Tabela 4).

Quanto à idade, os gastos foram maiores em pacientes com 50 anos ou mais ($p<0,001$) no grupo que utilizou apenas MMCD. No grupo que utilizou infliximabe os gastos foram mais elevados nos pacientes mais jovens, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes. Ao avaliar a distribuição do gasto por faixa-etária para o grupo que utilizou apenas MMCD, as maiores médias *per capita* e medianas foram registradas para pacientes entre 70 e 79 anos (R\$154,04 $\pm$ 127,39; R\$151,03) e 80 anos ou mais de idade (R\$154,68 $\pm$ 108,71; R\$143,85). Já para o grupo que utilizou infliximabe as maiores médias *per capita* e medianas foram identificadas nas faixas etárias de 18-19 anos (R\$5.645,48 $\pm$ 14.857,59; R\$2.948,79), 20 a 29 anos (R\$5.403,51 $\pm$ 11.281,87; R\$3543,78) e 80 anos ou mais (R\$7351,07 $\pm$ 5172,70; R\$5897,57).

Com relação ao diagnóstico, os maiores gastos *per capita* foram relacionados ao tratamento de complicações da artrite reumatoide quando comparadas com a doença de base em ambos os grupos ($p<0,05$). Ao avaliar segundo a classificação CID-10, verificaram-se maiores médias *per capita* e mediana no grupo que utilizou MMCD para outras artrites (R\$155,53 $\pm$ 111,23; R\$158,82), nódulo reumatoide (R\$231,79 $\pm$ 314,05; R\$146,41) e outras artrites reumatoides não especificadas (R\$144,92 $\pm$ 105,79; R\$162,99). Para pacientes que utilizaram infliximabe as maiores médias e medianas foram verificadas para tratamento da Síndrome de Felty (R\$4.724,99 $\pm$ 9.299,89; R\$3.466,03) e artrite reumatoide não especificada (R\$4269,31 $\pm$ 3543,38; 3.927,46). Com relação ao gasto total, os maiores gastos foram identificados para Síndrome de Felty (47,9% e 34,5%) e para AR soropositiva não especificada (20,8% e 34,3%) para os grupos MMCD e infliximabe, respectivamente.

Tabela 4 – Distribuição dos gastos total e individual mensal com medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide em 48 meses de seguimento segundo características clínicas e sociodemográficas. Brasil, 2003 a 2006.

Característica	Gastos (R\$)											
	MMCD					Infliximabe						
	n	Média mensal	Desvio padrão	Mediana mensal	Gasto total	Valor p*	n	Média mensal	Desvio padrão	Mediana mensal	Gasto total	Valor p*
Sexo						0,608						<0,001
Feminino	18.247	139,40	133,92	144,53	16.372.566,84		1.583	4.157,68	7.017,20	3.466,03	41.217.414,82	
Masculino	4.131	144,44	147,16	143,85	3.828.796,27		471	5.072,51	7.075,75	3.901,50	12.887.309,25	
Idade						<0,001						0,87
até 49 anos	11.280	134,27	150,20	143,85	9.895.351,14		1.206	4.325,11	6.878,63	3.466,03	32.682.349,60	
50 anos ou mais	11.098	146,50	120,63	147,68	10.306.011,97		848	4.427,68	7.265,74	3.466,03	21.422.374,47	
Diagnóstico						0,01						0,04
Artrite reumatoide	10.383	137,58	118,92	143,85	9.962.778,67		1.230	4.159,47	5.361,54	3.584,33	33.848.358,80	
Complicações	11.827	143,42	150,36	145,29	10.132.030,39		799	4.658,92	9.089,95	3.466,03	19.391.308,77	
Macrorregião de residência						<0,001 [§]						<0,001 [§]
Centro-Oeste	1.407	135,17	86,84	143,85	1.812.778,18		407	4.387,87	3.797,00	3.927,46	11.196.573,83	
Nordeste	3.896	147,45	195,95	143,85	2.902.753,19		328	4.440,54	9.741,83	2.117,63	5.189.524,68	
Norte	594	149,08	137,94	143,85	447.607,61		44	2.791,19	1.857,99	2.654,62	817.274,90	
Sudeste	12.219	147,53	111,43	151,04	11.760.749,64		1.090	4.435,49	7.220,26	3.466,03	32.142.644,85	
Sul	4.262	113,66	145,08	59,33	3.277.474,49		185	4.167,04	6.512,34	3.429,78	4.758.705,81	

* Teste de Mann Whitney para médias entre categorias

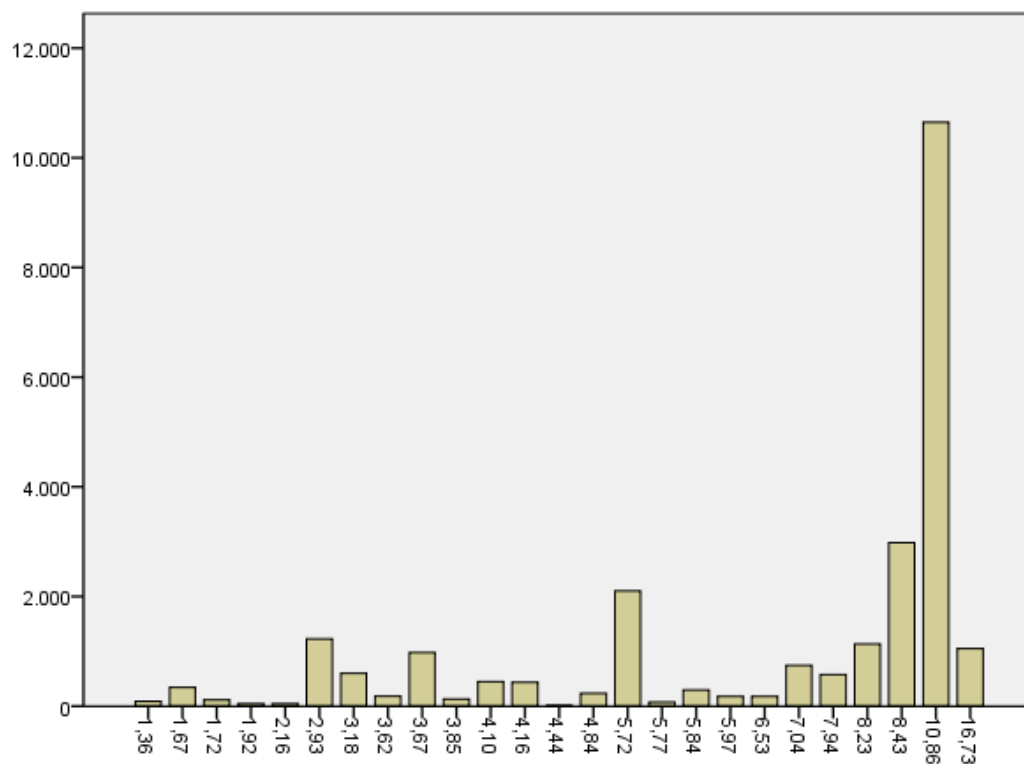
§ Teste de Kruskal Wallis para médias entre categorias

A avaliação segundo macrorregião de residência indicou haver diferença nos gastos entre pelo menos duas macrorregiões em ambos os grupos avaliados. Para pacientes que utilizaram MMCD o menor gasto médio *per capita* foi verificado para a macrorregião Sul, enquanto em pacientes que utilizaram infliximabe o menor gasto per capita foi identificado na macrorregião Norte ($p<0,001$). Ao considerar as unidades federativas verificou-se que o estado de São Paulo foi responsável por 51% do total dos gastos com solicitações de medicamentos para o tratamento de AR, obtendo os maiores valores percentuais para todos os anos de seguimento (46,9%, 54,8%, 54,4% e 57,8% respectivamente). Observou-se que o número de solicitações de medicamentos para a AR foi maior segundo a concentração de reumatologistas por habitante^f e a classificação do Índice de Desenvolvimento Humano^g do município de residência do paciente (Figura 2).

^f Conselho Federal de Medicina; Conselho Regional de Medicina de São Paulo. Demografia Médica no Brasil – Dados Gerais e Descrições de Desigualdades. São Paulo: Conselho Federal de Medicina e Conselho Regional de Medicina de São Paulo; 2011.p. 117.

^g Programa das Nações Unidas para o desenvolvimento (PNUD) Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. Disponível em: <<http://www.pnud.org.br/atlas/>>. Acesso em: 09 nov. 2012.

A



B

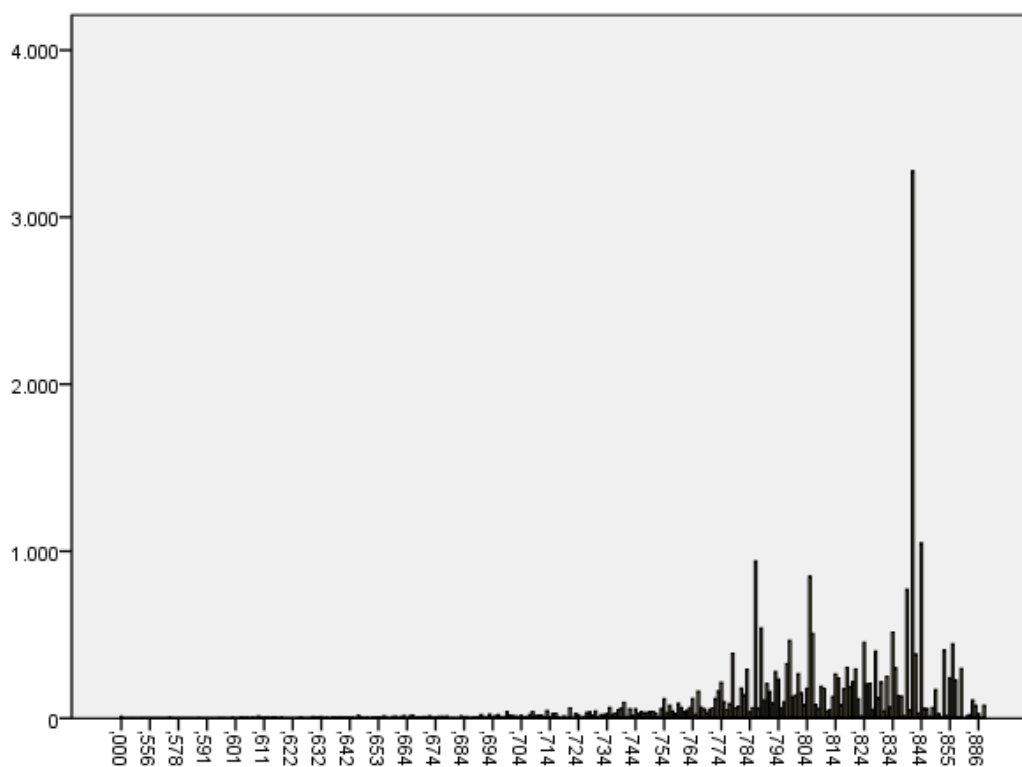


Figura 2 - Número de pacientes atendidos no Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional para artrite reumatoide segundo (A) Concentração de reumatologistas/10⁶ habitantes (B) IDH dos Municípios de residência.

4.4 Discussão

Foram atendidos 26.228 pacientes para o tratamento da AR pelo PMAC no período de 2003 a 2006. Esta população constituiu-se em sua maioria de mulheres (4,25 para cada homem), entre 40 e 59 anos e mediana de 49 anos de idade. Este perfil está de acordo com dados epidemiológicos sobre a doença^{1,14} bem como o descrito em estudos brasileiros.^{11,19,22}

Titton et al.¹⁹ (2011) avaliaram uma coorte nacional de início em fev/2010 e duração de dez meses envolvendo 1.037 pacientes em tratamento para AR. 72% eram mulheres, com idade média de 47 anos e tempo de permanência em tratamento de $2,09 \pm 2,39$ (DP) anos. Em um estudo transversal realizado no mês de março de 2010 no Paraná envolvendo 923 pacientes em uso de infliximabe, etanercepte e adalimumabe pelo SUS, Wiens et al.²² (2012) relataram uma proporção de 2,5 mulheres para cada homem, e a maioria na faixa etária de 40 e 60 anos. O maior número de solicitações de medicamentos foi para o diagnóstico outras AR soropositivas e AR soronegativa. Apenas 8% das solicitações corresponderam à Síndrome de Felty. Em uma coorte retrospectiva realizada em São Paulo no período entre 2002 e 2005 envolvendo 1.381 pacientes em tratamento para AR foi observada proporção de seis mulheres para cada homem e 55% dos pacientes situados na faixa etária de 40 e 59 anos. As manifestações extra-articulares ocorreram em 23,3% dos pacientes, sendo a prevalência de Síndrome de Felty de 2%.¹¹

Neste estudo, o maior número de solicitações de medicamentos e os maiores gastos percentuais com relação ao gasto total foram obtidos para o diagnóstico de Síndrome de Felty e AR soropositiva não especificada. A Síndrome de Felty é a coexistência de AR, neutropenia e esplenomegalia, e ocorre em menos de 1% dos pacientes acometidos por AR.¹⁸ O elevado registro segundo este diagnóstico levanta uma das limitações da utilização de bases de dados administrativos como fonte de informações, podendo estar relacionado principalmente com preenchimento incorreto deste campo no formulário de solicitação do medicamento; à ausência de critérios para diagnósticos diferenciais de AR no protocolo clínico; e mesmo a dificuldade de se determinar esta síndrome, que pode ser confundida com a “pseudo-Síndrome de Felty”, com prevalência duas vezes maior que a Síndrome de Felty.¹⁸

Com relação aos MMCD, o metotrexato é o medicamento de escolha para o tratamento da AR, sendo a leflunomida utilizada em casos de contra-indicação ou falha terapêutica a este agente.¹⁵ Entre 2002 e 2005, Louzada-Júnior et al.¹¹ (2007) relataram que 71% dos pacientes estavam em uso de MTX, dos quais 20% o utilizavam em associação. Nesse estudo, a leflunomida representou 55% das solicitações de MMCD de 2003 a 2006. No entanto, a apresentação oral de metotrexato foi padronizada no SUS apenas em 2009^a, de maneira que parcela dos pacientes que solicitaram leflunomida e demais MMCD poderia estar em uso concomitante de metotrexato por custeio próprio.

Estudos estimam que 5 a 6% dos pacientes com AR sejam elegíveis para tratamento com infliximabe baseado nos critérios de inclusão do ensaio clínico ATTRACT e nos critérios estabelecidos pela Sociedade Britânica de Reumatologia.¹⁰ A taxa de exposição a cinco agentes biológicos relatada no estudo de Tilton et al.¹⁹ (2012) foi de 9,2% paciente/ano, e o biológico mais utilizado foi o infliximabe (40%). Neste estudo, 4,1% dos procedimentos pagos pelo MS corresponderam ao infliximabe, abrangendo 8,2% dos pacientes da coorte. Apesar de representar pequena parcela dos procedimentos aprovados, o gasto com infliximabe correspondeu a cerca de 70% do gasto total do período de seguimento.

No final do período de avaliação desse estudo o valor do procedimento pago pelo MS para o infliximabe sofreu reajuste de R\$1.847,00 (2002) para R\$ 3.260,00 (out/2006).^h Também em 2006, foram incorporados etanercepte e o adalimumabe como opções de tratamento.^d Nesse estudo, o gasto com medicamentos para AR durante o período de 2003 a 2006 foi R\$74.306.086,09. Estudos em períodos subsequentes evidenciaram o impacto dessas mudanças, sendo relatados gastos com medicamentos para o tratamento de AR de R\$147.232.846,74 em 2007⁶, R\$231.047.931,00 (2008) e R\$351.872.288,00 (2009).ⁱ

Apesar da amostra ser predominantemente do sexo feminino, os gastos individuais com medicamentos foram superiores no sexo masculino no grupo que utilizou infliximabe

^h Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n° 2577 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF. 10 nov. 2006. Seção 1.

ⁱ Schneiders R. Caracterização dos gastos do Ministério da Saúde com medicamentos para Artrite Reumatoide, no âmbito do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no período de 2008 a 2009 [dissertação]. Brasília: Universidade Federal Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde; 2012.

pelo menos uma vez durante o tratamento. Na literatura é relatado que mulheres apresentam maiores taxas de utilização de serviços de saúde, geralmente associadas a doenças crônicas e de menor gravidade do que os homens.¹⁷ Corrobora com este dado a maior proporção de homens no grupo que utilizou infliximabe, medicamento indicado para AR moderada a severa, quando comparado ao grupo MMCD. Além disso, em uma análise de custos indiretos relacionados a AR, Azevedo et al.³ (2008) relataram que pacientes do sexo masculino e de maior nível socioeconômico apresentaram maior gasto que pacientes do sexo feminino. Os autores sugerem que a maior gravidade da doença e perda econômica nestes pacientes pode ser um fator relevante para a busca pelos serviços de saúde e por tratamento mais agressivo.

Maiores gastos *per capita* foram observados para pacientes com 50 anos ou mais de idade que utilizaram MMCD, mas não para pacientes que utilizaram infliximabe. O impacto econômico da AR está relacionado à perda de produtividade³, o que pode ter influenciado a instituição de um tratamento mais caro e agressivo, incluindo o infliximabe nas faixas etárias economicamente ativas.

Estudos internacionais que avaliaram o perfil de utilização de biológicos relacionaram o uso destes agentes ao número de médicos reumatologistas/região¹⁰, ao produto interno bruto (PIB), às diferentes prioridades e preferências entre países, à presença de protocolos e guias terapêuticos e ao preço dos medicamentos.¹⁶ No CEAR não existe um valor máximo estipulado pelo MS para efetuar o repasse de recursos, sendo este determinado pela demanda dos indivíduos aos procedimentos oferecidos. Dessa forma, diferenças no acesso entre as macrorregiões e estados podem refletir na distribuição dos recursos.⁶ Nesse estudo, verificou-se uma tendência de maior dispensação de medicamentos em municípios com Índice de Desenvolvimento Humano mais elevado.

Estudo de demografia médica realizado no Brasil em 2011 identificou 1.243 reumatologistas, com uma relação reumatologista/habitante três vezes superior à mediana nacional no Distrito Federal e no estado de São Paulo. Além disso, esse estado ocupou o primeiro lugar na posição relativa do PIB no país durante o período de 2002 a 2006.^j Estes dados vão ao encontro dos achados deste estudo, no qual o estado de São Paulo foi responsável por cerca 51% do gasto total do MS. Carias et al.⁶ (2011),

^j Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Regionais do Brasil. Série 1995-2009. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/contasregionais/2009/defaultrepond_zip.shtm. Acessado em 15/10/2012

demonstrou que São Paulo apresentou os maiores gastos *per capita* durante os anos de 2000 a 2007. Demais estudos que avaliaram medicamentos de alto custo identificaram maiores gastos para a região Sudeste.^{1,4} No presente estudo, de 2003 a 2006, os maiores gastos totais foram identificados para essa macrorregião bem como a maior média *per capita* para pacientes que utilizaram infliximabe. Para pacientes que utilizaram apenas MMCD a maior média per capita foi verificada na macrorregião Centro-Oeste.

O acesso aos medicamentos biológicos é problemático para os sistemas de saúde e para os indivíduos ao considerarmos que os recursos são finitos e as inovações tecnológicas mais custosas.¹⁰ A dificuldade de acesso ao atendimento e o custo do medicamento foram apontados por reumatologistas brasileiros como as principais dificuldades no tratamento da AR.⁸ Com a introdução dos biológicos, verificaram-se aumento dos gastos médicos diretos, no qual os medicamentos correspondem entre 66 a 91,8% dos gastos.^{13,k} Michaud et al.¹³ (2003) relataram um custo anual entre 1999 e 2001 para pacientes em terapia com medicamentos biológicos de \$19.016 enquanto o custo para pacientes que não receberam biológicos foi de \$6.164. Neste estudo, de 2003 a 2006, a mediana de gasto mensal com medicamentos para pacientes que utilizaram infliximabe foi de R\$3.466,03, comparado a R\$143,85 para pacientes tratados com demais MMCD.

Gastos elevados ressaltam a importância de estabelecer critérios bem definidos para o fornecimento dos medicamentos de alto custo, uma vez que alternativas terapêuticas eficazes e mais baratas podem ser utilizadas previamente. O MS tem estabelecido critérios para racionalizar este uso por meio da publicação dos Protocolos Clínicos de Diretrizes Terapêuticas, e a decisão sobre o fornecimento destes medicamentos fica a cargo do gestor de cada estado e do médico prescritor.⁴ No caso da AR, o protocolo vigente prevê a possibilidade de utilização dos agentes biológicos infliximabe, etanercepte e adalimumabe na mesma linha de tratamento, sob a justificativa de não haver diferenças com relação à eficácia dos mesmos. No entanto, estudo realizado sob a perspectiva do SUS indicou melhor relação de custo-efetividade para o adalimumabe e etanercepte frente ao infliximabe.²⁰ Atualmente, também estão aprovados para

^k Bagatini F. Estimativa dos custos relacionados à artrite reumatoide em pacientes atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica/MS na Farmácia Escola UFSC/PMF, 2008-2010 [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Farmácia; 2010.

fornecimento os agentes biológicos certolizumabe, golimumabe, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe.⁵⁶

O desenvolvimento de novas tecnologias, frequentemente mais caras, e a concepção cada vez mais clara de instituir o tratamento precoce da AR contribuirão para o aumento da demanda por medicamentos de alto custo.⁹ Além dos usuários e médicos, os laboratórios farmacêuticos e Poder Judiciário exercem grande pressão para fornecimento das tecnologias assim que elas surgem no mercado, sendo os medicamentos para a AR um dos principais alvos de judicialização no estado de Minas Gerais.⁵

Vieira et al.²¹ (2009) identificou aumento de 252% nos gastos com medicamentos do PMAC de 2003 a 2007. Os medicamentos mais onerosos eram constituídos de fármacos protegidos por patentes. Neste contexto, a produção de biossimilares que custam entre 20 a 30% menos que os medicamentos novos poderá contribuir para a melhoria da gestão de recursos públicos na assistência farmacêutica. Para o tratamento da AR, o primeiro biossimilar já em fase de teste na Europa é o infliximabe, cuja patente expirará globalmente em 2014.^{l,m}

Este estudo considerou apenas os gastos do MS, sendo que o financiamento dos medicamentos do Programa é feito com recursos da União e contrapartida dos Estados. Uma de suas limitações consiste na utilização de base de dados administrativos, considerando os aspectos estruturais – como as lacunas de informação clínica e o caráter de faturamento, que restringem a possibilidade de se realizarem avaliações mais minuciosas. Apesar disto, foi possível traçar o perfil dos usuários e avaliar a abrangência do Programa para pacientes com AR, bem como os gastos associados ao tratamento destes pacientes.

⁵⁶ Brasil. Portaria nº 24, de 10 de setembro de 2012. Torna pública a decisão de incorporar os medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe, bem como a manutenção dos medicamentos infliximabe, adalimumabe e etanercepte para o tratamento da Artrite Reumatoide (AR) no Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de setembro de 2012.

^l EMA. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use EMA/208936/2012. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/10/WC500133505.pdf

^m 'Biosimilar' drugs poised to penetrate market. Nature 468, 18–19 (03 November 2010) doi:10.1038/468018a

4.5 Conclusão

Os medicamentos constituíram a principal despesa registrada no sistema ambulatorial do SUS para o tratamento de pacientes portadores de AR. O sexo, diagnóstico, idade e região de residência são fatores que influenciam os gastos. Os gastos com pacientes que utilizaram infliximabe foram mais elevados do que aqueles que utilizaram apenas MMCD. O número de pacientes atendidos pelo PMAC, bem como o elevado gasto associado ressaltam o desafio de uma gestão eficiente de recursos mediante o aumento da demanda por medicamentos de alto custo e a manutenção dos princípios de universalidade e equidade do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Acurcio FdA, Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade IG, Almeida AM, et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. *Rev. Bras. Estud. Popul.* 2009;26:263-82.
2. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005 Mar;4(3):130-6. PubMed PMID: WOS:000229062300003.
3. Azevedo AB, Ferraz MB, Ciconelli RM. Indirect costs of rheumatoid arthritis in Brazil. *Value Health*. 2008 Sep-oct;11(5):869-77. Epub 2008 May 16. PubMed PMID: 18489511.
4. Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Dias da Silva G, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value in Health*. 2011 7//;14(5, Supplement):S71-S7.
5. Campos Neto OH, Acurcio FdA, Machado MAdÁ, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML, et al. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2012;46:784-90.
6. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Revista De Saude Publica*. 2011 Apr;45(2). PubMed PMID: WOS:000288385500001.
7. Coeli CM, Camargo Jr. KR. Avaliação de diferentes estratégias de bloqueio no relacionamento probabilístico de registros. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5:185-95.
8. Ferraz MB, de Soarez PC, Riera R, Ciconelli RM. [Diagnosis and therapeutical management offered to rheumatoid arthritis patients in Brazil--rheumatologists' answers from an assessment questionnaire]. *Acta Reumatol Port*. 2009 2009 Jan-Mar;34(1):44-51. PubMed PMID: 19449475. por.
9. Hoebert JM, Mantel-Teeuwisse AK, van Dijk L, Bijlsma JW, Leufkens HG. Do rheumatoid arthritis patients have equal access to treatment with new medicines?: tumour necrosis factor-alpha inhibitors use in four European countries. *Health Policy*. 2012 Jan;104(1):76-83. PubMed PMID: 22079753. eng.
10. Lu CY, Williams KM, Day RO. The funding and use of high-cost medicines in Australia: the example of anti-rheumatic biological medicines. *Aust New Zealand Health Policy*. 2007 Mar 1;4:2
11. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatóide no estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007;47:84-90.
12. Marques Neto JF, Gonçalves ET, Barros EFO et al: Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 33(5): 169-73, 1993.
13. Michaud K, Messer J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a three-year study of 7,527 patients. *Arthritis Rheum*. 2003 Oct;48(10):2750-62. PubMed PMID: 14558079. eng.
14. Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatóide. *Rev Bras Ciênc Farm*. 2008;44:25-33.
15. Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide - 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev bras reumatol*. 2012;52(2):152-74.

16. Nolte E, Newbould J, Conklin A. *International variation in the usage of medicines. A review of the literature*. RAND Corporation; 2010;
17. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, et al. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Cien Saude Colet* 2002;7:687–707.
18. Rosenstein ED, Kramer N. Felty's and pseudo-Felty's syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1991 Dec;21(3):129-42. PubMed PMID: 1788550. eng.
19. Tilton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011 2011 Mar-Apr;51(2):152-60. PubMed PMID: 21584421. eng|por.
20. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli DRS, et al. Avaliação econômica das anticitocinas adalimumabe, etanercepte e infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Paraná. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2011;21:359-76.
21. Vieira FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. *Rev Saude Publica*. 2009;43(4):674-81. DOI: 10.1590/S0034-89102009005000041
22. Wiens A, Grochocki MC, Pontarolli DR, Venson R, Correr CJ, Pontarolo R. Profile of users of anticytokines offered by the health care system in the state of Paraná for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2012 2012 Mar-Apr;52(2):208-13. PubMed PMID: 22460410. eng|por.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Revisões sistemáticas são sumarizações da literatura que constituem o maior nível de evidência para a tomada de decisão. No caso da revisão sistemática conduzida foi possível verificar que a associação de infliximabe e metotrexato foi mais eficaz que o uso de medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos isolado ou em associação. No entanto, os efeitos clínicos foram mais expressivos em períodos iniciais de tratamento, em pacientes com AR estabelecida e com resposta insuficiente ao metotrexato. Verificou-se que o tratamento medicamentoso precoce parece ser mais importante do que a iniciação precoce de um agente biológico.

Dessa forma, a revisão apresentada corrobora com o atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no sentido de instituir a terapia biológica após a utilização de associação de MMCD. No entanto, neste trabalho sugere-se a troca de agente biológico em casos de falha terapêutica com a dose padrão de infliximabe e não o aumento de dose ou diminuição do intervalo entre as aplicações.

A avaliação do perfil dos usuários atendidos pelo SUS mostrou que os pacientes apresentaram de forma geral o perfil esperado conforme demais estudos e segundo dados epidemiológicos da doença. O campo diagnóstico apresentou não ser uma fonte confiável para descrição destes pacientes, evidenciado pelo elevado registro de pacientes portadores da Síndrome de Felty. Além disso, fatores que influenciam na escolha do tratamento bem como nos custos associados como a duração e atividade da doença não puderam ser avaliados.

De acordo com os custos apresentados verificou-se que a terapia envolvendo biológico tem um impacto orçamentário alto nos gastos do Ministério da Saúde. A mediana do gasto mensal para pacientes que utilizaram infliximabe foi 24 vezes maior que para pacientes que utilizaram apenas MMCD. No entanto, conforme evidenciado pela revisão sistemática, a utilização deste agente combinado ao metotrexato é mais eficaz que o uso da associação em determinados casos. Verificou-se também que a porcentagem de utilização de infliximabe foi ligeiramente superior ao que seria esperado segundo critérios de um ensaio clínico e da Sociedade Britânica de Reumatologia, mostrando não haver distorções importantes no uso deste medicamento.

Uma limitação, entretanto, é que a avaliação da dose utilizada nos pacientes que constituíram a coorte não pôde ser avaliada. Considerando que o aumento de dose não é efetivo, seria importante mensurar qual o número de pacientes e o gasto em excesso associado a este aumento de dose que está sendo financiado pelo Ministério da Saúde.

Nesta perspectiva, ao considerar as novas alternativas terapêuticas ao infliximabe e seus custos associados, seria possível estabelecer critérios mais específicos para a utilização deste anticorpo monoclonal. Isto porque, mesmo que o infliximabe seja menos custo-efetivo, sua disponibilização no SUS é importante como uma opção de tratamento e também contribui para a concorrência entre os medicamentos. Além disso, com o fim da patente deste produto e início da produção de biossimilares, o cenário para a utilização de infliximabe no SUS poderá ser favorecido.

APÊNDICE A – PROJETO DE PESQUISA

Juliana de Oliveira Costa

Avaliação econômica e de eficácia dos anticorpos monoclonais na artrite reumatoide no
Sistema Único de Saúde, 2002 a 2007.

Belo Horizonte/ MG

2011

Juliana de Oliveira Costa

Avaliação econômica e de eficácia dos anticorpos monoclonais na artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, 2002 a 2007

Projeto de Pesquisa para ser apresentado na Banca de Qualificação do Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Área de Concentração: Políticas de Saúde e Planejamento.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio

Belo Horizonte

2011

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
AIE	Anti-inflamatórios esteroidais
AINE	Anti-inflamatórios não-esteroides
APAC	Autorização de Procedimento de Alta Complexidade
AR	Artrite reumatoide
CDAI	Índice clínico de atividade de doença
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CHI ²	Chi quadrado
CMDE	Componente Medicamentos de Dispensação Excepcional
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DAS	<i>Disease Activity Score</i> (Escore de atividade da doença)
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
MMCD	Medicamentos modificadores do curso doença
ECCR	Ensaio clínico controlado randomizado
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
HAQ	<i>Health Assesment Questionnaire</i>
I ²	I quadrado
IC	Intervalo de Confiança
ICAD	Índice composto de atividade da doença
IL	Interleucinas
INF	Infliximabe
ITT	<i>Intention to treat</i> (Intenção de tratar)
<i>k</i>	<i>Kappa</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde
LME	Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos
MBE	Medicina baseada em evidências
NAE	Número de articulações edemaciadas
NNT	Número necessário para tratar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM	Política Nacional de Medicamentos

RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RR	Risco Relativo
RS	Revisão sistemática
SAI/SUS	Sistema de Informação Ambulatorial do Sistema Único de Saúde
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i> - (Índice simplificado de atividade de doença)
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF α	Fator de Necrose Tumoral α
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHS	Velocidade de hemossedimentação ou eritrossedimentação

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	105
2. OBJETIVO	108
2.1. OBJETIVO GERAL	108
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	108
3. FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO	109
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	110
4.1. ARTRITE REUMATOIDE	110
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	111
4.3. DIAGNÓSTICO.....	112
4.4. TRATAMENTO.....	113
4.4.1. Farmacoterapia.....	114
4.4.2. Avaliação da Atividade da Doença	117
5. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA	120
5.1. HISTÓRICO.....	120
5.2. COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA (CEAF)	122
5.2.1. Forma de acesso aos medicamentos do CEAF	123
5.2.2. Medicamentos para AR.....	123
5.2.3. Gastos com o Componente Especializado	124
6. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA.....	126
7. PROPOSTA METODOLÓGICA.....	129
7.1. ARTIGO 1 . REVISÃO SISTEMÁTICA DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS MEDICAMENTOS INFLIXIMABE E METOTREXATO DESTINADOS AO TRATAMENTO DE ARTRITE REUMATOIDE..	129
7.1.1. Critérios para avaliação dos estudos	129
7.1.2. Métodos de busca para identificação dos estudos.....	130
7.1.3. Coleta e Análise de Dados	132
7.1.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	132
7.1.5. Síntese dos Dados	134
7.2. ARTIGO 2: ANÁLISE DE GASTOS DO SUS COM MEDICAMENTOS DO PROGRAMA DE MEDICAMENTOS DO COMPONENTE ESPECIALIZADO DESTINADOS AO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE DE 2002 A 2007.	135
7.2.1. População	136
7.2.2. Período de Estudo	136
7.2.3. Seleção de Pacientes	136
7.2.4. Variáveis do estudo	137

7.2.5. Análise dos dados.....	137
8. ASPECTOS ÉTICOS	138
9. CRONOGRAMA.....	138
REFERÊNCIAS	140
ANEXO 1 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS BASEADO NA FERRAMENTA DA COLABORAÇÃO COCHRANE VERSÃO 5.0.1.....	144
ANEXO 2 - ESCALA DE JADAD MODIFICADA	146
ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA DA UFMG.....	147

1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica sistêmica que afeta as articulações, os tecidos conjuntivos, músculos, tendões e o tecido fibroso. Manifesta-se durante os anos mais produtivos da vida adulta, geralmente entre 20 e 40 anos, e é uma condição crônica incapacitante, causadora de dor e deformidade (OMS, 2011).

A prevalência estimada em estudos epidemiológicos é de 1% da população adulta, da qual afeta mulheres duas a três vezes mais que homens, sendo que a maior incidência ocorre na faixa etária entre 35 e 65 anos (LAURINDO, 2002, SYMONS, 1994, FERRAZ, 2003, BÉRTOLO, 2007).

A AR acomete grandes e pequenas articulações em associação com manifestações sistêmicas como rigidez matinal, fadiga e perda de peso. Com a progressão da doença, os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de atividades diárias e profissionais, o que impacta economicamente os indivíduos e a sociedade de maneira significativa. A expectativa de vida destes pacientes pode ser reduzida de 5 a 10 anos quando ocorre o acometimento de órgãos e o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença (BÉRTOLO, 2007, MOTA 2010). Pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que seria esperado e apresentam grandes prejuízos na qualidade de vida (WOOLF, 2003).

Os principais objetivos do tratamento de um paciente com AR são: reduzir a dor, o edema articular e os sintomas constitucionais, como a fadiga; melhorar a função articular; interromper a progressão do dano ósseo-cartilaginoso; prevenir incapacidades; reduzir a morbi-mortalidade; e melhorar a qualidade de vida (ALBERS, 2001, BÉRTOLO, 2007). A farmacoterapia indicada para o paciente depende do estágio da doença, sua atividade e gravidade, devendo ser mais agressiva quanto mais avançada for a doença (LAURINDO, 2002).

O tratamento farmacológico da AR é complexo, e envolve a utilização de cinco classes de medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), anti-inflamatórios esteroidais, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes anti-citocinas. Esses medicamentos são disponibilizados aos cidadãos mediante políticas públicas de saúde por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2009). Analgésicos, AINEs e anti-inflamatórios esteroidais são disponibilizados na

Atenção Básica com base em prescrição médica. O acesso aos MMCDs e agentes anti-citocinas Infiximabe (INF), Etanercepte (ETA) e Adalimumabe (ADA) são garantidos à população pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2009).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (anteriormente denominado Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional) é uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas publicados pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009).

Esses protocolos contêm os critérios para prescrição e o fornecimento dos medicamentos, estabelecendo claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses, mecanismos de controle, acompanhamento e verificação de resultados dos tratamentos (PICON; BELTRAME, 2002). De acordo com o protocolo clínico para o tratamento da AR em vigência, as três anti-citocinas (ADA, ETA e INF) possuem a mesma eficácia (BRASIL, 2006), e, cabe ao Gestor Estadual, a definição de qual(is) dos medicamentos será(ão) disponibilizado(s) na rede estadual de serviços (BRASIL, 2006).

O número de pacientes cadastrados no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica vem crescendo substancialmente, bem como os gastos com os medicamentos incluídos no Programa (ACURCIO, 2009). Em 2003, foram gastos aproximadamente R\$1,05 bilhão com a aquisição desses medicamentos; em 2005, estes recursos já somavam R\$1,92 bilhão (BRASIL, 2007). No período de 2000 a 2007, o Ministério da Saúde aumentou em aproximadamente 106% seus gastos com medicamentos do Componente em questão (CARIAS et al., 2011).

Tendo em vista os crescentes aportes financeiros destinados ao programa e considerando a escassez de estudos nacionais sobre a utilização do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, principalmente no que tange aos anticorpos monoclonais, torna-se oportuna a realização de investigações que o avaliem e possam contribuir para uma melhor compreensão do perfil dos seus usuários, do uso de medicamentos e dos gastos a ele relacionados (ACURCIO et al., 2009).

O alto custo dessas medicações é um fator relevante para subsidiar a escolha do tratamento mais efetivo. Dessa forma, são necessárias análises de fármaco-economia, incluindo custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício desta terapia, sobretudo nas fases iniciais da doença (MOTA, 2010). Neste contexto, análises de eficácia e de custos, como as propostas nesse estudo, são análises preliminares, que poderão fornecer subsídios para avaliações econômicas completas. Ademais, estudos de avaliação de prescrição desses medicamentos, serão úteis como insumos ao processo de alocação e geração de recursos.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Realizar uma avaliação econômica, de eficácia e do perfil de utilização dos anticorpos monoclonais em pacientes com o diagnóstico de Artrite Reumatoide atendidos por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Brasil, de 2002 a 2007.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia e segurança dos esquemas terapêuticos para o tratamento da AR envolvendo os medicamentos Infliximabe e Metotrexato por meio de uma revisão sistemática da literatura;
- Descrever e analisar o perfil demográfico e de utilização de anticorpos monoclonais dos pacientes portadores de AR que iniciaram tratamento, no Brasil, no período de 2002 a 2007;
- Descrever e analisar os gastos do Ministério da Saúde com medicamentos anticorpos monoclonais do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no período de 2002 a 2007.

3. FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

A dissertação será apresentada na forma de dois artigos:

Artigo 1. Revisão sistemática de eficácia e segurança dos medicamentos infliximabe e metotrexato destinados ao tratamento da artrite reumatoide.

Artigo 2. Análise de gastos do SUS com os medicamentos do programa de medicamentos do componente especializado destinados ao tratamento da artrite reumatoide de 2002 a 2007.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Artrite Reumatoide

A Artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada por poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem (BÉRTOLO et al., 2007). É uma doença de causa multifatorial e complexa. A interação de fatores hormonais, ambientais e imunológicos sob indivíduos geneticamente suscetíveis atua em conjunto para o desencadeamento da mesma (KLARESKOG; WEDREN; ALFREDSSON, 2009).

A doença acomete principalmente as articulações sinoviais periféricas como dedos e punhos, mas pode também comprometer os joelhos e articulações proximais. As articulações afetadas apresentam-se edemaciadas, dolorosas e quentes, frequentemente com vermelhidão da pele sobrejacente. Na doença crônica de longa duração a cartilagem articular pode estar amplamente destruída e substituída por um *pannus* fibroso; o osso subjacente apresenta erosões osteolíticas e a sinóvia na cápsula sinovial apresenta-se espessada e cronicamente inflamada. A perda da superfície articular pode levar ao desenvolvimento de alterações osteoartriticas secundárias, particularmente nas articulações que sustentam peso como os joelhos (STEVENS e LOWE, 1998).

A maioria dos pacientes apresenta um curso clínico flutuante, com períodos de melhora e exacerbação dos sintomas articulares (BRASIL, 2006). De uma forma geral ocorrem três tipos de evolução em pacientes com AR. O tipo I ou padrão monocíclico ocorre em cerca de 20% dos pacientes com AR, e tem um curso autolimitado de dor e rigidez articular que desaparece dentro de um ano com pouca ou nenhuma medicação. O tipo II ou padrão policíclico é o mais comum e ocorre em cerca de 70% dos pacientes. Tem um curso intermitente com períodos de crise inflamatória e períodos de remissão clínica. O tipo III ou padrão progressivo ocorre em cerca de 10% dos pacientes, e se caracteriza por envolvimento articular aditivo sem períodos de remissão, com rápida destruição articular se não for tratado a tempo (SILVA *et al.*, 2003).

De acordo com a sua severidade pode ser classificada em leve, moderada ou grave. Cada estágio considera o número de articulações acometidas, presença de doença extra-articular, positividade/negatividade do fator reumatoide e presença/ausência de erosões de cartilagem. Quanto maior o número de articulações acometidas, grau de doença

extra-articular, fator reumatoide positivo e evidência de erosão e perda de cartilagem, mais grave o estágio da doença (BRASIL, 2006).

4.2. Epidemiologia

Estima-se que entre 1 e 3% da população mundial seja acometida pela artrite reumatoide, sendo mais frequente em países em desenvolvimento e em mulheres (PARADOWSKA et al., 2007; OMS, 2011). Nos Estados Unidos, estudo estimou a prevalência de AR em 1,48/1,000 habitantes (IC 1,15 a 1,81) (SACKS, 2010). Em Havana, Cuba, num estudo transversal foi estimada em 1,24% (IC 0,80 a 1,70) (REYES-LLERENA GA, 2009). Na China, a prevalência foi estimada entre 0,20 e 0,93% (ZENG, 2008) e no Peru em 0,51% (IC 0,20 a 0,80) (GAMBOA et al. 2009).

No Brasil, a prevalência de AR em adultos variou de 0,20% a 1,00% no estudo multicêntrico realizado por Marques e colaboradores (1993), correspondendo a uma estimativa de 1,3 milhões de pessoas acometidas. Em 2004, Senna e colaboradores estimaram em 0,46% a prevalência de AR na população de Montes Claros, MG.

Os pacientes desenvolvem incapacidade para realização de atividades diárias e profissionais. Tem sido relatado que os pacientes com AR deixam de trabalhar 20 anos antes do que se espera na sua idade e que apresentam grandes prejuízos na qualidade de vida (WOOLF A, 2003). Segundo a OMS, após 10 anos de curso da doença 50% dos pacientes de países em desenvolvimento são incapazes de manter um trabalho de tempo integral, sendo que o índice de afastamento do trabalho pode chegar a mais de 60% após 15 anos da doença (OMS 2011; MOTA, 2010).

Além disso, comparados à população geral, os pacientes com AR apresentam taxas aumentadas de mortalidade. Estudo americano demonstrou uma razão de mortalidade padronizada de 1,27 (IC 1,13 a 1,41) (ALAMANOS, 2005). As causas de morte descritas com maior frequência são doença cardiovascular e cerebrovascular, infecções, doenças linfoproliferativas e complicações gastrointestinais e relacionadas a AR. Dentre os fatores preditivos de mortalidade, estão inclusos idade avançada, incapacidade funcional, número de articulações acometidas, fator reumatoide positivo, nódulos reumatoides e velocidade de sedimentação globular elevada (NAVARRO, 2003; PRIOR, 1984).

Devido à maior mortalidade, estes pacientes apresentam uma sobrevida menor do que a população em geral. A expectativa de vida pode cair de três a dez anos, dependendo da gravidade e da idade de início da doença (KVALVIK, 2000; BÉRTOLO, 2007).

4.3. Diagnóstico

De acordo com “*The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for classification of rheumatoid arthritis*”, o diagnóstico depende da associação de uma série de sintomas e sinais clínicos, achados laboratoriais e radiográficos.

Os critérios para o diagnóstico são:

1. Rigidez matinal: rigidez articular com duração de pelo menos uma hora.
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico.
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas).
4. Artrite simétrica.
5. Nódulo reumatoide.
6. Fator reumatoide sérico.
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Quatro dos sete critérios são necessários para classificar um paciente como tendo AR, dos quais se exige que os critérios de 1 a 4 estejam presentes por pelo menos seis semanas (BÉRTOLO, 2007) e haja a observação dos critérios de 2 a 5 pelo médico (BRASIL, 2006).

A dispensação de medicamentos para o tratamento da Artrite Reumatoide pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica é realizada de acordo com as diretrizes do ano de 2006, que contempla os seguintes códigos da Décima Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) relacionados ao capítulo XIII Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo (M00-M99), subsistema de Poliartropatias inflamatórias (M05-M14):

Quadro I: Relação de Códigos da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) aprovados para a dispensação de anticorpos monoclonais pelo SUS, 2006.

Código	Especificação
M05.0	Síndrome de Felty
M05.1	Doença reumatoide do pulmão
M05.2	Vasculite reumatoide
M05.3	Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos ou sistemas
M05.8	Outras artrites reumatoides soro-positivas
M06.0	Artrite reumatoide soro-negativa
M06.8	Outras artrites reumatoides
M06.9	Artrite reumatoide não especificada
M08.0	Artrite reumatoide juvenil

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2006.

4.4. Tratamento

O tratamento dos pacientes com artrite reumatoide é feito associando-se medidas educativas, preventivas e não-farmacológicas, a métodos farmacológicos e até mesmo cirúrgicos. A terapia ideal e combinação destes métodos dependem da severidade, curso da doença e características individuais do paciente (BRASIL, 2006).

Os objetivos principais do tratamento do paciente com AR são: prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, e maximizar a qualidade de vida desses pacientes (SATO e CICONELLI, 2000, BÉRTOLO, 2007, BRASIL, 2006).

A educação do paciente e de seus familiares sobre a doença é fundamental, bem como o aconselhamento sobre as possibilidades, riscos e benefícios do tratamento (BRASIL, 2006; BÉRTOLO, 2007).

O programa de reabilitação do pacientes tem como foco minimizar as consequências funcionais da AR sobre o desempenho ocupacional e utiliza exercícios terapêuticos para restaurar, preservar e/ou aumentar a amplitude de movimento; termoterapia para o alívio da dor e da rigidez articular; órteses para dar suporte ou imobilizar a articulação afetada; e adaptações no ambiente no qual as atividades são desempenhadas (VLIELAND,

2003). Frequentemente inclui o ensino de técnicas de proteção articular e de conservação de energia para minimizar a perda ou redução funcional que acompanha a AR (TORQUETTI, 2008).

Cirurgia é uma opção para aqueles pacientes com anormalidades funcionais causadas por sinovite proliferativa ou por destruição óssea e/ou articular (BRASIL, 2006).

4.4.1. Farmacoterapia

O tratamento farmacológico da AR envolve a utilização de cinco classes de medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não-esteroides (AINE), anti-inflamatórios esteroidais (AIE), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes anti-citocinas.

Os analgésicos estão indicados para o alívio sintomático dor, enquanto anti-inflamatórios não-esteroides são utilizados em períodos de crises da doença bem como em pacientes portadores de AR grave. Dentre a classe de AINE, os inibidores seletivos da Cox-II não são indicados pelo protocolo do Ministério da Saúde por estarem associados a maior risco de eventos cardiovasculares (BRASIL, 2006).

Já os anti-inflamatórios esteroidais são indicados para suprimir inflamação em pacientes com AR grave. Recomenda-se que sua utilização não exceda o período de 6 meses devido aos eventos adversos associados, embora o uso contínuo em baixas doses possa reduzir a progressão radiológica. Também podem ser utilizados em tratamento de curto prazo até que as MMCDs exerçam efeito, na sinovite intensa e na inflamação extra-articular (SATO e CICONELLI, 2000; BRASIL, 2006).

Medicamentos modificadores do curso da doença são indicados para reduzir ou prevenir dano articular e preservar a integridade e funcionalidade articular. Incluem antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina), sulfassalazina, metotrexato (MTX), leflunomida e ciclosporina. Usados menos frequentemente são sais de ouro, penicilamina e azatioprina por apresentarem eficácia não superior aos demais representantes e com perfil de efeitos adversos desfavorável (BRASIL, 2006).

O reconhecimento e tratamento adequado na fase inicial da doença podem evitar ou retardar a progressão das lesões erosivas, que se estabelecem principalmente nos dois primeiros anos da doença. Dessa forma, pacientes tratados com MMCDs, ainda nas

primeiras semanas de enfermidade, evoluem melhor que os que iniciam tratamento mais tardiamente (MOTA, 2010). A terapia com MMCD ideal combina alta capacidade de modificar a doença, poucos efeitos adversos e elevado grau de aderência do paciente ao tratamento (SILVA et al., 2003).

A relação benefício-atividade dos diversos MMCDs demonstra que o metotrexato é a droga de eleição para o tratamento inicial na maioria dos pacientes com AR (BRASIL, 2006). Na presença de efeitos adversos ou não havendo resposta clínica com doses máximas toleradas de MTX, recomenda-se a troca ou o uso de combinações de MMCDs. MTX com cloroquina, com sulfasalazina ou a associação de três medicamentos são as combinações mais utilizadas (BÉRTOLO, 2007).

O metotrexato é a droga mais utilizada no tratamento da AR e estudos demonstram sua capacidade de diminuir a evolução das alterações radiológicas da AR. Seu efeito pode ser observado após um mês de uso (SATO e CICONELLI, 2000). Trata-se de uma droga antimetabólita que, quando administrada em baixas dosagens, interfere com a síntese de novo das purina/piridina, inibindo a ativação de células T e a função dos granulócitos (CAPORALI et al., 2008). Pode ser administrado por via oral ou intramuscular. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, vômito, diarreia, úlceras orais, leucopenia e ocasionalmente anemia megaloblástica. A médio e longo prazo pode levar à hepatotoxicidade. Outro efeito adverso grave é inflamação intersticial pulmonar, ocorrendo em 3 a 5% dos pacientes (SILVA et al., 2003).

Embora os analgésicos, anti-inflamatórios e MMCDs controlem os sintomas em muitos pacientes, não param o processo de destruição articular, que permanece como indicador da incapacidade futura e estão associados a efeitos adversos intensos, que resultam em falta de adesão ao tratamento e baixa efetividade. Nesse contexto, a busca por agentes mais efetivos e seguros, aliada ao maior conhecimento sobre a fisiopatologia da doença, resultou no desenvolvimento dos agentes biológicos (BRASIL, 2006).

Estes agentes estão indicados para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento com MMCDs em associação e altas doses de anti-inflamatórios esteroidais. Todavia, a terapia inicial com agentes biológicos ainda é controversa (BÉRTOLO 2007; MOTA, 2010).

Dentre os agentes biológicos, os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) são os mais utilizados. Os representantes desta classe são: infliximabe (anticorpo monoclonal antiTNF quimérico - humano/murino), etanercepte (proteína de fusão composta pelo receptor solúvel do TNF região Fc da IgG) e adalimumabe (anticorpo humano contra o TNF). Estes medicamentos atuam bloqueando a ação do TNF, uma potente citocina inflamatória expressa em grandes quantidades no soro e no líquido sinovial de indivíduos com AR. O TNF promove a liberação de outras citocinas inflamatórias, particularmente as interleucinas (IL) IL-1, IL-6 e IL-8 e estimula a produção de proteases. A inibição dessa citocina demonstrou ser uma forma efetiva e rápida de controlar a atividade da doença (MOTA, 2010).

Outras terapias biológicas em utilização incluem o antagonista do receptor da IL-1 (anakinra), antilinfócitos B – anticorpos antiCD20 (rituximabe), inibidores de moléculas de co-estimulação, como proteínas de fusão CTLA-4-IgG (abatacepte) e anticitocinas, como o anticorpo antirreceptor solúvel de interleucina-6 (tocilizumabe) (MOTA, 2010).

No Brasil, encontram-se comercialmente disponíveis os agentes modificadores da resposta biológica adalimumabe, etanercepte e infliximabe; rituximabe; e abatacepte (BÉRTOLO, 2007). Disponibilizam-se no componente especializado da assistência farmacêutica os agentes antagonistas do fator de necrose tumoral: infliximabe, adalimumabe e etanercepte (BRASIL, 2006), dos quais o infliximabe está disponível desde 2002 (BRASIL, 2002).

Todos os agentes biológicos são eficazes em controlar as manifestações articulares e deter a progressão radiológica da doença, embora possa haver falha terapêutica, sobretudo com o tratamento continuado, em até 30% a 40% dos pacientes. Não foram encontradas diferenças de eficácia entre os agentes anti-TNF disponíveis (infliximabe, etanercepte e adalimumabe), sendo equivalentes entre si para o tratamento da AR. Não há evidência de que na falha terapêutica de um destes três agentes possa ser utilizado o outro com expectativa de sucesso de tratamento (BRASIL, 2006), embora seu uso também não seja desencorajado (MOTA, 2010). Recomenda-se a troca de um agente anti-TNF por outro quando há ausência de resposta inicial, perda de resposta no decorrer do tratamento, ou ocorrência de eventos adversos (BÉRTOLO, 2007).

4.4.2. Avaliação da Atividade da Doença

A avaliação da atividade da doença consiste na avaliação periódica da resposta clínica e laboratorial ao esquema terapêutico instituído. É realizada preferencialmente dentro do período de dois meses até a obtenção de um estado de remissão da doença ou baixa atividade, e, em seguida, a critério do médico, com intervalos de cerca de três meses (PINHEIRO, 2007).

São utilizados índices compostos de atividade da doença (ICADs) para avaliação desta atividade: SDAI (índice simplificado de atividade de doença), índice clínico de atividade de doença (CDAI), índice de atividade de doença (DAS) ou índice de atividade de doença – 28 articulações (DAS 28) Os exames radiográficos estão indicados anualmente para avaliar a progressão da doença (BÉRTOLO, 2007).

O SDAI emprega cinco parâmetros e é mais simplificado, sendo seu resultado obtido pela soma de seus componentes, de acordo com o quadro 2.

Quadro 2: Parâmetros utilizados para o cálculo do SDAI (PINHEIRO, 2007)

Parâmetro	Medida
Número de articulações dolorosas	N = 28
Número de articulações edemaciadas	N = 28
Avaliação da atividade de doença-paciente	Escala Visual Analógica: 0 a 10
Avaliação da atividade de doença-médico	Escala visual analógica: 0 a 10
Proteína C reativa	0,1 a 10 mg/dL

O cálculo do índice CDAI utiliza quatro dos cinco parâmetros utilizados no SDAI, excetuando-se o laboratorial. Por isso, pode ser calculado em tempo real (PINHEIRO, 2007).

O DAS é obtido a partir da seguinte fórmula: $0,53938 \times \sqrt{\text{IAR}} + 0,06465 \times \text{NAE} + 0,330 \times \text{InVHS} + 0,00722 \times \text{AGS}$

Onde $\sqrt{\text{IAR}}$ representa a raiz quadrada do índice articular de Ritchie, no qual 53 articulações são avaliadas quanto à dor e ponderadas em (PINHEIRO, 2007):

- 0 (Zero): sem dor; 1 (Um): dor leve; 2 (Dois): dor moderada; 3 (Três): dor intensa;
- NAE (número de articulações edemaciadas);

- lnVHS (logaritmo neperiano da velocidade de hemossedimentação);
- Avaliação global de saúde – escala visual analógica de 0 a 100.

O DAS 28 utiliza apenas 28 articulações (ombros, cotovelos, punhos, metacarpofalangeanas, interfalangeanas proximais e joelhos, bilateralmente) e, ao invés do IAR, utiliza o número de articulações dolorosas dentre essas 28 (NAD28), sem ponderar a intensidade da dor. Utiliza-se a seguinte fórmula, onde $\sqrt{}$ é a raiz quadrada e ln é o logarímo neperiano (PINHEIRO, 2007):

$$0,56 \times \sqrt{\text{NAD28}} + 0,28 \times \sqrt{\text{NAE}} + 0,70 \times \ln\text{VHS} + 0,014 \times \text{AGS}$$

Os níveis de atividade de doença para os diversos ICADs estão no quadro 3:

Quadro 3: Índices compostos de atividade de doença e seus valores de referência (PINHEIRO, 2007)

Índice	Categoria de atividade de doença	Definição
SDAI	Remissão	< 5
	Baixa	≤ 20
	Moderada	≤ 40
	Alta	> 40
CDAI	Remissão	< 2,6
	Baixa	≤ 1,0
	Moderada	≤ 22
	Alta	> 22
DAS	Remissão	< 1,6
	Baixa	≤ 2,4
	Moderada	≤ 3,7
	Alta	> 3,7
DAS 28	Remissão	< 2,6
	Baixa	≤ 3,2
	Moderada	≤ 5,1
	Alta	> 5,1

O *American College of Rheumatology* estabeleceu os critérios ACR20, ACR50 e ACR70 para avaliação da atividade da doença, que são mundialmente utilizados. Diz-se que um paciente atingiu o ACR20 quando há uma melhora de:

- 20% do edema nas articulações;
- 20% da dor nas articulações;
- Melhora de 20% em três dos cinco critérios:
 6. Avaliação global da dor pelo paciente;
 7. Avaliação global pelo paciente da atividade da doença;
 8. Avaliação global pelo médico da atividade da doença;
 9. Avaliação pelo paciente da função física (HAQ);
 10. Valores de PCR.

Essa comparação é realizada de acordo com a melhora a partir dos valores basais. O mesmo acontece para o ACR50 e para o ACR70, indicando que houve uma melhora de 50 ou 70% respectivamente para os critérios citados (FELSON, 1995).

A Liga Européia Contra o Reumatismo (*European League Against Rheumatism - EULAR*) desenvolveu um critério de avaliação da atividade da doença baseado nos valores de corte para os números absolutos e para variações relativas do escore de atividade da doença (DAS) em relação ao *baseline* (Quadro 4). A resposta é classificada como boa quando a melhora do índice DAS é >1.2 e o paciente atinge de $\text{DAS} \leq 2.4$. Resposta ausente ocorre quando a melhora do índice DAS ≤ 0.6 ou $0.6 < \text{DAS} \leq 1.2$ e o paciente atinge $\text{DAS} > 3.7$. As demais combinações são classificadas como resposta moderada (VAN GESTEL et al., 1996). Considerando-se o DAS28, boa resposta corresponde à queda maior que 1,2 ponto e o paciente atingindo $\text{DAS28} < 3,2$; moderada: queda de 1,2 pontos no DAS28 ou queda entre 0,6 e 1,2 pontos com declínio da atividade da doença de alta para moderada atividade ou de moderada para baixa atividade (VAN GESTEL et al., 1998).

Quadro 4 - Critério de resposta DAS ou DAS28 do EULAR

DAS	DAS28	(Melhora em relação ao valor inicial)		
	alcançado	> 1,2	≤ 1,2 e ≤ 0,6	
≤ 2,4	≤ 3,2	Boa resposta	Resposta moderada	Sem resposta
> 2,4 e ≤ 3,7	> 3,2 e ≤ 5,1			
> 3,7	> 5,1			

Fonte: Adaptado de Pinheiro, 2007.

O HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) é um questionário auto-administrável que avalia cinco dimensões: incapacidade, desconforto, eventos adversos a medicamentos, custo e morte. Composto de 20 questões sobre capacidade funcional agrupadas em oito categorias, o questionário avalia o nível de dificuldade que o paciente apresenta para realizar tais atividades, assim como a necessidade de assistência para realizá-las. Pode ser facilmente completado em dez minutos (FRIES JR, 1980).

5. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

5.1. Histórico

O direito social dos cidadãos brasileiros à saúde inicia-se em 1988, com a promulgação da Constituição Federal, orientado pelos princípios da universalidade, igualdade e equidade. Esse direito é assegurado por meio de políticas sociais e econômicas que buscam reduzir o risco de doença e de outros agravos, bem como assegurar o acesso a ações e serviços para promoção, proteção e recuperação da saúde (BRASIL, 1988).

A regulamentação da Constituição Federal estabelecida pela Lei Orgânica da Saúde 8080/90 determinou que o Sistema Único de Saúde deveria ser estruturado de forma a garantir assistência terapêutica integral, inclusive Assistência Farmacêutica (BRASIL, 1990).

Dez anos após a promulgação da Constituição Federal, foi publicada a Política Nacional de Medicamentos (PNM), com o intuito de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos; a promoção do uso racional destes medicamentos; e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 2007). A Assistência Farmacêutica foi definida como:

“Grupo de atividades relacionadas com o medicamento destinadas a apoiar as ações de saúde demandadas por uma comunidade. Envolve o abastecimento de medicamentos em todas e em cada uma de suas etapas constitutivas, a conservação e o controle de qualidade, a segurança e a eficácia terapêutica dos medicamentos, o acompanhamento e a avaliação da utilização, a obtenção e a difusão de informação sobre medicamentos e a educação permanente dos profissionais de saúde, do paciente e da comunidade para assegurar o uso racional de medicamentos.” (BRASIL, 2002a, p.34).

Em 2004, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) aprovou a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) e redefiniu a Assistência Farmacêutica como:

“Um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição,

distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população.” (BRASIL, 2004c)

Este conceito, mais amplo, considera a integralidade das ações da Assistência Farmacêutica como uma política norteadora para formulação de políticas setoriais, tais como: políticas de medicamentos, ciência e tecnologia, desenvolvimento industrial, formação de recursos humanos, entre outros, garantindo a intersectorialidade no qual o SUS se insere e envolvendo tanto o setor público como o privado de atenção à saúde (CONASS, 2004)

O financiamento das ações de saúde é organizado em blocos específicos conforme seus objetivos e características de acordo com a Portaria GM/MS nº 204, de 29 de janeiro de 2007. A Assistência Farmacêutica constitui um destes blocos e se divide em três Componentes: Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Medicamentos de Dispensação Excepcional (CMDE), posteriormente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2007).

O Componente Básico da Assistência Farmacêutica destina-se à aquisição de medicamentos e insumos da assistência farmacêutica no âmbito da atenção primária em saúde e também relacionados a agravos e programas de saúde específicos, em especial no nível ambulatorial (BRASIL, 2010)

O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica destina-se ao financiamento de ações de assistência farmacêutica em relação a doenças que configuram problemas de saúde pública, que atingem ou põem em risco as coletividades e cuja estratégia de controle concentra-se no tratamento de seus portadores. Os programas atendidos são os de controle de endemias, tais como a tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de Chagas e outras doenças endêmicas de abrangência nacional ou regional; medicamentos anti-retrovirais do Programa DST/Aids; sangue e hemoderivados; e imunobiológicos (BRASIL, 2010)

Finalmente, o Componente Medicamentos de Dispensação Excepcional destina-se ao financiamento de medicamentos de dispensação excepcional ou de “alto custo”, que correspondem ao grupo de medicamentos utilizados no tratamento de patologias

específicas que atingem um número limitado de usuários os quais, na maioria das vezes, utilizam tais medicamentos por períodos prolongados. Entre os usuários desses medicamentos estão: transplantados, portadores de insuficiência renal crônica, esclerose múltipla, hepatite viral crônica B e C, epilepsia e esquizofrenia refratária, doenças genéticas como fibrose cística, doença de Gaucher, artrite reumatoide, entre outros (ACURCIO et al., 2009). Em novembro de 2009, a Portaria GM/MS nº 2.981 alterou a definição e denominação do programa, que passou a ser tratado como Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. (BRASIL, 2009)

5.2. Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF)

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica foi aprovado e regulamentado pela portaria nº 2981 de 26/11/2009 como parte da PNAF. A proposta do CEAF baseou-se na garantia do tratamento integral de todas as doenças contempladas no respectivo Componente, desde o nível primário de atenção até medicamentos mais complexos do ponto de vista farmacêutico e da própria indicação terapêutica e que exigem um acompanhamento intensivo por profissionais da área da saúde (BRASIL, 2010).

A distribuição destes medicamentos é pactuada entre Municípios, Estados e União, e estão organizados em três grupos, a saber:

Grupo	Responsabilidade	Característica
Grupo 1	União	São medicamentos utilizados para doenças de maior complexidade; cujo tratamento de primeira e segunda linha não tenham sido efetivos; apresentam elevado impacto financeiro; incluídos em ações de desenvolvimento produtivo no complexo industrial da saúde.
Grupo 2	Estados e Distrito Federal	São medicamentos utilizados para doenças de menor complexidade da doença a ser tratada ambulatorialmente em relação aos elencados no Grupo 1; cujo tratamento de primeira linha tenha apresentado falha.
Grupo 3	Municípios e Distrito Federal	São medicamentos constantes na <i>Relação Nacional de Medicamentos Essenciais</i> (RENAME) vigente e indicados pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, publicados na versão final pelo Ministério da Saúde, como a primeira linha de cuidado para o tratamento das doenças crônicas e/ou raras.

Os medicamentos integrantes dos grupos 1 e 2 são dispensados por meio das Secretarias Estaduais de Saúde, enquanto aqueles pertencentes ao grupo 3 são dispensados pelos municípios.

5.2.1. Forma de acesso aos medicamentos do CEAF

A solicitação, dispensação e renovação da continuidade do tratamento são realizadas pelo paciente ou seu responsável na unidade de saúde designada pelo gestor estadual através do Laudo para Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) (BRASIL 2010).

O LME é autorizado nos casos de deferimento de um medicamento por um avaliador e origina uma Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) (BRASIL, 2009).

Para cada doença descrita conforme o CID-10, o médico deverá preencher um LME diferente que terá a mesma validade de uma APAC (até três competências) (BRASIL, 2010).

A APAC contém as informações sobre a produção realizada pelas Unidades Prestadoras de Serviços do SUS de todos os procedimentos de Alta Complexidade, medicamentos do componente especializado da Assistência Farmacêutica e outros considerados de monitoramento estratégico. Mensalmente, as Secretarias Estaduais de Saúde enviam ao DATASUS as informações, via APAC, dos procedimentos autorizados. Após consolidados os dados são disponibilizados pelo Ministério da Saúde (TEIXEIRA, 2003).

A incorporação de novos medicamentos ao Programa utiliza os preceitos da medicina baseada em evidências, no qual os solicitantes devem apresentar estudos que demonstrem a eficácia e segurança do medicamento, além de sua vantagem com relação à opção terapêutica disponibilizada, ou oferecer concorrência dentro de um mesmo subgrupo (VIEIRA FS, 2007). A incorporação definitiva no programa ocorre somente após publicação da versão final do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas específico pelo Ministério da Saúde. Os Protocolos e Diretrizes são ferramentas que caracterizam as linhas de cuidado referentes ao tratamento medicamentoso das diversas fases evolutivas das doenças abordadas no CEAF (BRASIL, 2010).

5.2.2. Medicamentos para AR

Os analgésicos, AINEs e anti-inflamatórios esteroidais são disponibilizados na Atenção Básica. Já os MMCDs os agentes anti-citocinas são disponibilizados pelo Componente Especializado conforme indicado na figura 2.

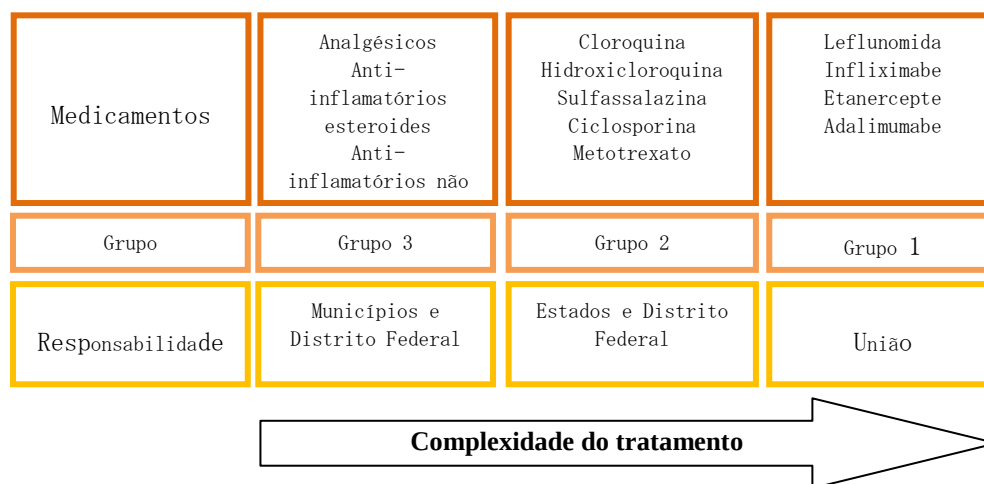


Figura 2: Responsabilidade de aquisição dos medicamentos. Adaptada de Brasil (2009).

Os agentes anti-citocinas estão alocados no Grupo 1, subgrupo 1A. As responsabilidades de cada um dos entes federados se distribuem da seguinte forma neste subgrupo:

- Programação: Elaborada pelas Secretarias Estaduais de Saúde
- Aquisição: Centralizada pelo Ministério da Saúde com base nas programações anual e trimestrais elaborados pelos estados.
- Distribuição e armazenamento:
 - até os almoxarifados estaduais: responsabilidade do Ministério da Saúde
 - dos almoxarifados estaduais às unidades descentralizadas: Secretarias de Saúde

5.2.3. Gastos com o Componente Especializado

Os gastos do SUS com procedimentos de alta complexidade apresentam, nos medicamentos do componente especializado, uma situação crítica que pode configurar crescente ineficiência na alocação dos recursos públicos de saúde (BRASIL, 2007).

Em 2005 aproximadamente R\$ 1,9 bilhão foram gastos com a aquisição desses medicamentos, dos quais R\$ 718 milhões referem-se à contrapartida dos estados, o que representa um cofinanciamento da ordem de 37% (BRASIL, 2007). Dessa forma, o incremento dos gastos nesse programa também onera as Secretarias Estaduais de Saúde de forma significativa e progressiva (BRASIL, 2007).

A participação percentual dos gastos com estes medicamentos em relação aos gastos totais do Ministério da Saúde com medicamentos subiu de 14,9%, em 1995, para 35,3% em 2005. (BRASIL, 2007).

Entre 2002 e 2009, período que compreende a criação do Programa de Medicamentos Excepcionais e a sua evolução até o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, houve um crescimento exponencial dos recursos financeiros empregados pelos estados e, principalmente, pela União. Em 2002, o orçamento do Ministério da Saúde era de R\$500 milhões, passando para R\$2,65 bilhões em 2009 (BRASIL, 2010). No período de 2000 a 2007, o Ministério da Saúde aumentou em aproximadamente 106% seus gastos com medicamentos do Componente em questão (CARIAS et al., 2011).

Tabela 1: Gastos anuais do Ministério da Saúde com medicamentos do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasil, 2000-2007.

Ano	Gasto anual (em reais)
2000	684.975.404,43
2001	777.617.274,95
2002	651.842.605,65
2003	797.490.209,67
2004	1.084.660.016,68
2005	1.343.253.116,61
2006	1.406.436.999,30
2007	1.410.181.600,74

Fonte: CARIAS et al, 2011.

Estudo de CARIAS et al (2011), revelou que a distribuição dos gastos entre as regiões do Brasil é heterogênea e se concentrou durante o período de 2000 a 2007 na região Sudeste. Esta região apresentou um aumento *per capita* de R\$ 5,69, em 2000, para R\$ 11,00 em 2007. Em contraste, a região Norte se manteve com o menor valor *per capita*, passando de R\$ 1,14, em 2000, para R\$ 1,80 em 2007. Mesmo padrão foi observado no gasto anual total com medicamentos do programa, maior para o Sudeste e menor no Norte, durante todo o período. O gasto devido a AR foi de R\$ 147.232.846,74 em 2007, e representou 10,4% do gasto anual. Dessa forma a AR foi a quarta doença de maior impacto no gasto anual, após os Transplantes (17,1%), Esquizofrenia (14,8%) e Esclerose múltipla (12,9%).

Diante do crescimento com os gastos e do desafio de ampliação do acesso de maneira equânime é necessário buscar alternativas para reduzir o impacto financeiro com a aquisição dos medicamentos de “alto custo” para que não haja prejuízos a outras áreas

da saúde pública (CARIAS et al., 2011). Estas devem pautar-se na organização e a eficácia do gerenciamento do programa, principalmente nos seus aspectos operacionais e administrativos, de forma a racionalizar e otimizar os recursos existentes (BRASIL, 2007).

6. MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIA

A medicina baseada em evidências (MBE) é definida por Sackett (1996) como o uso consciencioso, explícito e judicioso das melhores evidências, atualizadas, na tomada de decisões relativas à prática com pacientes individuais, unindo evidências produzidas em pesquisa e experiência clínica. A MBE alia o conhecimento científico ao conhecimento e práticas médicas, valorizando também a individualização da terapia (JUSTO, 2005).

Os níveis de evidência podem ser interpretados da seguinte forma:

1. Revisão sistemática e Metanálise
2. Ensaio clínico randomizado
3. Estudo de coorte
4. Estudo de caso-controle
5. Estudo transversal
6. Relato de casos

Nesta gradação, o nível de evidência 1, é a evidência mais consistente e, o nível de evidência 6 corresponde à evidência menos consistente (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000).

Dessa forma, dentre as diversas fontes de evidência disponíveis, as revisões sistemáticas e as metanálises são muito utilizadas para auxiliar nesta tomada de decisão.

A revisão sistemática (RS) é um tipo de investigação científica que tem por objetivo reunir, avaliar criticamente e conduzir uma síntese dos resultados de múltiplos estudos primários (COOK, 1997). É pautada em uma metodologia bem elaborada que busca evitar vieses que interfiram na interpretação dos resultados. Cada revisão sistemática responde a apenas uma pergunta, embora possa ser conduzida para responder questões de diversos tipos: diagnósticas, sobre eficácia/efetividade, epidemiológicas, dentre outros (JUSTO, 2005).

As etapas de uma revisão sistemática correspondem a: Formulação da questão, com a definição dos pacientes, da doença e das intervenções; elaboração do projeto de RS;

busca e seleção dos estudos em bases de dados eletrônicas diversas, literatura cinzenta (teses e dissertações), solicitação de estudos a especialistas e anais de congressos, busca manual nas referências dos estudos e em revisões já publicadas; avaliação crítica dos estudos selecionados de acordo com a sua validade e risco de viés; extração dos dados: incluindo as variáveis estudadas, as características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos; síntese descritiva e metanálise: realizada para desfechos previamente definidos entre estudos com características agrupáveis; e apresentação e interpretação dos resultados da síntese. (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000; JUSTO, 2005):

A RS é uma parte do processo que resulta na decisão clínica (Figura 2). Após a revisão sistemática podem ser realizadas análises econômicas dessas intervenções, utilizadas na elaboração de diretrizes clínicas. A decisão clínica deve ser resultante das evidências geradas por uma metanálise, além da situação local do atendimento e das particularidades dos pacientes (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000; JUSTO, 2005).

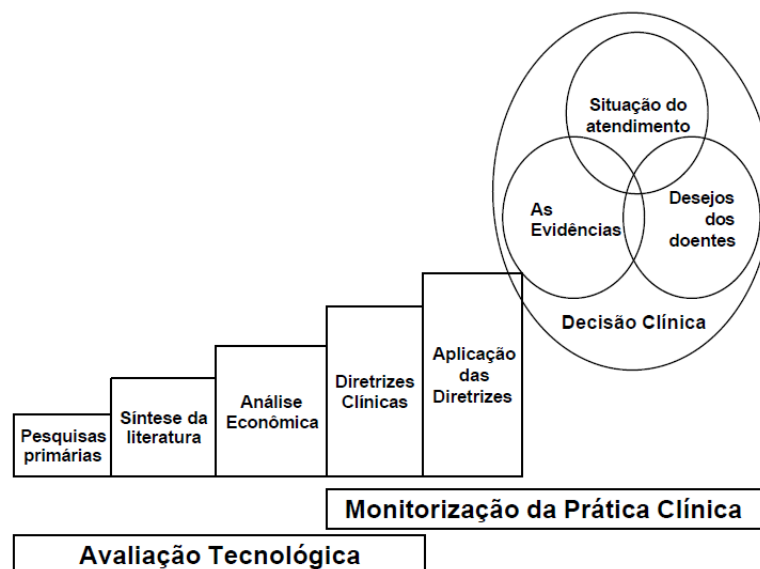


Figura 3 - A revisão sistemática na pesquisa clínica (THE COCHRANE COLLABORATION, 2000)

A metanálise é conceitualmente mais controversa, e pode ser entendida como uma revisão completa (busca bibliográfica, extração e combinação dos dados), como revisão sistemática quantitativa, ou como a combinação estatística de pelo menos dois estudos (JUSTO, 2005; NOBLE, 2006; MARTINEZ, 2007). Como análise estatística de uma

coleção de estudos individuais, a metanálise sumariza o conhecimento da pesquisa empírica para responder a uma pergunta específica. O principal objetivo é responder se a intervenção ou problema em questão foi responsável com significância estatística pelo efeito observado e, caso positivo, qual a magnitude deste efeito (NOBLE, 2006).

No campo de suas aplicações, a metanálise desempenha papel fundamental na busca pela validade interna e externa dos resultados de uma intervenção, servindo de subsídio para a elaboração de guias e protocolos para a saúde pública, bem como para a retirada de tecnologias incorporadas que não são mais efetivas/seguras para a população (NOBLE, 2006)

São etapas para conduzir uma metanálise: Avaliação metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática; agrupamento de estudos combináveis metodologicamente; padronização dos dados dos estudos em categóricos (numerais ou ordinais), numéricos (discretos ou contínuos); escolha da medida de estimativa do efeito conforme tipo de variável (Se dicotômica, estimativas de *Odds ratio*, risco relativo, diferença de risco, taxa de incidência, número necessário para tratar, e se contínua, diferença das médias para desfechos mensurados na mesma escala e diferença das médias padronizada para desfechos mensurados em escalas distintas); avaliação da heterogeneidade entre estudos sob o ponto de vista metodológico, estatístico e clínico, através de testes estatísticos como o Q de Cochrane e o I-quadrado; adequação do método de integração dos resultados através da escolha do método de efeitos fixos (quando se assume variância entre estudos igual a zero) ou de efeitos randômicos (quando se assume a diferença entre as variâncias); análise de sensibilidade através da alteração do método de integração os resultados (de efeitos fixos para randômicos, por exemplo), exclusão dos estudos um a um, uso da metanálise cumulativa ou meta-regressão; avaliação da possibilidade de viés de publicação através do gráfico de funil invertido, que permite visualizar a distribuição dos estudos incluídos segundo suas características; representação e interpretação dos resultados da síntese através do gráfico de floresta (*forest plot*), que apresenta os resultados padronizados de cada estudo incluído e seu intervalo de confiança, e o resultado sumarizado, representado por um diamante (JUSTO, 2005).

A combinação de uma revisão sistemática com uma metanálise oferece uma série de vantagens quando comparadas a revisões narrativas, entre elas maior transparência e

melhores estimativas dos parâmetros populacionais, considerando-se as dificuldades dos pesquisadores de incluir amostras grandes nos estudos clínicos. No entanto, também apresenta algumas desvantagens. Por exemplo, não é indicada para combinar resultados de diferentes tipos de estudos, de diferentes tratamentos, amostras ou desfechos, além disso, utiliza informações fornecidas pelas pesquisas de outros autores, tendo o autor da metanálise apenas acesso indireto a essas informações (JUSTO, 2005).

As metodologias supracitadas são utilizadas com o objetivo de gerar evidências robustas e minimizar as noções intuitivas que por vezes norteiam os tratamentos dos indivíduos. Para que atinjam seu propósito, entretanto, devem ser conduzidas adequadamente (JUSTO, 2005).

7. PROPOSTA METODOLÓGICA

7.1. Artigo 1 . Revisão sistemática de eficácia e segurança dos medicamentos infliximabe e metotrexato destinados ao tratamento de artrite reumatoide

A revisão sistemática foi efetuada conforme orientações da Cochrane, expressas no “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*” versão 5.1.0, de março de 2011, pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia em associação ao Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde, ambos da Universidade Federal de Minas Gerais.

7.1.1. Critérios para avaliação dos estudos

Tipos de estudo

Foram selecionados todos os estudos publicados até maio de 2011, com delineamentos do tipo ensaio clínico controlado randomizado (ECCR) que compararam regimes farmacológicos incluindo o metotrexato e o anticorpo monoclonal infliximabe.

Tipos de participantes

Pacientes com diagnóstico de AR e maiores de 18 anos de idade independentemente do tempo de evolução da doença. Foram incluídos tanto pacientes que já apresentaram falha terapêutica ao MTX ou outra MMCD como pacientes que nunca receberam MMCDs previamente.

Tipo de intervenção

Foram avaliados os estudos que utilizaram infliximabe 3, 5 ou 10 mg por via endovenosa a cada oito semanas, de forma isolada ou combinada ao metotrexato versus placebo isolado ou associado ao metotrexato independentemente da dose utilizada, e que apresentavam tempo de acompanhamento mínimo de dois meses.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos estudos que incluíram crianças e adolescentes (16 anos); não relacionados exclusivamente à Artrite Reumatoide; estudos *in vitro*; estudos relacionados com a farmacocinética e/ou farmacodinâmica; ausência de resultados comparativos em relação à efetividade/eficácia ou segurança dos monoclonais; estudos de avaliação econômica; artigos de revisão; relatos de caso.

Tipos de resultados

Para avaliação de eficácia foram considerados os desfechos de atividade de doença:

- Desfecho primário: ACR20
- Desfechos secundários: ACR50, ACR70; DAS28; HAQ; EULAR.

7.1.2. Métodos de busca para identificação dos estudos

Foi realizada a busca dos artigos relevantes (relacionados ao escopo da pesquisa), até maio de 2011, publicados em revistas indexadas nas bases de dados MEDLINE, interface Pubmed e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde – LILACS.

Para a busca no Pubmed utilizou-se o software JabRef 2.6 Reference Manager (<http://jabref.sourceforge.net/>). A busca no LILACS foi realizada diretamente no portal BIREME (BVS) (<http://www.bireme.br>). A Central de registros de ensaios clínicos controlados Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled*) também foi acessada. (http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane_clcentral_articles_fs.html).

Para a identificação dos estudos relevantes considerados para esta revisão, foram desenvolvidas estratégias detalhadas de busca para cada base de dados pesquisada, MEDLINE e LILACS.

A seguinte estratégia de busca foi utilizada para a base de dados Medline (PubMed):

```
((((((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])) OR (Rheumatoid Arthritis)) OR (Arthritis, Rheumatoid)) OR (Joints)) OR ("Joints"[Mesh])) OR (membranes)) OR (Collagen)) OR (Atrophy))) AND ((Essex brand of infliximabe) OR (Centocor brand of infliximabe) OR (Schering brand of infliximabe) OR (Schering-Plough brand of infliximabe) OR (Remicade) OR (MAb cA2) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximabe) OR ("infliximabe "[Substance]) OR (IDEC-C2B8) OR (IDEC-C2B8 antibody) OR (Genentech brand of rituximab) OR (IDEC brand of rituximab) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab) OR (rituximab) OR ("rituximab "[Substance]) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fusion protein) OR (TNTR-Fc) OR ("TNFR-Fc fusion protein "[Substance]) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab) OR ("adalimumab "[Substance]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab])))) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])) OR ("Cohort Studies"[Mesh]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]))
```

A estratégia de busca utilizada para a base de dados LILACS foi:

```
((((Artrite Reumatoide) OR (Artritis Reumatoide) OR (Arthritis, Rheumatoid) OR (Ex C05.550.114.154) OR (Ex C05.799.114) OR (Ex C17.300.775.099) OR (C20.111.199) OR (Articulaç$) OR (Articulación$) OR (Joint$) OR (Membranas) OR (Membranes) OR (Ex A10.615) OR (Colágeno) OR (Collagen) OR (D05.750.078.280) OR (Ex D12.776.860.300.250) OR (Atrofia) OR (Atrophy)) AND ((Anticorpo$ Monoclonal$) OR (monoclonal antibody cA2) OR (MAb cA2) OR (Infliximabe$) OR (Essex brand of infliximabe$) OR (Centocor brand of infliximabe$) OR (Schering brand of infliximabe$) OR (Schering-Plough brand of infliximabe$) OR (Remicade) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximabe$) OR (Genentech brand of rituximab$) OR (IDEC brand of rituximab$) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab$) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab$) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab$) OR (rituximab$) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fusion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fusion protein) OR (TNTR-Fc) OR (TNFR-Fc fusion protein) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab)) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)))).
```

Para identificar eventuais estudos relevantes publicados e não capturados pela estratégia de busca inicial, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados e em revisões sistemáticas disponíveis.

Realizou-se busca de literatura cinzenta acessando o banco de teses do portal CAPES (<http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses>), o portal Domínio Público (<http://www.dominiopublico.gov.br>), e a Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (<http://www.teses.usp.br>).

Durante a busca, foram estabelecidos os seguintes limites para a inclusão de títulos e resumos: idioma (Inglês, Português ou Espanhol) e estudos em humanos. Não houve restrição quanto à data da publicação dos artigos, que considerou artigos publicados até maio de 2011.

7.1.3. Coleta e Análise de Dados

Os critérios de inclusão foram aplicados para os títulos, resumos e textos por pares de revisores independentes da seguinte forma:

- Fase I: avaliação dos títulos dos estudos identificados pela busca;
- Fase II: avaliação dos resumos dos estudos selecionados na fase I;
- Fase III: leitura completa dos textos selecionados na fase II;
- Fase IV: coleta de dados dos estudos incluídos na fase III.

Qualquer discrepância foi resolvida por consenso e, quando necessário, por intermédio da avaliação de um terceiro revisor.

Após a leitura minuciosa de todos os artigos selecionados, os dados foram coletados em duplicata em formulário eletrônico construído no programa Excel. Em seguida foi utilizado o aplicativo RevMan Versão 5.1.2 (<http://ims.cochrane.org/revman>), efetuando-se modificações para a apresentação dos dados. Em reuniões prévias foram definidas as instruções para a coleta de dados e um teste piloto foi conduzido para padronizar o preenchimento do formulário proposto. As adequações necessárias foram incorporadas.

7.1.4. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A qualidade dos estudos foi avaliada de forma independente por dois revisores, e em casos em que não houver consenso, a discordância será avaliada por um terceiro revisor. Dois métodos foram utilizados para efetuar esta análise:

- a. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos baseado na Ferramenta da Colaboração Cochrane (Handbook versão 5.1.0) (Anexo 1). Nesta ferramenta os seguintes itens são avaliados para cada ECCR:

- Geração da sequência da alocação;
- sigilo da alocação;
- cegamento dos participantes e pessoal;
- cegamento da avaliação dos resultados; e,
- dados de desfechos incompletos.

Com base nesta avaliação foi obtido no software Review Manager® 5.1:

- Gráfico de Risco de Viés: Mostra a proporção dos estudos que obteve cada possível julgamento (Baixo risco de viés, risco incerto de viés e alto risco de viés) quanto a cada um dos itens acima.
 - Gráfico tipo funil (*Funnel plot*): Utilizado para indicar presença/ausência de viés de publicação. A assimetria do gráfico indica presença deste viés ou de outros vieses relacionados ao tamanho das amostras.
- b. Escala de Jadad modificada (Anexo 2) (Jadad et al., 1996; Woodroffe, 2005). Nesta ferramenta os seguintes itens são avaliados para cada relato:
- Randomização;
 - mascaramento; e,
 - perda de participantes.

A confiabilidade inter examinador da avaliação da qualidade de cada item da avaliação do risco de viés e do escore final da escala de Jadad modificada dos ensaios incluídos será medida pela estatística *Kappa*.

A estatística *Kappa* (κ) é um indicador de concordância ajustado pelo fator chance. O resultado varia de -1 a +1, e quanto mais próximo de +1, maior a concordância entre examinadores, conforme mostra o Quadro 5.

Quadro 5- Interpretação de *Kappa*

Kappa	Concordância
<0,00	Ruim
0,00-0,20	Fraca
0,21-0,40	Sofrível
0,41-0,60	Regular
0,61-0,80	Boa
0,81-0,99	Ótima
1,00	Perfeita

Fonte: Pereira M.G. Epidemiologia: teoria e prática.

Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 596p., 1995.

7.1.5. Síntese dos Dados

Os desfechos de atividade da doença serão analisados usando-se o software Review Manager® 5.1 e relatados de acordo com os critérios da colaboração Cochrane:

a. Variáveis:

- Variáveis dicotômicas: será utilizado o Risco Relativo (RR), utilizando o inverso da variância, com intervalo de confiança de 95% e efeito randômico;
- variáveis contínuas: será utilizada a diferença entre médias com intervalo de confiança de 95% e modelo de efeitos fixos. Se estas variáveis estiverem em escalas distintas, será utilizada a diferença das médias padronizada.

b. Avaliação da heterogeneidade entre os estudos:

- estatística I^2 : Considerada uma das medidas mais comuns para avaliar a magnitude da heterogeneidade entre estudos. O valor de I^2 pode variar de 0 a 100%, no qual de 0 a 40% considera-se que a heterogeneidade pode não ser importante, de 30 a 60% considera-se que há heterogeneidade moderada, de 50 a 90% considera-se a heterogeneidade como substancial e de 75 a 100%, alta heterogeneidade (DEEKS, 2011). A interpretação do valor obtido depende também da (i) magnitude e direção do efeito e (ii) força da evidência de heterogeneidade, avaliada pelo intervalo de confiança de I^2 ou pelo resultado do teste do Chi^2 (DEEKS, 2011).
- estatística Chi^2 : Avalia se as diferenças nos resultados é devida apenas ao fator chance. O valor de p evidencia a presença ou ausência de heterogeneidade, no qual valores menores que 0,10 indicam presença de heterogeneidade. Este valor contrasta ao tradicional nível de 0,05 e é utilizado para ajustar o baixo poder do teste que

ocorre quando a amostra dos estudos é pequena ou quando há poucos estudos incluídos na metanálise (DEEKS, 2011).

- análise de subgrupo: Avalia a magnitude de variação no efeito devido a diferenças no tipo de tratamento e características da intervenção (tais como a dose ou a duração) nos estudos incluídos (DEEKS, 2011).

c. Análise de sensibilidade:

- revisão dos dados: será imputada uma variação razoável de valores para dados perdidos, na qual os revisores assumirão que participantes que se perderam do grupo experimental apresentaram insucesso no tratamento e aqueles que se perderam do grupo-controle apresentaram melhora, para as variáveis dicotômicas (DEEKS, 2011);
- retirada de estudos: quando um estudo apresentar heterogeneidade $I^2 > 40\%$ e valor $P < 0.10$ no teste Chi^2 , será realizada a retirada de um por um dos estudos da metanálise, verificando se o valor de I^2 diminui para abaixo de 40%. Caso isso aconteça, sabe-se que o estudo em questão foi o responsável por essa alta heterogeneidade, podendo-se verificar se houve alguma diferença clínica ou metodológica desse estudo com relação aos outros. Nesse caso, a análise será feita de acordo com subgrupos (DEEKS, 2011).

7.2. Artigo 2: Análise de gastos do SUS com medicamentos do programa de medicamentos do componente especializado destinados ao tratamento da artrite reumatoide de 2002 a 2007.

Será utilizado o banco de dados da Base Nacional de Usuários de Medicamentos de Dispensação Excepcional no SUS, formada a partir dos registros existentes no banco de dados do subsistema de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) do SIA/SUS. O detalhamento metodológico de elaboração desta base de dados individualizada, utilizando pareamento determinístico-probabilístico está disponível em Cherchiglia et al. (2007). Resultados gerais foram publicados em Acurcio et al. (2009) e Brandão et al. (2011).

Essa base é constituída de pacientes que solicitaram o uso de medicamentos do Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional (atual Componente Especializado da Assistência Farmacêutica), nas Secretarias de Estado da Saúde dos

Estados Federativos do Brasil, nos anos de 2000 a 2007. Especificamente para este estudo, o período considerado será a partir de janeiro de 2002, ano em que o primeiro anticorpo monoclonal foi incorporado ao programa.

O SIA/SUS é o sistema de informações ambulatoriais do SUS que abrange os serviços não hospitalares e funciona de forma descentralizada, operado por prestadores que informam sua produção ao Ministério da Saúde para a efetivação do pagamento pelos serviços realizados no âmbito do SUS (CONASS, 2004). O sistema é composto pelos módulos de produção Boletim de Produção Ambulatorial e APAC (CONASS, 2004).

7.2.1. População

Todos pacientes que receberam anticorpos monoclonais infliximabe, etanercepte e adalimumabe por meio do Programa no Brasil, nos anos de 2002 a 2007.

7.2.2. Período de Estudo

O estudo irá considerar o período de novembro de 2002 a dezembro de 2006.

7.2.3. Seleção de Pacientes

Pacientes que receberam anticorpos monoclonais para o tratamento de Artrite Reumatoide no Programa de Medicamentos do Componente Especializado, nos anos de 2002 a 2007 segundo os critérios:

- De inclusão: (i) pacientes em tratamento para artrite reumatoide no primeiro registro de uso de medicamentos, (ii) com diagnóstico artrite reumatoide soropositiva, soronegativa, com comprometimento de outros órgãos e sistemas, artrite reumatoide juvenil e outras artrites reumatoides e (iii) com pelo menos dois registros de gastos com medicamentos no primeiro semestre de tratamento.
- De exclusão: (i) indivíduos em uso de anticorpos monoclonais para tratamento de outras doenças que não artrite reumatoide, como síndrome de Felty, Doença reumatoide do pulmão e Vasculite reumatoide.

A data de entrada considerada no estudo será definida pela data da primeira APAC relacionada aos anticorpos monoclonais em que o indivíduo recebeu a primeira medicação no Programa.

7.2.4. Variáveis do estudo

Serão consideradas as seguintes categorias de variáveis:

- a. Variável resposta: gasto médio mensal *per capita* com medicamentos para o tratamento da artrite reumatoide. Os valores serão obtidos pela soma dos gastos individuais com medicamentos em cada ano de tratamento e dividido pelo número de meses que os pacientes permaneceram em tratamento. Os gastos individuais serão estratificados por período de seguimento e descritos de acordo com as variáveis explicativas (b).
- b. Variáveis explicativas:
 - sociodemográficas – sexo, idade (em faixa-etária), região de residência (norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste) e ano de início de tratamento (2002 a 2007);
 - clínicas – diagnóstico no início do tratamento segundo a CID-10, tempo de tratamento (meses), óbitos (sim, não);
 - medicamentos do Componente Especializado– anticorpo monoclonal utilizado no início do tratamento descrito pelo nome do seu princípio ativo infliximabe, etanercepte ou adalimumabe.

7.2.5. Análise dos dados

- a. Análise descritiva dos dados:
 - Variáveis categóricas: correspondem às variáveis sociodemográficas e clínicas. A análise será feita através de distribuições de frequências estratificada por tipo de medicamento;
 - Variáveis contínuas: correspondem ao gasto individual, que será descrito com base em medidas de tendência central (média, mediana) e estratificado por período de seguimento e medicamento.
- b. Análise estatística:
 - comparação de proporções: será utilizada para comparar as variáveis categóricas e utilizará o teste de qui-quadrado;
 - comparação de médias: será utilizada para comparar o gasto individual e utilizará o teste t de student quando o pressuposto de igualdade de variâncias entre os grupos for alcançado. Caso contrário, será utilizado o teste Z para comparação de médias;

- o nível de significância adotado será de 5%;
- As análises estatísticas serão feitas utilizando-se os softwares SPSS® 17.0 e Microsoft Excel® 2007.

Os valores monetários para os anos entre 2002 e 2007 serão atualizados para dezembro de 2011 pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo é parte integrante do projeto “Avaliação da efetividade e segurança dos biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais” realizado pelo Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia e Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais, que obteve parecer favorável da Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG (Parecer ETIC nº 0069.0.203.000-11- ANEXO 3).

9. CRONOGRAMA

2011

Objetivos	mar	abr	mai	jun	jul	Ago	set	out	nov	dez
Cumprimento dos créditos										
Revisão bibliográfica										
Busca da revisão sistemática										
Coleta de dados da revisão sistemática										
Banca de Qualificação										
Reformulação do Projeto										

2012

Objetivos	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul	ago	set	out	nov	dez
Revisão bibliográfica												
Atualização da RS												
Síntese de dados da revisão sistemática												
Submissão do artigo número 1												
Anál. Banco Comp. Especializado												
Submissão do artigo número 2												
Defesa da dissertação												

Disciplinas em curso e cursadas:

Políticas de Saúde (5 créditos)

Princípios de Bioestatística (4 créditos)

Princípios de Epidemiologia (5 créditos)

Seminários em Saúde Coletiva (2 créditos)

Tópicos especiais em Saúde Coletiva A (3 créditos)

Tópicos especiais em Saúde Coletiva B (3 créditos)

Tópicos em Ciências Farmacêuticas II (4 créditos)

Total: 26 créditos

REFERÊNCIAS

- ACURCIO, F. A. et al. Perfil demográfico e epidemiológico dos usuários de medicamentos de alto custo no Sistema Único de Saúde. **R. bras. Est. Pop.**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 2, p. 263-282, 2009.
- ALAMANOS Y, DROSOS AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. **Autoimmun Rev.** 2005;4:130-6.
- ALBERS JMC, PAIMELA L, KURKI P, EBERHARDT KB, EMERY P, VANÂ'T HOF HM, et al. Treatment strategy, disease activity, and outcome in four cohorts of patients with early rheumatoid arthritis. **Ann Rheum Dis.** 2001;60:453-8
- BÉRTOLO, M., et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 3, p.151-159, 2007.
- BORENSTEIN M., HEDGES, L. V., HIGGINS, J. P. T., ROTHSTEIN, H. R. (2009). **Introduction to Meta-Analysis**. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SCTIE no 66, de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] Uniao**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Artrite Reumatoide**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Departamento de Assistência Terapêutica. 18p, 2002
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Conselho Nacional dos Secretários de Saúde. **Assistência Farmacêutica no SUS**. Coleção Progestores – Para entender a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. v. 7.186 p.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] Uniao**, Poder Executivo, Brasília, DF, no 229 de 1 dez. 2009.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Série B. Textos Básicos de Saúde**. 262 p. 2010.
- BRANDÃO CMR et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. **Value in Health**. 2011; 14 (5). Suplemento 71-77, DOI: 10.1016/j.jval.2011.05.028
- BRENOL, CV *et al.* Artrite reumatoide e aterosclerose. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 5, Oct. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000500026&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 7 de out. 2011.
- CARIAS, C. M. et al. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. **Revista De Saude Publica**, v. 45, n. 2, Apr 2011. ISSN 0034-8910. Disponível em: <<Go to ISI>://WOS:000288385500001 >.
- CAPORALI, R., *et al.* DMARDs e infections in rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v.IN Press, n. 2008

CHERCHIGLIA ML, GUERRA JÚNIOR AA, ANDRADE EIG, et al. A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **R Bras Est Pop.** 2007;24:163–167

COOK DJ, MULROW CD, HAYNES RB. Systematic Reviews: Synthesis of Best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, 126(5): 376-80, 1997.

DEEKS JJ, HIGGINS JPT, ALTMAN DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Versão 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Capítulo 9. Disponível em <www.cochrane-handbook.org>. Acessado em ago 2011.

FELSON, D.T., et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum**, v.38, n. 6, p.727-35, 1995.

FERRAZ MB, CICONELLI RM: Artrite Reumatoide. In: Atualização Terapêutica. São Paulo: Ed. Artes Médicas, 2003.

FLEISS, J. L., LEVIN, B. AND PAIK, M. C. **The Measurement of Interrater Agreement, in statistical Methods for Rates and Proportions**. Terceira Edição. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. 2004.

FRIES JF, SPITZ PW, KRAINES RG, HOLMAN HR: Measurement of patient outcome in arthritis. **Arthritis Rheum** 23: 137-145, 1980.

GAMBOA R, MEDINA M, ACEVEDO E, PASTOR C, CUCHO J, GUTIÉRREZ C, et al. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad em uma comunidade urbano-marginal: resultados Del primer estudio COPCORD em El Perú. **Rev Peruana Reumatol**. 2009;15:40–6.

HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Versão 5.1.0. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em <www.cochrane-handbook.org>. Acesso em mar. 2011.

JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, JENKINSON C, REYNOLDS DJ, GAVAGHAN DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. 1996 Feb;17(1):1-12.

JUSTO LP, SOARES BGO, CALIL HM. Revisão sistemática, metanálise e medicina baseada em evidências: considerações conceituais. **J Bras Psiquiatr**. 2005; 54 (3).

KVALVIK AG, JONES MA, SYMMONS DP. Mortality in a cohort of Norwegian patients with rheumatoid arthritis followed from 1977 to 1992. **Scand J Rheumatol**. 2000;29:29-37

LAURINDO IEM, PINHEIRO GRC, XIMENES AC, et al: Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Rev Bras Reumatol** 42(6): 355-61, 2002.

MARQUES NETO JF, GONCALVES ET, BARROS EFO, et al: Estudo multicentrico da prevalencia da artrite reumatoide do adulto em amostras da populacao brasileira. **Rev Bras Reumatol** 33(5): 169-73, 1993.

MOTA LMHD; LAURINDO, IMM; SANTOS NETO, LLD. Princípios gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. **Rev. Assoc. Med. Bras**. 2010, vol.56, n.3 pp. 360-362.

MCBRIDE S, SARSOOR K, WHITE L.A, NELSON D.R, CHAWLA A.J, JONHSTON J.A. Biologic disease-modifying drug treatment patterns and associated costs for patients with RA. **The Journal of Rheumatology** 2011; 38:10; doi: 10.3899/jreum.101195

NAVARRO-CANO G, DEL RINCON I, POGOSIAN S, ROLDAN JF, ESCALANTE A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. **Arthritis Rheum.** 2003;48:2425-33.

ORGANIZACAO MUNDIAL DE SAUDE (OMS). Disponível em: <<http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>> Acesso: 8 ago 2011.

PARADOWSKA, A. et al. The function of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Arch Immunol Ther Exp.**, v. 55, n. 5, p. 329-34, 2007.

PEREIRA MG. **Epidemiologia: teoria e prática.** Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 596p. 1995.

PRIOR P, SYMMONS DP, SCOTT DL, BROWN R, HAWKINS CF. Cause of death in rheumatoid arthritis. **Br J Rheumatol.** 1984;23:92-9.

REYES-LLERENA GA, GUIBERT-TOLEDANO M, PENEDO-COELLO A, PEREZ-RODRIGUEZ A, BAEZ-DUENAS RM, CHARNICHARO-VIDAL R, et al. Community-based study to estimate prevalence and burden of illness of rheumatic diseases in Cuba: A COPCORD study. **J Clin Rheumatol** 2009; 15: 51–5.

SACKETT DL, ROSEMBERG WMC, GRAY JAM. Evidence-based medicine: What it is and what it isn't. **BJM**, 312: 71-2, 1996.

SACKS, J. J., LUO, Y.-H. AND HELMICK, C. G. (2010), Prevalence of specific types of arthritis and other rheumatic conditions in the ambulatory health care system in the United States, 2001–2005. **Arthritis Care & Research**, 62: 460–464. doi: 10.1002/acr.20041

SENNA, E. R.; DE BARROS, A. L.; SILVA, E. O.; COSTA, I. F. et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. **J Rheumatol.**, v. 31, n. 3, p. 594-597, 2004.

SILVA, R.G., et al. Artrite reumatóide. **Revista brasileira de medicina**, v.60, n. 8, p.554-577, 2003.

STEVENS, A. e LOWE, J. **Patologia.** São Paulo, Times Mirror International Publishers Ltd. 1998.

STEULTJENS EEMJ, DEKKER JJ, BOUTER LM, SCHAARDENBURG DD, KUYK MAMAH, VAN DEN ENDE ECHM. Occupational therapy for rheumatoid arthritis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, Volume 1. Art. No.: CD003114. 2004.

SYMMONS DPM, BARRETT EM, BANKHEAD CR, SCOTT DGI, SILMAN AJ: The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk arthritis register. **Br J Rheumatol** 33: 735-9, 1994.

TEIXEIRA, O. G. Acesso aos procedimentos de alta complexidade no âmbito do SUS em Belo Horizonte / MG. O caso da Utilização da quimioterapia e radioterapia por pacientes portadoras de câncer de mama residentes em Belo Horizonte, nos anos de 2000 e 2001. 2003. 67f. (Dissertação de Mestrado em Saúde Pública). Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

TORQUETTI, A.; CAMPOS, T da S.; NOORDHOEK, J.; CASSIANO, J. G. Programas de proteção articular para indivíduos com artrite reumatoide: uma revisão da literatura. **Rev. Ter. Ocup. Univ. São Paulo**, v.19, n. 2, p. 76-84, maio/ago. 2008.

VLIELAND, T. P. M. V. Rehabilitation of people with 24. rheumatoid arthritis. *Best Practice Res. Clin. Rheumatol.*, v. 17, n. 5, p. 847-861, 2003

WARSI A, LA VALLEY MP, WANG PS, AVORN J, SOLOMON DH. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. **Arthritis Rheum**, Aug;48(8): 2207-13. 2003.

WOODROFFE R, YAO GL, MEADS C, BAYLISS S, READY A, RAFTERY J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. **Health Technol Assess** 2005;9(21).

WOOLF A, PFLEGER B. Burden of mayor musculoskeletal conditions. **Bulletin of the World Health Organization** 2003; 81(9).

ZENG Q, CHEN R, DARMAWAN J, XIAO Z, CHEN S, WIGLEY R, et al. Rheumatic diseases in China. **Arthritis Res Ther** 2008; 10: R17

THE COCHRANE COLLABORATION. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1. Oxford, England, Clarke M, Oxman AD, editors. 2000.

PINHEIRO, G.R.C. Instrumentos de medida da atividade da artrite reumatoide – por que e como empregá-los. **Rev Bras Reumatol**, v.47, n. 5, 2007.

VAN GESTEL AM, PREVOO ML, VAN HOF MA, VAN RIJSWIJK MH, VAN DE PUTTE LB, VAN RIEL PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. **Arthritis & Rheumatism**. 1996;39:34-40.

VAN GESTEL AM, HAAGSMA CJ, VAN RIEL PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. **Arthritis Rheum** 1998; 41:1845-50.

VIEIRA FS. Gasto do Ministério da Saúde com medicamentos: tendência dos programas de 2002 a 2007. **Rev Saude Publica**. 2009; 43(4):674-81. DOI: 10.1590/S0034-89102009005000041

VLIELAND, T. P. M. V. Rehabilitation of people with rheumatoid arthritis. **Best Practice Res. Clin. Rheumatol.**, v. 17, n. 5, p. 847-861, 2003

ANEXO 1 - Avaliação do Risco de Viés baseado na Ferramenta da Colaboração Cochrane versão 5.0.1

Critérios de avaliação dos itens para risco de viés:

- 1) Geração da sequência da alocação – A sequência de alocação foi produzida adequadamente?
 - Sim: os investigadores descreveram um componente aleatório no processo de geração da sequência de alocação.
 - Incerto: insuficiente informação sobre o processo de geração da sequência para permitir o julgamento.
 - Não: os investigadores descreveram um componente não randômico no processo de geração da sequência. Geralmente a descrição envolveria uma abordagem sistemática, não randômica.

- 2) Sigilo da alocação – A alocação foi adequadamente sigilosa?
 - Sim: os participantes ou os investigadores que registraram os participantes nos grupos não poderiam prever o grupo atribuído porque foi utilizado um dos seguintes métodos para esconder o alocamento: alocamento central, recipientes dos medicamentos sequencialmente numerados com aparência e sabor idênticos, envelopes numerados sequencialmente, opacos e selados.
 - Incerto: o método do sigilo não foi descrito ou não foi descrito com suficiente detalhe para permitir um julgamento definitivo. Insuficiente informação para permitir o julgamento.
 - Não: os participantes ou os investigadores que registraram os participantes possivelmente poderiam prever a alocação e assim introduzir um viés de seleção, tal como o alocamento baseado em: utilização de um esquema aleatório aberto, envelopes usados para atribuir a alocação sem proteção apropriada, número do prontuário, entre outros.

- 3) Cegamento de participantes e pessoal– O conhecimento das intervenções alocadas foi adequadamente impedido durante o estudo?
 - Sim: os investigadores relataram que foi realizado cegamento durante todo o período do estudo ou os autores consideram que a falta de cegamento não afeta o resultado.
 - Incerto: os investigadores não declararam informação sobre o cegamento.
 - Não: os investigadores relataram que o estudo é aberto em todo o período da pesquisa ou após determinado tempo e é provável que a ausência de cegamento tenha influenciado o resultado ou a mensuração do resultado

- 4) Cegamento dos avaliadores dos resultados– O conhecimento das intervenções alocadas foi adequadamente impedido aos avaliadores de resultados durante o estudo?

- Sim: os investigadores relataram que foi realizado cegamento durante todo o período do estudo ou os autores consideraram que a falta de cegamento não afeta o resultado.
- Incerto: os investigadores não declararam informação sobre o cegamento.
- Não: os investigadores relataram que o estudo é aberto em todo o período da pesquisa ou após determinado tempo e é provável que a ausência de cegamento tenha influenciado o resultado ou a mensuração do resultado.

5) Dados de desfechos incompletos – Os dados de resultados incompletos foram adequadamente acessados?

- Sim: especificamente relatado por alguns autores que a análise de intenção de tratar (ITT) foi realizada e foi confirmada na avaliação do estudo, ou não declarada, mas foi deduzida a partir da avaliação do estudo; nenhum dado perdido; os dados faltantes estavam equilibrados entre os grupos de intervenção, com razões similares para dados faltantes entre os grupos (menos que 20%).
- Incerto: relato insuficiente da perda/exclusões para permitir o julgamento de sim ou de não. O estudo não descreveu este resultado.
- Não: não foi realizada a análise de intenção de tratar ou não pode ser confirmada na avaliação do estudo.

ANEXO 2 - Escala de Jadad modificada

Escala de Jadad modificada: Ensaios Clínicos (Woodroffe, 2005)

1) Randomização

- 1.1 O estudo foi descrito como randomizado? (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização?)
- 1.2 O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?
- 1.3 O método usado foi produzido numa sequência de randomização inapropriada?

2) Mascaramento

- 2.1 Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada dos dados do coletor ou avaliador?
- 2.2 O método de mascaramento foi apropriado?

3) Perda dos participantes

- 3.1 Foi feita uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?
- 3.2 Uma análise de Intenção de Tratamento foi feita e reportada?

Instruções:

- 1. Some 1 ponto para cada questão marcada como SIM.
- 2. Se o item 1.3 for marcado deduzo 1 ponto do total.

Pontuação (score)

0-2 Qualidade pobre/ Alto risco de viés

3-4 Qualidade apropriada / Moderado risco de viés

5-6 Alta qualidade/ Baixo risco de viés

ANEXO 3 – Parecer do Comitê de Ética da UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

Interessado(a): **Prof. Francisco de Assis Acúrcio**
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de agosto de 2011, a inclusão do questionário Euroqol (EQ-5D) no projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO A – CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpp@medicina.ufmg.br



Ata do exame de qualificação a que se submeteu a mestranda JULIANA DE OLIVEIRA COSTA

Aos vinte e cinco dias do mês de novembro de dois mil e onze, convocada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - Área de Concentração em Políticas de Saúde e Planejamento compareceu a mestranda **JULIANA DE OLIVEIRA COSTA** para submeter-se ao exame de qualificação com o projeto de dissertação intitulado: **"AVALIAÇÃO ECONÔMICA E DE EFICÁCIA DOS ANTICORPOS MONOCLONAIS NA ARTRITE REUMATÓIDE NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE, 2002 A 2007"** perante a Comissão Examinadora composta pelos professores doutores: Carla Jorge Machado – UFMG e Augusto Afonso Guerra Junior – UFMG. Participou da sessão como ouvinte, o professor Francisco de Assis Acurcio – UFMG orientador da dissertação. A sessão iniciou-se às 08h00min, na sala 828, 8º andar da Faculdade de Medicina, com a presença dos professores acima citados. Após a exposição da candidata, os professores participantes da Comissão Examinadora fizeram comentários sobre a apresentação oral, do conteúdo, relevância, metodologia e viabilidade do Projeto. Após a arguição, a Comissão Examinadora considerou a aluna APTA a prosseguir a sua investigação. Para constar, lavrou-se a presente ATA, que segue assinada pela Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 25 de novembro de 2011.

Prof. Francisco de Assis Acurcio/orientadora – ouvinte

Profa. Carla Jorge Machado

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Profa. Ada Ávila Assunção /Coordenadora

Para uso da banca:

ANEXO B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DE ARTIGO



Edit Account | Instructions & Forms | Log Out | [Get Help Now](#)



[Main Menu](#) → [Corresponding Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Juliana Costa

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Clinical Rheumatology*.

Manuscript ID: CR-11-2012-0691

Title: Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

Authors: Costa, Juliana
Machado, Marina
Lemos, Livia
Almeida, Alessandra
Kakehasi, Adriana
Araújo, Vânia
Cherchiglia, Mariângela
Andrade, Eli Iola
Acurcio, Francisco

Date Submitted: 20-Nov-2012



Print



Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.10.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2012. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.



Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

Authors

Juliana de Oliveira Costa¹ – Masters' student in Public Health, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG)

Marina Amaral de Ávila Machado² - Doctoral student in Public Health, School of Medicine, UFMG

Lívia Lovato Pires de Lemos² – Masters' student in Medications and Pharmaceutical Assistance, School of Pharmacy, UFMG

Alessandra Maciel Almeida - Ph.D. in Public Health, School of Medicine, UFMG

Adriana Maria Kakehasi – Adjunct Professor, Department of Locomotor System, School of Medicine, UFMG

Vânia de Eloísa Araújo- Doctoral student in Evidence-Based Medicine/PGMIT, Federal University of São Paulo (Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP)

Mariângela Leal Cherchiglia – Associate Professor, Department of Preventive and Social Medicine, School of Medicine, UFMG

Eli Iola Gurgel Andrade – Associate Professor, Department of Preventive and Social Medicine, School of Medicine, UFMG

Francisco de Assis Acurcio – Full Professor, Department of Social Pharmacy, School of Pharmacy, UFMG

Work Institution

School of Medicine, UFMG

Address

R. Paissandu 516 Sagrada Família, Belo Horizonte, MG CEP 31035-370; juliana.olic@gmail.com

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest that may have affected the results of this study.

Short title: Systematic Review and Meta-Analysis: infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Infliximab (IFX) is a chimeric monoclonal antibody indicated for the treatment of rheumatoid arthritis patients who have failed to respond to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). A systematic review of randomised clinical trials was performed to evaluate the efficacy and safety of IFX + methotrexate (MTX) regimens versus MTX alone or in combination with other DMARDs. Searches through PubMed, EMBASE, CENTRAL and LILACS databases, the grey literature and a manual search were performed. Two independent reviewers conducted the selection, data extraction and analysis of the methodological quality of the studies. Meta-analysis was conducted using Review Manager® 5.1 software. Nine trials satisfied the inclusion criteria. The mean modified Jadad score was equal to 4.4, but only one study exhibited low risk of bias. The results of clinical efficacy favoured the IFX + MTX regimen by up to 54 weeks and radiographic progression by up to 104 weeks. Withdrawals due to lack of efficacy was lower in the IFX + MTX group. No significant difference in adverse events was observed. Subgroup analysis indicated a higher risk of serious infections in MTX-naïve patients. High doses of IFX were as effective as the standard dose. The IFX + MTX combination is more effective than treatment with MTX alone or in combination regardless of previous treatment, and exhibits good tolerability. The efficacy of this combination is noted primarily during initial periods of treatment. Switching to another biological agent may be an appropriate strategy in cases of an unsatisfactory response to the IFX standard dose.

Keywords: Infliximab, systematic review, meta-analysis, rheumatoid arthritis, efficacy, safety.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that is characterised by a peripheral, symmetric polyarthritis that exhibits potential for joint deformity, causing functional disability, premature mortality and reducing the quality of life. An estimated 0.3 to 1.0% of the population worldwide is affected by RA, which is most frequently observed in developing countries and women ^[1].

The treatment of RA patients combines educational, preventive and non-pharmacological interventions with pharmacological treatment and surgical procedures. First-line therapy includes the early use of a synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD), such as methotrexate (MTX), which is the drug of choice ^[2]. However, only 20 to 40% MTX monotherapy-treated patients exhibit a satisfactory clinical response ^[3]. Drug combinations are a valid strategy in non-responsive patients, which may include the addition of another synthetic DMARD or so-called biological agents, such as tumour necrosis factor α blockers (anti-TNF α) ^[4]. Infliximab (IFX) is a chimeric monoclonal antibody (murine) in the anti-TNF α class that represents approximately 40% of biological agent prescriptions ^[5,6].

The strategy for second-line treatment is based primarily on the presence or absence of a poor prognosis and the degree of disease activity, which exhibit similar degrees of success ^[4,7]. The benefits of adding sulfasalazine (SSZ) and hydroxychloroquine (HCQ) ^[8,9,10,11], leflunomide ^[12] or cyclosporin ^[13] to MTX therapy have been demonstrated. The IFX + MTX combination has been assessed in numerous systematic reviews ^[14,15,16,17,18,19], but the control groups included only placebo or MTX treatment. Key issues, including the effect of disease duration, dose and patient profile, were not sufficiently addressed in most of these reviews.

This study included a systematic review with meta-analysis to assess the efficacy and safety of the IFX + MTX therapeutic regimen versus MTX regimens as a monotherapy or in combination with other synthetic DMARDs by assessing the effect of these therapies on treatment-relevant clinical factors.

METHODS

A systematic review and meta-analysis were performed according to guidelines from the Cochrane Collaboration in the "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions" version 5.1.0 (March 2011). The results are reported according to the consensus criteria "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA statement" ^[20]. This review is part of another project entitled "Evaluation of the effectiveness and safety of biological agents adalimumab, etanercept, infliximab and rituximab used in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis, Brazil and Minas Gerais" ("Avaliação da efetividade e segurança dos agentes biológicos adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais"), which was performed by the Research Group on Pharmacoepidemiology and Research Group on Health Economics at the UFMG.

Search Strategy

The online search was performed in EMBASE [Excerpta Medica Database], (until April 2012), CENTRAL [Cochrane Central Register of Controlled Trials] (until June 2012), PubMed [Public Medicine], (until July 2012) and LILACS [Latin American and Caribbean Centre on Health Sciences Information] (until October 2012) databases. Different combinations of keywords, Mesh terms and filters were applied, and the full text for each database is provided online in appendix 1. A manual search was performed in the references of all included studies and previously published systematic reviews. The search for studies in the grey literature was performed in the Annals of the American College of Rheumatology (ACR, 2011 and 2012), the European League Against Rheumatism (EULAR, 2010 to 2012) meetings and the thesis and dissertation databases of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível superior - CAPES), Brazilian Digital Library of Theses and Dissertations (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações), the Digital Library of Theses and Dissertations of USP (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP) and the ProQuest Dissertation & Theses Database. Ongoing Randomised Clinical Trials (RCT) were surveyed in the International Clinical Trials Registry Platform Search Portal, Brazilian Registry of Clinical Trials (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) and the registry website, clinicaltrials.gov.

Eligibility Criteria

Stage III RCTs that evaluated RA patients who were diagnosed according to criteria established by the American College of Rheumatology (ACR) ^[21] were included regardless of disease progression duration. Included studies would also allow comparisons of therapeutic regimens that contained IFX + MTX versus MTX as a monotherapy or in combination with other synthetic DMARDs. The minimal follow-up period was two weeks.

The following exclusion criteria were applied: studies that were not performed exclusively on RA patients; changes in therapy over time; drug-conversion studies; pilot studies; editorials/reviews/letters/comments; and studies published in languages other than Portuguese, Spanish or English.

Study selection

Two reviewers independently and in duplicate evaluated the titles, abstracts and full text of all identified studies to assess their eligibility. A third reviewer resolved disagreements.

Assessment of methodological quality and risk of bias

Methodological quality was assessed using the modified Jadad scale (22), which evaluates randomisation, blinding and loss to follow-up using seven dichotomous questions that are worth one point each. Studies with inadequate randomisation lose a point. The final scores range from 0 to 6: 0-2 indicates a low-quality study, 3 or 4 indicates adequate quality, and 5 or 6 indicates high quality. The risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration tool (23), which considers six dimensions: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome

data and selective reporting of outcomes. A study exhibited a low risk of bias when all criteria were reported and adequate, a high risk of bias when at least one of the criteria was inadequate, and an uncertain risk of bias when one or more items were not reported. The inter-rater reliability of the assessment of methodological quality and risk of bias were statistically measured using Kappa according to Landis & Kock ^[24]. Inter-rater reliability was substantial for the modified Jadad scale ($0.70 \pm DP 0.73$) and moderate for the risk of bias assessment according to the Cochrane Collaboration tool ($0.55 \pm DP 0.78$). Kappa was calculated using SPSS[®] 17.0 software.

Data Collection

Two independent reviewers collected data on the study design, methodological quality, risk of bias, patient profile, effective outcomes and safety in duplicate using an electronic form that was designed in Excel[®] 2007. A consensus resolved all disagreements.

The primary outcome was the measurement of ACR20, which was defined as 20% improvements in swollen and joint pain in combination with a 20% improvement in three of five criteria: patient's global assessment of pain; patient's global assessment of disease activity; physician's global assessment of disease activity; patient's assessment of physical function; and C-reactive protein levels ^[25]. Secondary outcomes included the ACR50 and ACR70, clinical remission (defined as a DAS28 [Disease Activity Score 28] <2.6), radiographic data, loss to follow-up and adverse events.

Statistical analysis

A random effects model was used for all meta-analyses due to the clinical heterogeneity of the included studies. Relative risk (RR) was used as a measure of treatment effect, and it was calculated using the Mantel-Haenszel method for binary data. Mean differences and the inverse variance method were used for continuous data. Confidence intervals of 95% were used for both measures. Heterogeneity was assessed using the χ^2 test for heterogeneity and the I^2 index. Statistically significant heterogeneity was defined as P values lower than 0.10 and I^2 values higher than 40% ^[26]. Possible causes of heterogeneity were explored using a sensitivity analysis in which included studies were removed from the meta-analysis one by one to identify the source. Subgroup analysis was also performed to evaluate the effects of pre-treatment, study length, dosage and the IFX administration regimen. The meta-analysis considered the longest available follow-up in the outcome of a study unless indicated otherwise. Statistical tests were performed in Review Manager[®] software version 5.1 (Copenhagen: The Cochrane Collaboration, 2011).

RESULTS

The literature search identified 5782 articles; 249 articles were potentially eligible, and 74 articles were included. Eleven of these 74 articles evaluated IFX and encompassed nine studies (Figure 1). One completed phase III clinical trial with unpublished results was found (Table 1, online source). No theses or dissertations on RCTs were found. The abstracts that were found in the annals of meetings had their respective full articles collected by the search and were excluded. The characteristics of the nine included trials are presented in

Table 1. The studies were published between 1998 and 2012, and the follow-up periods ranged from 14 to 104 weeks in patients who were previously treated with DMARDs, not treated with MTX or with insufficient responses to MTX.

Most studies defined active RA by the presence of six or more swollen joints and six or more tender joints in combination with the additional criteria of morning stiffness, C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates. ASPIRE [Active-controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset] ^[27] and ATTEST [Abatacept or infliximab vs. placebo, a Trial for Tolerability, Efficacy and Safety in Treating rheumatoid arthritis] ^[28] defined active RA as 10 or more swollen joints and 12 or more tender joints. Zhang et al ^[29] defined active RA as three or more swollen and eight or more tender joints in addition to further criteria. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at stable doses and low doses of oral steroidal anti-inflammatory drugs (SAIDs) (<10 mg/day prednisolone) were allowed in all trials except in Durez et al ^[30]. Durez et al ^[30] and SWEFOT [Swedish Pharmacotherapy] ^[31, 3] studies only evaluated patients with initial RA with a disease duration of less than 12 months. The ASPIRE ^[27] and Durez et al ^[30] studies evaluated MTX-naïve patients, but the other studies evaluated patients with insufficient responses to MTX. The mean weekly dose of MTX was 7.2 ± 2.0 mg in Abe et al. ^[36], 7.5 and 15 mg in Maini et al. ^[32] and 7.5 and 20 mg in the Durez et al ^[30] and Zhang et al. ^[29] studies. The MTX dose ranged from 15 to 20 mg in the remaining studies ^[27,31,3,33,34,35,28].

Methodological quality and risk of bias

Nine trials were classified as randomised, but only two of these studies reported the methods of randomisation ^[27,34]. The Jadad scale score was generally good (ranging from moderate to high). The pharmaceutical industry funded six studies ^[27,28,30,31,34,33]. A potential source of bias was identified in three trials ^[32,30,31], and only one study ^[34] exhibited a low risk of bias (Table 2).

ACR response

Infliximab standard dose (3 mg/kg every eight weeks) per follow-up period: Six studies, including 1470 patients within 30 weeks of follow-up ^[28,29,30,34,36,33], four studies with 1086 patients at 52 weeks of follow-up ^[27,30,31,35], one study of 258 patients at 104 weeks of follow-up ^[3] were assessed in the meta-analysis. Patients who received combination therapy with IFX exhibited a better ACR response than patients who were treated with MTX alone or in combination with DMARDs within 30 weeks and at 52 weeks. However, no significant difference between groups was observed after 104 weeks of follow-up. The heterogeneity of ACR20 and ACR50 was significant and moderate for the within 30 weeks of follow-up studies (Table 3). Heterogeneity became non-significant and the results remained favourable to IFX + MTX (RR [95% CI] = 1.74 [1.32; 2.29]) when the ATTRACT ^[34] and START ^[33] studies were excluded from the meta-analysis of ACR20 outcomes within 30 weeks. Heterogeneity became non-significant and the results still favoured the group receiving IFX + MTX (RR [95% CI] = 1.74 [1.32; 2.29]) when the START study ^[33] was excluded from the meta-analysis of ACR50 outcomes within 30 weeks. No plausible explanation for the source of heterogeneity could be established. Heterogeneity at 52 weeks of follow-up was assessed using the stratification of outcomes

between MTX-naïve patients and patients with insufficient responses to MTX. The ACR20 at 52 weeks overall meta-analysis favoured the IFX + MTX regimen, but the subgroup analysis revealed no statistical significance between the groups who received IFX + MTX or DMARDs in patients with an insufficient response to MTX (RR [95% CI] = 1.72 [0.92; 3.22]) and MTX-naïve patients (RR [95% CI] = 1.40 [0.84; 2.34]). In ACR50 meta-analysis, the IFX + MTX regimen was superior in MTX-naïve patients (RR [95% CI] = 1.44 [1.18; 1.76]) but not in patients who exhibited an insufficient response to MTX (RR [95% CI] = 1.72 [0.98; 3.00]). In contrast, IFX + MTX was statistically superior to DMARD therapy in MTX-naïve patients (RR [95% CI] = 1.56 [1.19; 2.04]) and patients with an insufficient response to MTX (RR [95% CI] = 2.20 [1.06; 4.56]) in ACR70 meta-analysis.

Infliximab standard dose per patient type

A review of the patient profile, regardless of follow-up period, revealed that the IFX + MTX combination achieved better results than synthetic DMARDs in patients who had previously failed to MTX treatment (Table 3).

Infliximab standard dose according to disease duration

Patients with established RA who received combination therapy with IFX exhibited better ACR responses than patients who were treated with MTX alone or in combination with synthetic DMARDs. This result was not observed in patients with early RA (Table 3).

High-dose Infliximab

IFX regimens using doses higher than 3 mg/kg or periods of time that were shorter than every eight weeks were reviewed. The efficacy meta-analysis of high-dose IFX versus the standard dose of 3 mg/kg every eight weeks was reviewed in 1825 patients. Increases in the dose did not promote superior efficacy in the ACR20 and ACR50 outcomes within 54 weeks of follow-up. Despite significant, difference in ACR70 response was boarder line favouring IFX high-doses (Table 3).

Clinical remission

Two studies assessed clinical remission at 28 ^[28,33] and 54 weeks of follow-up ^[27,30] using the standard dose of IFX. Meta-analysis favoured the IFX + MTX combination in all follow-up periods and in the overall analysis, and no statistically significant heterogeneity was observed. The RR [95% CI] up to 28 weeks was 2.57 ([1.44; 4.60]; $I^2=30\%$; $p=0.23$). The RR [95% CI] at 52 weeks was 1.48 ([1.07; 2.05]; $I^2=0\%$; $p=0.62$), and the overall analysis, which assessed 1569 patients, produced an RR [95% CI] = 1.92 ([1.35; 2.74]; $I^2=49\%$; $p=0.12$).

Radiographic progression

A meta-analysis of three studies ^[27,3,35] at 52 and 104 weeks revealed lower radiographic progression in patients who were treated with MTX + IFX at a standard dose than patients who were treated with other synthetic DMARDs. Statistically significant differences were observed in patients with an insufficient response to MTX and treatment-naïve patients (Figure 2).

Withdrawals

A meta-analysis of five studies ^[27,28,3,35,36], which assessed 1474 patients, revealed a lower risk of withdrawals due to the lack of efficacy in the group treated with IFX + MTX (RR [95%CI] = 0.33 [0.17; 0.63]; $I^2=45\%$; $p=0.12$). A meta-analysis of eight studies ^[27,28,29,30,3,35,36,33], which assessed 2399 patients, revealed no difference between groups in withdrawals due to adverse events (RR [95% CI] = 1.59 [0.96, 2.65] $I^2=40\%$; $p=0.11$). The overall RR of withdrawals due to adverse events was higher in the IFX + MTX group (RR [95% CI] = 2.05 [1.33; 3.16]; $I^2=0\%$; $p=0.43$) after removal of the SWEFOT ^[3] study in which the control group included patients who received HCQ and SSZ in combination with MTX. The analysis of withdrawals due to adverse events by patient type revealed an increased risk for MTX-naïve patients (RR [95% CI] = 3.01 [1.49; 6.06]; $I^2=0\%$; $p=0.97$) but not in patients with an insufficient response to MTX.

Safety

The safety meta-analyses revealed no statistically significant differences between the IFX standard dose + MTX and DMARD groups in the outcomes: infection, serious infections, serious adverse events, tumours and death. Infusion reactions occurred more frequently in the IFX + MTX group (RR [95% CI] = 2.21 [1.63; 2.99]). However, serious infections and infusion reactions exhibited moderate heterogeneity (Table 2, online source). The subgroup analysis revealed that MTX-naïve patients who received IFX + MTX exhibited more serious infections than the MTX group (RR [95% CI] = 2.80 [1.14; 6.84]). However, this result was obtained from a single study ^[27].

Regimens with high-dose IFX were as safe as the standard regimen in outcomes of discontinuation due to adverse events (RR [95% CI] = 1.12 [0.80; 1.57]), serious adverse events (RR [95% CI] = 1.15 [0.77; 1.71]) and serious infections (RR [95% CI] = 1.84 [0.71, 4.79]). However, the heterogeneity of serious infections was moderate and significant (68%; 0.04), and the study ASPIRE ^[27] was the source of this heterogeneity. The risk of serious infections became higher in patients who received high-dose IFX than patients who received the standard IFX dose when the ASPIRE study was excluded, and no significant heterogeneity was observed (RR [95% CI] = 3.07 [1.42; 6.64]).

DISCUSSION

This systematic review identified nine randomised controlled clinical trials and one ongoing study that satisfied the inclusion criteria. Only three of the published RCTs were not funded by the pharmaceutical industry. Studies that are funded by the pharmaceutical industry may over estimate the treatment effect by approximately 50% ^[37] and therefore, the results of these studies should be interpreted cautiously. Therefore, the assessment of risk of bias became more pertinent, and only one study in this review was classified as a low-risk of bias in all assessed domains. Inter-rater agreement on risk of bias assessments exhibited a good parameterisation of the evaluators. The better agreement using the modified Jadad scale tool may be explained by the greater objectivity of this instrument compared to the Cochrane tool.

Significant clinical heterogeneity in the study characteristics was observed. The efficacy of the IFX + MTX regimen was assessed from 14 weeks of treatment^[36] to 104 weeks^[3] in patients with an insufficient response to MTX and MTX-naïve patients. IFX + MTX use began early after RA diagnosis^[30,31] or after 10 years of disease duration^[34,35,36] on average. The therapeutic regimen was variable and included the administration of 3 or 10 mg/kg IFX every four or eight weeks^[32,34,35] or 6 mg/kg IFX every eight weeks^[27]. The control group included placebo + MTX or a combination of synthetic DMARDs.

These differences affected the size and direction of the effect, which favoured IFX + MTX especially during shorter periods of follow-up in patients with established RA and an insufficient response to MTX. Earlier RA treatment reduced functional loss and long-term disability. The results of this study support treatments using synthetic DMARDs only, and the IFX + MTX regimen should be reserved for cases of a failure of the first-line regimen. This approach is a rational method of establishing therapy until more robust evidence supports the efficacy, safety and cost of the early use of IFX. Du Pan et al.^[37] performed a systematic review that specifically evaluated patients with early RA and recommended the use of IFX + MTX for cases that exhibit a rapid radiographic progression, an insufficient response to MTX or other clinical and biological signs of aggressive disease.

The results of efficacy and safety are encouraging for the recommended standard regimen of 3 mg/kg IFX at weeks 0, 2 and 6 and then every eight weeks in combination with MTX^[4,7]. Clinical remission favoured the IFX + MTX group at 24 and 54 weeks and the ACR response within 52 weeks. However, the high heterogeneity of the ACR20 primary outcome and the ACR50 within 30 weeks of treatment and the lack of effect of ACR20 within 52 weeks in the subgroup analysis by patient type is notable. Two systematic reviews^[16,18] did not reported the I^2 and χ^2 -square values to enable a per outcome comparison of results. However, Wiens et al.^[18] also reported inconsistent results in the ACR20 and 50 responses within 30 weeks, and considered the high number of patients who achieved the therapeutic target in the test and control groups of the START^[33] study as a possible explanation. The ACR20 response may be more sensitive to the establishment of some treatments because it is less strict. However, differences between treatments became more evident with more stringent ACR responses because in this case these responses were directly related to the efficacy of the introduction of the biological agent.

Furthermore, only the SWEFOT study^[3,31] assessed efficacy outcomes up to 104 weeks of follow-up, and this study reported no difference in the ACR responses between groups. A reduction in clinical efficacy relative to the IFX + MTX group was observed for individual outcomes in this study and the meta-analysis; the control group in this study included a combination of DMARDs. In contrast, the prevention of radiographic progression using this regimen was confirmed. The withdrawals due to adverse events was especially affected by the inclusion of the SWEFOT study^[3,31]. It went from non-significant to largest in the IFX + MTX group after this study was removed from the analysis. This result was expected because the addition of a higher number of drugs to a therapeutic regimen increases the probability of adverse events and decreases the differences between strategies. Other systematic reviews that did not include this study also reported a greater loss to follow-up as a result of adverse events in the IFX + MTX group (Alonso-Ruiz et al.^[16]; RR [95% CI] = 2.0 [1.3; 3.1], and Wens et al.^[18]; RR [95% CI] = 2.05 [1.33; 3.16]). Chen et al.^[15] also demonstrated a

higher risk of loss in MTX-naïve patients due to adverse events in the IFX + MTX group (RR [95% CI] = 2.99 [1.49; 6.03]) but not for patients with an insufficient response to MTX (RR [95% CI] = 1.55 [0.82; 2.93]). These results suggest that previously treated patients exhibit a higher tolerance to adverse events.

No differences in therapeutic regimen safety were observed in this or previous systematic reviews ^[15,18,19], but other sources of evidence have reported that the use of anti-TNF α increases the patients' risk of developing tuberculosis (TB) and infections ^[38,39,40]. An evaluation of the biological products database of the Spanish Society of Rheumatology reported incidence rates of 1,113 per 100,000 in 2001, which was significantly higher than national rates. Only one case of TB was recorded in the first five months when TB prevention was administered prior to the initiation of therapy (38). A meta-analysis of safety ^[40] observed an increased risk of infections of approximately 40% for RA patients who were treated with anti-TNF α (RR [95% CI] = 1.37 [1.18; 1.60]). These risks support the use of TB screening for all patients who might receive anti-TNF α treatment, and these patients should be followed using new tests for the signals and symptoms of infections, especially during the first year of treatment ^[7,41].

No significant differences in ACR outcomes within 54 weeks of follow-up were observed between high-dose IFX regimens and standard regimens of 3 mg/kg every 8 weeks. Therefore, the lower dose of 3 mg/kg IFX every eight weeks was as effective as the other doses in isolated studies ^[34,36,33] and in the meta-analysis of this review. However, the results of the meta-analysis on serious infections exhibited significant heterogeneity. The ASPIRE study, which included MTX-naïve patients, was excluded, and the risk of infections became higher with high doses of MTX + IFX. MTX-naïve patients may be more susceptible to infections. Therefore, the group that received a standard dose and the group that received high doses of IFX exhibited high infection rates. These results were consistent with Aaltonen et al. ^[19] and Alonso-Ruiz et al. ^[16] who reported no differences in efficacy between high and standard doses of IFX. Aaltonen et al. ^[19] reported no difference in safety between the regimens, but this study did not analyse heterogeneity or perform a subgroup analysis by patient type. An IFX induction regimen using 10 mg/kg is not indicated by the manufacturer, and it is discouraged by the results of clinical trials because it provides no additional benefits and increases the risk of infections compared to a placebo + MTX group ^[34,33].

One RCT that compared the increase in IFX dose from 3 mg/kg to 5 mg/kg every 8 weeks revealed no additional benefit to the primary outcome (DAS28 after 28 weeks) or secondary outcomes (e.g., number of swollen and tender joints, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate) within 52 weeks. Furthermore, an increase in the incidence of adverse events was observed, but these adverse events did not include serious adverse events or serious infections ^[42].

Ollendorf et al. ^[43] demonstrated that patients using IFX increased the dose more frequently over shorter periods of time than patients using etanercept and adalimumab (32.1%, 8.5% and 4.7%, respectively). Consequently, the cost of IFX treatment was approximately 30% higher than other anti-TNF α agents. This result may be related to the long-term loss of efficacy of the drug, which causes the physicians to increase the dose of IFX. One possible cause of this loss in efficacy is the production of anti-IFX antibodies, which was observed in 32.9% of patients who are treated with this agent in a retrospective cohort study ^[44]. These results suggest that the changing of the biological agent is a more efficient strategy than an increase in the IFX dose

in patients who do not adequately respond to the standard dose of 3 mg/kg IFX every eight weeks in combination with MTX ^[42,45].

Limitations

A random effects model was used, and the results of the subgroup analyses lost part of its inference value due to the clinical heterogeneity of trials in the evaluated outcomes, patient type, period of follow-up, dose and administration period. Therefore, the results of the subgroup analysis lose some of their inference value because few studies were combined in a random effects model. However, the results were consistent with the literature, and although not entirely reflective of reality, these results demonstrate the direction of the results. An assessment of the publication bias of the evaluated outcomes was not possible because the number of clinical trials that were recommended to perform this analysis with robustness was ten studies. The manual search and search through the grey literature were conducted to minimise this effect. However, only one unpublished article (NCT00202852) was found in the searched databases. Evidence on the IFX + MTX regimen versus MTX is well established, but other types of comparison must be explored. Only one published study ^[31,3] assessed the combination of INF + MTX versus a DMARD combination. This systematic review could not establish the best strategy for patients in whom first-line therapy fails. Clinical trials that compare the efficacy of IFX + MTX to combinations of DMARDs are required to bridge this knowledge gap. Direct comparisons between IFX and biological agents were only observed in the ATTEST study ^[28]. An improved knowledge of differences between biological drugs is of interest to clinical practice.

Implications for clinical practice

The use of IFX + MTX exerted radiographic and clinical benefits that were less significant in early RA patients, which suggests that early treatment with any synthetic DMARD is more important than early treatment using a biological agent. The combination of IFX + MTX may be a better strategy for the prevention of radiographic progression than MTX alone or in combination with other synthetic DMARDs. The choice between INF + MTX over combination DMARDs should consider their ability to reduce functional loss over time (i.e., radiographic progression) and balance this factor with the high cost of anti-TNF α and the small clinical differences that are observed over long periods of follow-up. The recommendations of EULAR indicate the possibility of establishing an anti-TNF α agent right after the failure of a synthetic DMARD in cases who exhibit a poorer prognosis ^[4]. ACR includes both options at the same level for patients with early RA. The combination of synthetic DMARDs prior to the use of anti-TNF α is recommended in two situations in patients with established RA: patients with low disease activity and favourable prognosis; and patients with a poor prognosis and moderate/high disease activity ^[7].

Conclusions

IFX + MTX therapeutic regimens are more effective than MTX monotherapy or combined DMARDs in MTX-naïve patients who exhibit an insufficient response to MTX regardless of disease duration and dose. The efficacy of IFX + MTX was most evident in shorter periods of follow-up, patients with established RA and patients who were partially responsive to MTX. Radiographic progression was averted in longer follow-up periods. The lowest dose, 3 mg/kg IFX every eight weeks, was as effective as the other IFX doses. The data on safety suggest that increases in IFX doses were related to an increased incidence of infections. The switch to another anti-TNF α or biological agent may be more suitable than increasing the IFX dose when the standard dose does not exhibit satisfactory results.

Acknowledgments:

The authors thank the Pharmacoepidemiology Research Group of the UFMG, especially Mariana Michel Barbosa and Felipe Ferré for their contributions to the execution of this study.

Funding agencies

National Counsel of Technological and Scientific Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq) (Public notice MS-SCTIE-DECIT/CNPq nº 69/201; Case nº 564778/2010-9).

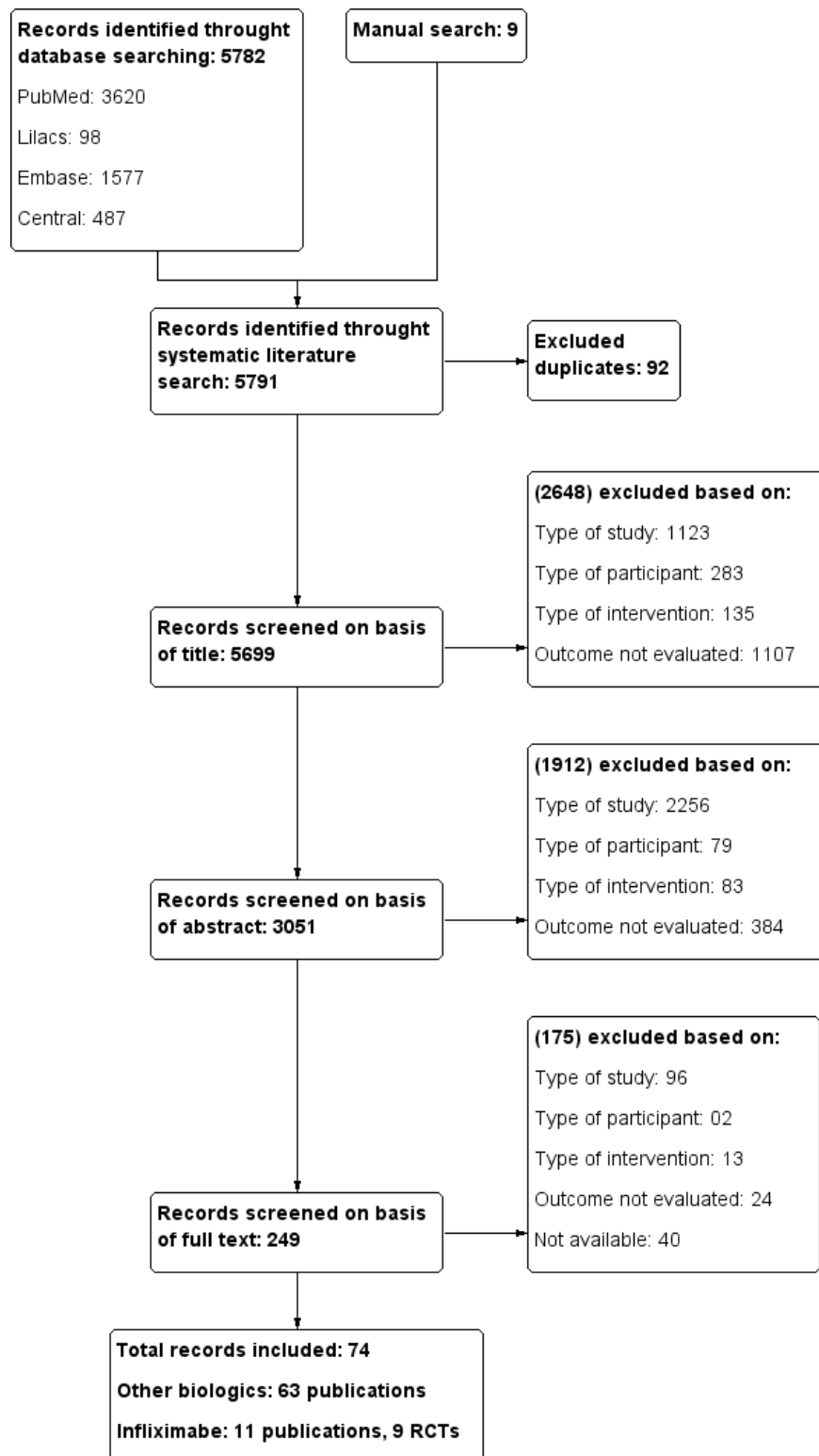


Figure 1: Diagram of included studies

Table 1 - Studies according to the study population baseline characteristics

Study - follow up	Patients (n)	Age (years) mean (SD)	Duration of disease (years) mean (SD)	Number of previous DMARD mean (SD)	Number of swollen joints mean (SD)	Number of tender joints mean (SD)	Patients on SAID therapy %	Patients on NSAID therapy %
Maini et. al [32] - 26 weeks								
Placebo + MTX	14	48.8 (12.3)	7.6 (4)	2 (1-3) [§]	17(12-25) [§]	28 (22-47) [§]	50	NI
IFX IV 3 mg/Kg each 4 weeks +MTX	15	58.9 (10)	12.1 (9)	2 (2-4) [§]	16(13-22) [§]	21 (12-31) [§]	60	NI
IFX IV 3 mg/Kg each 4 weeks	14	47 (15)	7.8 (4.3)	2.5(2-3) [§]	17(11-32) [§]	31(23-39) [§]	50	NI
IFX IV 10mg/kg each 4 weeks + MTX	14	50.4 (13.4)	11.1 (7.4)	2 (2-4) [§]	20 (14-31) [§]	26 (23-37) [§]	28	NI
IFX IV 10mg/kg each 4 weeks	15	56.3 (9.1)	9.7 (7.4)	2 (1-4) [§]	19 (11-22) [§]	23 (16-35) [§]	60	NI
ATTRACT [34,35] – 30 weeks								
Placebo + MTX	88	51 (19.0-75.0) [§]	8.9 (0.8-35.0) [§]	2.5 (1.4)	19	24	64	72
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks + MTX	86	56 (25.0-74.0) [§]	8.4 (0.7-45.0) [§]	2.8 (1.5)	19	32	63	79
IFX IV 3mg/kg each 4 weeks + MTX	86	51 (19.0-78.0) [§]	7.2 (0.5-33.8) [§]	2.6 (1.5)	20	31	53	76
IFX IV 10mg/kg each 8 weeks + MTX	87	55 (19.0-80.0) [§]	9.0 (0.5-49.9) [§]	2.5 (1.4)	20	30	57	77
IFX IV 10mg/kg each 4 weeks + MTX	81	52 (23.0-74.0) [§]	8.7 (0.6-47.0) [§]	2.5 (1.3)	23	35	65	68
ASPIRE [27] – 52 weeks								
Placebo + MTX	282	50 (13)	0.9 (0.7)	NI	22 (11)	34 (15)	38	82
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks + MTX	359	51 (12)	0.8 (0.7)	NI	21 (10)	32 (15)	37	85
IFX IV 6mg/kg each 8 weeks + MTX	363	50 (13)	0.9 (0.8)	NI	22 (11)	33 (15)	39	82
START [33] – 22 weeks								
Placebo + MTX	363	52.0 (44–61) [§]	8.4 (4–15) [§]	NI	15 (10-21) [§]	22 (15-32) [§]	59.2 [§]	39.4 [§]
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks + MTX	360	53.0 (45–61) [§]	7.8 (3–15) [§]	NI	15(11-21) [§]	22 (15-31) [§]	59.2 [§]	43.3 [§]
IFX IV 10mg/kg each 8 weeks + MTX	361	52.0 (43–60) [§]	6.3 (3–14) [§]	NI	15 (10–21) [§]	22 (15–30) [§]	59.0 [§]	41.3 [§]
Abe et. al [36] – 14 weeks								
Placebo + MTX	47	55.1 (7.6)	7.5 (5.0)	NI	13.5 (7.6)	17.8 (8.7)	89.4	95.7
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks + MTX	49	55.2 (10.9)	9.1 (7.4)	NI	15.1 (9.0)	19.0 (11.8)	85.7	89.8
IFX IV 10mg/kg each 8 weeks + MTX	51	56.8 (10.5)	7.1 (5.1)	NI	13.2 (6.2)	18.7 (12.3)	92.2	94.1

Study (follow up)	Patients (n)	Age (years) mean (SD)	Duration of disease (years) mean (SD)	Number of previous DMARD mean (SD)	Number of swollen joints mean (SD)	Number of tender joints mean (SD)	Patients on SAID therapy %	Patients on NSAID therapy %
Zhang et. al. [29] – 18 weeks								
Placebo + MTX	86	48.9 (8.0)	96.0 (74.6) [†]	NI	NI	NI	NI	NI
IFX IV 3mg/kg + MTX	87	47.9 (10.1)	85.6 (74.0) [†]	NI	NI	NI	NI	NI
Durez et. al [30] – 52 weeks								
Placebo + MTX	14	53.8 (15.2)	0.45 (0.29)	NI	10.3 (5.5)	11.6 (7.5)	NI	0
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks + MTX	15	50.0 (9.9)	0.36 (0.31)	NI	12.5 (5.4)	15.9 (8.0)	NI	0
ATTEST [28] 52 weeks								
Placebo + MTX	110	49.4 (11.5)	8.4 (8.6)	NI	20.1 (7.0)	30.3 (11.7)	70.0	84.5
IFX IV 3mg/kg + MTX*	165	49.1 (12.0)	7.3 (6.2)	NI	20.3 (8.0)	31.7 (14.5)	71.5	86.1
SWEFOT [31, 3] – 104 weeks								
SSZ 1000 mg bid + HCQ 400 mg/day + MTX	130	52.9 (13.9)	6.3 (3.6) [†]	NI	NI	NI	8	NI
IFX IV 3mg/kg each 8 weeks+ MTX	128	51.1 (13.3)	6.2 (3.5) [†]	NI	NI	NI	6	NI

SAID: steroidal anti-inflammatory drugs. NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. IFX: infliximab. HCQ: hydroxychloroquine. MTX: Methotrexate. SSZ: sulfasalazine. DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug

IV: intravenously. SD: standard deviation. BID: twice a day. NI: Not informed. Weeks: weeks.

* Infliximab at days 1, 15, 43, 85 and each 56 days.

§ Median

[†] In months

Table 2 - Within-study quality and risk of bias assessment

Study	Modified Jadad scale								Risk of bias						
	Randomisation	Appropriate randomisation method	Inappropriate randomisation method	Concealment	Appropriate Concealment method	Losses to follow-up	ITT analysis	Score	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Overall risk of bias
Maini et. al [32]	1	0	0	1	1	1	1	5	U	L	L	L	L	H	H
ATTRACT [34,35]	1	1	0	1	1	1	1	6	L	L	L	L	L	L	L
ASPIRE [27]	1	1	0	1	1	1	0	5	L	L	L	L	U	L	U
START [33]	1	0	0	1	1	1	1	5	U	U	L	L	L	L	U
Abe et. al [36]	1	0	0	0	0	1	1	3	U	U	U	U	L	L	U
Zhang et. al [29]	1	0	0	1	0	1	1	4	U	U	U	U	L	U	U
Durez et. al [30]	1	0	0	0	0	1	1	3	U	U	H	L	L	L	H
ATTEST [28]	1	0	0	1	1	1	1	5	U	U	L	L	L	L	U
SWEFOT [31, 3]	1	1	0	0	0	1	1	4	U	H	H	H	L	L	H

U – Unclear risk of bias; L- Low risk of bias; H – High risk of bias

Table 3 - Meta-analysis of the efficacy of Infliximab compared to control (RR, 95% CI).

Comparison [Study]	ACR20	I ² (%)†	p value‡	ACR50	I ² (%)†	p value‡	ACR70	I ² (%)†	p value‡
Infliximab standard dose* per patient type									
Insufficient responses to MTX [28,29,3,35,36,33]	1.77 [1.38; 2.26]	74	0.002	2.13 [1.53; 2.97]	61	0.003	2.18 [1.43; 3.34]	43	0.12
MTX-naïve [27, 30]	1.40 [0.84; 2.34]	64	0.10	1.44 [1.18; 1.76]	0	0.51	1.56 [1.19; 2.04]	0	0.58
Infliximab standard dose according time to follow up									
30 weeks [28,29,30,34,36,33]	1.99 [1.56; 2.55]	68	0.009	2.45 [1.73; 3.48]	54	0.05	2.64 [1.78; 3.91]	12	0.34
52 weeks [27,30,31,35]	1.48 [1.11; 1.96]	70	0.02	1.47 [1.25; 1.74]	0	0.49	1.66 [1.31; 2.09]	0	0.48
104 weeks [3]	1.20 [0.87; 1.67]	-	-	1.38 [0.90; 2.10]	-	-	1.18 [0.66; 2.12]	-	-
Infliximab standard dose according to disease duration									
Early RA, disease duration <1 year [30, 3]	1.45 [0.89; 2.36]	51	0.15	1.47 [1.02; 2.14]	0	0.15	1.30 [0.76; 2.23]	0	0.40
Established or late RA, disease duration >1 year [27,28,29,35,36,33]	1.75 [1.30; 2.34]	87	<0.00001	2.11 [1.48; 3.01]	74	0.002	2.18 [1.50; 3.15]	45	0.10
Infliximab high doses									
Doses higher than 3 mg/Kg each 8 weeks vs. DMARD [27,35,36,33]	2.41 [1.56; 3.73]	92	<0.00001	3.46 [2.01; 5.96]	85	<0.00001	4.56 [2.20; 9.46]	75	=0.001
High doses vs. standard dose IFX [27, 35, 36, 33]	1.07 [0.97; 1.17]	22	0.28	1.17 [1.00; 1.36]	27	0.25	1.19 [1.01; 1.41]	0	0.46

RA: Rheumatoid Arthritis. DMARD: disease-modifying anti-rheumatic drug. IFX: Infliximab

- Not estimable. † I²>40% indicate heterogeneity between studies. ‡ p value <0.10 of χ^2 indicates heterogeneity between studies.

*Standard dose: Infliximab 3 mg/kg each eight weeks

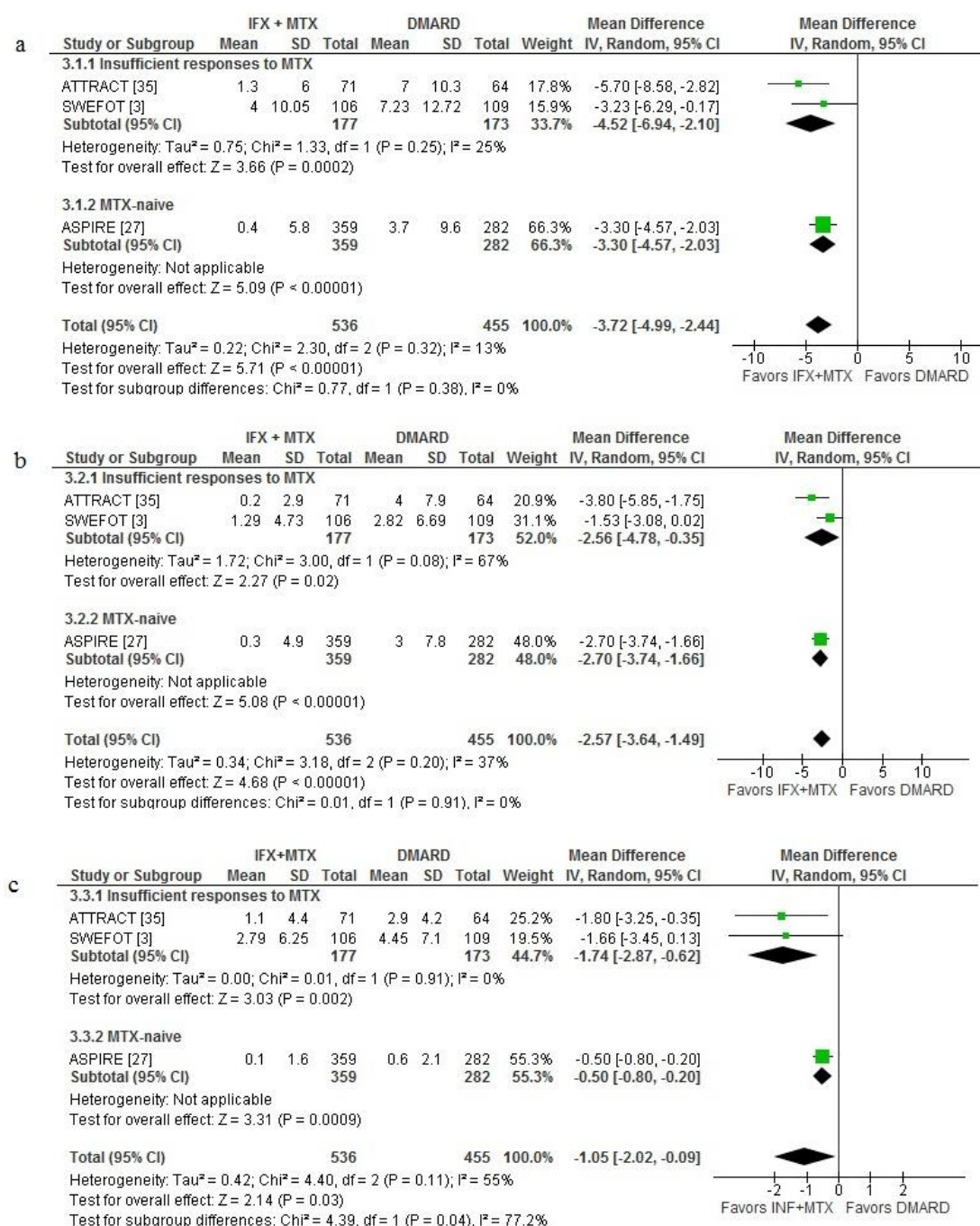


Figure 2 – Meta-analysis of radiological progression according to the Van der Heijde modified Sharp score
2a –Total Score; 2b – Erosion score; 2c- Joint-space narrowing

REFERENCES

1. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005 Mar;4(3):130-6. PubMed PMID: WOS:000229062300003.
2. Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003 2003 Sep-Oct;21(5 Suppl 31):S179-85. PubMed PMID: 14969073. eng.
3. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, Albertsson K, Ernestam S, Petersson IF, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet*. 2012 May 5;379(9827):1712-20. PubMed PMID: WOS:000303658500031.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):964-75. PubMed PMID: 20444750. Pubmed Central PMCID: PMC2935329. eng.
5. Machado J, Moncada JC, Pineda R. [Profile of use of anti tumor necrosis factor in Colombian patients]. *Biomedica*. 2011 Jun;31(2):250-7. PubMed PMID: 22159542. spa.
6. Tittton DC, Silveira IG, Louzada-Junior P, Hayata AL, Carvalho HM, Ranza R, et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Rev Bras Reumatol*. 2011 2011 Mar-Apr;51(2):152-60. PubMed PMID: 21584421. eng|por.
7. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. PubMed PMID: 22473917. eng.
8. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, Drymalski W, Palmer W, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med*. 1996 May;334(20):1287-91. PubMed PMID: 8609945. eng.
9. Calgüneri M, Pay S, Calışkaner Z, Apraş S, Kiraz S, Ertenli I, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 1999 Nov-Dec;17(6):699-704. PubMed PMID: 10609068. eng.
10. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002 May;46(5):1164-70. PubMed PMID: 12115219. eng.
11. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, Nissilä M, Kautiainen H, Korpela M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACO trial group. *Lancet*. 1999 May;353(9164):1568-73. PubMed PMID: 10334255. eng.
12. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002 Nov;137(9):726-33. PubMed PMID: 12416946. eng.
13. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrexate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Jul;333(3):137-41. PubMed PMID: 7791814. eng.
14. Blumenauer Barbara BTB, Judd M, Wells George A, Burls A, Cranney A, Hochberg Marc C, et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2002; (3). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD003785/frame.html>.
15. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*. 2006 Nov;10(42):1-+. PubMed PMID: WOS:000241807300001.
16. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *Bmc Musculoskeletal Disorders*. 2008 Apr 17;9. PubMed PMID: WOS:000256291300001.

17. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. *Clin Ther*. 2008 Nov;30(11):1939-55. PubMed PMID: 19108784. eng.
18. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochowski MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2009 Dec;28(12):1365-73. PubMed PMID: WOS:000271529300002.
19. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordström DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2012;7(1):e30275. PubMed PMID: 22272322. Pubmed Central PMCID: PMC3260264. eng.
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700. PubMed PMID: 19622552. Pubmed Central PMCID: PMC2714672. eng.
21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):315-24. PubMed PMID: 3358796. eng.
22. Woodroffe R, Yao GL, Meads C, Bayliss S, Ready A, Raftery J, et al. Clinical and cost-effectiveness of newer immunosuppressive regimens in renal transplantation: a systematic review and modelling study. *Health Technology Assessment*. 2005 May;9(21):1-+. PubMed PMID: WOS:000229604400001.
23. Higgins JPT AD, Sterne JAC, eds. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. 2012. Epub Version 5.1.0 [updated March 2011].
24. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74. PubMed PMID: 843571. eng.
25. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American-college-of-rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid-arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1995 Jun;38(6):727-35. PubMed PMID: WOS:A1995RC25300001.
26. Deeks JJ HJ, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS JPT, GREEN S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. www.cochrane-handbook.org; 2012.
27. Clair EWS, van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis - A randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004 Nov;50(11):3432-43. PubMed PMID: WOS:000225071700006.
28. Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008 Aug;67(8):1096-103. PubMed PMID: WOS:000257555100007.
29. Zhang F-C. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR J Rheumatol* 2006. p. 127-30.
30. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3919-27. PubMed PMID: 18050189. eng.
31. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2009 Aug 8;374(9688):459-66. PubMed PMID: WOS:000268898400027.
32. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 1998 Sep;41(9):1552-63. PubMed PMID: WOS:000076066400004.
33. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a

- large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006 Apr;54(4):1075-86. PubMed PMID: 16572442. eng.
34. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet.* 1999 Dec 4;354(9194):1932-9. PubMed PMID: WOS:000084034700009.
 35. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. 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.* 2000 Nov;343(22):1594-602. PubMed PMID: 11096166. eng.
 36. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2006;33(1):37-44.
 37. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 Oct;3(5):905-11. PubMed PMID: 18473014. Pubmed Central PMCID: PMC2376089. eng.
 38. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, Group B. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;48(8):2122-7. PubMed PMID: 12905464. eng.
 39. Dixon WG, Symmons DPM, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ, et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis - Lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis and Rheumatism.* 2007 Sep;56(9):2896-904. PubMed PMID: WOS:000249832600010.
 40. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol.* 2010 May;37(5):928-31. PubMed PMID: 20360181. eng.
 41. Mota LMHd, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB, et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide - 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rev bras reumatol.* 2012;52(2):152-74.
 42. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L, et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009 Aug;68(8):1285-9. PubMed PMID: WOS:000268010500009.
 43. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. *Clin Ther.* 2009 Apr;31(4):825-35. PubMed PMID: 19446156. eng.
 44. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuño L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2011 Aug;50(8):1445-52. PubMed PMID: 21427177. eng.
 45. van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009 Aug;68(8):1237-9. PubMed PMID: WOS:000268010500001.

ONLINE RESOURCE

Appendix 1– Search strategy

The following search strategy was used in PubMed (09/07/2012):

((((((((((("Arthritis, Rheumatoid"[Mesh])) OR (Rheumatoid Arthritis)) OR (Arthritis, Rheumatoid)) OR (Joints)) OR ("Joints"[Mesh])) OR (membranes)) OR (Collagen)) OR (Atrophy))) AND ((Essex brand of infliximab) OR (Centocor brand of infliximab) OR (Schering brand of infliximab) OR (Schering-Plough brand of infliximab) OR (Remicade) OR (MAb cA2) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximab) OR ("infliximab "[Substance]) OR (IDEC-C2B8) OR (IDEC-C2B8 antibody) OR (Genentech brand of rituximab) OR (IDEC brand of rituximab) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab) OR (rituximab) OR ("rituximab "[Substance]) OR (TNFR-Fc fuNion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fuNion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fuNion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fuNion protein) OR (TNTR-Fc) OR ("TNFR-Fc fuNion protein "[Substance]) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab) OR ("adalimumab "[Substance]))) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized[tiab])) OR (placebo[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (randomly[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (groups[tiab]))) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))) OR ("Cohort Studies"[Mesh]) OR ("Case-Control Studies"[Mesh]))

The following search strategy was used in LILACS (19/10/2012):

((((Artrite Reumatóide) OR (Artritis Reumatóide) OR (Arthritis, Rheumatoid) OR (Ex C05.550.114.154) OR (Ex C05.799.114) OR (Ex C17.300.775.099) OR (C20.111.199) OR (Articulaç\$) OR (Articulación\$) OR (Joint\$) OR (Membranas) OR (Membranes) OR (Ex A10.615) OR (Colágeno) OR (Collagen) OR (D05.750.078.280) OR (Ex D12.776.860.300.250) OR (Atrofia) OR (Atrophy)) AND ((Anticorpo\$ Monoclona\$) OR (monoclonal antibody cA2) OR (MAb cA2) OR (Infliximab\$) OR (Essex brand of infliximab\$) OR (Centocor brand of infliximab\$) OR (Schering brand of infliximab\$) OR (Schering-Plough brand of infliximab\$) OR (Remicade) OR (monoclonal antibody cA2) OR (infliximab\$) OR (Genentech brand of rituximab\$) OR (IDEC brand of rituximab\$) OR (Hoffmann-La Roche brand of rituximab\$) OR (Rituxan) OR (Roche brand of rituximab\$) OR (Mabthera) OR (CD20 antibody, rituximab\$) OR (rituximab\$) OR (TNFR-Fc fuNion protein) OR (etanercept) OR (Immunex brand of etanercept) OR (Wyeth brand of etanercept) OR (Enbrel) OR (recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fuNion protein) OR (TNF receptor type II-IgG fuNion protein) OR (TNR-001) OR (TNR 001) OR (TNT receptor fuNion protein) OR (TNTR-Fc) OR (TNFR-Fc fuNion protein) OR (Abbott brand of adalimumab) OR (Humira) OR (D2E7 antibody) OR (adalimumab)) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))).

The following search strategy was used in EMBASE (27/04/2012):

((('rheumatoid arthritis'/exp) OR 'arthritis deformans' OR 'arthritis, rheumatoid' OR 'arthroNis deformans' OR 'beauvais disease' OR 'chronic polyarthritis' OR 'chronic progresNive poly arthritis' OR 'chronic progresNive polyarthritis' OR 'chronic rheumatoid arthritis' OR 'disease, beauvais' OR 'infantile rheumatoid arthritis' OR 'polyarthritis, primary chronic' OR 'primary chronic polyarthritis' OR 'progresNive polyarthritis, chronic' OR 'rheumarthritiS' OR 'rheumatic arthritis' OR 'rheumatic polyarthritis' OR 'rheumatism, chronic articular' OR 'joint'/exp OR 'membrane'/exp OR 'collagen'/exp OR 'atrophy'/exp) AND ('infliximab'/exp OR 'avakine' OR 'remicade' OR 'rIVellex' OR 'rituximab'/exp OR 'idec c2b8' OR 'mabthera' OR 'monoclonal antibody idec c2b8' OR 'reditux' OR 'rituxan' OR 'rituxin' OR 'etanercept'/exp OR 'enbrel' OR 'recombinant tumor necroNis factor receptor Fc fuNion protein' OR 'tnr 001' OR 'tnr001' OR 'tumor necroNis factor receptor Fc fuNion protein' OR 'adalimumab'/exp OR 'humira' OR 'monoclonal antibody D2E7' OR 'trudexa') AND ('cohort analyNis'/exp OR 'case control study'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'controlled clinical trial' OR 'randomized' OR 'randomly'))

The following search strategy was used in CENTRAL (09/07/2012):

#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees
#2	Rheumatoid Arthritis in Trials
#3	Remicade in Trials
#4	infliximab in Trials
#5	rituximab in Trials
#6	CD20 antibody in Trials
#7	etanercept in Trials
#8	Enbrel in Trials
#9	adalimumab in Trials
#10	Humira in Trials
#11	(#1 OR #2)
#12	(#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
#13	(#11 AND #12)

Table 1: Characteristics of included on-going studies

Characteristics	Description
Official Title (Study name)	A Trial of Anti-TNF Chimeric Monoclonal Antibody (cA2) in Korean Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate (Study P04280)
Register number/ source	NCT00202852 / clinicaltrials.gov
Status	Data collection date for primary outcome measure finished on March 2006
Follow up	Thirty weeks
Patients recruited	143
Study Arms	Experimental: Infliximab + Methotrexate Infliximab 3 mg/kg given as an infusion at weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks through Week 22 + MTX dose ≥ 12.5 mg/week given orally or parenterally, maximum 20 mg/week Control: Placebo + Methotrexate Placebo infusions at Weeks 0, 2, and 6 and every 8 weeks through week 22 + MTX dose ≥ 12.5 mg/week given orally or parenterally, maximum 20 mg/week
Patients	Between 18 and 75 years; Diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) according to the revised 1987 criteria of the American Rheumatism Association. The disease should have been diagnosed >6 months prior to screening; Previous Methotrexate use for at least three months and in stable dosage between 12,5 and 20 mg/kg/week for at least four weeks prior to screening.
Outcomes	Primary outcomes: Achievement of a clinical response (according to the ACR criteria) at the 30-week follow-up visit Second outcomes: Measurements of vital signs during and immediately after the infusions of study agents Assessment of adverse events at each of the evaluation visits Routine, laboratory tests (hematology, blood chemistry, and urinalysis)
Publications	Not found

Table 2 - Safety meta-analysis of standard dose IFX 8 mg/kg each 8 weeks

Outcome	Number of evaluated studies [Study]	Patients (N)	RR [IC 95%]	I ² †	P value‡
Infections	4	658	1,04 [0,73; 1,47]	66%	0,03
Insufficient responses to MTX	3 [28, 3, 36]	629	1,21 [0,75; 1,98]	57%	0,10
MTX-naïve patients	1 [30]	29	0,81 [0,61; 1,06]	-	-
Serious infections	6	2128	1,19 [0,48; 2,93]	56%	0,08
Insufficient responses to MTX	4 [28, 3, 35, 33]	1428	0,83 [0,33; 2,06]	31%	0,24
MTX-naïve patients	2 [27, 30]	700	2,80 [1,14; 6,84]	-	-
Serious adverse events	8	2397	1,02 [0,79; 1,33]	0%	0,57
Insufficient responses to MTX	6 [28, 29, 3, 35, 36, 33]	1697	0,86 [0,61; 1,21]	0%	0,57
MTX-naïve patients	2 [27, 30]	700	1,32 [0,87; 1,98]	0%	0,63
Tumours	7	2369	1,87 [0,42; 8,35]	0%	0,92
Insufficient responses to MTX	6 [28, 29, 3, 34, 36, 33]	1698	1,87 [0,42; 8,35]	0%	0,92
MTX-naïve patients	1 [27]	671	-	-	-
Tuberculosis	5	1928	4,12 [0,47; 36,07]	0%	0,78
Insufficient responses to MTX	4 [28, 29, 36, 33]	1265	2,97 [0,12; 71,81]	-	-
MTX-naïve patients	1 [27]	663	5,48 [0,28; 105,67]	-	-
Death	6	2052	1,05 [0,20; 5,42]	0%	0,55
Insufficient responses to MTX	4 [28, 3, 36, 33]	1352	2,47 [0,26; 23,61]	0%	0,86
MTX-naïve patients	2 [27, 30]	700	0,40 [0,04; 4,38]	-	-
Infusion reactions	3	1042	2,21 [1,63; 2,99]	72%	0,03
Insufficient responses to MTX	2 [36, 28]	371	1,52 [1,02; 2,26]	0%	0,40
MTX-naïve patients	1 [27]	671	3,16 [1,98; 5,03]	-	-

CI: Confidence intervals. RR: Relative risk. MTX: methotrexate. - Not estimable.

† I² > 40% indicate heterogeneity between studies. ‡ p value < 0.10 of χ^2 indicates heterogeneity between studies