

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**Faculdade de Medicina**  
**Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva**

Grazielle Dias da Silva

**AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DO TRATAMENTO DA ARTRITE  
REUMATOIDE OFERECIDO NO SUS-MG**

Belo Horizonte

2016

Grazielle Dias da Silva

**AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DO TRATAMENTO DA ARTRITE  
REUMATOIDE OFERECIDO NO SUS-MG**

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

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio.

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade

Belo Horizonte

2016

SI586a Silva, Grazielle Dias da.  
Avaliação de custo-utilidade do tratamento da Artrite Reumatóide oferecido no SUS-MG [recurso eletrônico]. / Grazielle Dias da Silva. - - Belo Horizonte: 2016.

198f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Francisco de Assis Acurcio.

Coorientador (a): Eli lola Gurgel Andrade.

Área de concentração: Saúde Pública.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Tratamento Farmacológico. 2. Artrite Reumatoide. 3. Sistema Único de Saúde. 4. Avaliação em Saúde. 5. Análise Custo-Benefício. 6. Dissertação Acadêmica. I. Acurcio, Francisco de Assis. II. Andrade, Eli lola Gurgel. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WE 346



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

### AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE DO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE OFERECIDO NO SUS-MG

#### GRAZIELLE DIAS DA SILVA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração EPIDEMIOLOGIA.

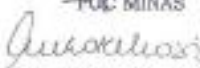
Aprovada em 29 de julho de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Francisco de Assis Acucio - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Eli Iola Gurgel Andrade  
UFMG

  
Prof(a). Marisa da Silva Santos  
Instituto Nacional de Cardiologia

  
Prof(a). Vânia Eloisa de Araújo  
FUC MINAS

  
Prof(a). Adriana Maria Kakehal  
UFMG

  
Prof(a). Maria Das Graças Braga Ceccato  
UFMG

Belo Horizonte, 29 de julho de 2016.

## Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Marie e José Luiz, pela vida e pelo que me tornei.

Aos meus orientadores de vida e acadêmicos, Chico Acúrcio e Iola, pelo carinho e dedicação com que me conduziram aos trabalhos de excelência em Saúde Coletiva.

Aos meus filhos, Arthur e Luisa, pela compreensão do tempo desviado para os estudos e para o trabalho.

Por fim, agradeço a Deus por tornar a caminhada possível!

## RESUMO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica que afeta cerca de 1% da população adulta. Este estudo teve por objetivo realizar uma avaliação de custo utilidade (ACU) do tratamento para AR em Minas Gerais (MG) com os seguintes objetivos específicos: i. revisão sistemática com metanálise enfocando os anticorpos monoclonais (AM) utilizados no tratamento da AR; ii. avaliação do perfil de gastos dos pacientes que receberam medicamentos de alto custo para o tratamento da AR no SUS/MG no período 2008 a 2013; e, iii. ACU do tratamento para AR oferecido no SUS/MG.

**Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática com metanálise sobre o tratamento da AR. Foi conduzido um estudo de coorte histórica com usuários de medicamentos para o tratamento da AR em MG, de 2008 a 2013. Optou-se pela perspectiva do financiador público para a avaliação dos gastos diretos em saúde. Avaliou-se, por meio da análise de regressão linear múltipla, os fatores que influenciaram o gasto total com medicamentos. Comparou-se as alternativas Adalimumabe e Etanercepte por meio de uma ACU. Utilizou-se dados de efetividade e utilidade coletados em um estudo de coorte prospectiva aberta que acompanhou pacientes com AR. Os valores de gastos foram obtidos na coorte histórica e a avaliação econômica foi realizada no TreeAge Pro 2014. O modelo de Markov foi estabelecido em ciclos de seis meses, com um horizonte temporal de 5 anos. Aplicou-se taxa de desconto de 5% e foi realizada análise de sensibilidade. **Resultados:** A Revisão Sistemática incluiu 55 artigos. A metanálise para o desfecho ACR apontou melhores respostas para os grupos tratados com Anticorpos Monoclonais (AM+MTX) quando comparados aos grupos tratados com Metotrexato (MTX) em monoterapia. No estudo de coorte histórica foram identificados 11.573 indivíduos. A maioria era mulher com uma idade média de 52 anos. A análise multivariada mostrou uma relação negativa entre o aumento das despesas e idade, sexo feminino e diagnóstico de entrada na coorte, e relação positiva para as variáveis IDH-M e o uso de Anti-TNF. A análise de custo-utilidade demonstrou que, apesar das altas taxas de persistência observadas para seis e doze meses de tratamento, as probabilidades de sucesso foram baixas. Não houve diferença significativa para ganho em efetividade entre os grupos. O tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD) foi mais caro após 5 anos de acompanhamento e o tratamento com ADA ( $\pm$ MMCD) foi o mais custo-efetivo. A análise de sensibilidade indicou que os resultados são sensíveis à variação do custo do tratamento ETA ( $\pm$ MMCD).

**Conclusões:** Neste estudo foi possível observar que os esquemas terapêuticos contendo AM associados ao MTX são mais eficazes que os mesmos em monoterapia. Verificou-se que o gasto é influenciado por características como sexo e idade dos pacientes, além das condições sociodemográficas. Observou-se o cumprimento do protocolo de tratamento proposto pelo Ministério da Saúde. A ACU apontou fatores que podem impactar tanto no sucesso da terapia quanto nos custos para o sistema de saúde. Também indicou que ambas as alternativas terapêuticas podem ser interessantes do ponto de vista do gestor público quando o PCDT é corretamente aplicado.

Palavras-chave: avaliação de custo-utilidade; sistema público de saúde; artrite reumatoide.

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic disease that affects about 1% of the adult population. This study aimed to carry out an assessment of cost-utility analysis of treatment for RA in the state of Minas Gerais (MG) with the following specific objectives: i. systematic review and meta-analysis focusing on monoclonal antibodies (AM) used in the treatment of the RA; ii. assessment of patients spending profile that received high cost of medicaments for the treatment of RA in SUS/MG in the period 2008-2013; and iii. evaluation of cost-utility of treatment for RA offered in SUS/MG.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis on the treatment of RA. Then a historical cohort study of all drug users for the treatment of RA of MG between 2008-2013. We opted for the perspective of public financing for the evaluation of direct health expenditures. For the analysis of the factors that influenced the total spending on drugs, we used the multiple linear regression analysis. The alternatives Adalimumab and Etanercept were compared through a cost-utility analysis. Effectiveness and utility data collected in an open prospective cohort study that followed patients with RA were used. Spending values were obtained from the historical cohort and the economic evaluation was performed using TreeAge Pro 2014 program. The Markov model was established in six-month cycles, with a time horizon of five years. Discount rate applied to 5% and the sensitivity analysis was performed.

**Results:** Were included 55 articles in Systematic Review. The meta-analysis for ACR best outcome pointed for the groups treated with monoclonal antibodies (MA+MTX) when compared with groups treated with MTX alone. In a historical cohort study were identified 11,573 individuals. The majority were women with an average age of 52 years. Multivariate analysis showed a negative relationship between increased spending and age, female and diagnostic, and positive relationship to the variables IDH-M and the use of anti-TNF. The cost-utility analysis showed that, despite the high persistence rates observed for six and twelve months of treatment, the chances of success were low. There was no significant difference to gain in effectiveness between the groups. Treatment with ETA ( $\pm$ DMARD) was more expensive after 5 years of follow-up and the treatment with ADA ( $\pm$ DMARD) was more cost-effective. The sensitivity analysis indicated that the results are sensitive to changes in the cost of treatment ETA ( $\pm$ DMARD). **Conclusions:** In this study we observed that treatment regimens containing MA associated with MTX are more effective than the same alone. It was observed that this expense is influenced by characteristics such as gender and age of patients, in addition to sociodemographic conditions. Compliance with the treatment protocol proposed by the Ministry of Health was observed. The cost-utility analysis also pointed to some factors that can impact both the success of the therapy and in the costs for the health system. It also indicated that both therapeutic alternatives can be interesting from the point of view of the public manager when the PCDT is correctly applied.

Keywords: cost-utility analysis; public health system; rheumatoid arthritis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Avaliação inicial .....	16
Quadro 2 – Parâmetros de mau prognóstico .....	16
Quadro 3 – Parâmetros de Atividade da Doença .....	17
Figura 1 - Fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide .....	20
Figura 2 – Representação gráfica do modelo adotado.....	50
Figura 3 – Diagrama de seleção dos artigos incluídos na Revisão Sistemática .....	52
Figura 4 – Metanálise das respostas ACR (AM+MTX vs MTX) .....	68
Figura 5 – Seguimento terapêutico dos portadores de Artrite Reumatoide tratados com medicamentos do componente especializado no SUS/MG – janeiro de 2008 a setembro de 2013 .....	74

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Índices compostos de atividade de doença: diferentes valores de corte	17
Tabela 2 – Índices compostos de atividade de doença: seus elementos e contribuição potencial para o escore total.....	18
Tabela 3 – Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) .....	22
Tabela 4 – Média ponderada de valores unitários para os medicamentos utilizados pelos indivíduos da Coorte calculada a partir de dados registrados no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde (Valores em R\$ atualizados para 12/2015*) .....	44
Tabela 5 – Características dos pacientes obtidas na visita 1 (V1).....	47
Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática.....	53
Tabela 7 – Risco Relativo para respostas ACR.....	68
Tabela 8 – Risco relativo para o desfecho perdas.....	69
Tabela 9 – Características dos pacientes que fizeram uso de medicamentos de alto custo para o tratamento da Artrite Reumatoide no Sistema Único de Saúde de Minas Gerais, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013 (N=11.573) .....	72
Tabela 10 – Descrição dos gastos médios mensais ambulatoriais por seguimento terapêutico - janeiro de 2008 a setembro de 2013 (valores atualizados para dezembro de 2015 conforme IPCA).....	76
Tabela 11 – Análise multivariada do gasto médio mensal ambulatorial dos usuários do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais que utilizaram medicamentos para tratamento da Artrite Reumatoide (janeiro de 2008 a setembro de 2013).....	78
Tabela 12 – AVAQ por grupo de tratamento e resultado da terapia.....	79
Tabela 13 – Gasto médio estimado para seis meses de acompanhamento para cada esquema terapêutico (R\$).....	80
Tabela 14 – Análise de custo-utilidade e análise de sensibilidade .....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB	Avaliação de custo-benefício
ACE	Avaliação de custo-efetividade
ACM	Avaliação de custo-minimização
ACU	Avaliação de custo-utilidade
ADA	Adalimumabe
AINE	Anti-inflamatórios não esteroidais
AM	Anticorpo Monoclonal
Anti-TNF	Anti Tumor Necrosis Factor
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo
AR	Artrite Reumatoide
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AZA	Azatioprina
BIOBADA BRASIL	Registro Brasileiro de Biológicos
BPS	Banco de Preços em Saúde
CDAI	Clinical Disease Activity Index (CDAI)
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CIC	Ciclosporina
CID-10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
CLO	Cloroquina
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DAS	Disease Activity Score
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DP	Desvio padrão
ECR	Ensaio clínico randomizado
EQ-5D	EuroQol-5D
ETA	Etanercepte
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Escala visual analógica
FR	Fator Reumatoide
GMM	Gasto Médio Mensal
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HID	Hidroxicloroquina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDH-M	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal
IM	Intramuscular
IMUNO	Imunossupressores
INF	Infliximabe
IPCA	Índice de Preço ao Consumidor Amplo
LDP	Limiar de Disponibilidade a Pagar
LEF	Leflunomida
MG	Minas Gerais
MMCD	Medicamentos modificadores do curso da doença
MS	Ministério da Saúde
MTX	Metotrexato
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C reativa
QALY	Quality-Adjusted Life Years

RCE	Razão custo-efetividade
RCEI	Razão custo-efetividade incremental
RTX	Rituximabe
SC	Subcutânea
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SF-36	Medical Outcomes Study 36-Item Short Form
SIA	Sistema de Informação Ambulatorial
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SUL	Sulfassalazina
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VO	Via oral

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Sintomas e diagnóstico da artrite reumatoide .....	14
2.2 Tratamento da artrite reumatoide.....	19
2.3 Avaliação econômica em saúde .....	30
2.4 Medidas de preferências em estados de saúde (Utilidades) .....	35
2.5 Modelo econômico.....	37
3. OBJETIVOS.....	38
3.1 Objetivo geral.....	38
3.2 Objetivos específicos.....	38
4. MÉTODOS.....	39
4.1 Revisão Sistemática com metanálise do tratamento farmacoterapêutico para Artrite Reumatoide .....	39
4.2 Análise do perfil de gastos dos pacientes com artrite reumatoide tratados no SUS/MG .....	41
4.3 Análise de custo-utilidade.....	45
5. RESULTADOS .....	52
5.1 Eficácia do tratamento farmacoterapêutico da artrite reumatoide .....	52
5.2 Perfil de utilização dos medicamentos para tratamento da artrite reumatoide disponibilizados no SUS/MG no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013.....	71
5.3 Gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais .....	75
5.4 Análise de custo-utilidade do adalimumabe vs. etanercepte no tratamento da artrite reumatoide em Minas Gerais .....	79
6. DISCUSSÃO.....	83
6.1 Eficácia do tratamento farmacoterapêutico da artrite reumatoide .....	83
6.2 Perfil de utilização dos medicamentos para tratamento da artrite reumatoide .....	84
6.3 Análise de custo-utilidade no tratamento da artrite reumatoide - adalimumabe vs. etanercepte.....	95

7. CONCLUSÕES.....	99
7.1 Eficácia dos tratamentos disponíveis.....	99
7.2 Perfil de utilização e gastos com o tratamento da artrite reumatoide disponível no componente especializado da assistência farmacêutica .....	99
7.3 Custo-utilidade: adalimumabe vs. etanercepte no tratamento da artrite reumatoide .....	101
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	103
Anexo A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa .....	114
Anexo B- Parecer COEP para inclusão do questionário EuroQol (EQ-5D).....	115
Anexo C – Escala de Jadad modificada.....	116
Anexo D – Avaliação de viés (RevMan 5.1).....	117
Anexo E –Caderno de questionários da coorte prospectiva .....	118
Anexo F – ARTIGO 1: Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatóide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais – 2008 a 2013.....	152
Anexo G – ARTIGO 2 - Title: Cost-Utility Analysis: Adalimumab and Etanercept in use by patients with rheumatoid arthritis in a prospective cohort study in Minas Gerais / Brazil .....	182

## 1. INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, que acomete preferencialmente a membrana sinovial das articulações e pode levar à destruição cartilaginosa e óssea (BRASIL, 2008; GOELDNER *et al.*, 2011; MOTA *et al.*, 2011). É uma condição crônica e progressiva que afeta de 0,5% a 1% da população mundial adulta e ocorre, preferencialmente, em mulheres e em indivíduos na faixa etária de quarenta a sessenta anos (BRASIL, 2008; GOELDNER *et al.*, 2011; MOTA *et al.*, 2010; MOTA *et al.*, 2011). No Brasil, estima-se uma prevalência em torno de 1% da população adulta (MOTA *et al.*, 2010; MOTA *et al.*, 2011).

O diagnóstico da AR é composto por exames clínicos e complementares e não pode ser confirmado considerando resultados isolados. Os primeiros doze meses da doença são considerados uma “janela de oportunidade” e muitos estudos confirmam que pacientes tratados neste período têm melhores prognósticos, podendo ocorrer, inclusive, reversão das manifestações articulares iniciais (FURST *et al.*, 2003; BRASIL, 2008; MOTA *et al.*, 2010; MOTA *et al.*, 2011). Entretanto, o diagnóstico nesta fase nem sempre é possível, exigindo técnicas de alto grau tecnológico (MOTA *et al.*, 2011).

Dentre as técnicas que têm o objetivo de acompanhar a progressão da doença em indivíduos com AR destacam-se: os critérios de classificação da AR do Colégio Americano de Reumatologia 1987 (ACR), escalas visuais de dor, avaliação da atividade da doença pelo médico e pelo paciente, número de articulações edemaciadas e dolorosas, instrumentos de avaliação da capacidade funcional como o Health Assessment Questionnaire (HAQ), provas inflamatórias (Velocidade de Hemossedimentação - VHS e/ou Proteína C Reativa - PCR), fadiga, duração da rigidez matinal, radiografia e mãos, punhos e pés e índices de qualidade de vida como Short Form 36 (SF-36) (MOTA *et al.*, 2011).

O tratamento consiste em intervenções não farmacológicas e medicamentos: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, medicamentos

modificadores do curso da doença (MMCD) e agentes anti-citocinas (FURST *et al.*, 2003; BRASIL, 2008; MOTA *et al.*, 2010).

Estima-se que 50% dos pacientes com AR ficam impossibilitados de trabalhar após 10 anos do diagnóstico da doença e seu tratamento é considerado de alto custo. Apesar de o tratamento já estar bem estabelecido, ainda persistem dúvidas e controvérsias sobre a escolha da melhor terapia e o uso dos agentes biológicos (MOTA *et al.*, 2010). Assim, com o intuito de contribuir para o conhecimento acerca do tratamento medicamentoso desta doença, bem como oferecer subsídios para auxiliar na tomada de decisão tanto clínica quanto na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), este estudo se propõe a realizar uma avaliação de custo-utilidade do tratamento medicamentoso e de alto custo, oferecido pelo SUS em Minas Gerais, para pacientes com diagnóstico de AR.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Sintomas e diagnóstico da artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória, autoimune, de etiologia desconhecida e que geralmente leva à lesão articular e à incapacidade física. O acúmulo de líquido sinovial é causado pela ação de células imunes ativadas, como linfócitos B e T e macrófagos. O processo inflamatório também é fortemente influenciado pela produção de diferentes citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF) e as interleucinas (IL). A doença pode acometer qualquer articulação sinovial, mas é mais frequente nas articulações periféricas e pequenas, principalmente aquelas localizadas nas mãos e nos pés. Por sua característica sistêmica, pode acometer outros órgãos como coração, pulmões e olhos, o que pode aumentar a morbidade e a gravidade da doença e reduzir a expectativa dos indivíduos em cinco a dez anos (BERTOLO, 2007; BRATS, 2012; MOTA, 2012; HARRISSON, 2013).

Os sinais e sintomas incluem poliartrite periférica, simétrica, e que podem levar à deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem (BERTOLO, 2007; MOTA, 2012; HARRISSON, 2013). Podem ocorrer manifestações extra-articulares como fadiga, nódulos subcutâneos, envolvimento pulmonar, pericardite, neuropatia periférica, vasculite e anormalidades hematológicas (HARRISSON, 2013). Em torno de 50% dos pacientes ficam impossibilitados de trabalhar em 10 anos após o início da doença, gerando um impacto socioeconômico significativo tanto para a sociedade quanto para o indivíduo (BRATS, 2012).

A AR pode ser classificada em leve, moderada e grave. É considerada leve quando o paciente apresenta artralguas, pelo menos três articulações com sinais de inflamação, nenhuma doença extra-articular, fator reumatoide geralmente negativo, elevação dos reatores de fase aguda e nenhuma evidência de erosão ou perda de cartilagem em radiografia. Quando o paciente apresenta entre 6 e 20 articulações acometidas, doença normalmente restrita às articulações, elevação de reatores de fase aguda, positividade de fator reumatoide e evidência de inflamação em radiografias, o mesmo apresenta doença moderada. A AR grave é caracterizada pela presença de mais de

20 articulações persistentemente acometidas, elevação de reatores de fase aguda, anemia crônica, hipoalbuminemia, fator reumatoide positivo, radiografias demonstrando erosões e perda de cartilagem e doença extra-articular (BRATS, 2012).

O diagnóstico desta doença inclui critérios clínicos e laboratoriais e é orientado pela classificação do ACR (BERTOLO, 2007). São estes:

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando 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 (FR) sérico;
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos.

Os critérios de 1 a 4 devem estar presentes por pelo menos seis semanas. Quatro dos sete critérios devem estar presentes para classificar um paciente com diagnóstico de artrite reumatoide, entretanto, não estão excluídos de desenvolvimento futuro da doença os pacientes com menos de dois ou três critérios (BERTOLO, 2007).

O FR deve ser utilizado para o diagnóstico por possuir alta sensibilidade (60% a 80%), mas possui baixa especificidade, podendo estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e em indivíduos idosos (BERTOLO, 2007). O anticorpo antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) pode ser solicitado em caso de dúvida diagnóstica por possuir sensibilidade semelhante ao FR e alta especificidade (BERTOLO, 2007).

A avaliação inicial da artrite reumatoide deve registrar os sintomas de atividade da doença, estado funcional, evidências objetivas de inflamação articular, problemas mecânicos articulares, presença de comprometimento extra-articular e de lesão radiográfica (QUADRO 1).

## Quadro 1 – Avaliação inicial

### Medidas Subjetivas:

Duração da rigidez matinal;  
Intensidade da dor articular;  
Limitação da função.

### Exame físico:

Número de articulações inflamadas (contagem de articulações dolorosas e edemaciadas);  
Problemas articulares mecânicos: limitação da amplitude de movimento, crepitação, instabilidade e deformidade;  
Manifestações extra-articulares.

### Laboratório:

Hemograma completo;  
Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa;  
Função renal;  
Enzimas hepáticas;  
Exame qualitativo de urina;  
Fator reumatoide\*;  
Análise do líquido sinovial\*\*.

### Radiografia:

Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas.

### Outros\*\*\*:

Avaliação global de atividade da doença feita pelo paciente;  
Avaliação global da atividade da doença feita pelo médico;  
Questionários de avaliação da capacidade funcional ou qualidade de vida.

\* Fator reumatoide: realizado na avaliação inicial para se estabelecer o diagnóstico. Se inicialmente negativo, pode ser repetido de seis a 12 meses após o início de doença.

\*\* Líquido sinovial: se necessário para excluir outras doenças. Pode ser repetido durante o acompanhamento do paciente com reagramento do quadro, para se afastar artrite séptica.

\*\*\* Sugere-se a avaliação desses parâmetros subjetivos para acompanhamento do paciente.

Fonte: ACR, 2002 *apud* BERTOLO, 2007.

Os parâmetros sugestivos de mau prognóstico também devem ser observados (QUADRO 2).

## Quadro 2 – Parâmetros de mau prognóstico

- Início da doença em idade mais precoce;
- Altos títulos de fator reumatoide;
- Anti-CCP reagente;
- Velocidade de hemossedimentação e/ou proteína C reativa, persistentemente elevadas;
- Artrite em mais de 20 articulações;
- Comprometimento extra-articular: presença de nódulo reumatoide, síndrome de Sjögren, episclerite e/ou esclerite, doença pulmonar intersticial, pericardite, vasculite sistêmica e síndrome de Felty;
- Presença de erosões nos dois primeiros anos da doença (raio X de mãos e pés).

Fonte: ACR, 2002 *apud* BERTOLO, 2007.

A avaliação da atividade da doença deve ocorrer em período não superior a dois meses, até que sejam observadas remissão ou baixa atividade da doença. As avaliações subsequentes podem ocorrer a critério médico em intervalos de cerca de

três meses. Exames radiográficos das mãos, dos punhos e dos pés devem ser realizados anualmente para avaliar a progressão ou não da doença (QUADRO 3) (BERTOLO, 2007).

#### Quadro 3 – Parâmetros de Atividade da Doença

• Contagem de articulações dolorosas;
• Contagem de articulações edemaciadas;
• Avaliação da dor;
• Avaliação global da atividade da doença – paciente;
• Avaliação global da atividade da doença – médico;
• HAQ – DI (incapacidade funcional);
• Resposta de fase aguda (VHS/PCR).
• Escala visual analógica.

Fonte: Bertolo, 2007.

A avaliação objetiva da atividade da doença pode ser realizada por meio de um dos índices compostos da atividade clínica (SDAI, CDAI, DAS ou DAS 28) (TAB.1 e 2) (BERTOLO, 2007).

Tabela 1 – Índices compostos de atividade de doença: diferentes valores de corte

<b>Índice</b>	<b>Estado de atividade de doença</b>	<b>Definição</b>
SDAI	Remissão	< 5
	Atividade de doença baixa	< 20
	Atividade de doença moderada	<40
	Atividade de doença alta	>40
CDAI	Remissão	< 2,8
	Atividade de doença baixa	< 10
	Atividade de doença moderada	< 22
	Atividade de doença alta	> 22
DAS 28	Remissão	< 2,6
	Atividade de doença baixa	< 3,2
	Atividade de doença moderada	< 5,1
	Atividade de doença alta	> 5,1

Tabela 2 – Índices compostos de atividade de doença: seus elementos e contribuição potencial para o escore total

Elementos	SDAI	CDAI	DAS	DAS 28
Nº de articulações edemaciadas	Contagem simples (0 – 28)	Contagem simples (0 – 28)	Contagem simples (0 – 2,86)	Raiz quadrada da contagem simples (0 – 1,48)
Nº de articulações dolorosas	Contagem simples (0 – 28)	Contagem simples (0 – 28)	Raiz quadrada do índice Ritchie (0 – 4,77)	Raiz quadrada da contagem simples (0 – 2,96)
Reagentes de fase aguda	PCR em mg/dL (0,1 – 10)	-----	Logaritmo transformado da VHS (0,23 – 1,51)	Logaritmo transformado da VHS (0,49 – 3,22)
Avaliação da saúde global pelo paciente	-----	-----	EVA em mm (0 – 0,72)	EVA em mm (0 – 1,40)
Avaliação da atividade de doença pelo paciente	EVA em cm (0 – 10)	EVA em cm (0 – 10)	-----	-----
Avaliação da atividade de doença pelo médico	EVA em cm (0 – 10)	EVA em cm (0 – 10)	-----	-----
Escore total	Contagem simples (0,1 – 86)	Contagem simples (0 – 76)	Necessita de calculadora (0,23 – 9,87)	Necessita de calculadora (0,49 – 9,07)
Comentários	O cálculo é simples, porém, não é imediato (PCR)	O cálculo é simples e imediato	Além da calculadora, necessita da VHS	Além da calculadora, necessita da VHS

SDAI – Índice simplificado de atividade de doença; CDAI – Índice clínico de atividade de doença; DAS – Índice de atividade de doença; DAS 28 – Índice de atividade de doença (28 articulações); PCR – proteína C reativa; VHS – Velocidade de hemossedimentação; EVA – Escala visual analógica.

Assumindo uma variação entre 2 e 100mm/h para VHS e entre 0,1 e 10mg/dL para PCR.

Fonte: Bertolo, 2007.

## 2.2 Tratamento da artrite reumatoide

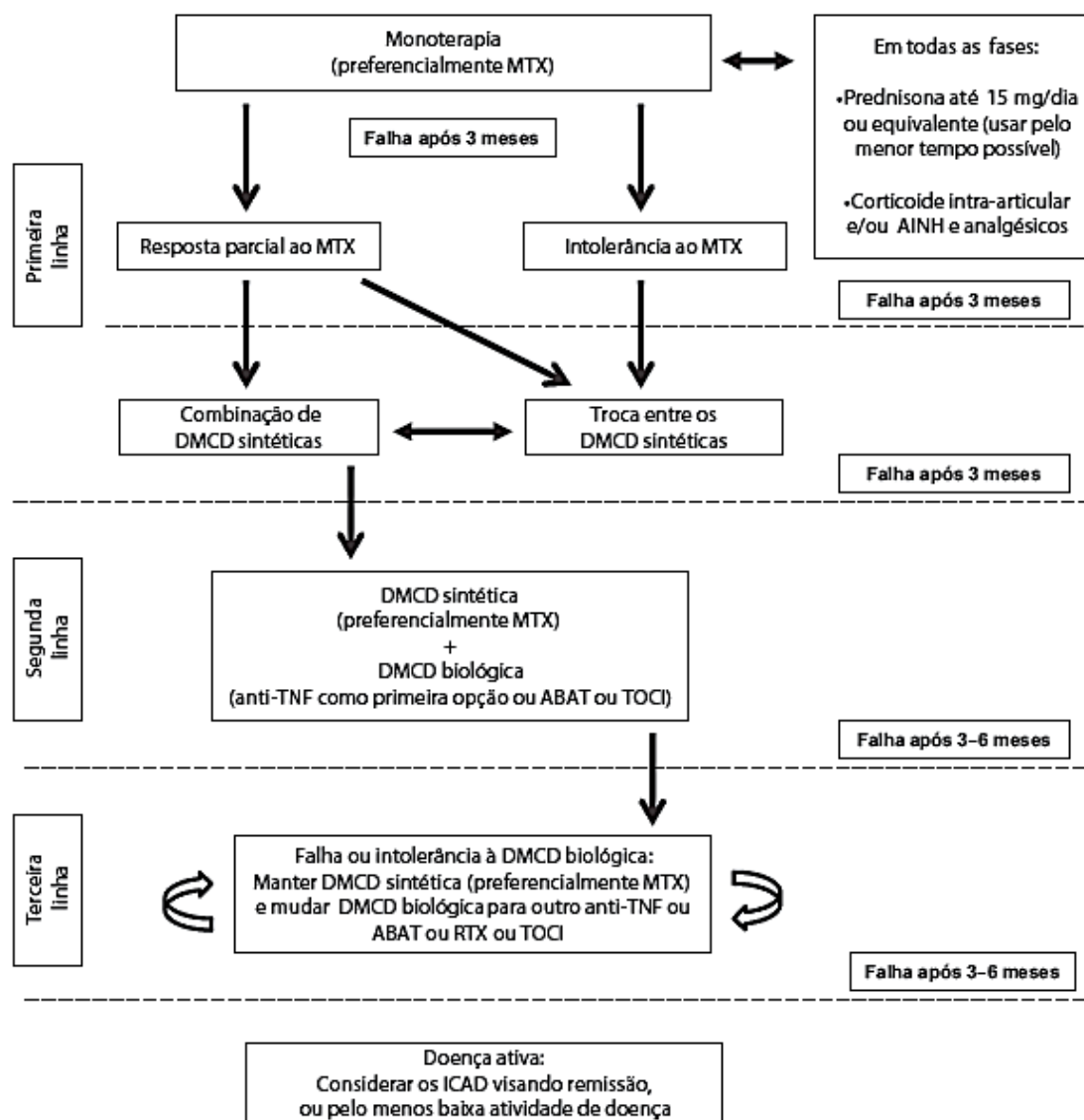
Para o efetivo controle da atividade da doença e prevenção da incapacidade funcional e lesão articular irreversível, é fundamental que o diagnóstico seja realizado o quanto antes e o tratamento seja iniciado imediatamente (BERTOLO, 2007). Os 12 primeiros meses da doença são considerados janela de oportunidade terapêutica em que a intervenção farmacológica rápida e efetiva pode mudar o curso da doença em longo prazo (MOTA, 2012).

Os principais objetivos do tratamento incluem prevenir e controlar a lesão articular, prevenir a perda de função e diminuir a dor, bem como maximizar a qualidade de vida dos pacientes. A meta do tratamento é a remissão completa da doença, apesar de ser raramente alcançada (BERTOLO, 2007).

O tratamento não medicamentoso consiste principalmente em fisioterapia, terapia ocupacional e condicionamento físico. Já o tratamento medicamentoso varia conforme o estágio da doença (BERTOLO, 2007).

O tratamento medicamento pode ser visualizado no esquema retratado na figura abaixo (FIG. 1).

Figura 1 - Fluxograma para o tratamento medicamentoso da artrite reumatoide



Fonte: MOTA, 2013

ABAT: abatacepte; AINH: anti-inflamatórios não hormonais; DMCD: droga modificadora do curso da doença; ICAD: índices compostos de atividade da doença; MTX: metotrexato; RTX: rituximabe; TOCI: tocilizumabe.

Para o controle da dor e da inflamação estão indicados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) associados ou não aos glicocorticoides. O AINE deve ser escolhido considerando os fatores de risco e efeitos adversos para cada paciente. Infiltrações de glicocorticóides são indicadas para casos de mono ou oligoartrites persistentes, porém uma mesma articulação não ser infiltrada mais de três a quatro vezes por ano (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). O uso prolongado de glicocorticóides deve ser acompanhado de avaliações periódicas para ocorrência de osteoporose e é

recomendada a suplementação de cálcio e vitamina D (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Em casos em que houver necessidade, opioides podem ser utilizados (BERTOLO, 2007).

Os MMCD são indicados assim que o diagnóstico de artrite reumatoide é identificado. As principais características destes medicamentos estão sintetizadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD)

MMCD	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos</b>			
Sulfato de hidroxicloroquina	Comprimidos: 400 mg	Até 6 mg/kg/dia (VO)	Os antimaláricos são atualmente considerados drogas menos potentes, e devem ser usados em casos iniciais de AR ou artrite indiferenciada, com baixo potencial erosivo. Podem ser usados associados ao Metotrexato (MTX) ou a outros MMCD. Monitoração: exame oftalmológico inicial e anual após cinco anos (ou anualmente desde o princípio, se houver fatores de risco para maculopatia ou retinopatia). Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas.
Difosfato de cloroquina	Comprimidos ou cápsulas: 150 mg ou 250 mg	Até 4 mg/kg/dia (VO)	
Sulfassalazina	Comprimidos: 500 mg	1–3 g/dia (VO)	Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 8–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras MMCD. Leflunomida Comprimidos: 20 mg 20 mg/dia ou em dias alternados (VO).
Metotrexato	Comprimidos: 2,5 mg Solução injetável: 50 mg/2 mL	10–30 mg/semana (VO, IM ou SC)	Considerado atualmente o fármaco padrão no tratamento da AR, reduz sinais e sintomas de atividade da doença, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas.
Leflunomida	Comprimidos: 20 mg	20 mg/dia ou em dias alternados (VO)	Reduz sinais e sintomas de atividade da AR, melhora o estado funcional e reduz a progressão das lesões radiográficas. Monitoração: hemograma, creatinina e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Pode ser usada associada ao MTX e a outras MMCD.
Sais de ouro (aurotioglicose ou aurotiomalato de sódio)	Solução injetável: 50 mg/0,5 mL	50 mg/semana (IM profunda), iniciando habitualmente com 25 mg/semana. Espaçamento para doses quinzenais e mensais após controle do quadro. A dose cumulativa não deve ultrapassar 3 g	Eficazes no controle de sintomas e na redução da progressão radiográfica. São pouco utilizados no Brasil devido aos efeitos adversos e à dificuldade de aquisição da droga em nosso meio. Monitoração: mensal, com hemograma, enzimas hepáticas e exame sumário de urina.

MMCD	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
<b>Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos</b>			
Bloqueadores de fator de necrose tumoral			Eficazes no controle de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Devem ser preferencialmente prescritos após falha a dois esquemas com MMCD sintéticas (dos quais um deve incluir terapia de combinação com MMCD sintéticas, preferencialmente, com MTX como a droga âncora da combinação), em associação ao MTX ou a outra MMCD sintética. Monitoração: avaliação de tuberculose latente antes do início do tratamento (história clínica, radiografia de tórax, PPD e/ou IGRA), hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Monitoração cuidadosa da ocorrência de infecção, em particular no primeiro ano de uso.
Adalimumabe	Seringas preenchidas: 40 mg	40 mg (SC) a cada 15 dias	
Certolizumabe	Seringas preenchidas: 200 mg	400 mg (SC) a cada duas semanas nas semanas 0, 2 e 4; após, 200 mg a cada duas semanas ou 400 mg a cada quatro semanas	
Etanercepte	Frascos: 25 mg e 50 mg de solução para reconstituição Seringas preenchidas: 50 mg	50 mg/semana	
Infliximabe	Frascos: 100 mg	3–5 mg/kg/dose (IV) nas semanas 0, 2 e 6, seguida pela mesma dose a cada 6–8 semanas	
Golimumabe	Caneta aplicadora preenchida: 50 mg	50 mg (SC) mensalmente	
Modulador da coestimulação			Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha de MMCD sintéticas ou após falha e/ou intolerância a MMCD biológicas. Uso preferencial associado ao MTX ou a outras MMCD sintéticas. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas. Monitorar ocorrência de infecção.

MMCD	Apresentação	Dose	Resposta clínica e monitoração
Abatacepte	Frascos: 250 mg	500 mg (IV) nos pacientes com menos de 60 kg, 750 mg (IV) nos pacientes com 60–100 kg e 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, a cada quatro semanas	
Depletor de linfócitos B			Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras MMCD biológicas. Não deve ser prescrito após falha a MMCD sintéticas, exceto em situações excepcionais. A presença de FR e/ou anti-CCP prediz melhor resposta terapêutica ao RTX. Deve ser prescrito preferencialmente associado ao MTX ou a outra MMCD sintética. Os ciclos podem ser repetidos em intervalos mínimos de seis meses, de acordo com a evolução da doença. Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–12 semanas. Avaliar a ocorrência de infecção.
Rituximabe	Frascos: 500 mg	500 mg a 1 g (IV) nos dias 0 e 14 (1–2 g/ciclo)	
Bloqueador do receptor de IL-6			Eficaz na redução de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. Pode ser prescrito após falha a MMCD sintéticas ou após falha e/ou intolerância aos anti-TNF ou a outras MMCD biológicas. Uso preferencial associado ao MTX ou a outras MMCD sintéticas, embora possa ser utilizado em monoterapia. Monitoração: hemograma, enzimas hepáticas e lipidograma a cada infusão.
Tocilizumabe	Frascos: 80 mg ou 200 mg	8 mg/kg/dose (IV) a cada quatro semanas	
Drogas imunossupressoras			Consideradas menos eficazes no controle de sinais e sintomas da AR e na redução da progressão radiográfica. São opções inferiores às demais MMCD. Sua principal indicação é para o tratamento de manifestações extra-articulares e vasculite.

<b>MMCD</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Dose</b>	<b>Resposta clínica e monitoração</b>
Azatioprina	Comprimidos: 50 mg	1–3 mg/kg/dia (VO)	Monitoração: hemograma e enzimas hepáticas a cada 4–8 semanas.
Ciclofosfamida	Comprimidos: 50 mg Frascos: 200 mg ou 1000 mg	2–2,5 mg/kg/dia (VO) ou pulsoterapia mensal com 750 mg a 1 g/m <sup>2</sup> de superfície corporal (IV) a cada quatro semanas	Reservado para pacientes com manifestações extra-articulares graves. Monitoração: a cada quatro semanas com hemograma, enzimas hepáticas e exame de urina (pelo risco de cistite hemorrágica).
Ciclosporina	Comprimidos: 50 mg e 100 mg	3–5,0 mg/kg/dia (VO)	Pressão arterial e função renal a cada 2–4 semanas.

AR: artrite reumatoide; MMCD: Medicamentos modificadores do curso da doença; IGRA: ensaios de liberação do interferon gama; IM: intramuscular; IV: intravenoso; MTX: metotrexato; PPD: teste tuberculínico; RTX: rituximabe; SC: subcutânea; VO: via oral.

Fonte: MOTA, 2013.

Hidroxicloroquina e Cloroquina se mostraram eficaz no controle dos parâmetros clínicos e laboratoriais, apesar de não alterarem a progressão radiográfica da doença (BERTOLO, 2007). São medicamentos antimaláricos que apresentam mecanismo de ação ainda desconhecido no tratamento da artrite reumatoide. Entretanto, sua ação anti-inflamatória pode estar ligada a diversos fatores como estabilização das membranas lisossomais, inibição de enzimas lisossômicas e da quimiotaxia e fagocitose de polimorfonucleares, além de interferem na produção de prostaglandinas (MOTA, 2013). Os efeitos adversos incluem intolerância gastrointestinal, hiperpigmentação da pele, cefaleia, tontura, miopatia e retinopatia (MOTA, 2013). São contraindicados para pacientes com alterações de retina e de campo visual (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013).

Sulfasalazina apresentou eficácia em relação ao controle da atividade da doença, da dor e em relação à progressão radiográfica, bem como na avaliação clínica global (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Sua ação anti-inflamatória está relacionada a seus efeitos imunomoduladores como a inibição da produção das prostaglandinas, de enzimas folato-dependentes, de diversas funções neutrofílicas e linfocitárias e da quimiotaxia (MOTA, 2013). Os efeitos adversos observados incluem intolerância gastrointestinal, exantema cutâneo, elevação de enzimas hepáticas, úlceras orais e mielossupressão (MOTA, 2013). É contraindicada para pacientes com histórico de hipersensibilidade a sulfas, salicilatos ou a qualquer componente da fórmula da Sulfasalazina, portadores de porfiria, obstrução de aparelho digestivo e geniturinário (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013).

Metotrexato (MTX) tem sido considerado o MMCD mais bem tolerado e o medicamento padrão no tratamento da artrite reumatoide. Possui eficácia no controle dos sinais e sintomas da atividade da doença, melhora o estado funcional e bloqueia a progressão das lesões radiográficas (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Seu mecanismo de ação consiste na inibição da síntese de DNA, RNA, timidinato e proteínas e sua ação anti-inflamatória na artrite reumatoide está relacionada, em parte, à modulação do metabolismo da adenosina e possíveis efeitos nas vias do fator de necrose tumoral (Tumor Necrosis Factor - TNF) (MOTA, 2013). Os principais

efeitos adversos observados são anemia, neutropenia, náuseas e vômitos, mucosite e elevação das enzimas hepáticas (MOTA, 2013). É contraindicado para pacientes com insuficiência renal, hepatopatias, etilismo, supressão de medula óssea e em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção. Pacientes com pneumopatias devem utilizar este medicamento com cautela e deve ser evitado em indivíduos com comprometimento pulmonar moderado ou grave. O uso de ácido fólico associado é recomendado para minimizar os efeitos adversos (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013).

Leflunomida é eficaz no controle da atividade da doença, reduz a progressão radiológica e melhora a qualidade de vida dos pacientes (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Possui ação antiproliferativa por inibir a enzima envolvida na síntese da pirimidina (MOTA, 2013). Os efeitos adversos incluem náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, alterações das enzimas hepáticas, exantema e hipertensão arterial sistêmica (MOTA, 2013). Está contraindicada para pacientes com insuficiência renal e hepatopatias, bem como em mulheres em idade fértil que não fazem uso de métodos contraceptivos (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013).

Sais de ouro são eficazes na redução dos sintomas constitucionais e articulares e são capazes de retardar a progressão radiográfica da doença. Os efeitos adversos são decorrentes do grande potencial tóxico e incluem mielotoxicidade que pode causar trombocitopenia, úlceras orais, reações cutâneas, nefropatia e doença intersticial pulmonar. São pouco utilizados devido à toxicidade e dificuldade de aquisição dos medicamentos no Brasil (MOTA, 2013). A indicação de medicamentos imunossupressores está restrita ao tratamento das formas mais severas da doença devido à considerável toxicidade que apresentam (MOTA, 2013). Seus efeitos adversos incluem mielossupressão grave, aumento da ocorrência de infecções, esterilidade, toxicidade vesical e aumento da ocorrência de neoplasias (MOTA, 2013).

Azatioprina é normalmente utilizada no tratamento de formas moderadas a severas da artrite reumatoide, refratárias a outros tratamentos, para controle das manifestações extra-articulares graves (MOTA, 2013). Está contraindicada para

mulheres grávidas (BERTOLO, 2007). Ciclofosfamida possui indicação semelhante à azatioprina, porém apresenta toxicidade desfavorável e benefício limitado no controle da sinovite (MOTA, 2013). Ciclosporina também possui eficácia no tratamento da artrite reumatoide, podendo retardar a progressão do dano articular, mesmo em pacientes com artrite reumatoide grave e refratária a outros tratamentos (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Seu mecanismo de ação está ligado à sua ação imunomoduladora específica para os linfócitos T (MOTA, 2013). É contraindicada para pacientes com alteração da função renal, hipertensão não controlada e malignidade (BERTOLO, 2007; MOTA, 2013). Podem ser uma alternativa segura para pacientes com hepatopatia e envolvimento pulmonar (MOTA, 2013).

Os agentes biológicos também são alternativas medicamentosas para o tratamento da artrite reumatoide indicados para pacientes que não respondem bem ao tratamento com MMCD, são estes (BERTOLO, 2007):

- Anti-TNF – adalimumabe, etanercepte e infliximabe;
- Depletors do linfócito B – rituximabe;
- Moduladores da coestimulação – abatacepte.

A troca de um agente biológico por outro pode ser realizada quando houver ausência na resposta ao tratamento inicial, perda resposta obtida no decorrer do tempo e presença de eventos adversos (BERTOLO, 2007).

O tratamento da artrite reumatoide é oferecido no SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e está regulamentado pela Portaria MS nº 710, de 27 de junho de 2013, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Artrite Reumatoide (Ministério da Saúde, 2013).

O protocolo estabelece os Códigos Internacionais de Doenças (CID10) que serão atendidos pelo SUS:

- M05.0 Síndrome de Felty;
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão;

- M05.2 Vasculite reumatoide;
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas;
- M05.8 Outras artrites reumatóides soropositivas;
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa;
- M06.8 Outras artrites reumatóides especificadas;
- M08.0 Artrite Idiopática Juvenil (AIJ).

Os critérios de inclusão dos pacientes no PCDT da artrite reumatoide são:

1. Pacientes que preencherem os critérios ACR de 1987 ou os critérios ACR/EULAR de 2010 para classificação de AR;
  - A. Nos critérios ACR são necessários quatro dos sete critérios abaixo para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os quatro primeiros devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução:
    - rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
    - artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações IFT (Interfalângicas) proximais, articulações MCF (Metacarpofalângicas), punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e articulações MTF (Metatarsfalângicas);
    - artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IFT proximais);
    - artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
    - nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
    - FR (presente em qualquer título);
    - alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).
  - B. Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa):
    - a) Envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacarpicas (0-5);
      - 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0;
      - 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1;

- 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2;
  - 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3;
  - mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5;
- b) Sorologia (0-3)
- FR e anti-CCP negativos: 0 FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2;
  - FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3.
- c) Duração dos sintomas (0-1)
- menos de 6 semanas: 0;
  - igual ou superior a 6 semanas: 1.
- d) Reagentes de fase aguda (0-1)
- proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0;
  - proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1.

Os novos critérios de classificação de AR (2010) têm como pré-requisito a exclusão de outras causas de artrite, no entanto a maioria dos estudos clínicos utilizou os critérios anteriores, de 1987. Assim, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR, optou-se por manter ambos neste Protocolo: os critérios mais estudados (1987) e os mais sensíveis para os casos iniciais (2010).

Para ser classificado como portador de ARJ, o indivíduo deve apresentar artrite de causa desconhecida. Para tanto devem ser excluídas as artrites traumáticas, reacionais, infecciosas, transitórias, paraneoplásicas, vasculares, causadas por doenças de depósito (por exemplo, mucopolissacaridose e doença de Fabry) entre outras. A doença deve ter iniciado antes dos 16 anos de idade e a duração dos sintomas deve ser igual ou superior a 6 semanas (BRASIL, 2013).

### 2.3 Avaliação econômica em saúde

A economia é uma ciência social que estuda as questões decorrentes da escassez de recursos ante as necessidades ilimitadas da sociedade. Investiga o impacto das ações

dos agentes econômicos no âmbito da comunidade ou do mercado em análise (SARTI; CAMPINO, 2010). Segundo Sarti & Campino (2010),

...o objeto da economia é a busca da eficiência para garantir a sobrevivência de indivíduos e populações, tendo em vista que o problema da administração da escassez de recursos está intrinsecamente ligado à viabilidade da manutenção da vida em diferentes níveis de satisfação das necessidades humanas (alimentação, abrigo, saúde, entre outros).

Considerando a realidade de recursos finitos e que o Brasil é um país em desenvolvimento, oferecer um sistema de saúde universal e equânime como o SUS, mesmo após 20 anos de sua criação, é ainda um grande desvio. Também é importante considerar a grande velocidade do desenvolvimento de novas tecnologias em saúde que ofertam maior especificidade, conforto e segurança nos tratamentos de doenças a um custo nem sempre sustentável. Não podemos esquecer a transição epidemiológica que introduz o advento do envelhecimento da população que traz consigo o desafio de arcar com o tratamento das doenças crônico degenerativas. É neste contexto de novas necessidades em saúde e custos elevados das novas tecnologias que a avaliação econômica se insere como uma ferramenta que promete auxiliar os gestores na tomada de decisão ao trazer metodologias de análise que permitem combinar custos e benefícios para uma escolha mais racional do ponto de vista das políticas públicas (ANDRADE *et al.*, 2004).

Este cenário estabelece a necessidade e a urgência do desenvolvimento do campo da Economia da Saúde no Brasil (ANDRADE *et al.*, 2004). Segundo Saes (2000) *apud* Andrade *et al.* (2004), “...a incorporação da Economia da Saúde apresenta-se como um auxiliar indispensável na determinação de prioridades da gestão em saúde”. Segundo os autores,

Tal incorporação propicia metodologias e/ou instrumentos gerenciais de avaliação econômica, contemplando estudos de oferta e demanda em saúde, estudos relativos à saúde suplementar e à organização dos provedores de serviços; avaliação de tecnologias médica e diagnóstica, análise dos sistemas de saúde, regulação e competição no mercado de serviços de saúde, entre outras possibilidades (ANDRADE *et al.*, 2004).

Em estudo realizado por Del Nero (2002) *apud* Andrade *et al.* (2004), foram apresentadas definições para Economia da Saúde que, de forma ampla, pode ser

entendida como aplicação da economia no campo das ciências da saúde de forma a contribuir para a administração dos serviços de saúde. Em uma definição mais específica, o autor descreve a Economia da Saúde como um ramo do conhecimento que estuda as condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis com o objetivo de ofertar à população a melhor assistência e o melhor estado de saúde possível em um contexto de recursos limitados (DEL NERO, 2002 *apud* ANDRADE *et al.*, 2004).

Apesar de parecer controversa do ponto de vista ético por lidar com vidas humanas, a Economia da Saúde apresenta questões cruciais na previsão da melhor alocação dos recursos disponíveis ao conjugar eficiência, eficácia e efetividade para redução das perdas em saúde (SARTI; CAMPINO, 2010). Neste contexto, configura-se como uma atividade que busca maximizar a eficácia de programas ou projetos na obtenção de seus resultados e a eficiência na alocação dos recursos para sua efetivação (SARTI; CAMPINO, 2010).

Como um braço específico da Economia da Saúde, a Farmacoeconomia apresenta-se como a aplicação da análise econômica ao campo dos medicamentos e é capaz de determinar a eficiência de um tratamento farmacológico em comparação a outras opções de tratamento, afim de alternativa mais custo-efetiva (SARTI; CAMPINO, 2010).

A avaliação econômica consiste, basicamente, em comparar os resultados potenciais ou efetivos de determinada tecnologia ou ação em relação a uma situação vigente ou a um “padrão ouro” de resultados, com a finalidade de analisar a racionalidade na continuidade da tecnologia ou ação vigente ou incorporação de novas tecnologias ou ações (SARTI; CAMPINO, 2010). Sarti & Campino (2010) afirmam que a metodologia para sua execução deve incluir:

1. delineamento do modelo e do método de avaliação;
2. definição de objetivos e metas do programa ou objeto em análise;
3. elaboração de indicadores que traduzam tais objetivos e metas;
4. identificação das variáveis que devem compor os indicadores;

5. apresentação de forma de cálculo dos indicadores a partir das variáveis;
6. comparação de resultados com uma situação de base ou padrão-ouro;
7. análise da validade interna e externa da avaliação realizada.

A avaliação econômica em saúde pressupõe aferir os custos e os benefícios. Os custos podem ser categorizados em quatro tipos: Custos diretos médicos; custos diretos não médicos; custos indiretos e custos intangíveis (RASCATI, 2010).

Os **custos diretos médicos** envolvem os insumos médicos que são utilizados diretamente no tratamento (medicamentos, exames diagnósticos, atendimentos clínicos, hospitalizações, etc.). Os **custos diretos não médicos** envolvem custos não médicos dos pacientes e das famílias associados ao tratamento (transporte, alimentação e acomodação durante o tratamento, dentre outros). **Custos indiretos** envolvem custos que resultam da perda de produtividade em razão da doença ou da morte (perda de produtividade do paciente ou do acompanhante devido à doença, perda de produtividade devido a mortalidade prematura, etc.). Os **custos intangíveis** são difíceis de medir e envolvem custos de dores, sofrimento, ansiedade ou fadiga que ocorrem devido a uma doença ou ao tratamento de uma doença (RASCATI, 2010; BRASIL, 2014).

Os benefícios podem ser expressos em valores monetários ou unidades físicas e a escolha do tipo de medida irá determinar o tipo de avaliação econômica a ser realizada (SARTI; CAMPINO, 2010). Os tipos de avaliação econômica em saúde incluem: Avaliação de custo-minimização (ACM); Análise de custo-benefício (ACB); Análise de custo-efetividade (ACE) e Análise de custo-utilidade (ACU) (SARTI; CAMPINO, 2010; RASCATI, 2010; BRASIL, 2014). Nesta tese serão abordadas apenas as análises de custo-efetividade e custo-utilidade por serem objetos deste estudo.

A ACE compara os custos de determinada intervenção em saúde aos benefícios resultantes expressos em diferentes unidades de medida, sendo os custos aferidos em unidades monetárias e os benefícios em objetivos terapêuticos alcançados (SARTI; CAMPINO, 2010). O resultado da ACE é expresso pela Razão de Custo-Efetividade (RCE) apresentada em unidades de custo por benefício medido sob forma

de efetividade (anos de vida adicionais, número de pacientes atendidos, taxa de eficácia ou efetividade, entre outros.), e permite a hierarquização das alternativas em avaliação (SARTI; CAMPINO, 2010).

$$RCE = \frac{\text{Custos}}{\text{Benefícios}}$$

Os resultados da ACE também podem ser apresentados pela Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) que expressa o custo incremental por unidade de benefício alcançado (SARTI; CAMPINO, 2010; RASCATI, 2010; BRASIL, 2014). Quando o resultado da RCEI é negativo, demonstra que uma alternativa “dominante” será mais efetiva e mais barata que a opção “dominada”. Quando este resultado é positivo, demonstra que uma alternativa é mais cara e mais efetiva que a outra. Neste caso, a RCEI determina a magnitude do custo agregado para cada unidade de benefício avaliada (RASCATI, 2010).

$$RCEI = \frac{\text{Custos}_1 - \text{Custos}_2}{\text{Benefício}_1 - \text{Benefício}_2}$$

A vantagem mais significativa da ACE é a possibilidade de medir custos e benefícios sem a necessidade de conversão dos benefícios em unidades monetárias. Sua principal desvantagem é a impossibilidade de comparar intervenções que apresentem benefícios em diferentes unidades de medidas (SARTI; CAMPINO, 2010; RASCATI, 2010).

A ACU é considerada por alguns autores como um subconjunto da ACE (RASCATI, 2010). Esta análise incorpora critérios de qualidade de vida na mensuração dos benefícios das intervenções em avaliação e considera as preferências dos pacientes, que também são chamadas de utilidades por medir as consequências para a saúde. Os desfechos clínicos são medidos em QALY (Quality-Adjusted Life Years) ou AVAQ (Anos de Vida Ajustados pela Qualidade), que combina quantidade de tempo e qualidade de vida atribuída a um determinado estado de saúde, associando

mortalidade, morbidade e preferências. O AVAQ pode variar de morte (0) à saúde perfeita (1) (SARTI; CAMPINO, 2010; RASCATI, 2010; NITA *et al.*, 2010).

O AVAQ pode ser produzido por diferentes métodos como aplicação de entrevistas e questionários em amostras populacionais, pesquisas nas quais os indivíduos atribuem notas para diferentes estados de saúde e pesquisas que atribuem *trade-off* entre expectativa de vida e saúde perfeita. Os critérios de qualidade podem abranger três tipos de medidas de utilidade: Medidas diretas de utilidade de saúde, que abordam preferências e percepções individuais em termos de estado de saúde (Escala Visual Analógica – EVA; Aposta padronizada e *Time trade-off*); Medidas indiretas de utilidade de saúde, que apresentam questionários de indicação de perfil de saúde delineado via pesquisas comunitárias ou populacionais (Índice de utilidade de saúde; EuroQol – EQ-5D e Escala de bem-estar) e Medidas específicas de patologias, que constituem *checklists* de sintomas relativos a uma doença específica e podem incluir gravidade e impactos dos sintomas (SARTI; CAMPINO, 2010).

#### 2.4 Medidas de preferências em estados de saúde (Utilidades)

Em avaliações de incorporação de novas tecnologias é importante identificar quanto do nível de saúde, entendido como o estado de saúde observado em determinado momento do tempo, se deve aos cuidados em saúde, entendidos como a soma dos recursos despendidos para aplicação de uma nova tecnologia, tendo como objetivo recuperar ou melhorar o nível de saúde individual ou coletivo. Sob o ponto de vista da sociedade, o objetivo é maximizar o nível de saúde dos indivíduos e não os cuidados em saúde. Para tanto, torna-se necessário estabelecer indicadores capazes de refletir o nível de saúde dos indivíduos, bem como, aferir suas variações. Dentre estes indicadores, inclui-se o AVAQ, amplamente utilizado em estudos de avaliação econômica. Os métodos de mensuração de preferências que geram os valores utilizados para o cálculo do AVAQ permitem que este indicador reflita a utilidade e a qualidade percebidas pelos indivíduos e pela sociedade (NITA *et al.*, 2010).

Em uma avaliação econômica de tecnologias em saúde, compara-se os recursos consumidos com a melhora nos níveis de saúde gerados por ela. Esta melhora pode

ser mensurada de diferentes maneiras. As medidas podem ser expressas em unidades naturais relacionadas à tecnologia avaliada ou à doença que será tratada com a incorporação da mesma. Também podem ser medidos os ganhos econômicos resultantes da introdução da nova tecnologia em saúde, como redução de custos de internação ou eliminação da perda de produtividade por aposentadoria ou morte prematura (NITA *et al.*, 2010).

Os benefícios podem ser aferidos, ainda, por medidas que reflitam a melhora no nível de saúde para indivíduos e famílias ou sociedade de forma independente das consequências econômicas. Para tanto, utiliza-se três abordagens diferentes: escalas numéricas, atribuições de valores monetários baseados em escolhas individuais de disposição para pagar (*willingness to pay*) e métodos que usam AVAQ baseados em medidas de utilidade. O conceito de preferências remete à necessidade de escolhas que são baseadas no máximo de utilidade possível de alcançar para um determinado orçamento. A esta percepção de utilidade, são atribuídos valores para que os indivíduos possam comparar e ranquear diferentes combinações de estados de saúde. Desta forma, entende-se que as escolhas são conscientes e que os indivíduos as realizam com o objetivo de maximizar seu nível de bem-estar, sendo este diretamente relacionado à utilidade percebida (NITA *et al.*, 2010).

O EQ-5D é um sistema multidimensional utilizado para avaliar estados de saúde. Este instrumento avalia cinco dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Para cada dimensão são apresentadas ao entrevistado níveis que variam de 1 a 3, sendo 1 o melhor nível e 3 o pior nível. Ao final da entrevista, o conjunto dos níveis das cinco dimensões escolhidos pelo indivíduo compõe um indicador que representa um dos 245 estados de saúde possíveis de identificação com a utilização deste instrumento. A este indicador é aplicada uma fórmula, validada para diferentes populações, para gerar um valor de utilidade que pode variar de 0 (morte) a 1 (melhor estado de saúde) (NITA *et al.*, 2010).

## 2.5 Modelo econômico

A análise de decisão é utilizada para auxiliar nas escolhas, principalmente quando estas envolvem incertezas, tanto em termos de benefícios à saúde quanto em termos de custos envolvidos. É uma avaliação quantitativa que analisa custos e consequências das intervenções na saúde, utilizando ferramentas como a árvore de decisão e os modelos de Markov. Tem por objetivo principal calcular o valor esperado dos custos e desfechos associados a uma dada alternativa, possibilitando a avaliação da relação de custo-efetividade de alternativas competitivas e mutuamente exclusivas (NITA *et al.*, 2010).

Segundo NITA *et al.* (2010), as vantagens da análise de decisão incluem:

1. representa as alternativas graficamente facilitando o entendimento de cenários complexos de saúde;
2. permite a comparação direta entre duas alternativas e a avaliação de situações por longos períodos de tempo;
3. permite sintetizar dados de múltiplas fontes;
4. permite lidar com incertezas e premissas mediante a utilização de probabilidades e a análise de sensibilidade que testam os cenários obtidos da literatura ou da própria condição clínica estudada;
5. permite analisar, quantitativamente, cenários que, de outra forma, seriam analisados intuitivamente. Traz o conceito de probabilidade condicional;
6. permite a tomada de decisão mais adequada por parte dos gestores com base em informações clínicas e econômicas existentes.

Nesta tese, utilizou-se o modelo de Markov por permitir a modelagem de cenários em que ocorrem estados de saúde mutuamente exclusivos, em cenários complexos, nos quais os pacientes podem evoluir ao longo do tempo.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Realizar uma avaliação de custo-efetividade do tratamento para Artrite Reumatoide oferecido pelo SUS em Minas Gerais.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- a) Realizar revisão sistemática com metanálise sobre os anticorpos monoclonais utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide disponibilizados no SUS/MG, incorporados até julho de 2013;
- b) Avaliar o perfil de gastos dos pacientes que receberam medicamentos de alto custo para o tratamento da Artrite Reumatoide no SUS/MG no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013;
- c) Realizar avaliação de custo-efetividade do tratamento para Artrite Reumatoide oferecido no SUS/MG.

## 4. MÉTODOS

### 4.1 Revisão Sistemática com metanálise do tratamento farmacoterapêutico para Artrite Reumatoide

Realizou-se uma revisão sistemática com metanálise sobre o tratamento da artrite reumatoide.

#### A. Critérios de seleção

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que incluíam pacientes com diagnóstico de AR e a comparação do uso de Metotrexato (MTX), outro medicamento modificador do curso da doença (MMCD) ou placebo com uma das seguintes intervenções: Adalimumabe (ADA) 20mg, 40mg e 80mg, por via subcutânea, uma vez por semana ou uma vez a cada quinze dias; Etanercepte (ETA) 10mg ou 25mg, por via subcutânea, duas vezes por semana, ou 50mg, por via subcutânea, uma vez a cada quinze dias; Infliximabe (INF) 3mg, 5mg ou 10mg, por via intravenosa, uma vez a cada 4 ou 8 semanas e Rituximabe (RTX) 500mg ou 1.000mg, por via intravenosa, duas vezes a cada 15 dias ou duas vezes a cada 6 meses, em monoterapia ou terapia combinada.

Foram excluídos protocolos clínicos, revisões, relato de casos, estudos sobre retratamento, estudo em animais, estudo in vitro, estudos farmacodinâmico e/ou farmacocinético e que avaliaram a Artrite Idiopática Juvenil/Artrite Idiopática Juvenil, bem como estudos de comparação de dosagem.

#### B. Estratégia de Busca

Para identificar os ensaios clínicos relevantes, foram utilizadas palavras-chave referentes à artrite reumatoide e aos princípios ativos e nomes comerciais dos medicamentos de interesse. As bases de dados eletrônicas consultadas, sem restrição de datas, foram PUBMED/NCBI e LILACS. Também foi realizada busca manual nos estudos selecionados e em revisões sistemáticas disponíveis para identificar referências e citações relevantes não capturadas pela busca eletrônica.

### C. Seleção dos estudos

A seleção dos artigos segundo os critérios de inclusão iniciou-se pela avaliação dos títulos e, em uma segunda fase, dos resumos. Na terceira fase foram avaliados os textos completos. Todas as fases de avaliação dos artigos contaram com a participação de duplas de revisores independentes (JC, MA, LL e GD) e os casos discordantes foram avaliados por um terceiro revisor (AM).

### D. Extração dos dados

Os dados foram coletados por dois revisores independentes e organizados em tabelas do Microsoft Excel<sup>®</sup>. Discordâncias entre revisores foram resolvidas por consenso ou avaliação por um terceiro revisor. Os autores, quando necessário, foram contatados para fornecer informações adicionais.

### E. Metanálise

Os dados coletados foram sintetizados no software Review Manager<sup>®</sup> 5.1. Foram incluídos os dados dicotômicos sobre ARC 20, 50 e 70 e perdas de acompanhamento (Total, Por Reações Adversas e Ineficácia).

A heterogeneidade foi avaliada segundo dois critérios:  $I^2$ ;  $\text{Chi}^2$ , utilizando a técnica de exclusão e análise de subgrupo. Os parâmetros observados foram aqueles indicados no Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, versão 5.1.0, atualizado em março de 2011.

A análise de subgrupo considerou três características dos estudos: Tempo de acompanhamento dos pacientes, Tempo de manifestação da doença e Tipo de participante do estudo. O tempo de acompanhamento foi categorizado em dois níveis considerando a mediana de 24 semanas:  $\leq 24$  semanas e  $> 24$  semanas. O tempo de manifestação da doença também foi categorizado em dois níveis considerando a mediana de 8 anos:  $> 8$  anos e  $\geq 8$  anos. Para os estudos com mais de um relato, foram selecionados os artigos mais recentes. Já o tipo de participantes do estudo foi classificado em três categorias: Uso prévio de MMCD, Falha com MMCD e Virgens

de MTX. Estudos que apresentavam pacientes com características que representassem duas ou mais categorias simultaneamente não foram incluídos na avaliação de heterogeneidade. Foi realizada análise de sensibilidade por meio do método de exclusão.

#### 4.2 Análise do perfil de gastos dos pacientes com artrite reumatoide tratados no SUS/MG

##### A. Tipo de estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva composta por pacientes que utilizaram medicamentos de alto custo para o tratamento da AR no estado de MG, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR estabelece um prazo de 3 a 6 meses para verificar falha terapêutica do tratamento (BRASIL, 2006). Desta forma foram incluídos na coorte os pacientes que completaram o período mínimo de seis meses de acompanhamento.

Utilizou-se a base de dados do SIA do SUS/MG pareada pelo método de linkage determinístico-probabilístico conforme descrito por Cherchiglia *et al.* (2007). Para isso utilizou-se software *Freely Extensible Biomedical Record Linkage – Febrl*, versão 0.3 (CHRISTEN *et al.*, 2005). Segundo os autores, o *linkage* teve como objetivo encontrar os registros de um mesmo paciente nos diferentes arquivos da base de dados para unificá-los. O método de *linkage* determinístico foi aplicado aos identificadores únicos confiáveis e/ou com base em comparação de múltiplos identificadores. Já o método de *linkage* probabilístico foi aplicado nos arquivos que apresentavam problemas de consistência, erros ou informações não declaradas (Cherchiglia *et al.*, 2007).

Para identificação dos indivíduos com diagnóstico de Artrite Reumatoide na base de dados pareada considerou-se o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide, aprovado pela Portaria SCTIE nº 66, de 06 de novembro de 2006. Foram incluídos os seguintes Códigos Internacionais de Doença (CID): M050; M051; M052; M053; M058; M060; M068 e M080.

Para identificação dos medicamentos de interesse para o estudo, foram considerados os seguintes códigos de procedimentos APAC:

- Anti-TNF: Adalimumabe - ADA (601010019; 604380011), Etanercepte - ETA (601010027; 601010051; 604380020; 604380038) e Infliximabe - INF (601010035; 604380046);
- Metotrexato - MTX (601200080; 604530021; 604530030)
- Imunossuppressores: Azatioprina (0601200012) e Ciclosporina (0601200039; 0601200047; 0601200055; 0601200063; 0604340028; 0604340036; 0604340044; 0604340052);
- Outros MMCD's: Cloroquina (0601080017; 0604080018), Hidroxicloroquina (0601080025; 0604080026), Leflunomida (0601200071; 0604320043) e Sulfassalazina (0601090098; 0604010095).

#### B. Avaliação dos gastos

A avaliação dos gastos foi realizada considerando a perspectiva do financiador público e foi limitada aos gastos diretos em saúde. Para precificação dos medicamentos, utilizou-se a média dos valores registrados no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS) (<http://portalsaude.saude.gov.br>) para cada ano de acompanhamento (TAB. 4). A pesquisa de preços foi realizada em março de 2016 e os valores foram atualizados utilizando-se o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para dezembro de 2015. Para os medicamentos que não apresentavam registro de preços no BPS, foram utilizados os valores registrados como aprovados no sítio eletrônico do DATASUS (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>) para o cálculo das médias dos valores unitários.

Considerando que os dados de gastos foram extraídos de uma base de dados administrativa que não registra todos os custos envolvidos com o tratamento, assumiu-se os gastos registrados no SIA/SUS como “*proxy*” dos custos do tratamento da AR para análise dos dados. Na perspectiva adotada, gasto é definido como despesa com bens ou serviços adquiridos enquanto custo compreende o valor de todos os recursos gastos na produção de um bem ou serviço.

Os gastos foram contabilizados para cada indivíduo e avaliados como gasto médio mensal (GMM) individual para cada esquema terapêutico observado no intervalo de acompanhamento da coorte. A fim de sintetizar a apresentação dos resultados, os medicamentos foram classificados em quatro categorias conforme seu mecanismo de ação farmacológico: 1. Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos, exceto MTX – Outros MMCD sintéticos (CLO, HID, LEF e SUL); 2. METOTREXATO - MTX; 3. Bloqueadores do fator de necrose tumoral associados ou não aos outros MMCD sintéticos ou MTX - Anti-TNF ( $\pm$ MMCD ou MTX) (ADA, ETA e INF) e, 4. Imunossuppressores - IMUNO (AZA e CIC).

Tabela 4 – Média ponderada de valores unitários para os medicamentos utilizados pelos indivíduos da Coorte calculada a partir de dados registrados no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde (Valores em R\$ atualizados para 12/2015\*)

Ativo	Unidade de compra	Ano											
		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
		MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP
Adalimumabe 40mg	Seringa	2.887,19	266,47	2.633,62	260,36	2.999,12	194,09	2.438,78	264,29	2.458,55	-	2.339,98	9,14
Azatioprina 50mg	Comprimido	1,17	0,50	1,45	0,53	0,76	0,53	1,20	0,49	0,53	0,58	1,11	0,18
Ciclosporina 25mg	Cápsula	1,33	0,39	0,86	0,55	0,56	0,44	1,07	0,56	0,60	0,23	1,01	0,46
Ciclosporina 50mg	Cápsula	2,95	0,58	1,71	1,01	0,95	0,90	0,92	1,19	0,93	0,24	0,51	-
Ciclosporina 100mg	Cápsula	3,26	2,02	2,51	0,29	3,66	1,91	1,22	-	5,07	-	0,79	-
Ciclosporina 100mg/mL Solução Oral	Frasco 50 ml	196,10	78,84	168,80	65,20	240,43	83,02	227,17	72,04	193,95	45,10	NR	NR
Cloroquina 150mg	Comprimido	0,22	-	0,18	0,23	0,32	0,17	0,29	1,30	NR	NR	0,42	-
Etanercepte 25mg	Frasco ampola	820,97	2,92	791,28	5,65	766,80	89,37	753,04	16,47	738,95	1,33	697,88	7,13
Etanercepte 50mg	Frasco ampola	NR	NR	1.583,88	39,50	1.583,32	123,39	1.522,93	10,88	1.414,39	38,05	1.370,56	-
Hidroxicloroquina 400mg	Comprimido	1,41	0,14	1,37	0,06	1,31	0,37	1,39	0,35	1,17	0,68	1,09	-
Infliximabe 10mg/mL	Frasco ampola	2.789,54	182,50	2.636,11	238,53	2.619,78	221,76	2.764,72	-	2.461,47	212,31	2.094,91	-
Leflunomida 20mg	Comprimido	8,93	0,04	8,46	0,90	8,08	0,66	7,66	1,93	7,10	0,81	6,77	-
Metotrexato 25mg	Ampola 2mL	NR	NR	7,32	0,85	7,09	0,66	13,02	5,49	6,35	-	6,35	-
Metotrexato 2,5mg	Comprimido	0,85	0,14	0,82	0,06	0,79	0,08	0,79	0,25	0,79	0,09	0,77	0,08
Sulfassalazina 500mg	Comprimido	0,71	0,02	0,68	0,23	0,71	0,23	0,62	0,21	0,58	0,00	0,56	0,02

DP = Desvio Padrão; MP = Média Ponderada; NR = Não Registrado.

\* utilizando-se o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), IBGE

### C. Análise estatística

A estatística descritiva dos dados coletados foi realizada por meio de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuições de frequências para as variáveis categóricas. Com a finalidade de melhor representar, nos modelos estatísticos adotados, as características sociodemográficas dos municípios de residência dos indivíduos incluídos na coorte, utilizou-se o IDH-M. O índice para cada município foi obtido no sítio eletrônico do IBGE (IBGE, 2010).

Para a identificação dos fatores que influenciaram o GMM com medicamentos no período estudado, realizaram-se análises de regressão linear bivariada e múltipla. As variáveis independentes incluídas na análise bivariada foram idade, sexo, tempo de acompanhamento, ano de entrada na coorte, CID identificado no início do acompanhamento, medicamento de início de tratamento e IDH-M do município de residência identificado no início do acompanhamento. O modelo final da regressão linear múltipla incluiu as variáveis independentes com resultado estatisticamente significativo a um nível de 5% na análise de regressão linear bivariada. Foram realizados a análise dos gráficos de resíduos e o teste de Breusch-Pagan para testar a homoscedasticidade. Os dados obtidos foram organizados em tabelas e gráficos. Os softwares utilizados para possibilitar a organização e análise estatística dos dados foram Microsoft Excel<sup>®</sup> 2000, SPSS<sup>®</sup> 19 e R 2.15.2.

### 4.3 Análise de custo-utilidade

#### A. Desenho do estudo

Realizou-se um estudo de avaliação econômica do tipo custo-utilidade. As intervenções avaliadas foram ADA ( $\pm$ MMCD) e ETA ( $\pm$ MMCD). O ADA é fornecido pelo CEAF na forma de seringa preenchida de 40mg. O tratamento recomendado para adultos é início e manutenção da dose de 40mg, por via subcutânea, duas vezes por mês (BRASIL, 2013). Já o ETA é fornecido em frascos-ampola de 25mg e 50mg, e também em seringas preenchidas de 50mg. O tratamento recomendado para

adultos é início e manutenção da dose de 50mg, por via subcutânea, a cada semana, totalizando quatro vezes por mês (BRASIL, 2013).

## B. Medidas de resultados

### Efetividade e Utilidade

Foi realizado um estudo de coorte prospectiva aberta para acompanhamento de pacientes com AR (SANTOS, 2015). Foram realizadas entrevistas estruturadas por uma equipe composta por médicos residentes em reumatologia e farmacêuticos treinados para coleta de dados. Foram realizadas três entrevistas: primeira dispensação (*Baseline*), após seis meses (Visita 2) e após doze meses (Visita 3) (SANTOS, 2015). Durante as entrevistas foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, estado civil, escolaridade e raça) e da história clínica dos pacientes (tipo e duração da doença desde o diagnóstico). Foram aplicados os instrumentos para medir o Índice Clínico da Atividade da Doença (CDAI) e EuroQol-5D (Eq-5D) para avaliação da qualidade de vida (SANTOS, 2015). O CDAI é um índice que avalia dor e edema nas articulações dos ombros, cotovelos, punhos, joelhos e articulações das mãos (ALETAKHA, 2005). O EQ-5D é um questionário utilizado para avaliar a qualidade de vida capaz de identificar 243 possíveis estados de saúde baseados em cinco dimensões: mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão (THE EuroQol GROUP, 1990).

Para o presente estudo, selecionou-se os pacientes participantes da coorte prospectiva com AR que faziam uso dos medicamentos ADA ( $\pm$ MMCD) ou ETA ( $\pm$ MMCD) e que completaram doze meses de acompanhamento. A coorte prospectiva de estudo era composta por 150 indivíduos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino com idade média de 54 ( $\pm$ 13) anos e estado civil Casado. A maior frequência de raça autodeclara foi branca e a maioria dos pacientes possuía mais de oito anos de escolaridade. O tempo de doença foi em média 9 ( $\pm$ 7) anos, 97% dos pacientes fizeram uso de pelo menos um MMCD não biológico, 14% fizeram uso de pelo menos um MMCD biológico antes de iniciar o acompanhamento e 9% experimentaram falha com pelo menos um MMCD biológico. Todos os pacientes apresentavam, no início do

estudo, alta atividade da doença conforme a classificação CDAI (>22). A utilidade média obtida com a aplicação do EQ-5D na primeira visita foi 0,567 ( $\pm 0,177$ ). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas no perfil dos pacientes dos grupos de interesse para as variáveis uso prévio de MMCD biológico e falha com pelo menos um MMCD biológico (TAB.5).

Tabela 5 – Características dos pacientes obtidas na visita 1 (V1)

<b>Características dos pacientes</b>	<b>ADA</b>		<b>ETA</b>		<b>Total</b>		<b>Valor-p</b>
<b>Idade (anos)</b>							
Média ( $\pm$ DP)	54 ( $\pm$ 12)		54 ( $\pm$ 13)		54 ( $\pm$ 13)		0,964
<b>Tempo de doença (anos)</b>							
Média ( $\pm$ DP)	9 ( $\pm$ 7)		9 ( $\pm$ 7)		9 ( $\pm$ 7)		0,793
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
F	100	90%	32	82%	132	88%	
M	11	10%	7	18%	18	12%	0,184
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Raça autodeclarada</b>							
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Branca	48	43%	14	36%	62	41%	
Parda	42	38%	17	44%	59	39%	
Preta	15	14%	7	18%	22	15%	0,681
Outros	6	5%	1	3%	7	5%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Estado Civil</b>							
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Casado	64	58%	26	67%	90	60%	
Solteiro	23	21%	7	18%	30	20%	
Divorciado	11	10%	2	5%	13	9%	0,725
Outros	13	12%	4	10%	17	11%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Tempo de estudo</b>							
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
$\leq$ 8 anos	43	39%	12	31%	55	37%	
$>$ 8 anos	66	59%	27	69%	93	62%	0,439
IGN	2	2%	0	NA	2	1%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Perfil de uso de medicamentos para tratamento da AR</b>							
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Uso prévio de MMCD não biológicos	108	97%	38	97%	146	97%	0,963
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	

<b>Características dos pacientes</b>	<b>ADA</b>	<b>ETA</b>	<b>Total</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Atividade de doença (CDAI)</b>				
Média ( $\pm$ DP)	23 ( $\pm$ 14)	28 ( $\pm$ 17)	25 ( $\pm$ 15)	0,079
<b>Qualidade de Vida (EQ-5D)</b>				
Média ( $\pm$ DP)	0,560 ( $\pm$ 0,185)	0,589 ( $\pm$ 0,150)	0,567 ( $\pm$ 0,177)	0,370

Utilizou-se como medida de efetividade o CDAI e tomou-se como referência os parâmetros CDAI estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (MOTA *et al.*, 2011). Considerou-se como sucesso do tratamento quando este possibilitou a manutenção ou a mudança de status da atividade da doença para os estados de remissão ( $\text{CDAI} \leq 2,8$ ) ou baixa atividade ( $\text{CDAI} \leq 10$ ). Utilizou-se como medida de utilidade os resultados obtidos a partir da aplicação do EQ-5D nas visitas 1, 2 e 3 e foram utilizados os valores de AVAQ validados para a população de Minas Gerais por Andrade *et al.* (2014).

#### Custos

Os custos foram obtidos de dados secundários coletados a partir um estudo de coorte histórica composta por todos os pacientes que utilizaram medicamentos de alto custo para o tratamento da AR no estado de Minas Gerais, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013 e que tinham, no mínimo, seis meses de acompanhamento.

Os dados foram coletados da base de dados do CBAF disponível no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DATASUS, onde são registradas informações de faturamento que são utilizadas pelo Ministério da Saúde para ressarcir aos estados da federação o recurso investido neste Componente por meio da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC). A base foi pareada usando métodos probabilísticos e determinísticos semelhantes aos descritos por Cherchiglia *et al.* (2007) e para identificação dos indivíduos com diagnóstico de AR foram considerados os Códigos Internacionais de Doença (CID), bem como os códigos de procedimentos definidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR vigente no período estudado (BRASIL, 2013).

Para precificação dos medicamentos, utilizou-se a média dos valores registrados no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS) para cada ano de acompanhamento. Os valores foram atualizados utilizando-se o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para dezembro de 2015. Para os medicamentos que não apresentavam registro de preços no BPS, foram utilizados os valores registrados como aprovados no sítio eletrônico do DATASUS para o cálculo das médias dos valores unitários. Os gastos foram contabilizados para cada indivíduo e avaliados como gasto médio mensal (GMM) para cada esquema terapêutico observado no intervalo de acompanhamento da coorte. Definiu-se como interrupção do tratamento os casos em que o período transcorrido entre os registros de dispensação foi superior a 30 dias, e como persistência no tratamento o período entre o primeiro e o último registro de dispensação observados na base de dados. A mudança para outro anti-TNF também foi considerada como interrupção do tratamento.

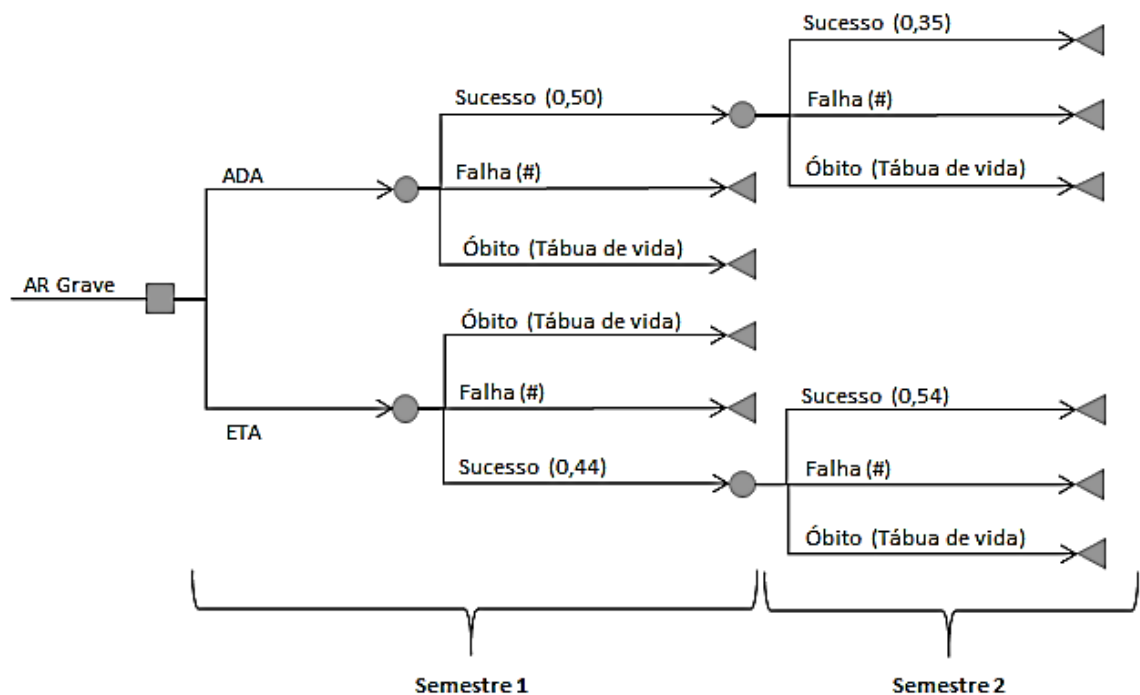
#### Modelo de avaliação econômica

O modelo econômico comparou duas alternativas: adalimumabe e etanercepte. Foi desenvolvido um modelo de Markov com ciclos de seis meses, com um horizonte temporal de 5 anos. Aplicou-se taxa de desconto de 5% ao ano para efetividade e custos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde, e a perspectiva adotada foi a do SUS como prestador público de serviços (BRASIL, 2014). A análise econômica foi realizada no programa TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

Para estruturação da árvore de decisão foram considerados os dados de probabilidade de transição obtidos a partir do estudo de uma coorte retrospectiva de Minas Gerais. Os cenários propostos para o modelo foram: após iniciar uso do etanercepte ( $\pm$ MMCD) ou adalimumabe ( $\pm$ MMCD), o paciente poderia permanecer em uso do mesmo anti-TNF ( $\pm$ MMCD), trocar para outro esquema terapêutico que não incluía o anti-TNF inicial ou evoluir para o óbito (FIG.2). Foram incluídos no modelo os

pacientes que persistiram no tratamento. Estes poderiam ter sucesso ou falha com a terapêutica adotada. Considerou-se sucesso terapêutico quando os pacientes mantiveram ou alcançaram a “remissão” ou “baixa atividade” de doença segundo os parâmetros CDAI. A probabilidade de óbito considerada para todos os grupos foi a da população geral (Tábua de vida).

Figura 2 – Representação gráfica do modelo adotado



Como premissas do modelo considerou-se que os pacientes apresentavam AR grave uma vez que iniciavam o ciclo em tratamento com um dos anti-TNF avaliados e apresentavam alta atividade de doença (TAB.5). Assumiu-se que a maioria dos pacientes era do sexo feminino e que a média de idade era de 54 ( $\pm 13$ ) anos, conforme observado na coorte prospectiva de Minas Gerais (TAB.5).

#### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade foi conduzida alterando os valores individuais de efetividade e custo considerando-se os valores máximos e mínimos para cada variável: valores

médios de utilidade e média de custo, após seis e doze meses de acompanhamento. Foi realizada a análise de sensibilidade do tipo “one way”. Ainda na análise de sensibilidade realizou-se a variação das probabilidades de sucesso conforme os valores máximo e mínimo a cada seis meses de acompanhamento. Para o primeiro semestre variou-se as probabilidades de sucesso para o grupo ADA ( $\pm$ MMCD) de 0,50 para 0,41 e 0,59 e para o grupo ETA ( $\pm$ MMCD) de 0,44 para 0,27 e 0,61. Para o segundo semestre variou-se as probabilidades de sucesso para o grupo ADA ( $\pm$ MMCD) de 0,35 para 0,26 e 0,44 e para o grupo ETA ( $\pm$ MMCD) de 0,54 para 0,37 e 0,71.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Eficácia do tratamento farmacoterapêutico da artrite reumatoide

#### A. Resultado da Busca

Foram capturados 3.704 artigos nas bases eletrônicas e 9 na busca manual. Destes, foram incluídos, após a análise dos títulos, 2.499 e, após a análise dos resumos, 905. Após a leitura do texto completo, foram incluídos 55 artigos na Revisão Sistemática referentes aos medicamentos Adalimumabe (11), Infliximabe (10), Etanercepte (20) e Rituximabe (14) (FIG. 4). As principais características dos estudos incluídos podem ser visualizadas na Tabela 6.

Figura 3 – Diagrama de seleção dos artigos incluídos na Revisão Sistemática

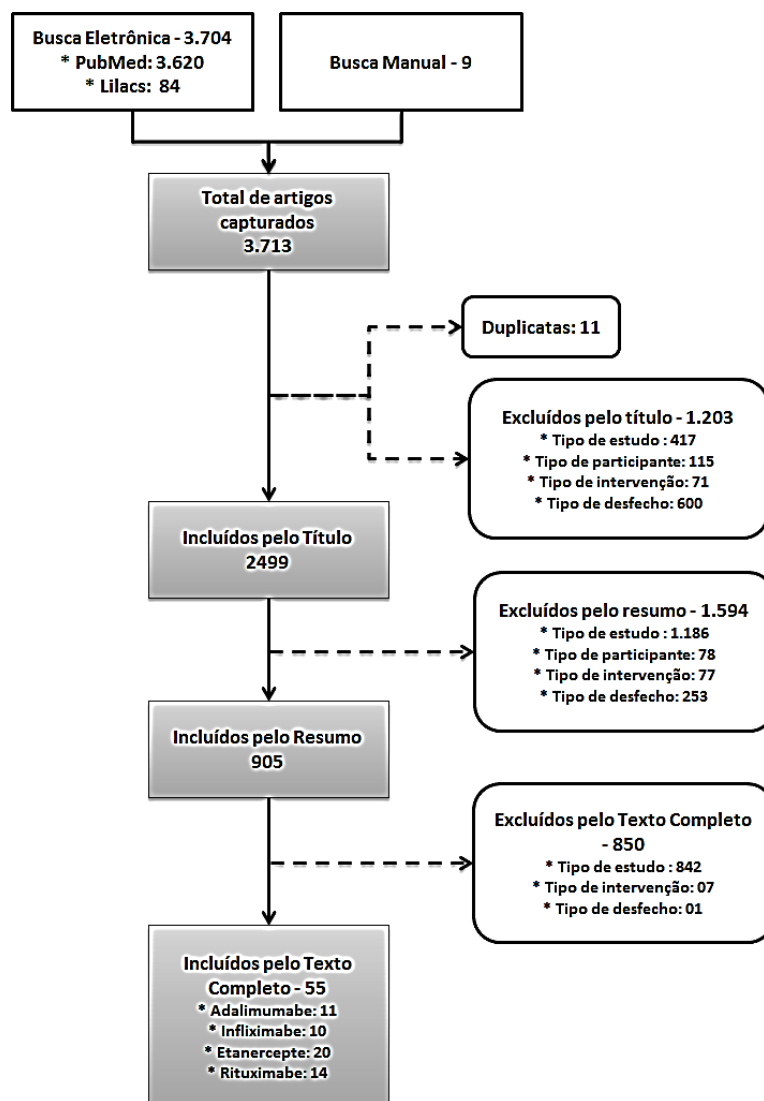


Tabela 6 – Características dos estudos incluídos na Revisão Sistemática

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
<b>Etanercepte</b>											
1	ERA	<b>Bathon <i>et al.</i>, 2000</b>	<b>632</b>								
		ETA 10mg + PLACEBO	208	50,00	0,90	0,5	24,0	31,0	42,0	76,0	SI
		ETA 25mg + PLACEBO	207	51,00	1,00	0,5	24,0	31,0	39,0	86,0	SI
		MTX + PLACEBO	217	49,00	1,00	0,6	24,0	30,0	41,0	80,0	SI
2	Genovese <i>et al.</i> , 2002	<b>Genovese <i>et al.</i>, 2002</b>	<b>632</b>								
		ETA 10mg + PLACEBO	208	50,00	0,90	0,5	24,0	31,0	42,0	76,0	SI
		ETA 25mg + PLACEBO	207	51,00	1,00	0,5	24,0	31,0	39,0	86,0	SI
		MTX + PLACEBO	217	49,00	1,00	0,6	24,0	30,0	41,0	80,0	SI
3	TEMPO	<b>Klareskog <i>et al.</i>, 2004</b>	<b>682</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	223	53,20	6,30	2,3	23,0	35,0	57,0	88,0	SI
		ETA 25mg + MTX	231	52,50	6,80	2,3	22,1	34,2	62,0	88,0	SI
		MTX + PLACEBO	228	53,00	6,80	2,3	22,6	33,1	64,0	86,0	SI
4	Van der Heijde <i>et al.</i> , 2005	<b>Van der Heijde <i>et al.</i>, 2005</b>	<b>682</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	223	53,20	6,30	2,3	SI	SI	SI	SI	1,70
		ETA 25mg + MTX	231	52,50	6,80	2,3	SI	SI	SI	SI	1,80
		MTX + PLACEBO	228	53,00	6,80	2,3	SI	SI	SI	SI	1,70
5	Van der Heijde <i>et al.</i> , 2006	<b>Van der Heijde <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>682</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	223	SI	SI	SI	23,0	35,0	SI	SI	1,70
		ETA 25mg + MTX	231	SI	SI	SI	22,1	34,2	SI	SI	1,80
		MTX + PLACEBO	228	SI	SI	SI	22,6	33,1	SI	SI	1,70
6	Van der Heijde <i>et al.</i> , 2007	<b>Van der Heijde <i>et al.</i>, 2007</b>	<b>682</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	223	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		ETA 25mg + MTX	231	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		MTX + PLACEBO	228	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7	COMET	<b>Emery <i>et al.</i>, 2008</b>	<b>528</b>								
		ETA 50mg + MTX	265	50,50	0,78	SI	17,1	25,1	49,0	72,0	1,70
		MTX + PLACEBO	263	52,30	0,73	SI	17,6	24,8	50,0	76,0	1,60

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
8		<b>Kekow <i>et al.</i>, 2011</b>	<b>528</b>								
		ETA 50mg + MTX	265	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	1,70
		MTX + PLACEBO	263	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	1,64
9	NA	<b>Moreland <i>et al.</i>, 1999</b>	<b>234</b>								
		ETA 10mg	76	53,00	13,00	3,4	25,0	34	66,0	67,0	1,70
		ETA 25mg	78	53,00	11,00	3,3	25,0	33	81,0	67,0	1,60
		PLACEBO	80	51,00	12,00	3,0	25,0	35	58,0	84,0	1,70
10	NA	<b>Weinblatt <i>et al.</i>, 1999</b>	<b>89</b>								
		ETA 25mg + MTX	59	48,00	13,00	2,7	20,0	28,0	53,0	75,0	1,50
		MTX + PLACEBO	30	53,00	13,00	2,8	17,0	28,0	70,0	80,0	1,50
11	NA	<b>Mathias <i>et al.</i>, 2000</b>	<b>234</b>								
		ETA 10mg	76	SI	SI	SI	3,8	5,3	SI	SI	1,77
		ETA 25mg	78	SI	SI	SI	3,7	5,5	SI	SI	1,63
		PLACEBO	80	SI	SI	SI	4,1	5,9	SI	SI	1,66
12	NA	<b>Kosinski <i>et al.</i>, 2002</b>	<b>424</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	207	51,00	SI	SI	24,0	31,0	SI	SI	SI
		MTX + PLACEBO	217	49,00	SI	SI	24,0	30,0	SI	SI	SI
13	NA	<b>Lan <i>et al.</i>, 2004</b>	<b>58</b>								
		ETA 25m + MTX	29	47,55	SI	SI	13,2	14,0	SI	SI	0,99
		MTX + PLACEBO	29	50,79	SI	SI	14,5	16,0	SI	SI	1,23
14	NA	<b>Keystone <i>et al.</i>, 2004</b>	<b>420</b>								
		ETA 25mg + MTX	153	52,00	8,20	90,0	19,2	29,2	SI	SI	1,40
		ETA 50mg + MTX	214	53,00	9,00	88,0	19,2	26,0	SI	SI	1,40
		MTX + PLACEBO	53	54,00	10,80	89,0	19,2	24,6	SI	SI	1,40
15	NA	<b>Hu <i>et al.</i>, 2008</b>	<b>238</b>								
		ETA 25mg + PLACEBO	118	48,74	90,78	SI	11,3	18,3	31,4	77,1	2,48
		MTX + PLACEBO	120	48,66	93,74	SI	11,0	14,4	28,3	82,5	2,48
16	NA	<b>Kameda <i>et al.</i>, 2010</b>	<b>146</b>								
		ETA 25mg	71	58,10	10,60	SI	12,5	15,0	45,1	SI	1,30
		ETA 25mg + MTX	75	56,50	8,10	SI	12,6	14,9	58,7	SI	1,20

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
<b>Adalimumabe</b>											
17	<b>STAR</b>	<b>Furst et al., 2003 - 24 semanas</b>	<b>636</b>								
		ADA 40mg + MMCD	318	55,00 (12,8)	9,30 (8,8)	SI	20,9 (11,0)	27,3 (13,0)	50,9	62,3	1,37 (0,62)
		MMCD	318	55,80 (12,4)	11,50 (9,7)	SI	21,3 (11,2)	27,6 (13,8)	54,4	63,8	1,43 (0,60)
18	<b>ARMADA</b>	<b>Weinblatt et al., 2003 - 24 semanas</b>	<b>271</b>								
		ADA 20mg + MTX	69	53,50 (12,4)	13,10 (8,1)	3,0	17,6 (8,7)	28,5 (14,4)	46,4	SI	1,52 (0,62)
		ADA 40mg + MTX	67	57,20 (11,4)	12,20 (11,1)	2,9	17,3 (8,6)	28,0 (12,7)	46,4	SI	1,55 (0,61)
		ADA 80mg + MTX	73	55,50 (11,7)	12,80 (9,9)	3,1	17,0 (8,2)	30,3 (15,7)	46,4	SI	1,55 (0,66)
		MTX	62	56,90 (10,8)	11,10 (8,0)	3,0	16,9 (9,5)	28,7 (15,2)	58,1	SI	1,64 (0,63)
19	<b>DE019</b>	<b>Keystone et al., 2004 - 52 semanas</b>	<b>619</b>								
		ADA 20mg + MTX	212	57,30 (10,5)	11,00 (9,4)	2,4	19,6 (9,9)	27,9 (13,6)	44,9	SI	1,44 (0,64)
		ADA 40mg + MTX	207	56,10 (13,5)	11,00 (9,2)	2,4	19,3 (9,8)	27,3 (12,7)	44,9	SI	1,45 (0,63)
		MTX	200	56,10 (12,0)	10,90 (8,8)	2,4	19,0 (9,5)	28,1 (13,8)	49,5	SI	1,48 (0,59)
20		<b>Jamal et al., 2009 - 52 semanas</b>	<b>407</b>								
		ADA 40mg + MTX ≤ 3anos	41	49,70	1,80	SI	22,1	29,5	56,1	SI	1,50
		MTX ≤ 3anos	37	52,60	1,90	SI	19,2	30,1	35,1	SI	1,50
		ADA 40mg + MTX > 3 anos	166	57,00	13,30	SI	18,7	26,9	44,6	SI	1,40
		MTX > 3 anos	163	56,30	12,90	SI	19,1	28,0	35,6	SI	1,50
21	<b>NA</b>	<b>Kim et al., 2007 - 24 semanas</b>	<b>128</b>								
		ADA 40mg + MTX	65	48,50 (10,2)	6,80 (4,2)	SI	12,2 (5,6)	19,2 (9,2)	SI	SI	1,40 (0,60)
		MTX	63	49,80 (10,5)	6,90 (4,5)	SI	12,8 (5,8)	20,3 (8,6)	SI	SI	1,30 (0,60)
22	<b>PREMIER</b>	<b>Breedveld et al., 2006 - 104 semanas</b>	<b>799</b>								
		ADA 40mg + MTX	268	51,90 (14,0)	0,70 (0,8)	SI	21,1 (11,2)	30,7 (14,2)	35,8	SI	1,50 (0,60)
		ADA 40mg	274	52,10 (13,5)	0,70 (0,8)	SI	21,8 (10,5)	31,8 (13,6)	36,5	SI	1,60 (0,60)
		MTX	257	52,00 (13,1)	0,80 (0,9)	SI	22,1 (11,7)	32,3 (14,3)	35,4	SI	1,50 (0,60)
23		<b>Kimel et al., 2008 - 104 semanas</b>	<b>525</b>								
		ADA 40mg + MTX	268	51,90 (14,0)	0,70 (0,8)	SI	21,1 (11,2)	30,7 (14,2)	35,8	SI	1,60 (0,60)
		MTX	257	52,00 (13,1)	0,80 (0,9)	SI	22,1 (11,7)	32,3 (14,3)	35,4	SI	1,50 (0,60)

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
24	NA	<b>Chen et al., 2009 - 12 semanas</b>	<b>47</b>								
		ADA 40mg + MTX	35	53,00	6,20	SI	21,9	32,5	SI	SI	SI
		MTX	12	53,00	8,30	SI	24,1	37,2	SI	SI	SI
25	GUEPARD	<b>Soubrier et al., 2009 - 52 semanas</b>	<b>65</b>								
		ADA 40mg + MTX	33	46,30 (16,3)	0,40	SI	9,5	13,8	SI	30,3	1,69 (0,59)
		MTX	32	49,30 (15,2)	0,40	SI	10,8	14,1	SI	31,3	1,41 (0,74)
26	NA	<b>Van de Putte et al., 2004 - 26 semanas</b>	<b>544</b>								
		ADA 20mg, a cada 2 semanas	106	53,10 (12,2)	9,30 (6,4)	3,7 (1,9)	19,6 (8,7)	33,9 (14,4)	69,8	81,1	1,88 (0,60)
		ADA 20mg, 1x semana	112	54,40 (11,8)	11,30 (8,6)	3,6 (1,7)	19,8 (9,7)	35,3 (14,9)	67,9	75,0	1,88 (0,63)
		ADA 40mg, a cada 2 semanas	113	52,70 (13,3)	10,60 (6,9)	3,8 (1,8)	20,5 (10,6)	33,7 (15,9)	68,1	82,3	1,83 (0,59)
		ADA 40mg, 1x semana	103	51,80 (11,8)	11,90 (8,8)	3,8 (2,0)	19,3 (8,8)	33,8 (14,0)	81,6	76,7	1,84 (0,57)
		Placebo	110	53,50 (13,2)	11,60 (9,3)	3,6 (1,8)	19,8 (9,3)	35,5 (14,2)	67,3	83,6	1,88 (0,64)
27	CHANGE	<b>Miyasaka et al., 2008 - 24 semanas</b>	<b>352</b>								
		ADA 20mg, a cada 2 semanas	87	54,80 (12,5)	10,00 (7,7)	SI	19,2 (8,4)	24,6 (11,1)	SI	SI	1,57 (0,78)
		ADA 40mg, a cada 2 semanas	91	56,90 (10,3)	9,90 (7,9)	SI	19,1 (7,3)	24,4 (10,7)	SI	SI	1,64 (0,70)
		ADA 80mg, a cada 2 semanas	87	54,30 (10,9)	9,50 (8,3)	SI	20,8 (7,9)	24,9 (10,7)	SI	SI	1,77 (0,74)
		Placebo	87	53,40 (12,8)	8,40 (8,2)	SI	19,3 (7,0)	23,7 (8,8)	SI	SI	1,39 (0,75)
<b>Infliximabe</b>											
28	NA	<b>Maini et al., 1998</b>	<b>101</b>								
		Placebo + MTX	14	48,80 (12,3)	7,60 (4,0)	SI	SI	SI	50,0	SI	SI
		INF 1mg/Kg, a cada 4 semanas	14	53,60 (14,0)	14,30 (12,1)	SI	SI	SI	42,9	SI	SI
		INF 1mg/Kg, a cada 4 semanas+MTX	15	48,70 (13,9)	7,60 (6,0)	SI	SI	SI	66,7	SI	SI
		INF 3mg/Kg, a cada 4 semanas+MTX	15	58,90 (10,0)	12,10 (9,0)	SI	SI	SI	60,0	SI	SI
		INF 3mg/Kg, a cada 4 semanas	14	47,00 (15,0)	7,80 (4,3)	SI	SI	SI	50,0	SI	SI
		INF 10mg/kg, a cada 4 semanas + MTX	14	50,40 (13,4)	11,10 (7,4)	SI	SI	SI	28,6	SI	SI
		INF 10mg/kg, a cada 4 semanas	15	56,30 (9,1)	9,70 (7,4)	SI	SI	SI	60,0	SI	SI

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
29	ATTRACT	<b>Maini <i>et al.</i>, 1999</b>	<b>428</b>								
		Placebo + MTX	88	SI	SI	2,5 (1,4)	19,0	24,0	64,0	72,0	1,80
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	86	SI	SI	2,8 (1,5)	19,0	32,0	63,0	79,0	1,80
		INF 3mg/kg, a cada 4 semanas + MTX	86	SI	SI	2,6 (1,5)	20,0	31,0	53,0	76,0	1,80
		INF 10mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	87	SI	SI	2,5 (1,4)	20,0	30,0	57,0	77,0	1,80
		INF 10mg/kg, a cada 4 semanas + MTX	81	SI	SI	2,5 (1,3)	23,0	35,0	65,0	68,0	1,50
30	ASPIRE	<b>St. Clair <i>et al.</i>, 2004</b>	<b>1049</b>								
		Placebo + MTX	282	50,00 (13,0)	0,90 (0,7)	SI	22,0 (11,0)	34,0 (15,0)	38,0	82,0	1,50 (0,60)
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	359	51,00 (12,0)	0,80 (0,7)	SI	21,0 (10,0)	32,0 (15,0)	37,0	85,0	1,50 (0,70)
		INF 6mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	363	50,00 (13,0)	0,90 (0,8)	SI	22,0 (11,0)	33,0 (15,0)	39,0	82,0	1,50 (0,60)
31	START	<b>Westhovens <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>1083</b>								
		Placebo + MTX	363	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	360	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		INF 10mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	361	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	
32	NA	<b>Abe <i>et al.</i>, 2006</b>	<b>147</b>								
		Placebo + MTX	47	55,10 (7,6)	7,50 (5,0)	SI	13,5 (7,6)	17,8 (8,7)	89,4	95,7	SI
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	49	55,20 (10,9)	9,10 (7,4)	SI	15,1 (9,0)	19,0 (11,8)	85,7	89,8	SI
		INF 10mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	51	56,80 (10,5)	7,10 (5,1)	SI	13,2 (6,2)	18,7 (12,3)	92,2	94,1	SI
33	NA	<b>Durez <i>et al.</i>, 2007</b>	<b>44</b>								
		Placebo + MTX	14	53,80 (15,2)	0,45 (0,29)	SI	10,3 (5,5)	11,6 (7,5)	SI	0	1,30 (0,60)
		MTX + Metilprednisolona 1 mg	15	50,30 (14,2)	0,25 (0,33)	SI	12,4 (7,6)	13,2 (9,1)	SI	0	1,20 (0,70)
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	15	50,00 (9,9)	0,36 (0,31)	SI	12,5 (5,4)	15,9 (8,0)	SI	0	1,50 (0,80)

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
34	NA	<b>Zhang et al., 2006</b>	<b>173</b>								
		Placebo + MTX	86	48,90 (8,0)	8,0 (6,2)	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		INF 3mg/kg + MTX	87	47,90 (10,1)	7,13 (6,2)	SI	SI	SI	SI	SI	SI
35	ATTEST	<b>Schiff et al., 2008</b>	<b>431</b>								
		Abatacept + MTX	156	49,00 (12,5)	7,90 (8,5)	SI	21,3 (8,6)	31,6 (13,9)	75,6	85,3	1,80 (0,60)
		Placebo + MTX	110	49,40 (11,5)	8,40 (8,6)	SI	20,1 (7,0)	30,3 (11,7)	70,0	84,5	1,80 (0,70)
		INF 3mg/kg + MTX <sup>1</sup>	165	49,10 (12,0)	7,30 (6,2)	SI	20,3 (8,0)	31,7 (14,5)	71,5	86,1	1,70 (0,70)
36	SWEFOT	<b>Vollenhoven et al., 2009</b>	<b>258</b>								
		Sulfassalazina 1000mg + Hidroxicloroquina 400mg + MTX	130	52,90 (13,9)	0,52 (0,3)	0	SI	SI	8,0	SI	1,32 (0,60)
		INF 3mg/kg, a cada 8 semanas + MTX	128	51,10 (13,3)	0,51 (0,3)	0	SI	SI	6,0	SI	1,27 (0,60)
<b>Rituximab</b>											
37	IMAGE		<b>748</b>								
		Placebo + MTX	249	48,10 (12,7)	0,91 (1,1)	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 500mg + MTX	249	47,90 (13,4)	0,99 (1,1)	SI	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 1000mg + MTX	250	47,90 (13,3)	0,92 (1,3)	SI	SI	SI	SI	SI	SI
38	NA	<b>Edwards et al., 2004</b>	<b>80</b>								
		placebo + MTX	40	54,00 (11,0)	11,00 (7,0)	2,6 (1,3)	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 2x 1000 mg + MTX	40	54,00 (12,0)	12,00 (7,0)	2,5 (1,4)	SI	SI	SI	SI	SI
39	SERENE		<b>509</b>								
		Placebo + MTX	172	52,16 (12,4)	7,48 (7,6)	1,1 (1,10)	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 500mg + MTX	167	51,91 (13,0)	7,10 (7,0)	1,2 (1,25)	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 1000mg + MTX	170	51,30 (12,6)	6,61 (7,3)	1,1 (1,11)	SI	SI	SI	SI	SI
40	DANCER <sup>1</sup>		<b>367</b>								
		Placebo + MTX	122	50,80 (11,7)	9,60 (7,7)	2,2	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 500mg + MTX	123	51,40 (12,3)	11,20 (8,5)	2,5	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 1000 mg + MTX	122	52,10 (10,9)	11,30 (8,5)	2,5	SI	SI	SI	SI	SI

ID	Estudo	Artigo	Pacientes (N)	Média idade (anos) (DP)	Média tempo de duração doença (anos) (DP)	Média n° de DMARD prévio (DP)	Média de articulações edemaciadas (DP)	Média articulações dolorosas (DP)	% esteroides	% anti-inflamatórios não esteroidais	Média HAQ (DP)
41	<b>REFLEX</b>		<b>499</b>								
		Placebo + MTX	201	52,89 (12,31)	11,74 (7,7)	2,4 (1,8)	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 1000mg + MTX	298	52,24 (12,20)	12,15 (8,4)	2,6 (1,8)	SI	SI	SI	SI	SI
42	<b>SUNRISE</b>		<b>475</b>								
		Placebo + MTX-RET	157	54,00 (11,0)	11,0 (8,5)	4,1 (1,9) <sup>2</sup>	SI	SI	SI	SI	SI
		RIT 1000 mg + MTX-RET	318	54,00 (11,0)	12,0 (9,2)	4,1 (2,0)	SI	SI	SI	SI	SI

1 - Infliximabe nos dias 1, 15, 43, 85 e cada 56 dias

2 - Incluindo Anti-TNF

## B. Eficácia

### Respostas ACR

O grupo tratado com ADA 40mg + MMCD apresentou melhores respostas ACR20, ACR50 e ACR70 quando comparado ao grupo tratado com Placebo + MMCD após 24 semanas de acompanhamento ( $p \leq 0,001$ ) (WEINBLATT *et al.*, 2003). Os pacientes que não utilizaram nenhum MMCD alcançaram melhores respostas ACR20, ACR50 e ACR70 ( $p < 0,05$ ) (WEINBLATT *et al.*, 2003).

Na comparação ADA (20mg, 40mg e 80mg) e Placebo, ambos associados ao MTX, pacientes tratados com o primeiro grupo obtiveram melhores resultados para o ACR20, ACR50, ACR70 após 12, 24, 52, 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2007; SOUBRIER *et al.*, 2009; CHEN *et al.*, 2009). Weinblatt *et al.*, 2003 observaram melhores respostas ACR70 apenas para as doses 40mg e 80mg ( $p < 0,05$ ). Chen *et al.* (2009) não observam diferenças estatisticamente significativas entre o percentual de pacientes tratados com ADA 40mg + MTX ou Placebo + MTX que atingiram as respostas ACR20, ACR50 e ACR70 após 12 semanas de acompanhamento. O grupo tratado com ADA 40mg + MTX manteve as melhores respostas ACR20, ACR50 e ACR70 em pacientes com menos ou mais de três anos da doença ( $p < 0,05$ ) (VAN DE PUTTE *et al.*, 2004).

Um maior percentual do grupo tratado com ADA 40mg + MTX alcançou resposta ACR20 em relação ao grupo tratado com ADA em monoterapia após 52 e 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,001$ ) (KIM *et al.*, 2007). Melhores respostas ACR20, ACR50 e ACR70 foram observadas para o grupo tratado com ADA quando comparado ao grupo tratado com placebo em 12, 26, 24 semanas de acompanhamento ( $p \leq 0,05$ ) (MIYASAKA *et al.*, 2008; MAINI *et al.*, 1999). Miasaka *et al.* (2008) não observaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos para a avaliação ACR20 após 12 semanas de acompanhamento.

Uma maior proporção de pacientes que receberam INF (3mg/Kg, 6mg/Kg e 10mg/Kg) + MTX alcançaram as respostas ACR20, ACR50 e ACR70 quando comparados aos

pacientes que receberam Placebo + MTX, em diferentes períodos de acompanhamento (14, 22, 28, 30, 52 e 54 semanas) ( $p < 0,05$ ) (MAINI *et al.*, 1999; LIPSKY *et al.*, 2000; ST. CLAIR *et al.*, 2004; ABE *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2006; WESTHOVENS *et al.*, 2006; DUREZ *et al.*, 2007; SCHIFF *et al.*, 2008; VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2009; BATHON *et al.*, 2006). Foi observada uma maior proporção de pacientes tratados com INF + MTX que conseguiram manter o ACR70 por pelo menos seis meses (ZHANG *et al.*, 2006).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para o ACR70 após 18 semanas de acompanhamento em Zhanget *al.* (2006), para ACR20, ACR50 e ACR70 em Durez *et al.* (2007) após 52 semanas de acompanhamento, e para ACR70 em Vollenhoven *et al.* (2009), após 54 semanas de acompanhamento. Para a comparação ETA vs. MTX, foram observadas melhores respostas ACR20 e ACR70 para o grupo tratado com ETA em 16 e 24 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ). Hu *et al.* (2009) observou diferença estatisticamente apenas para a avaliação ACR70 após 24 semanas de acompanhamento. No estudo ERA não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para o ACR70 entre 16 e 48 semanas de acompanhamento e para ACR50 e ACR70 após 96 semanas de acompanhamento (HU *et al.*, 2009; KLARESKOG *et al.*, 2004). A comparação entre os grupos tratados com ETA 10mg e ETA 25mg apontou melhores respostas ACR para o segundo grupo após 48 e 96 semanas de acompanhamento ( $p < 0,03$ ) (HU *et al.*, 2009; KLARESKOG *et al.*, 2004).

Para a comparação ETA vs. ETA+MTX, o estudo TEMPO apresentou melhores resultados ACR (20, 50 e 70) para o segundo grupo após 52, 96 e 144 semanas de acompanhamento ( $p < 0,01$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006; VAN DER HEIDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010). Kameda *et al.* (2010) não observaram diferença estatisticamente significativa para o ACR50 e ACR70. Melhores resultados ACR (20, 50 e 70) foram observados para o grupo tratado com ETA+MTX quando comparado ao grupo tratado com MTX, após 12, 24, 52, 96 e 144 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006; VAN DER HEIDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010; WEINBLATT *et al.*, 1999; EMERY *et al.*, 2010; MORELAND *et al.*, 1999).

Para a comparação ETA vs. MTX, foram observados melhores resultados ACR (20, 50 e 70) para o grupo tratado com ETA após 8 e 48 semanas de acompanhamento ( $p < 0,03$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; EDWARDS *et al.*, 2004). Keystone *et al.* (2004) não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para o ACR70 após 8 semanas de acompanhamento.

Em estudos comparando RTX (500mg e 1000mg) + MTX com Placebo + MTX, foi observado que um maior percentual de pacientes tratados com o primeiro esquema alcançou respostas ACR20, ACR50 e ACR70, após 24, 48 e 52 semanas de acompanhamento ( $p \leq 0,05$ ) (EMERY *et al.*, 2006; COHEN *et al.*, 2006; TAK *et al.*, 2010; EMERY *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2010). Em Mease *et al.* (2010), após 48 semanas de acompanhamento, foram observados resultados semelhantes, entretanto, apenas a avaliação do ACR20 apresentou significância estatística. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos após 104 semanas (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006).

#### Atividade da doença

A comparação ADA (20mg, 40mg e 80mg) + MTX vs. Placebo + MTX melhores resultados para a avaliação da atividade da doença para o primeiro grupo após 24, 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006; SOUBRIER *et al.*, 2009). Em Chen *et al.* (2009), após 12 semanas de acompanhamento, também foram observados melhores resultados para o grupo tratado com ADA 40mg + MTX, entretanto, a significância estatística foi encontrada apenas para as avaliações de número de articulações edemaciadas, avaliação global da doença pelo paciente e dor ( $p < 0,04$ ).

A comparação ADA (20mg, 40mg e 80mg) vs. Placebo apontou melhores resultados para a avaliação da doença no primeiro grupo após 12, 24 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (MIYASAKA *et al.*, 2008; MAINI *et al.*, 1999). A comparação entre ETA e MTX, ambos em monoterapia, apontou para um maior percentual de melhora no primeiro grupo após 96 semanas de acompanhamento,

entretanto, apenas a variável nº de articulações dolorosas apresentou significância estatística para esta avaliação ( $p < 0,005$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2007).

A comparação ETA + MTX vs. MTX indicou melhores resultados na avaliação da atividade da doença para o primeiro grupo após 12, 24, 48, 52 e 96 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2007; LAN *et al.*, 2004; EMERY *et al.*, 2010; MORELAND *et al.*, 1999; VAN DER HEIDE *et al.*, 2006; KEKOW *et al.*, 2008). Na comparação ETA vs. Placebo, foram observados melhores resultados na avaliação da atividade da doença para o primeiro grupo após 8 e 24 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; EDWARDS *et al.*, 2004).

Melhores resultados para, no mínimo, um parâmetro da avaliação da atividade da doença foram observados para os grupos tratados com RTX (1000mg e 500mg) + MTX em comparação ao grupo tratado com Placebo + MTX, após 24, 48, 52 e 72 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006; TAK *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2010; RIGBY *et al.*, 2011).

DAS 28 < 2,6 (remissão clínica) e EULAR

Um maior percentual de pacientes atingiu remissão clínica no grupo tratado com ADA 40mg + MTX quando comparado ao grupo tratado com Placebo + MTX, após 12, 52 e 104 semanas ( $p < 0,05$ ) (KIM *et al.*, 2007; CHEN *et al.*, 2009). Resultado semelhante foi observado na comparação do primeiro grupo com ADA em monoterapia (CHEN *et al.*, 2009). O mesmo foi observado para resposta EULAR “boa”, após 12 semanas de acompanhamento ( $p = 0,0014$ ) (CHEN *et al.*, 2009).

Após 28 semanas de acompanhamento, os pacientes tratados com ADA (20mg e 40mg) apresentaram redução nos valores DAS28 em comparação com o placebo ( $p \leq 0,01$ ) (MIYASAKA *et al.*, 2008). Neste mesmo período de acompanhamento, a resposta EULAR “moderada” foi obtida por um maior percentual do primeiro grupo (MIYASAKA *et al.*, 2008). Para a resposta EULAR “boa” foram observados resultados semelhantes, entretanto, a diferença foi estatisticamente significativa apenas para o grupo tratado com ADA 40mg ( $p \leq 0,01$ ) (MIYASAKA *et al.*, 2008). Estudos indicaram

que um maior número de pacientes tratados com INF (3mg/Kg, 6mg/Kg) + MTX alcançou remissão clínica quando comparado àqueles tratados com Placebo + MTX, após 22, 28, 52 e 54 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (ABE *et al.*, 2006; DUREZ *et al.*, 2007; SCHIFF *et al.*, 2008; VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2009).

Foram observados melhores resultados para DAS28  $< 2,6$  para o grupo tratado com ETA+MTX e ETA em monoterapia em relação ao grupo tratado com MTX em monoterapia, após 52 semanas e dois e três anos de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010; EMERY *et al.*, 2010). Estudos indicaram melhores resultados para o grupo ETA+MTX para DAS28 $<2,6$  comparado com o grupo tratado com ETA, após 24 semanas e dois e três anos de acompanhamento ( $p < 0,01$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010; WEINBLATT *et al.*, 1999). Resultados semelhantes foram observados para a resposta EULAR para o grupo tratado com ETA+MTX comparado ao ETA em monoterapia, após 24 semanas de acompanhamento ( $p = 0,0001$ ) (WEINBLATT *et al.*, 1999).

Melhores resultados DAS28 foram observados para o grupo tratado com RTX + MTX do que para o grupo tratado com Placebo + MTX, após 8, 12, 16, 20, 24 e 52 semanas ( $p \leq 0,05$ ) (EMERY *et al.*, 2006; TAK *et al.*, 2010). Resultados semelhantes foram observados para a comparação com RTX (500mg e 1000mg) em monoterapia, após 24 e 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,0001$ ) (COHEN *et al.*, 2006; TAK *et al.*, 2010). Remissão da doença foi observada para o grupo tratado com RTX (500mg e 1000m) + MTX, após 24 e 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,01$ ) (TAK *et al.*, 2010; EMERY *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2010; STRAN *et al.*, 2006). Em relação à resposta EULAR, grupos tratados com RTX (500mg e 1000mg) + MTX apresentou um maior número de pacientes com resposta “moderada” e “boa” quando comparados a grupos tratados com Placebo + MTX após 24, 48 e 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (EDWARDS *et al.*, 2004; EMERY *et al.*, 2006; COHEN *et al.*, 2006; EMERY *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2010).

Qualidade de Vida (SF-36, EQ-5D)

A avaliação da qualidade de vida por meio do questionário SF-36 apontou para melhora em um maior número de domínios para os pacientes tratados com ADA (20mg, 40mg e 80mg) + MTX em relação ao grupo tratado com Placebo + MTX, após 24 e 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006). Ao comparar os scores de grupos tratados com ADA 40mg + MTX e MTX com a população dos EUA, o estudo PREMIER apontou para resultados melhores em ambos os grupos para o componente físico do questionário em 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (SOUBRIER *et al.*, 2009). Para o componente mental, os resultados foram semelhantes após 12 e 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (SOUBRIER *et al.*, 2009). Após 104 semanas, as diferenças entre os grupos foram estatisticamente significativas apenas para a comparação com MTX (SOUBRIER *et al.*, 2009).

Foram observados melhores resultados na avaliação do SF-36 para os grupos tratados com ETA em monoterapia e em combinação com MTX em comparação a grupos tratados com MTX após 12 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006). Kekow *et al.* (2008) observaram melhores resultados para o grupo tratado com ETA+MTX na dimensão PCS do SF36 após um ano de acompanhamento ( $p < 0,05$ ). Melhores escores para o componente físico do SF-36 foram observados por Mathias *et al.* (1999) para o grupo tratado com ETA 25mg ( $p < 0,01$ ) e para o componente mental SF-36 para os grupos tratados com ETA 10mg e 25mg ( $p < 0,02$ ) quando comparados a grupos tratados com placebo, após 26 semanas de acompanhamento.

Melhores resultados na avaliação EQ-5D foram observados para o grupo tratado com ETA+MTX do que o grupo tratado com ETA e MTX em monoterapia, após 52 semanas e um ano de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEKOW *et al.*, 2008; KOSINSKY *et al.*, 2002). Após 24 semanas de acompanhamento, o estudo DANCER apontou para maiores mudanças nos scores do componente físico do SF-36 para os grupos tratados com RTX (500mg e 1000mg) + MTX ( $p < 0,001$ ) (STRAN *et al.*, 2006). Melhores respostas para os componentes físico e mental do SF-36 foram observadas no grupo

tratado com RTX 1000mg + MTX, após 52 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (MEASE *et al.*, 2010; STRAN *et al.*, 2006; VAN DER HEIJDE *et al.*, 2007).

## HAQ

Para a comparação entre os esquemas ADA (20mg, 40mg e 80mg) + MTX vs. Placebo + MTX, o primeiro grupo apresentou uma maior redução na escala HAQ em 12, 24, 52 e 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KEYSTONE *et al.*, 2004; BREEDVELD *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2007; SOUBRIER *et al.*, 2009; JAMAL *et al.*, 2009). Os pacientes com menor tempo de doença ( $\leq 3$  anos) apresentaram melhores resultados nesta escala do que os pacientes com maior tempo de doença ( $> 3$  anos) (VAN DE PUTTE *et al.*, 2004). O mesmo foi observado para a comparação com MTX em monoterapia, após 52 e 104 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ) (KIM *et al.*, 2007). Na comparação ADA (20mg e 40mg) vs. Placebo o primeiro grupo apresentou maior redução na escala HAQ em 12 e 26 semanas ( $p < 0,05$ ) (MIYSAKA *et al.*, 2008; MAINI *et al.*, 1999).

Os pacientes tratados com INF (3mg, 8mg e 10mg) + MTX obtiveram melhores resultados na escala HAQ quando comparados ao grupo tratado com Placebo + MTX em 18, 22, 28, 30, 52, 54 ( $p < 0,03$ ) (ABE *et al.*, 2006; WESTHOVENS *et al.*, 2006; SCHIFF *et al.*, 2008; VAN VOLLENHOVEN *et al.*, 2009). O estudo ATTRACT observou diferença estatisticamente significativa para a avaliação HAQ apenas para as comparações com o INF 3mg e 10mg, após 30 e 54 semanas (ST. CLAIR *et al.*, 2004). Um maior percentual de pacientes tratados com ETA 25mg apresentou melhoras no índice HAQ do que o grupo tratado com MTX na fase “*open label*” do estudo ERA, após 2 anos de acompanhamento ( $p < 0,001$ ) (VAN DER HEIDE *et al.*, 2006). O grupo tratado com ETA + MTX apresentou melhores resultados na escala HAQ quando comparado ao grupo tratado com ETA em monoterapia em 52, 96, 144 ( $p < 0,05$ ) (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010; KOSINSKY *et al.*, 2002).

Melhores respostas para a escala HAQ foram observadas para o grupo tratado com ETA + MTX quando comparado ao grupo tratado com MTX em monoterapia após 12,

24, 48, 52, 96 e 144 semanas de acompanhamento ( $p < 0,5$ ) (VAN DER HEIJDE *et al.*, 2007; KAMEDA *et al.*, 2010; LAN *et al.*, 2004; EMERY *et al.*, 2010; MORELAND *et al.*, 1999; KEKOW *et al.*, 2008; KOSINSKY *et al.*, 2002). Melhores índices HAQ foram observados para o grupo tratado com ETA em comparação ao grupo tratado com Placebo após 24 semanas de acompanhamento ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as doses de ETA (10mg ou 25mg) para esta variável (KEYSTONE *et al.*, 2004; EMERY *et al.*, 2010). Os grupos tratados com RTX (500mg e 1000mg) + MTX apresentaram melhores resultados HAQ quando comparados ao grupo tratado com Placebo + MTX após 8, 12, 16, 24, 48, 52, 72, 104 ( $p < 0,05$ ) (COHEN *et al.*, 2006; TAK *et al.*, 2010; MEASE *et al.*, 2010; STRAN *et al.*, 2006; STRAN *et al.*, 2006; KEYSTONE *et al.*, 2008).

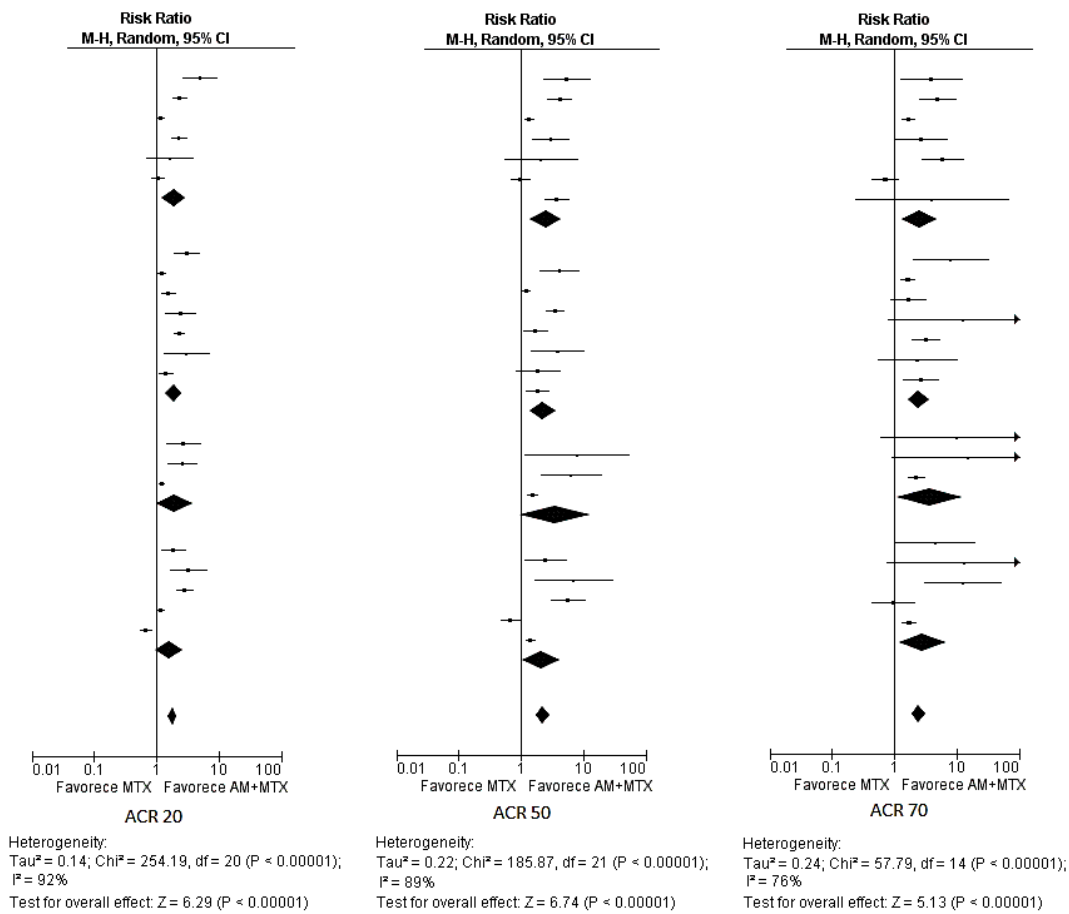
### Metanálise

A metanálise para o desfecho ACR apontou melhores respostas ACR (20, 50 e 70) para os grupos tratados com AM+MTX quando comparados aos grupos tratados com MTX: RR=1,78 (1,49-2,14) [ $I^2=92\%$ ;  $p < 0,00001$ ]; RR=2,25 (1,77-2,84) [ $I^2=89\%$ ;  $p < 0,00001$ ] e RR=2,44 (1,88-3,15) [ $I^2=76\%$ ;  $p < 0,00001$ ], respectivamente (TAB.7; FIG.4). A comparação entre os medicamentos apontou resultados individuais na mesma direção para o risco relativo, mas estatisticamente significativos para esquemas contendo ADA e INF em relação ao ACR20; ADA, ETA e RTX em relação ao ACR50; ADA, INF, ETA e RTX em relação ao ACR70 (TAB.7).

Tabela 7 – Risco Relativo para respostas ACR

Desfecho por subgrupo	N estudos	N participantes	Risco Relativo (IC 95%)
<b>ACR 20</b>	<b>20</b>	<b>7620</b>	<b>1.78 [1.49, 2.14]</b>
ADA	6	1934	1.88 [1.20, 2.95]
INF	7	3139	1.89 [1.40, 2.57]
ETA	3	606	1.95 [0.99, 3.83]
RTX	5	1941	1.61 [0.97, 2.65]
<b>ACR 50</b>	<b>22</b>	<b>7738</b>	<b>2.25 [1.77, 2.84]</b>
ADA	7	2062	2.47 [1.41, 4.33]
INF	7	3139	2.25 [1.38, 3.66]
ETA	3	596	3.54 [0.97, 12.86]
RTX	5	1941	2.13 [1.06, 4.25]
<b>ACR 70</b>	<b>22</b>	<b>7748</b>	<b>2.44 [1.88, 3.15]</b>
ADA	7	2062	2.57 [1.34, 4.92]
INF	7	3139	2.43 [1.63, 3.63]
ETA	3	606	3.64 [1.11, 11.96]
RTX	5	1941	2.81 [1.21, 6.52]

Figura 4 – Metanálise das respostas ACR (AM+MTX vs MTX)



A metanálise para menor risco de perda total e por ineficácia para os grupos tratados com AM+MTX comparados a grupos tratados com MTX: RR=0,62 (0,45-0,84) [ $I^2=75\%$ ;  $p<0,00001$ ] e RR=0,39 (0,26-0,59) [ $I^2=62\%$ ;  $p<0,00001$ ], respectivamente. A comparação entre os esquemas terapêuticos para estes desfechos manteve a mesma direção para o risco relativo, sendo estatisticamente significativa para os esquemas terapêuticos contendo ADA, ETA e RTX em relação à perda total e ADA, INF e RTX em relação à perda por ineficácia (TAB.8).

A avaliação da perda por reações adversas apontou para um maior risco de ocorrência deste evento nos grupos tratados com AM+MTX quando comparado aos grupos tratados com MTX. As comparações entre os esquemas terapêuticos mantiveram a mesma direção para o risco relativo nos tratamentos contendo ADA e INF e direção contrária nos tratamentos contendo ETA e RTX. Não foi observada significância estatística para este desfecho (TAB.8).

Tabela 8 – Risco relativo para o desfecho perdas

Desfecho por subgrupo	N estudos	N participantes	Risco Relativo (IC 95%)
<b>Perda total</b>	<b>13</b>	<b>5264</b>	<b>0.62 [0.45, 0.84]</b>
ADA	2	684	0.73 [0.55, 0.95]
INF	7	3139	0.79 [0.47, 1.33]
ETA	1	89	0.17 [0.04, 0.79]
RTX	3	1352	0.42 [0.25, 0.70]
<b>Perda por reações adversas</b>	<b>17</b>	<b>6654</b>	<b>1.26 [0.88, 1.81]</b>
ADA	4	1065	1.36 [0.82, 2.27]
INF	6	3103	2.01 [1.14, 3.53]
ETA	4	1134	0.76 [0.51, 1.14]
RTX	3	1352	0.82 [0.20, 3.37]
<b>Perdas por ineficácia</b>	<b>10</b>	<b>4384</b>	<b>0.39 [0.26, 0.59]</b>
ADA	1	619	0.42 [0.23, 0.74]
INF	4	1854	0.31 [0.22, 0.43]
ETA	3	1076	0.48 [0.18, 1.34]
RTX	2	835	0.33 [0.17, 0.63]

#### Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade não identificou mudanças significativas na magnitude e direção do risco relativo, que variou de 1,71 a 1,88 para o ACR20, de 2,13 a 2,38 para

o ACR50 e de 2,28 a 2,81 para o ACR 70. O mesmo foi observado para a avaliação dos desfechos perda total (0,31 a 0,66); perdas por reações adversas (0,93 a 1,53) e perdas por ineficácia (0,33 a 0,44).

#### Análise de Heterogeneidade

A análise de heterogeneidade pelo método de exclusão não indicou mudanças significativas para os parâmetros avaliados nos desfechos ACR (20, 50 e 70) e perda total. O mesmo não foi observado para os desfechos perda por reações adversas e perda por ineficácia. No primeiro, ao excluir todos os estudos que incluíam o esquema contendo INF o  $I^2$  caiu de 42% para 0%. Ao avaliar qual dos estudos que incluíam este esquema teria maior influência na modificação deste parâmetro, foi observado que a exclusão do estudo St. Clair *et al.* (2004) levou este parâmetro para 25%. Já na avaliação da heterogeneidade para o desfecho perda por ineficácia, o parâmetro  $I^2$  apresentou mudança significativa ao excluir o estudo van de Heijde *et al.* (2007), caindo de 62% para 0%.

A análise de subgrupo indicou que ao estratificar os estudos por tempo acompanhamento houve mudança na classificação da heterogeneidade apenas para o ACR 70 no tempo de acompanhamento maior que 24 semanas: mudou de heterogeneidade considerável (92%) para heterogeneidade moderada (32%). A estratificação por tempo de doença apontou para mudança na classificação da heterogeneidade para as respostas ACR (20, 50 e 70) no tempo de manifestação da doença maior ou igual a 8 anos: de considerável (92%) para pode não ser importante (15%) para o ACR 20 e de grande para pode não ser importante (0%) para o ACR 50 (89%) e ACR 70 (70%). A heterogeneidade não apresentou mudança de classificação para o tempo de manifestação da doença menor que oito anos.

A estratificação por tipo de participante do estudo indicou mudança na classificação da heterogeneidade, na categoria participantes virgens de tratamento com MTX, apenas para o ACR 50, de grande (89%) para pode não ser importante (38%). Na categoria “uso prévio de DMARD”, houve mudança na classificação da heterogeneidade para as respostas ACR (20, 50 e 70) de considerável para o ACR 20

(92%) e ACR 50 (89%) e de grande para o ACR 70 (70%) para pode não ser importante: 1%, 0% e 0%, respectivamente. A estratificação por falha com DMARD não indicou alteração na classificação da heterogeneidade para as respostas ACR (20, 50 e 70).

## 5.2 Perfil de utilização dos medicamentos para tratamento da artrite reumatoide disponibilizados no SUS/MG no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013

### A. Baseline

A coorte de pacientes que receberam medicamentos de alto custo para tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais (SUS/MG), no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013, é composta por 11.573 indivíduos. Destes, a maioria (81,3%) é do sexo feminino com idade média de 51,7 ( $\pm 14,6$ ) anos. A maior parte dos indivíduos entrou na coorte no ano de 2011 (35,6%) (TAB.9). O diagnóstico mais frequente no início do acompanhamento foi "Outras artrites reumatoides soropositivas" (43,9%). A maioria dos pacientes residia na macrorregião centro e iniciou o acompanhamento utilizando outros MMCD's (66,8%) (TAB.9). Em relação à distribuição dos pacientes conforme o IDH-M do município de residência no primeiro registro de acompanhamento, observou-se que 53,1% dos pacientes residiam em municípios com IDH-M até 0,80 (TAB.9).

Tabela 9 – Características dos pacientes que fizeram uso de medicamentos de alto custo para o tratamento da Artrite Reumatoide no Sistema Único de Saúde de Minas de Gerais, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013 (N=11.573)

<b>Características dos pacientes</b>		
<b>Idade<sup>1</sup></b>		
Média (±DP)	51,7 (±14,6)	
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
F	9.412	81,3
M	2.161	18,7
<b>Ano de início</b>		
2008	2.641	22,8
2009	1.222	10,6
2010	1.095	9,5
2011	4.120	35,6
2012	2.024	17,5
2013	471	4,1
<b>Diagnóstico<sup>1</sup></b>		
Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	5.078	43,9
Síndrome de Felty (M05.0)	2.916	25,2
Artrite reumatoide soronegativa (M06.0)	1.769	15,3
Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas (M05.3)	887	7,7
Outros	923	8,0
<b>Medicamento<sup>1</sup></b>		
Outros MMCD sintéticos	7.726	66,8
Anti-TNF (±MMCD ou MTX)	2.176	18,8
Metotrexato	1.555	13,4
Imunossupressores	116	1,0
<b>IDH-M<sup>1</sup></b>		
0,00-0,77	2.857	24,7
0,78-0,80	3.290	28,4
0,81-0,83	2.652	22,9
0,84 ou mais	2.774	24,0

<sup>1</sup> Variável observada no primeiro registro do indivíduo na coorte.

MMCD=Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; Anti-TNF= Anti-tumor necrosis fator; MTX=Metotrexato.

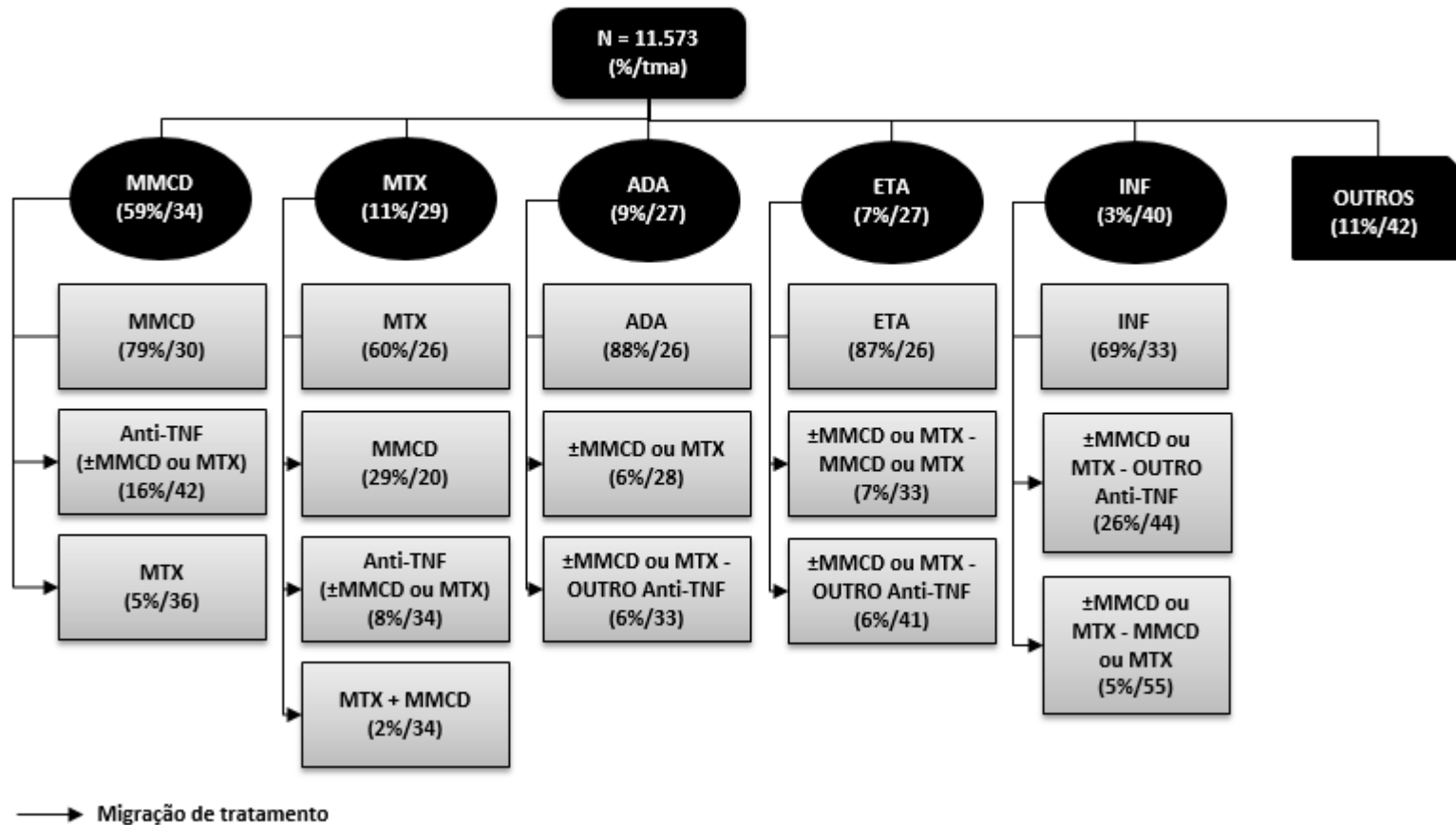
## B. Seguimento terapêutico

A avaliação do seguimento terapêutico demonstrou que dos pacientes que iniciaram tratamento com outro MMCD que não o MTX (59%), 79% continuaram o tratamento com MMCD, 16% migraram para o tratamento com Anti-TNF (±MMCD ou MTX) e 5% migraram para o tratamento com MTX em monoterapia. Dos pacientes que iniciaram

tratamento com MTX (11%), 60% continuaram o tratamento com MTX, 29% migraram para o tratamento com outro MMCD em monoterapia, 8% migraram para Anti-TNF ( $\pm$ MMCD ou MTX) e 2% associaram um MMCD ao MTX (FIG.5).

Dentre os pacientes que iniciaram o tratamento com ADA em monoterapia (9%), 88% continuaram o tratamento com ADA, 6% associaram MMCD ou MTX e 6% associaram MMCD ou MTX e depois migraram para outro Anti-TNF. Entre os pacientes que iniciaram o tratamento com ETA (7%), 87% continuaram o tratamento com ETA, 7% associaram MMCD ou MTX e depois migraram para o tratamento com MMCD ou MTX em monoterapia e 6% associaram MMCD ou MTX e depois migraram para outro Anti-TNF. Já os pacientes que iniciaram o tratamento com INF (3%), 69% continuaram o tratamento com INF, 26% % associaram MMCD ou MTX e depois migraram para outro Anti-TNF e 5% associaram MMCD ou MTX e depois migraram para o tratamento com MMCD ou MTX em monoterapia (FIG.5).

Figura 5 – Seguimento terapêutico dos portadores de Artrite Reumatoide tratados com medicamentos do componente especializado no SUS/MG – janeiro de 2008 a setembro de 2013



### 5.3 Gastos da terapia anti-TNF e MMCD no estado de Minas Gerais

A maior parte dos pacientes permaneceu durante todo o período de acompanhamento no tratamento com o medicamento identificado no primeiro registro. Quando a mudança de tratamento foi identificada, observou-se que houve alteração no GMM. O tratamento dos pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de MTX (11%) foi o de menor GMM no período de análise ( $p < 0,001$ ). Este gasto aumentou de forma significativa quando um Anti-TNF foi introduzido ( $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes foram observados para os pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de outros MMCD sintéticos ( $p < 0,001$ ) (TAB.10).

Dos pacientes que iniciaram o tratamento com ADA ( $\pm$  MMCD ou MTX) (9%), 12% mudaram para outro esquema terapêutico: MMCD ou MTX em monoterapia ou outro Anti-TNF ( $\pm$  MMCD ou MTX). A mudança para um dos MMCD sintéticos resultou em um decréscimo no GMM em comparação à manutenção do tratamento inicial e em um acréscimo no GMM quando a mudança foi para outro Anti-TNF ( $\pm$  MMCD ou MTX) ( $p < 0,001$ ). A mesma tendência foi observada para os pacientes que iniciaram o tratamento com INF ( $\pm$  MMCD ou MTX) (3%) ( $p < 0,001$ ). O tratamento dos pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de ETA ( $\pm$  MMCD ou MTX) (7%) foi o de maior GMM no período de análise ( $p < 0,001$ ). Para estes pacientes, tanto a mudança para um dos MMDC sintéticos quanto para outro Anti-TNF resultou em queda no GMM ( $p < 0,001$ ).

Achados interessantes em relação ao tempo de acompanhamento também podem ser observados na tabela 10. No grupo dos Anti-TNF observou-se um maior tempo médio de acompanhamento para o INF ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos médios de acompanhamento para pacientes tratados com ETA ( $\pm$  MMCD ou MTX) e ADA ( $\pm$  MMCD ou MTX). Entre os MMCD sintéticos (MMCD ou MTX), o MTX apresentou o menor tempo médio de acompanhamento ( $p > 0,001$ ). Na comparação com os Anti-TNF, os MMCD sintéticos (MTX ou outros) só não apresentaram maior tempo médio de acompanhamento que o INF ( $p < 0,05$ ). O tempo médio de acompanhamento deste medicamento também foi maior que o observado para os IMUNO ( $p > 0,05$ ). Esta tendência não foi observada

para as comparações de tempo médio de acompanhamento entre os IMUNO e ADA ( $p < 0,001$ ), ETA ( $p < 0,001$ ), MMCD ( $p < 0,001$ ) e MTX ( $p > 0,05$ ). Para os grupos que iniciaram o tratamento com MMCD sintéticos (MMCD ou MTX) ou com IMUNO, o tempo médio de acompanhamento aumentou com a associação de um Anti-TNF ( $p < 0,001$ ). Nos grupos que iniciaram o tratamento com Anti-TNF, o tempo médio de acompanhamento aumentou com a troca por outro Anti-TNF ( $p < 0,001$ ).

Tabela 10 – Descrição dos gastos médios mensais ambulatoriais por seguimento terapêutico - janeiro de 2008 a setembro de 2013 (valores atualizados para dezembro de 2015 conforme IPCA)

Seguimento Terapêutico	N	%	Tempo médio de acompanhamento (meses)	Gasto médio Mensal (R\$)
<b>Iniciaram com ADA</b>	<b>990</b>	<b>9</b>	<b>26,72 (±14,20)</b>	<b>2.330,59</b>
ADA (± MMCD ou MTX)	870	88	26,18 (±14,24)	2.339,61
ADA (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	58	6	28,41 (±13,92)	1.135,44
ADA (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	62	6	32,65 (±12,46)	3.321,99
<b>Iniciaram com ETA</b>	<b>866</b>	<b>7</b>	<b>27,04 (±14,34)</b>	<b>4.434,76</b>
ETA (± MMCD ou MTX)	753	87	25,62 (±13,47)	4.736,39
ETA (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	59	7	32,94 (±15,58)	2.027,06
ETA (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	54	6	41,49 (±15,68)	2.859,31
<b>Iniciaram com INF</b>	<b>369</b>	<b>3</b>	<b>39,43 (±20,63)</b>	<b>2.138,72</b>
INF (± MMCD ou MTX)	254	69	33,11 (±17,75)	2.038,74
INF (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	96	26	44,30 (±22,24)	2.681,40
INF (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	19	5	55,17 (±18,83)	733,28
<b>Iniciaram com MTX</b>	<b>1.266</b>	<b>11</b>	<b>28,91 (±17,49)</b>	<b>173,29</b>
MTX	765	60	26,16 (±16,63)	21,22
MTX-MMCD	373	29	20,48 (±13,82)	79,16
MTX-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	104	8	34,11 (±16,11)	1.650,76
MTX+MMCD	24	2	33,63 (±18,39)	81,36
<b>Iniciaram com MMCD sintéticos exceto MTX</b>	<b>6.837</b>	<b>59</b>	<b>34,34 (±19,14)</b>	<b>425,04</b>
MMCD	5.376	79	32,71 (±18,75)	168,35
MMCD-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	1.087	16	41,80 (±19,12)	1.809,04
MMCD-MTX	374	5	36,01 (±19,52)	92,21
<b>Iniciaram com Imuno</b>	<b>89</b>	<b>1</b>	<b>37,34 (±22,11)</b>	<b>616,91</b>
IMUNO	48	54	29,26 (±19,66)	132,55
IMUNO-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	21	24	46,01 (±19,78)	2.174,37
IMUNO-MMCD ou MTX	20	22	47,65 (±23,14)	144,02
<b>OUTROS</b>	<b>1.156</b>	<b>10</b>	<b>42,26 (±17,74)</b>	<b>641,96</b>
<b>Total</b>	<b>11.573</b>	<b>100</b>	<b>33,52 (±18,70)</b>	<b>938,33</b>

ADA=Adalimumabe; ETA=Etanercepte; INF=Infliximabe; IMUNO=Imunossuppressores; MMCD=Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; Anti-TNF= Anti-tumor necrosis fator; MTX=Metotrexato.

A tabela 11 apresenta os resultados da regressão linear múltipla. O modelo final é capaz de explicar em torno de 67% da variabilidade do GMM ( $R^2=66,72\%$ ). Este é menor com o aumento da idade dos pacientes ( $p<0,001$ ) e quando estes são do sexo masculino ( $p>0,05$ ). O tempo de acompanhamento também parece impactar no GMM, que aumenta com o aumento do tempo de acompanhamento ( $p<0,001$ ), assim como ocorre em relação ao ano de entrada na coorte, não sendo estatisticamente significativo apenas para o ano de 2013.

Em comparação ao CID de registro mais frequente entre os pacientes da coorte, “Outras artrites reumatoides soropositivas”, apenas os CID “Artrite reumatoide soronegativas” ( $p<0,001$ ), “Artrite Idiopática Juvenil” ( $p<0,001$ ) e Vasculite reumatoide ( $p<0,05$ ) impactaram de forma estatisticamente significativa no GMM. Pacientes com estes diagnósticos registrados no início do acompanhamento apresentaram tendência de menor gasto.

A tendência de menor gasto para pacientes em uso de MTX no início do acompanhamento também foi identificada nesta análise ( $p<0,001$ ). Pacientes que residiam em municípios de maior IDH-M apresentaram maior GMM, sendo este resultado estatisticamente significativo apenas para a faixa 0,81-0,83 ( $p<0,05$ ). A análise de resíduos e o teste de Breusch-Pagan studentizado demonstrou que o modelo final é adequado para analisar a relação linear entre o gasto médio mensal e as variáveis incluídas ( $p<0,001$ ).

Tabela 11 – Análise multivariada do gasto médio mensal ambulatorial dos usuários do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais que utilizaram medicamentos para tratamento da Artrite Reumatoide (janeiro de 2008 a setembro de 2013)

<b>Variável dependente</b>			
Gasto médio mensal			
<b>Variável explicativa</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>P</b>
<b>Intercepto</b>	225,56	56,98	<0,001
<b>Idade</b>	-3,12	0,56	<0,001
<b>Sexo</b>			
Feminino/Masculino	27,86	19,88	>0,05
<b>Tempo de acompanhamento (meses)</b>	6,90	0,71	<0,001
<b>Ano de entrada na coorte</b>			
2009/2008	92,39	30,10	<0,05
2010/2008	198,91	33,62	<0,001
2011/2008	237,01	30,23	<0,001
2012/2008	202,96	38,74	<0,001
2013/2008	101,31	54,32	>0,05
<b>CID<sup>1</sup></b>			
Síndrome de Felty (M05.0)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	19,79	20,18	>0,05
Artrite reumatóide soronegativa (M06.0)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	-75,08	22,97	0,001
Artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos e sistemas (M05.3)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	9,63	30,19	>0,05
Outras artrites reumatóides especificadas (M06.8)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	-24,48	37,83	>0,05
Artrite Idiopática Juvenil (M08.0)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	-248,74	63,57	<0,001
Doença reumatóide do pulmão (M05.1)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	-38,91	72,05	>0,05
Vasculite reumatóide (M05.2)/Outras artrites reumatóides soropositivas (M05.8)	-233,00	122,43	<0,05
<b>Esquema Terapêutico<sup>1</sup></b>			
MTX/MMCD	-219,19	23,30	<0,001
ADA/MMCD	1.915,46	28,82	<0,001
ETA/MMCD	4.012,50	30,52	<0,001
INF/MMCD	1.609,61	44,42	<0,001
IMUNO/MMCD	259,28	79,23	0,001
<b>IDH-M do município de residência<sup>1</sup></b>			
0,78-0,80/0,00-0,77	25,21	21,23	>0,05
0,81-0,83/0,00-0,77	51,59	22,47	<0,05
0,84 ou mais/0,00-0,77	3,00	22,84	>0,05

<sup>1</sup> Variável observada no primeiro registro do indivíduo na coorte.

$\beta$  = Variação esperada para o gasto médio mensal com o aumento de uma unidade da variável explicativa analisada.

#### 5.4 Análise de custo-utilidade do adalimumabe vs. etanercepte no tratamento da artrite reumatoide em Minas Gerais

Os esquemas terapêuticos em uso pelos pacientes da coorte aberta durante os doze meses de acompanhamento foram classificados em ADA ( $\pm$ MMCD) e ETA ( $\pm$ MMCD). A maioria dos pacientes iniciou o acompanhamento com alta ou moderada atividade de doença e observou-se queda da atividade da doença nos grupos tratados com ADA ( $\pm$ MMCD) ( $p=0,001$ ) e ETA ( $\pm$ MMCD) ( $p=0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nas medidas de utilidade no *baseline*. Observou-se aumento nos valores médios de utilidade para os dois grupos após um ano de acompanhamento: 0,129 AVAQ para o grupo ADA ( $\pm$ MMCD) ( $p=0,010$ ) e 0,112 AVAQ para o grupo ETA ( $\pm$ MMCD) ( $p=0,005$ ). Observou-se melhora da qualidade de vida medida pelo EQ-5D para os pacientes que alcançaram sucesso da terapia em ambos os grupos de tratamento e durante todo o período de acompanhamento (TAB.12). Embora ambos os grupos tenham obtido ganhos significativos de efetividade, tanto na redução da atividade da doença quanto no aumento do AVAQ, não houve diferença estatisticamente significativa entre os mesmos quando estas variáveis foram comparadas.

Tabela 12 – AVAQ por grupo de tratamento e resultado da terapia

Semestre	Medicamento	Resultado	Média	Mínimo	Máximo	DesvPad
1º	ADA	Sucesso	0,801	0,288	1,000	0,167
		Falha	0,639	0,339	1,000	0,144
	ETA	Sucesso	0,806	0,568	1,000	0,199
		Falha	0,613	0,288	1,000	0,162
2º	ADA	Sucesso	0,789	0,421	1,000	0,168
		Falha	0,678	0,288	1,000	0,162
	ETA	Sucesso	0,748	0,542	1,000	0,162
		Falha	0,638	0,288	0,638	0,199

Da coorte histórica de pacientes com AR em Minas Gerais, foram selecionados 1.590 indivíduos a partir do início de tratamento com um dos medicamentos ADA ( $\pm$ MMCD) ou ETA ( $\pm$ MMCD) para avaliação da persistência no tratamento e do custo. No grupo de pacientes em uso de ADA ( $\pm$ MMCD), 72.0% e 59.0% persistiriam na terapia em seis e 12 meses de acompanhamento, respectivamente. Entre os pacientes em uso

de ETA ( $\pm$ MMCD), 75.0% e 65.3% persistiram no tratamento para os mesmos períodos de acompanhamento. Em relação ao custo médio estimado para os pacientes persistentes após seis meses de acompanhamento, observou-se que esquemas terapêuticos incluindo ETA são os mais caros, quando comparados com os esquemas terapêuticos que incluem ADA ( $p < 0,001$ ) (TAB.13).

Tabela 13 – Gasto médio estimado para seis meses de acompanhamento para cada esquema terapêutico (R\$)

Semestre	Medicamento	Persistência	Média	Mínimo	Máximo	DesvPad
1º	ADA	Persiste	R\$ 13.106,07	R\$ 1.818,80	R\$ 33.857,29	R\$ 5.325,57
		Não persiste	R\$ 7.872,88	R\$ 1.049,10	R\$ 36.638,60	R\$ 5.849,65
	ETA	Persiste	R\$ 27.032,52	R\$ 1.940,22	R\$ 45.828,25	R\$ 9.945,11
		Não persiste	R\$ 12.819,84	R\$ 914,90	R\$ 37.046,21	R\$ 7.993,86
2º	ADA	Persiste	R\$ 15.412,98	R\$ 4.040,42	R\$ 44.537,06	R\$ 4.106,85
		Não persiste	R\$ 12.343,83	R\$ 3.865,69	R\$ 30.463,12	R\$ 5.858,99
	ETA	Persiste	R\$ 28.528,99	R\$ 1.940,22	R\$ 33.857,29	R\$ 8.962,55
		Não persiste	R\$ 21.658,08	R\$ 6.333,61	R\$ 45.828,25	R\$ 10.011,75

A ACU demonstrou que, quando os pacientes persistem no esquema terapêutico inicial, o tratamento com ADA ( $\pm$ MMCD) é mais custo-efetivo quando comparado ao tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD), após cinco anos de tratamento. O primeiro grupo apresentou uma efetividade incremental de 0,365 AVAQ a um custo menor do que o segundo grupo. O tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD) apresentou um custo de R\$365.463,59 a mais por AVAQ em relação ao tratamento com ADA ( $\pm$ ) (TAB.14).

Tabela 14 – Análise de custo-utilidade e análise de sensibilidade

Tratamento	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ Incremental	RCE (R\$)	RCEI (R\$)	Dominância
<b>Análise de Custo-utilidade</b>							
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	-0,356	43.672,07	-365.463,59	
<b>Análise de Sensibilidade <i>One Way</i></b>							
<b>Cenário 1 - Variação do custo ADA no segundo semestre de tratamento dos pacientes que alcançaram sucesso na terapia</b>							
ADA (R\$ 3.418,10)	48.959,73	0,00	6,777	0,000	72.247,61	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	231.424,84	6,420	-0,356	43.672,07	-649.284,75	
ADA (R\$ 14.594,57)	166.478,89	0,00	6,777	0,000	24.566,52	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	113.905,67	6,420	-0,356	43.672,07	-319.573,38	
ADA (R\$ 25.771,05)	283.998,06	3.056,92	6,777	0,356	41.908,28	10.138,00	Não dominado
ETA	280.384,57	0,00	6,420	0,000	43.672,07	0,00	
ADA (R\$ 90.063,37)	107.719,31	0,00	6,777	0,000	15.895,64	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	172.665,26	6,420	-0,356	43.672,07	-484.429,07	
ADA (R\$ 201.828,12)	225.238,48	0,00	6,777	0,000	33.237,40	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	55.146,09	6,420	-0,356	43.672,07	-154.717,69	
<b>Cenário 2 - Variação do custo ETA no segundo semestre de tratamento dos pacientes que alcançaram sucesso na terapia</b>							
ADA	150.122,23	106.027,18	6,777	0,356	22.152,84	297.469,50	Não dominado
ETA (R\$ 1.641,38)	44.095,05	0,00	6,420	0,000	6.868,15	0,00	
ADA	150.122,23	46.954,80	6,777	0,356	22.152,84	131.736,23	Não dominado
ETA (R\$ 7.264,74)	103.167,43	0,00	6,420	0,000	16.069,13	0,00	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (R\$ 12.888,10)	162.239,81	12.117,58	6,420	-0,356	25.270,11	-33.997,04	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (R\$ 18.511,46)	221.312,19	71.189,96	6,420	-0,356	34.471,09	-199.730,32	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (R\$ 24.134,82)	280.384,57	130.262,34	6,420	-0,356	43.672,07	-365.463,59	

Tratamento	Custo (R\$)	Custo Incremental (R\$)	AVAQ	AVAQ Incremental	RCE (R\$)	RCEI (R\$)	Dominância
<b>Cenário 3 - Variação do AVAQ do ADA no segundo semestre de tratamento dos pacientes que não alcançaram sucesso na terapia</b>							
ADA (AVAQ = 0,288)	150.122,23	0,00	3,412	0,000	43.992,19	0,00	Não dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	3,008	43.672,07	43.308,86	
ADA (AVAQ = 0,466)	150.122,23	0,00	4,948	0,000	30.340,46	0,00	Não dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	1,472	43.672,07	88.475,11	
ADA (AVAQ = 0,644)	150.122,23	0,00	6,483	0,000	23.154,97	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	-0,063	43.672,07	-2.062.984,27	
ADA (AVAQ = 0,822)	150.122,23	0,00	8,019	0,000	18.721,24	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	-1,599	43.672,07	-81.485,76	
ADA (AVAQ = 1,000)	150.122,23	0,00	9,554	0,000	15.712,59	0,00	Dominado
ETA	280.384,57	130.262,34	6,420	-3,134	43.672,07	-41.563,74	
<b>Cenário 4 - Variação do AVAQ do ETA no segundo semestre de tratamento dos pacientes que não alcançaram sucesso na terapia</b>							
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (AVAQ = 0,288)	280.384,57	130.262,34	3,490	-3,287	80.341,33	-39.632,69	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (AVAQ = 0,466)	280.384,57	130.262,34	4,980	-1,796	56.299,99	-72.510,24	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Dominado
ETA (AVAQ = 0,644)	280.384,57	130.262,34	6,470	-0,306	43.333,02	-425.420,68	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Não dominado
ETA (AVAQ = 0,822)	280.384,57	130.262,34	7,961	1,184	35.220,95	110.011,88	
ADA	150.122,23	0,00	6,777	0,000	22.152,84	0,00	Não dominado
ETA (AVAQ = 1,000)	280.384,57	130.262,34	9,451	2,674	29.667,17	48.708,09	

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Eficácia do tratamento farmacoterapêutico da artrite reumatoide

A revisão sistemática demonstrou melhores resultados para as terapias combinadas de biológicos com MTX em todas as variáveis avaliadas: ACR, atividade da doença, qualidade de vida, utilidade e perdas. Aaltonem *et al.* (2012) observaram resultados semelhantes para respostas ACR e, assim como Alonso-Ruiz *et al.* (2008), não observaram diferenças estatísticas para respostas ACR em comparações de grupos em uso de biológicos e MTX em monoterapia.

A metanálise confirmou estes achados para o desfecho ACR na comparação entre AM+MTX e MTX ao indicar um RR de 1,78 para o ACR 20, de 2,25 para o ACR 50 e de 2,44 para o ACR 70. A avaliação individual para este desfecho apontou o ETA como o biológico mais eficaz quando associado ao MTX, sendo este resultado significativo estatisticamente apenas para o ACR 70. Em Alonso-Ruiz *et al.* (2008) e Aaltonem *et al.* (2012), foram observados resultados semelhantes para comparação de esquemas terapêuticos contendo biológicos comparado a esquemas que não continham estes medicamentos. Estas revisões sistemáticas não incluíram artigos com avaliação de esquemas contendo RTX e a segunda incluiu artigos com avaliação de dois biológicos, Golimumabe e Certolizumabe, não analisados neste estudo por não fazerem parte do protocolo clínico de tratamento da AR no SUS até meados de 2012.

Os outros esquemas terapêuticos apresentaram ordem de eficácia diferente conforme a resposta ACR. Para o ACR 20, a ordem de eficácia foi INF, ADA e RTX. Para o ACR 50, a ordem de eficácia foi ADA, INF e RTX. Para o ACR 70, esta ordem foi RTX, ADA e INF. Em Alonso-Ruiz *et al.* (2008) os autores observaram o seguinte ranking para respostas ACR: ADA, ETA e INF ( $p < 0,05$ ).

A avaliação do risco de perda foi considerada como variável para análise de segurança dos esquemas terapêuticos envolvidos na revisão sistemática. Na avaliação global, os esquemas combinados apresentaram menor risco de perda total

e por ineficácia do que o esquema incluindo MTX. O contrário foi observado para o desfecho perdas por reações adversas, onde o esquema incluindo MTX apresentou menor risco.

Na avaliação individual, foi observado um menor risco de perda total para os grupos tratados com esquema incluindo ETA, seguido dos esquemas contendo RTX, ADA e INF. Este resultado não foi estatisticamente significativo apenas na comparação para o último esquema. Resultado semelhante foi observado na análise das perdas por reações adversas, sendo a comparação estatisticamente significativa para o esquema contendo INF. Aaltonem *et al.* (2012) também observaram menor risco de perda por reações adversas para esquemas contendo ETA em comparação com esquemas contendo ADA e INF ( $p < 0,05$ ).

Na avaliação das perdas por ineficácia, o esquema contendo RTX apresentou o menor risco relativo, seguido dos esquemas contendo INF, ADA e ETA. Apenas para este último esquema não houve significância estatística. A análise de sensibilidade indicou consistência para os resultados encontrados para todos os desfechos incluídos na metanálise. Outro resultado importante observado neste estudo foi a constatação de que características dos pacientes incluídos nos estudos, bem como o tempo de acompanhamento, influenciam na heterogeneidade dos resultados observados na metanálise. Outras revisões sistemáticas encontraram resultados semelhantes em relação à heterogeneidade (MATHIAS *et al.*, 2000).

## 6.2 Perfil de utilização dos medicamentos para tratamento da artrite reumatoide

### A. Perfil da Coorte

A Artrite Reumatoide é uma doença autoimune e, como tal, pode ser desencadeada por diversos fatores que, em conjunto, atuam sobre indivíduos geneticamente suscetíveis (GOELDNER, 2011). Dentre eles, destacam-se os fatores hormonais, ambientais e imunológicos.

Este estudo avaliou o perfil de gastos de pacientes residentes em Minas Gerais e tratados com medicamentos de alto custo no período de janeiro de 2008 a setembro

de 2013. Observou-se que a maioria dos pacientes era mulher e tinha idade entre 37 e 67 anos, com média de idade de 52 anos. No Brasil, o perfil dos pacientes em relação ao sexo e idade não é diferente do observado para a coorte de Minas Gerais (GOELDNER, 2011; ABREU *et al.*, 2006; CAVALCANTI, 2006; BAGATINI, 2010; FALEIRO *et al.*, 2011; BRASIL, 2012; LOUZADA-JUNIOR *et al.*, 2012; WIENS *et al.*, 2012; BUENDGENS, 2013). Estudos internacionais incluindo pacientes com AR apresentaram achados semelhantes em Santiago, Espanha, Alemanha, Suécia, Estados Unidos, Noruega, Reino Unido e Hungria (VARELA *et al.*, 2003; RUOF *et al.*, 2003; KOLBELT *et al.*, 2004; HALLERT *et al.*, 2011; MICHAUAD *et al.*, 2003; BIRNBAUM *et al.*, 2012; KVAMME *et al.*, 2012; SCHNEIDERS, 2012; ORLEWSKA *et al.*, 2011). Os motivos para maior frequência da doença em mulheres ainda não estão bem esclarecidos, entretanto podem estar relacionados à possível influência hormonal no processo inflamatório causador da AR, bem como ao maior percentual de utilização dos serviços de saúde por pessoas do sexo feminino (BAGATINI, 2010; SCHNEIDERS, 2012; ALAMANOS *et al.*, 2005; IBGE,2015).

A maioria dos pacientes residia em municípios com IDH-M até 0,80 no início do acompanhamento. Segundo o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), quanto maior o IDH, maior o desenvolvimento nas áreas: renda, educação e saúde (PNUD, 2003). Estudo realizado por Travassos e Col. (2006) demonstrou que o acesso aos serviços de saúde no Brasil é influenciado pela condição social dos indivíduos, bem como pelo local de residência. Para este último fator, o estudo indicou que o acesso aos serviços de saúde melhora com o grau de desenvolvimento socioeconômico da região de residência (TRAVASSOS *et al.*, 2006). Wiens *et al.* (2012) corroboram com esses achados ao observar que metade dos brasileiros com AR não possuem diagnóstico estabelecido e as principais barreiras para o acesso ao tratamento da doença são: baixa disponibilidade de reumatologistas, dificuldades de acesso da população aos medicamentos e demora no agendamento de consultas médicas. O estudo realizado por Albuquerque (2014) confirma estas observações ao demonstrar que, além de o número de reumatologistas ser ainda incipiente no país, as razões de reumatologistas por paciente variam entre os estados brasileiros

conforme o PIB e o IDH-M. Assim, a concentração dos pacientes nas regiões mais desenvolvidas do estado pode estar relacionada aos fatores apresentados acima.

Em relação ao diagnóstico identificado à entrada dos pacientes na coorte, os mais frequentes foram “Outras artrites reumatóides soropositivas”, “Síndrome de Felty” e “Artrite reumatóide soronegativa”. Achados semelhantes para o primeiro e para o último diagnóstico citado foram observados para o Brasil, no Paraná e em Florianópolis (SCHNEIDER, 2012; WIENS *et al.*, 2012; BUENDGENS, 2013).

Apesar da Síndrome de Felty ser uma condição de baixa prevalência entre os pacientes acometidos por AR, este diagnóstico foi identificado para 25% dos indivíduos da coorte de Minas Gerais (ROSENSTERN *et al.*, 1991). Este diagnóstico também foi observado entre os mais frequentes em Costa *et al.* (2014) sendo que os autores atribuem essa alta prevalência na coorte estudada a dois fatores principais: limitações de utilização de banco de dados administrativos que podem sofrer erros no registro das informações e dificuldade em se determinar a Síndrome de Felty que pode ser confundida com a “pseudo-síndrome de Felty”, com prevalência duas vezes maior que a primeira (COSTA *et al.*, 2014).

## B. Seguimento Terapêutico

O tratamento da AR varia de acordo com o estágio, a atividade e a gravidade da doença e tem por objetivos principais melhorar a qualidade de vida dos pacientes, controlar a progressão das lesões articulares, prevenir a perda funcional e diminuir a dor (FALEIRO *et al.*, 2011; VARELA *et al.*, 2003; SCHNEIDERS, 2012). É consenso que o diagnóstico precoce e o início imediato do tratamento são essenciais para o controle da atividade da AR e prevenção das lesões articulares irreversíveis (BAGATINI, 2010; SCHNEIDERS, 2012; ORLEWSKA *et al.*, 2011).

Abreu *et al.* (2006) relataram que, no período de 1979 a 1994, o tratamento predominante para artrite reumatóide incluía o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), seguido do uso de corticoides. Os autores observaram que ao longo dos anos estes tratamentos entraram em desuso dando lugar aos MMCD,

principalmente ao MTX (ABREU *et al.*, 2006). Para Faleiro *et al.* (2011), este ainda é o tratamento de primeira linha para a doença e estimam que aproximadamente um terço dos pacientes consigam controlar a artrite reumatoide com AINES em associação com fisioterapia e terapia ocupacional.

A introdução dos MMCD biológicos no mercado mundial se deu em 1998 com a aprovação do primeiro Anti-TNF, o ETA, pela Food and Drug Administration, nos Estados Unidos (BAGATINI, 2010; BIRNBAUM *et al.*, 2012). No Brasil, estes medicamentos passaram a ser disponibilizados pelo SUS em 2006 com a publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da AR (BRASIL, 2006). Este último, em consonância com as diretrizes para o tratamento da AR, recomenda o início do tratamento com MTX e, em caso de contraindicação, pode-se utilizar outros MMCD sintéticos (BRASIL, 2006). Para os pacientes com menor risco de mau prognóstico, o tratamento com antimaláricos passa a ser a primeira escolha e, em caso de falha com o MMCD em monoterapia, a associação entre eles é indicada (BRASIL, 2013). O início da terapia com os MMCD biológicos é indicado após seis meses de terapia com MMCD sintéticos e persistência de atividade doença moderada a alta (BRASIL, 2013). Recomenda-se a associação destes medicamentos aos MMCD sintéticos e, apenas em caso de contraindicação absoluta a estes últimos, utilizar MMCD biológicos em monoterapia (BRASIL, 2013). Em caso de falha com MMCD biológico inicial, pode-se trocar por outro biológico (BRASIL, 2013). Faleiro *et al.* (2011) citam quatro aspectos principais que devem ser considerados para definição do tratamento: combinar dois ou mais MMCD, associar um segundo medicamento a um esquema monoterápico vigente, associar um MMCD a um agente biológico ou combinar agentes biológicos diferentes.

Na coorte de Minas, a maioria dos pacientes iniciou o acompanhamento em tratamento com MTX ou outros MMCD, podendo indicar seguimento do protocolo definido pelo Ministério da Saúde. Nesta coorte, 18,8% dos pacientes iniciaram o acompanhamento em uso de Anti-TNF. Torna-se necessário ressaltar que, por se tratar de um estudo cuja fonte de dados é administrativa, os achados podem não refletir em plenitude a prática clínica. Considerando que o ponto de corte de início de

acompanhamento da coorte é janeiro 2008, o tratamento experimentado pelos indivíduos antes desta data não foi observado. Este fato pode explicar o alto percentual de indivíduos que iniciaram o tratamento com Anti-TNF. Em um estudo realizado no Paraná que avaliou apenas pacientes em uso de Anti-TNF por meio de registros de um banco de dados administrativos, foi observado que 44% dos pacientes receberam tratamento com ETA, 40% receberam ADA e 16% receberam INF (WIENS *et al.*, 2012).

Em uma avaliação dos diversos protocolos clínicos publicados para o tratamento da Artrite Reumatoide, Fernandes *et al.* (2011) observaram que todos os protocolos identificados indicavam o uso prévio de MTX antes de iniciar o tratamento com biológicos e apenas o protocolo de tratamento do Ministério da Saúde de 2006 indica uma ordem de inserção dos biológicos. Neste protocolo, o tratamento de escolha inicial indicado é o INF, seguido de ADA ou ETA. Alonso-Ruiz *et al.* (2009) e Faleiro *et al.* (2011) corroboram com o protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde ao identificarem maior eficácia dos biológicos em pacientes expostos ou com falha de tratamento ao utilizar o MTX. Em Florianópolis/SC (2010) foi observado que a maioria dos pacientes iniciou o tratamento com MMCD associados e ao longo do tratamento passaram a utilizar Anti-TNF em monoterapia ou MMCD em monoterapia (BAGATINI, 2010). De acordo com o Registro Brasileiro de Biológicos (BIOBADA BRASIL), no período entre 2008 e 2012, 44% dos pacientes foram tratados com INF, 29% com ADA e 27% com ETA. Desses, 43% estavam em uso associado com MMCD e 30% com corticosteroides (FAFÁ *et al.*, 2015).

Em estudo realizado em um hospital em Santiago, Espanha, a maioria dos pacientes fazia uso de anti-inflamatórios não esteroidais e/ou corticoides. Noventa e quatro por cento dos pacientes fazia uso de MMCD. Destes, 22% faziam uso de mais de um MMCD. Este percentual subiu para 36% quando esta associação incluía Anti-TNF (VARELA *et al.*, 2003). Estudo multicêntrico realizado em países do Centro e do Leste da Europa sobre acesso a medicamentos biológicos para o tratamento da artrite reumatoide indicou que na Hungria 5% dos pacientes faziam uso de biológicos (ORLEWSKA *et al.*, 2011). Na Eslovênia o percentual foi de 4,5%, na Eslováquia

3,5%, na República Checa 3%, na Romênia 2,2%, na Estônia 1,8%, Croácia 1,4%, Sérvia 1,3% e 1% na Polônia (ORLEWSKA *et al.*, 2011). Segundo os autores, o estudo do uso destes medicamentos em diferentes países reflete preferências e prioridades dos mesmos (ORLEWSKA *et al.*, 2011).

No seguimento terapêutico observado na coorte de Minas Gerais, dos pacientes que iniciaram o acompanhamento em tratamento com MMCD ou MTX, a maioria permaneceu no mesmo esquema terapêutico. Dentre os pacientes que iniciaram o acompanhamento em tratamento com Anti-TNF, 10 % trocaram de Anti-TNF durante o seguimento. Pacientes que iniciaram com INF trocaram de Anti-TNF em maior frequência (26%) do que aqueles que iniciaram com ADA (6%) ou ETA (6%). A troca de um Anti-TNF por outro pode ser uma opção terapêutica em casos de ineficácia ou intolerância ao primeiro, uma vez que apesar de apresentarem eficácia semelhante, não são idênticos nos aspectos de estrutura molecular, farmacocinética, mecanismo de ação, potencial de formação de autoanticorpos e anticorpos humanos anti-quiméricos ou anti-humanos, indução de apoptose e posologia (SOARES *et al.*, 2012).

Os principais fatores de risco associados a trocas de esquema terapêutico entre Anti-TNF são aqueles relacionados ao pior prognóstico, como má resposta ao MMCD, maior número de articulações edemaciadas, maior tempo de doença e grau de incapacidade, assim como provas de atividade inflamatória persistentemente elevadas (SOARES *et al.*, 2012). Neste aspecto o presente estudo apresenta uma limitação por ser fruto de análise de um banco de dados secundário onde são registrados dados voltados ao faturamento e, por isso, é carente de dados relacionados ao estado clínico do paciente. Portanto, não foi possível avaliar os principais fatores que podem influenciar na troca de esquema terapêutico.

O tempo médio de permanência dos indivíduos na coorte foi de 33,5 meses e variou conforme o seguimento terapêutico. Aqui cabe ressaltar outra limitação deste estudo. Por se tratar de uma base de dados que se refere apenas ao registro do tratamento de pacientes incluídos no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, não foi possível avaliar o tratamento realizado pelos mesmos na atenção primária, na

saúde suplementar ou por meio de recursos particulares. Assim, não há como garantir que o primeiro medicamento utilizado por estes pacientes seja um Anti-TNF, apesar de este ser o primeiro registro no período de acompanhamento para cerca de 19% deles. Apesar desta limitação, pode-se observar maior tempo médio de permanência na coorte para os casos de associação ou troca do Anti-TNF. Este achado pode estar relacionado ao fato destes medicamentos se diferenciarem dos MMCD clássicos por sua especificidade contra alvos terapêuticos definidos, o que lhes fornece características importantes para o tratamento da AR como rápido início de ação, resposta sustentada e maior tolerabilidade (FALEIRO *et al.*, 2011).

Cabe citar a recente atualização do protocolo clínico para tratamento da artrite reumatoide no âmbito do SUS realizada pelo Ministério da Saúde. Em junho de 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) recomendou a inclusão de outros medicamentos biológicos além da manutenção daqueles já utilizados no âmbito do SUS (BRASIL, 2012). Foram incluídos os medicamentos golimumabe, certolizumabe pegol, rituximabe, abatacepte e tocilizumabe com a condição de não haver associação de agentes biológicos devido ao potencial de imunodepressão e eventos adversos, além da redução do preço destes medicamentos uma vez que a incorporação dos mesmos se daria exclusivamente se houvesse redução ao menor custo de tratamento (BRASIL, 2012).

Mediante esta recomendação, o Ministério da Saúde atualizou o protocolo clínico para tratamento da AR no âmbito do SUS em junho de 2013. A atualização manteve a ordem de introdução dos medicamentos sendo os de primeira linha os MMCD sintéticos e de segunda linha os MMCD biológicos considerando a seguinte ordem: biológicos da classe dos Anti-TNF alfa (certolizumabe pegol, golimumabe, Infliximabe, etanercepte ou Adalimumabe), abatacepte ou tocilizumabe apenas em casos de contraindicação absoluta a todos os Anti-TNF e rituximabe associado ao MTX apenas em casos de contraindicação absoluta a todos os Anti-TNF e também ao abatacepte e tocilizumabe (BRASIL, 2013).

### C. Gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide no SUS/MG

O avanço do tratamento da Artrite Reumatoide com a inclusão dos Anti-TNF é reconhecido. Entretanto, os custos das novas tecnologias empregadas devem ser considerados antes da incorporação e durante seu uso para avaliação de sua manutenção nos protocolos de tratamento estabelecidos. Segundo Carias *et al.* (2011), o gasto com o CEAF aumentou cerca de 159% no período de 2003 a 2006. Ainda segundo os autores, em 2007 o gasto com medicamentos especializados chegou à esfera de R\$2,3 bilhões e os medicamentos para AR representaram 10,4% deste valor, perdendo apenas para os medicamentos utilizados para transplantes (17,1%), Esquizofrenia (14,8%) e Esclerose Múltipla (12,9%) (CARIAS *et al.*, 2011).

No presente estudo, utilizou-se o GMM pelo SUS para descrever os gastos com o tratamento da AR em Minas Gerais. Vale lembrar que foram considerados apenas os gastos ambulatoriais registrados no SIA/SUS. Para fins de comparação, os valores de gastos/custos de estudos nacionais citados na sequência dessa discussão foram também atualizados pelo IPCA para valores de dezembro de 2015. Os esquemas terapêuticos de maior GMM por paciente foram aqueles que incluíam o uso dos Anti-TNF, com a seguinte ordem decrescente de valor: ETA (R\$2.229,66), ADA (R\$2.359,19) e INF (R\$2.434,65). Segundo Wiens *et al.* (2012), o medicamento de maior custo mensal por paciente é o ADA (R\$4.960,73), seguido dos medicamentos INF (R\$2.261,30) e ETA (R\$3.380,80).

Bagatini (2010) apontou para um custo direto anual com a assistência prestada ao paciente com AR de R\$30.223,67 por paciente/ano. Deste valor, 70,4% foram financiados pelo SUS e os medicamentos contribuíram com 91,4% para sua composição (BAGATINI, 2010). Foram considerados custos diretos médicos pelos autores os custos com medicação essencial e secundária, administração de medicamento parenterais, consultas médicas, urgências médicas, terapias e atividades físicas, exames complementares e hospitalizações (BAGATINI, 2010). Em Florianópolis, o custo direto médico estimado para o tratamento da AR por paciente foi de R\$28.097,85, sendo observada diferenças significativas nos custos diretos para

pacientes tratados com MMCD (R\$6.259,09) e aqueles tratados com Anti-TNF (R\$59.961,07) (VENSON *et al.*, 2011).

Em estudo realizado por Venson *et al.* (2011), foram identificados os seguintes custos anuais para o tratamento da AR no ano de 2008: MTX=R\$183,08; INF=R\$25.652,84; ADA=R\$29.916,67; ETA=R\$37.055,54. Em 2012, foram descritas as estimativas de gastos por paciente com o tratamento anual pelo Ministério da Saúde em um relatório sobre a incorporação de medicamentos biológicos no SUS para o tratamento da AR (BRASIL, 2012). O medicamento de maior gasto anual conforme estas estimativas é o ETA (R\$37.170,30), seguido do ADA (R\$36.721,66) e INF (R\$25.721,27) (BRASIL, 2012).

Para os estudos internacionais citados nesta discussão, os valores descritos foram convertidos em reais (R\$) para a cotação da moeda de origem para os anos dos estudos citados. Segundo Lundkvist *et al.* (2008), o custo médio anual por paciente varia conforme o protocolo adotado em cada país, bem como de acordo com a metodologia adotada por cada estudo para estimá-lo. Os autores observaram os seguintes custos para o tratamento medicamentoso da AR: 3.064€ (R\$9.916,15) na Áustria; 1.361€ (R\$4.404,66) na Bélgica; 2.616€ (R\$8.466,27) no Canadá; 1.138€ (R\$3.682,95) na Itália; 598€ (R\$1.935,33) na Holanda; 806€ (R\$2.608,49) na Espanha; 2.296€ (R\$7.430,64) na Suécia; 352€ (R\$1.139,19) no Reino Unido e 7.224€ (R\$23.379,32) nos Estados Unidos (MONTEIRO *et al.*, 2008). Em um estudo multicêntrico realizado em países da Europa central e oriental, observou-se diferenças para o custo anual por paciente: 4.000€ (R\$8.906,40) na França, 5.028€ (R\$11.195,34) na Holanda, 9.946€ (R\$22.145,76) na Bélgica, 2.312€ (R\$5.147,90) na Alemanha e 2.509€ (R\$5.586,54) na Sérvia (ORLEWSKA *et al.*, 2011).

Para a coorte de Minas Gerais avaliou-se, também, as variáveis que poderiam explicar o GMM no tratamento da AR. A análise multivariada apontou para uma relação negativa entre idade e maior gasto médio mensal após o controle pelas outras variáveis ( $p < 0,001$ ). Uma possível explicação pode ser o fato de que a média de idade entre os indivíduos que iniciaram o acompanhamento com MMCD foi maior do que

entre aqueles que iniciaram o acompanhamento com algum Anti-TNF ( $p < 0,0001$ ), considerando que o tratamento com estes últimos é significativamente mais caro do que o tratamento com MMCD. Michaud *et al* (2003) observaram perfil semelhante em estudo realizado nos Estados Unidos onde o gasto com o tratamento da AR reduz \$72 (R\$207,96) por ano com o aumento da idade para indivíduos acima de 65 anos.

Relação positiva entre o sexo feminino e o maior GMM com o tratamento da AR também foi encontrada. Esse resultado é coerente com a maior frequência da doença em mulheres, com o fato de o sexo feminino ter sido associado a formas mais agressivas da doença e a maior utilização de serviços de saúde por elas (GOELDNER, 2011; IBGE, 2015). O tempo também foi fator determinante para o aumento do gasto médio mensal ao longo do acompanhamento ( $p < 0,001$ ). Achados de uma análise econômica do tratamento da AR apontaram para uma progressão de custo que ocorre ao longo do tempo de tratamento devido à substituição de MMCD mais antigos pelos mais novos que são mais caros (VERSTAPPEN *et al.*, 2004). Na coorte de MG, indivíduos em idade superior a 70 anos apresentaram menor tempo médio de acompanhamento, 29,91 ( $\pm 17,25$ ) meses ( $p < 0,001$ ). Este achado também pode explicar a redução do GMM com o avançar da idade. Estudos demonstram que o custo da doença pode variar de acordo com o tempo de doença, com sua evolução e com o tipo de esquema terapêutico utilizado (RUOF *et al.*, 2003; MICHAUAD *et al.*, 2003; ORLEWSKA *et al.*, 2011).

Para a avaliação do perfil sociodemográfico dos participantes da coorte, utilizou-se como indicador o IDH-M. Segundo o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), quanto maior o IDH, maior o desenvolvimento nas áreas: renda, educação e saúde (PNUD, 2003). Em MG, os pacientes eram residentes em municípios que estavam distribuídos proporcionalmente entre as faixas de IDH-M e observou-se relação positiva entre o maior IDH-M do município de residência do indivíduo e o gasto médio mensal. Este indicador corrobora com o observado na descrição e discussão do perfil demográfico dos indivíduos da coorte de Minas Gerais. Este resultado pode estar relacionado com o fato de locais mais desenvolvidos economicamente possuírem maior acesso aos serviços de saúde e, principalmente,

maior concentração de reumatologistas (WIENS *et al.*, 2012; TRAVASSOS *et al.*, 2006; ALBUQUERQUE, 2014; COSTA *et al.*, 2014).

Estudo realizado por Travassos e Col. (2006) demonstrou que o acesso aos serviços de saúde no Brasil é influenciado pela condição social dos indivíduos, bem como pelo local de residência. Para este último fator, o estudo indicou que o acesso aos serviços de saúde melhora com o grau de desenvolvimento socioeconômico da região de residência. Wiens *et al.* (2012) corroboram com esses achados ao observar que metade dos brasileiros com AR não possuem diagnóstico estabelecido e as principais barreiras para o acesso ao tratamento da doença são: baixa disponibilidade de reumatologistas, dificuldades de acesso da população aos medicamentos e demora no agendamento de consultas médicas.

Observou-se significância estatística para a relação negativa entre o diagnóstico à entrada na coorte e o gasto médio mensal. Alguns estudos têm apontado a relação entre atividade da doença e custos. Um estudo estimou que os custos diretos aumentam em torno de 600€ (R\$1.941,80) por ano para cada paciente com baixa atividade da doença e 1.200€ (R\$3.883,61) para cada paciente com alta atividade da doença (MONTEIRO *et al.*, 2008). Em relação ao esquema terapêutico adotado, aqueles que incluem os medicamentos Anti-TNF possuem maior média de gasto mensal em comparação com aqueles que incluíam outros MMCD ( $p < 0,001$ ). Monteiro *et al.* (2008) encontraram resultados semelhantes ao avaliar os custos dos diferentes ciclos de tratamento elaborados a partir das recomendações do protocolo clínico para tratamento da AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Na Alemanha pacientes que não receberam Anti-TNF tiveram um custo médio anual de tratamento no valor de 561€ (R\$2.026,40) contra 11.345€ (R\$40.979,61) para aqueles que receberam (MONTEIRO *et al.*, 2008). Na Espanha foram observados dados semelhantes: custo médio anual de tratamento para o primeiro grupo foi de 342€ (R\$1.241,92) e para o segundo foi de 2.019€ (R\$7.355,32) (VARELA *et al.*, 2003).

### 6.3 Análise de custo-utilidade no tratamento da artrite reumatoide - adalimumabe vs. etanercepte

No presente estudo a maioria dos pacientes iniciou o acompanhamento prospectivo com AR grave e observou-se queda da atividade da doença nos grupos tratados com ADA ( $\pm$ MMCD) e ETA ( $\pm$ MMCD). O grupo tratado com ETA ( $\pm$ MMCD) obteve maior AVAQ após doze meses de acompanhamento em comparação ao grupo tratado com ADA ( $\pm$ MMCD) ( $p=0,648$ ). Santos *et al.* (2015) observaram resultados de efetividade semelhantes entre ETA e ADA ao realizarem uma revisão sistemática sobre a efetividade dos medicamentos biológicos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide. A ACU demonstrou que esta tendência não se manteve após cinco anos de tratamento. Venson *et al.* (2010), ao comparar os tratamentos que incluíam ADA, ETA e Infliximabe a tratamentos com Metotrexato em monoterapia, em um horizonte temporal de 10 anos observaram maior ganho em efetividade para o grupo tratado com ETA (0,181 AVAQ), seguido do grupo tratado com ADA (0,139 AVAQ). Wu *et al.* (2012) observaram resultados semelhantes aos de Venson *et al.* (2010).

Uma avaliação de custo-efetividade realizada na Suécia demonstrou uma relação diretamente proporcional entre custo incremental e AVAQ (BANSBACK *et al.*, 20015). Nesta avaliação, pacientes que se mantiveram por mais tempo em terapia com Anti-TNF obtiveram maior benefício medido por meio do HAQ-DI, entretanto, a um custo significativamente alto (BANSBACK *et al.*, 20015). No presente estudo observou-se maior persistência no tratamento inicial para o grupo tratado com ETA ( $\pm$ MMCD) após seis e doze meses de acompanhamento, o que pode ter relação com o maior custo e maior ganho de AVAQ nos períodos de observação das coortes analisadas. Entretanto, cabe ressaltar que apesar da alta persistência observada, a probabilidade de sucesso em ambos os grupos é relativamente baixa durante o primeiro ano de tratamento, girando em torno de 50%. Este dado pode indicar má qualidade no acompanhamento dos pacientes uma vez que a recomendação do PCDT adotado no Brasil indica a avaliação da atividade da doença a cada 6 meses para decisão de troca ou não do MMCD biológico utilizado.

Para as discussões que envolveram custos dos tratamentos, os valores foram apresentados na moeda do país de origem do estudo e em Reais (R\$) a fim de permitir comparações. Em relação ao custo médio estimado após seis meses de acompanhamento, observou-se que esquemas terapêuticos incluindo ETA ( $\pm$ MMCD) foram mais caros. Esta tendência se manteve após cinco anos de tratamento: R\$25.399,94 por ano para o grupo ADA ( $\pm$ MMCD) e R\$47.439,68 por ano para o grupo ETA ( $\pm$ MMCD). Resultado semelhante foi observado por outros estudos (VENSON *et al.*, 2010; WU *et al.*, 2012).

O tratamento com ADA ( $\pm$ MMCD) apresentou-se mais custo-efetivo quando comparado ao tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD). Em cinco anos de tratamento os pacientes do grupo ETA ( $\pm$ MMCD) apresentaram maior custo e menor efetividade em comparação ao grupo tratado com ADA ( $\pm$ MMCD). Bansback *et al.* (2015) observaram resultados semelhantes, embora os métodos utilizados para as análises sejam diferentes. A RCEI observada para o tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD) foi de R\$309.173,20/AVAQ quando comparado ao tratamento com ADA ( $\pm$ MMCD). Na Suécia, quando comparados ao tratamento com MMCD sintéticos, estes medicamentos apresentaram uma RCEI de €35.760 (R\$160.580,28)/AVAQ e €34.167 (R\$153.426,91)/AVAQ, respectivamente (BANSBACK *et al.*, 2015). Nos resultados apresentados por Wu *et al.* (2012) os valores foram de US\$77.357,7 (R\$308.533,45) para o tratamento com ETA e US\$57.838,4 (R\$230.682,67) para o tratamento com ADA. Em uma revisão sistemática realizada por Tsao *et al.* (2012), as RCEI para tratamentos incluindo ADA variaram de US\$63.281 (R\$252.398,94) a US\$382.982 (R\$1.527.485,41)/AVAQ e de US\$110.389 (R\$440.275,49) a US\$175.721 (R\$700.845,64)/AVAQ para tratamentos incluindo ETA.

Joensuu *et al.* (2015) observaram que as RCEI dos Anti-TNF variaram de €39.000 (R\$175.129,50)/AVAQ a €273.000 (R\$1.225.906,50)/AVAQ quando comparados a MMCD sintéticos, em estudos que incluíram apenas custos diretos na avaliação. As RCEI para tratamentos combinados de ETA e ADA com MTX foram significativamente mais altas (JOENSUU *et al.*, 2015). Entretanto, os autores observaram que, quando

custos diretos e indiretos são incluídos na análise, as RCEI são ligeiramente mais altas em comparação com MMCD sintéticos (JOENSUU *et al.*, 2015).

Em uma revisão sistemática, os autores observaram que, além da inclusão ou não dos custos indiretos, outros fatores podem impactar as RCEI dos estudos de custo-efetividade como a história clínica dos pacientes (virgens de MMCD sintéticos, falha ou não com MMCD biológicos, entre outros), métodos de aferição da efetividade/utilidade, horizontes temporais distintos, taxas de desconto utilizadas, perspectiva da análise, fonte dos dados de efetividade (RCT ou estudos observacionais), dentre outros (JOENSUU *et al.*, 2015). Outras revisões sistemáticas identificaram estas variáveis como importantes na variação dos valores de RCEI observadas em estudos de custo-efetividade (VAN DER VELDE *et al.*, 2011; TSAO, *et al.*, 2012).

A análise de sensibilidade indicou inversão da relação custo-efetividade quando houve variação para mais no custo do tratamento com ADA ( $\pm$ MMCD) e para menos no custo do tratamento com ETA ( $\pm$ MMCD). Bansback *et al.* (2015) observaram que as variáveis idade no *baseline*, mortalidade e valores de utilidade obtidos a partir do HAQ-DI também podem impactar na razão de custo-efetividade. O limiar de disponibilidade a pagar também é um fator importante na tomada de decisão pela alternativa mais custo-efetiva (JOENSUU *et al.*, 2015). Nesta análise de custo-efetividade tomou-se como referência o parâmetro recomendado pela Organização Mundial de Saúde, sendo o limiar de disponibilidade a pagar (LDP) de no máximo três vezes o PIB *per capita* (BRASIL, 2014). Considerando o PIB *per capita* brasileiro em 2014 de R\$27.229, o LDP recomendado seria de no máximo R\$81.687 (IBGE, 2014). Neste contexto, considerando o maior ganho em AVAQ oferecido pelo tratamento com ETA observado na coorte prospectiva, que sua RCE encontra-se dentro do LDP recomendado e que a variação do custo deste medicamento para preços mais acessíveis provocou a inversão da RCE observada tornando este tratamento mais custo efetivo do que o tratamento com ADA, entende-se que a política de preços praticados no país para comercialização destes medicamentos poderia influenciar de forma significativa no

custo do tratamento da AR no Brasil, tornando-o menos oneroso ao SUS e com manutenção ou maior ganho em AVAQ para os pacientes.

## 7. CONCLUSÕES

### 7.1 Eficácia dos tratamentos disponíveis

Revisões sistemáticas que incluem metanálise são classificadas como o melhor nível de evidência disponível. No caso específico do tratamento da Artrite Reumatoide, estes estudos tendem a contribuir para a escolha do melhor esquema terapêutico, principalmente por se tratar de medicamentos com eficácia semelhante, mas que apresentam reações adversas significativas e que podem interferir na evolução da doença.

Neste estudo foi possível observar que os esquemas terapêuticos contendo biológicos associados ao MTX são mais eficazes que os mesmos em monoterapia quando comparados aos esquemas contendo MTX. Considerando os resultados observados, sugere-se o seguinte ranking de eficácia e segurança para utilização dos biológicos associados ao MTX: ETA, RTX, ADA e INF.

### 7.2 Perfil de utilização e gastos com o tratamento da artrite reumatoide disponível no componente especializado da assistência farmacêutica

A avaliação na coorte de Minas Gerais, a partir da construção de sua linha de cuidado por meio do pareamento probabilístico de base dados administrativas, permitiu identificar alguns fatores que impactam no gasto com o tratamento medicamentoso da AR, uma doença crônica com importante impacto econômico para o SUS.

Observou-se que este gasto é influenciado por características como sexo e idade dos pacientes, além das condições sociodemográficas. Verificou-se que o nível de desenvolvimento dos municípios onde residem estes pacientes atua de forma negativa no gasto com o tratamento da AR e este fato pode estar relacionado ao acesso aos serviços de saúde, à consulta com reumatologistas e, conseqüentemente, a terapias mais avançadas. Apesar dos desafios apresentados para a garantia do cuidado ao paciente portador de AR, a coorte de Minas Gerais apontou para o seguimento do protocolo de tratamento proposto pelo Ministério da Saúde e que este protocolo mostra coerência com protocolos estabelecidos em outros países.

Torna-se relevante citar as limitações deste estudo. Os dados foram extraídos de banco de dados administrativos que têm por finalidade a gestão financeira do CEAF e que são alimentadas por informações fornecidas pelas Secretarias de Estado da Saúde. Portanto, a qualidade desta informação é dependente dos processos envolvidos no registro e na disponibilização dos dados por sistemas de informação. Sendo assim, é possível a existência de dados incorretos causados por erros na alimentação das bases de dados ou de sub-registros que podem culminar em sub ou superestimação das análises realizadas.

Outra limitação importante do presente estudo refere-se ao fato de que os gastos analisados abrangem apenas aqueles relacionados aos valores de medicamentos registrados no SIA/SUS, que representam os valores reembolsados pelo Ministério da Saúde e não os valores reais dos recursos de saúde utilizados. Por não incluir outros gastos ambulatoriais como, por exemplo, gastos despendidos para infusão do INF, podem subestimar o custo real do tratamento da Artrite Reumatoide.

Outros estudos nacionais publicados e que abordam os custos com o tratamento da Artrite Reumatoide são, em sua maioria, de descrição da composição dos gastos e/ou custo registrados em bases administrativas do SUS. Desta forma, geralmente não abordam os fatores que podem influenciar na variabilidade dos mesmos. Neste sentido, a maior contribuição desse estudo é a proposição de uma metodologia que demonstra a possibilidade de, a partir de bancos de dados administrativos, realizar avaliações de custos/gastos das linhas de cuidado adotadas no SUS, bem como dos principais fatores que podem influenciar sua variabilidade. Este fato é de grande relevância ao considerarmos que, no Brasil, não é usual o desenvolvimento de sistemas de informação que têm a finalidade de coletar dados clínicos para utilização na gestão do sistema de saúde. Sistemas de informação que possibilitam extrair tanto dados clínicos quanto de custos/gastos podem ser ferramentas importantes na construção de estudos econômicos em saúde que permitam subsidiar as avaliações de políticas públicas de saúde, tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista da gestão.

### 7.3 Custo-utilidade: adalimumabe vs. etanercepte no tratamento da artrite reumatoide

A partir da análise realizada neste estudo identificou-se diversos desafios para realização de avaliações de custo-efetividade do tratamento da AR. Para além da identificação das RCEI dos medicamentos avaliados, observou-se grande diversificação nos métodos utilizados no Brasil e no Mundo para realização deste tipo de estudo. Para a doença em pauta observou-se que variabilidade de métodos ocorre para todas as fases que compreendem uma análise de custo-efetividade. As diferenças foram observadas em premissas como definição da população do estudo conforme sua história clínica, inclusão de custos indiretos, medidas de custos diretos, instrumentos para avaliação da efetividade/utilidade, definição de LDP, dentre outras que impactaram significativamente nos resultados finais. Uma limitação importante em estudos de custo-efetividade para os medicamentos utilizados no tratamento da AR citada por Bansbacket *al.* (2015) é a ausência de estudos de comparação direta entre medicamentos da mesma classe terapêutica como, por exemplo, os Anti-TNF.

No modelo proposto utilizou-se dados de efetividade/utilidade de uma coorte prospectiva de pacientes acompanhados em Belo Horizonte no período de um ano. Os custos incluídos na análise foram apenas os custos diretos com o tratamento medicamentoso observados em uma coorte retrospectiva de Minas Gerais. Por este motivo optou-se por um horizonte temporal para o modelo de cinco anos com ciclos de seis meses de tratamento. Estas características podem limitar a extrapolação de resultados observados para outras populações. Entretanto, este modelo pode ser aperfeiçoado quando novas evidências sobre efetividade dos medicamentos analisados forem obtidas a partir do estudo observacional em andamento em Belo Horizonte.

O estudo aponta ainda para importantes fatores que podem impactar tanto no sucesso da terapia quanto nos custos para o sistema de saúde. Como observado, os medicamentos avaliados não apresentam diferenças significativas quanto aos resultados da terapia, mas esta análise demonstrou em sua discussão a importância da manutenção destas alternativas terapêuticas no PCDT da AR apesar da diferença significativa de custos, considerando que os pacientes podem responder de forma

diferenciada de acordo com sua história clínica. Contudo, há que se ter maior atenção na prática clínica no que diz respeito ao acompanhamento dos resultados destas terapias, uma vez que também foi observado que pacientes têm persistido no tratamento mesmo após a falha terapêutica. Este fato sugere que o sistema de saúde esteja gastando recursos financeiros de forma inadequada ao manter a alternativa terapêutica para pacientes que sabidamente não terão sucesso nessa terapia. Finalmente conclui-se que, conforme os resultados obtidos nesta análise, ambas as alternativas terapêuticas podem ser interessantes do ponto de vista do gestor público quando o PCDT é corretamente aplicado à prática clínica e ao acompanhamento dos pacientes com AR.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE T, TAKEUCHI T, MIYASAKA N, HASHIMOTO H, *et al.*. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33 (1): 37-44.

ABREU MM, KOWALSKI SC, CICONELLI RM, FERRAZ MB. Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatoide que participaram de projetos de pesquisa na Escola Paulista de Medicina, nos últimos 25 anos. *Rev Bras Reumatol*. 2006; 46 (2): 103-9.

ALAMANOS Y, DROSOS AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4: 130-6.

ALAMANOS Y, VOULGARI PV, DROSOS AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):182-8.

ALBUQUERQUE CP. Inequalidade na distribuição de reumatologistas no Brasil: correlação com local de residência médica, Produto Interno Bruto e Índice de Desenvolvimento Humano. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54 (3): 166-71.

ALETAHA D, SMOLEN J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (5), supl. 39, p. 100-8.

ALONSO-RUIZ A, PIJOAN JI, ANSUATEGUI E, URKAREGI A, CALABOZO M, QUINTANA A. Tumor Necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9 (52): 1-27. DOI: 10.1186/1471-2474-9-52.

ALTONEM KJ, VIRKKI LM, MALMIVAARA A, KONTTINEN YT, NORDSTROM 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.

ANDRADE EIG, ACURCIO FA, CHERCHIGLIA ML, BELISÁRIO AS, GUERRA AA, SZUSTER DAC, *et al.*. Análise da Situação da Economia da Saúde no Brasil: Perspectivas para estruturação de um Centro Nacional de Informações. Belo Horizonte: COOPMED, 2004. 168p.

ANDRADE MV, NORONHA K, MAIA AC, KIND P, LINS C, MENEZES RM *et al.*. Estimativa dos parâmetros de valorização dos estados de saúde em minas gerais a partir do EQ-5D. Belo Horizonte: UFMG/CEDEPLAR, 2014. 65 p. ISSN 2318-2377.

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]. Faculdade da Farmácia: Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.

BANSBACK NJ, BRENNAN A, GHARNEKAR O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 995–1002. doi: 10.1136/ard.2004.027565.

BATHON JM, MARTIN RW, FLEISCHMANN RM, TESSER JR, *et al.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 343 (22): 1586-93.

BERTOLO MB, BRENOL CV, SCHAINBERG CG, NEUBARTH F, LIMA FAC, LAURINDO EM *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007; 47 (3): 151-59.

BIRNBAUM HG, PIKE C, BANERJEE R, WALDMAN T, CIFALDI M. Changes in utilization and costs for patients with rheumatoid arthritis, 1997 to 2006. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30 (4): 323-36.

BOLETIM BRASILEIRO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (BRATS). Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatoide. 2012; 19. ISSN 1983.7003.

BRANDÃO CMR, GUERRA JUNIOR AA, CHERCHIGLIA ML, ANDRADE EIG, ALMEIDA AM, SILVA GD *et al.* Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value in Health*. 2011; 14: S71-S77.

BRASIL (2008). Portaria Ministério da Saúde. M. d. Saúde, DOU. 7.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC). Medicamentos biológicos (Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatoide. Brasília (DF): Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2012 Jun. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. [citado 27 Jan 2013]. Disponível em: [http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992\\_109700.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992_109700.pdf).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS nº 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. *Diário Oficial da União* 2013; 27 jun.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SCTIE/MS nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. *Diário Oficial da União* 2006; 06 nov.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

BRAUNWALD E, KASPER DL, FAUCI AS, JAMESON JL, LONGO DL, HAUSER S. Medicina Interna de Harrison. Porto Alegre: Artmed, 2013.

BREEDVELD FC, WEISMAN MH, KAVANAUGH AF, COHEN SB, *et al.*. A multicenter, randomized, double-blind trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54 (1): 26-37. DOI: 10.1002/art.21519.

BUENDGENS FB, BLATT CR, MARASCIULO ACE, LEITE SN, FARIAS MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2013; 29 (Sup.): S81-S91.

CARIAS CM, VIEIRA FS, GIORDANO CV, ZUCCHI P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2011; 45 (2): 233-40.

CAVALCANTI MP. Levantamento estatístico dos pacientes atendidos pela ADORE (Associação dos Portadores de Doença Reumática) [Trabalho de Conclusão de Curso]. Departamento de Fisioterapia: Universidade Tuiuti do Paraná; 2006.

CHEN D, CHOU S, HSIEH T, CHEN Y, *et al.*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *J Formos Med Assoc*. 2009; 108 (4): 310-19.

CHERCHIGLIA ML, JÚNIOR AFG, ANDRADE EIG, MACHADO CJ, ACÚRCIO FA, JUNIOR WM ET AL.. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico. *Revista Brasileira de Estudos de População*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

CHRISTEN P.; CHURCHES T.; HEGLAND, M. A parallel open source data linkage system. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/christen04parallel.html>>. Acesso em: 06/mar./2005.

COHEN SB, EMERY P, GREENWALD MW, DOUGADOS M, *et al.*. Rituximab for Rheumatoid Arthritis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54 (9): 2793-2806.

CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DA SAÚDE - CONASS. Para entender a gestão do programa nacional de dispensação em caráter excepcional. Brasília, 2004. 100p.

COSTA JO, ALMEIDA AM, JÚNIOR AAG, CHERCHIGLIA ML, ANDRADE EIG, ACURCIO FA. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com Infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública*. 2014; 30 (2): 283-95.

DUREZ P, MALGHEM J, TOUKAP AN, DEPRESSEUX G, *et al.*. 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 & Rheumatism*. 2007; 56 (12): 3919-27. DOI: 10.1002/art.23055.

EDWARDS JCW, SZCZEPANSKI L, SZECHINSKI J, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A, *et al.*. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2004; 350 (25): 2572-81.

EMERY P, BREEDVELD F, van der HEIJDE D, FERRACCIOLI G, *et al.*. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62 (3): 674-83. DOI: 10.1002/art.27268.

EMERY P, DEODHAR A, RIGBY WF, ISAACS JD, *et al.*. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomized, placebo-controlled trial in patients who are biological naïve with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study evaluating rituximab's efficacy in MTX inadequate responses (SERENE)). *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1629-35. DOI: 10.1136/ard.2009.119933.

EMERY P, FLEISCHMANN R, FILIPOWICZ-SOSNOWSKA A, SCHECHTMAN J, *et al.*. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54 (9): 1390-1400.

FAFÁ BP, LOUZADA-JUNIOR P, TITTON DC, *et al.*. Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol* 2015;34:921-7.

FALEIRO LR, ARAÚJO LHR, VARAVALLO MA. A terapia Anti-TNF- $\alpha$  na artrite reumatoide. The Anti-TNF- $\alpha$  therapy in the rheumatoid arthritis. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2011; 32 (1): 77-94.

FERNANDES V, ASSIS TM, QUEIROZ CC, FIGUEIREDO PPR, OLIVEIRA RU, SILVA NA. Uso de terapias biológicas no tratamento da artrite reumatoide: comparação entre as principais recomendações mundiais e a brasileira. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51 (3): 220-30.

FURST DE, SCHIFF MH, FLEISCHMANN RM, STRAND V, et al.. Adalimumabe, a fully anti tumour necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab IN Rheumatoid arthritis). *J Rheumatol.* 2003; 30: 2563-71.

GENOVESE MC, BATHON JM, MARTIN RW, FLEISCHMANN RM, et al.. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis & Rheumatism.* 2002; 46 (6): 1443-50. DOI: 10.1002/art.10308.

GOELDNER I, SKARE TL, REASON ITM, UTLYAMA SRR. Artrite Reumatoide: uma visão atual. *Bras Patol Med Lab.* 2011; 47 (5): 494-503.

HALLERT E, HUSBERG M, SKOGH T. 28-joint count disease activity score at 3 months after diagnosis of early rheumatoid arthritis is strongly associated with direct and indirect costs over the following 4 years: the Swedish TIRA project. *Rheumatology.* 2011; 50: 1259-67.

HU D, BAO C, CHEN S, GU J, et al.. A comparison study of recombinant tumor factor receptor: FC fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 297-303. DOI: 10.1007/s00296-008-0681-x.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Disponível em: <http://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita.html>. Acesso em: dezembro de 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – IDH-M. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/cartograma/mapa.php?lang=&coduf=31&codmun=310620&idtema=118&codv=v01&search=minas-gerais|belo-horizonte|sintese-das-informacoes->. Acesso em: março de 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências - Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro : IBGE, 2015. 100 p.

JAMAL S, PATRA K, KEYSTONE EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 413-19. DOI: 10.1007/s10067-008-1064-0.

JOENSUU JT, HUOPONEN S, AALTONEN KJ, KONTTINEN YT, NORDSTROM D, BLOM M. The Costo-Effectiveness of Biologics for the treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Plos One.* 2015; 1-27. DOI: 10.1371/journal.pone.0119683.

KAMEDA H, UEKI Y, SAITO K, NAGAOKA S, *et al.* Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol.* 2010; 20: 531-38. DOI: 10.1007/s10165-010-0324-4.

KEKOW J, MOOTS RJ, EMERY P, DUREZ P, *et al.* Patient-reported outcomes improve with Etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. *Ann Rheum Dis.* 2008; 69: 222-25. DOI: 10.1136/ard.2008.102509.

KEYSTONE E, BURMESTER GR, FURIE R, LOVELESS JE, *et al.* Improvement in patient-reported outcomes in a Rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research).* 2008; 59 (6): 785-93.

KEYSTONE EC, KAVANAUGH AF, SHARP JT, TANNENBAUM H, *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with Adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 50 (5): 1400-11. DOI: 10.1002/art.20217.

KEYSTONE EC, SCHIFF MH, KREMER JM, KAFKA S, *et al.* Once-weekly administration of 50mg Etanercept in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2004; 50 (2): 353-63. DOI: 10.1002/art.20019.

KIM H, LEE S, SONG YW, YOO DH, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology.* 2007; 10: 9-16.

KLARESKOG L, van der HEIJDE D, JAGER JP, GOUGH A, *et al.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *The Lancet.* 2004; 363: 675-681.

KOLBELT G, EBERHARDT K, GEBOREK P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: cost and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 4-10.

KOSINSKY M, KUJAWSKI SC, MARTIN R, WANKE LA, *et al.* Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. *The American Journal of managed Care.* 2002; 8 (3): 231-40.

KVAMME MK, LIE E, KVIEN TK, KRISTIENSEN IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology.* 2012; 51: 1618-27.

LAN J, CHOU S, CHEN D, CHEN Y, *et al.*. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc.* 2004; 103 (8): 618-23.

LIPSKY PE, van der HEIJDE DMFM, ST. CLAIR EW, FURST DE, *et al.*. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine.* 2000; 22: 1594-1602.

LOUZADA-JUNIOR P, SOUZA BDB, TOLEDO RA, CICONELLI RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 2007; 47 (2): 84-90.

LUNDKVIST J, KASTANG F, KOLBELT G. The Burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and cost. *Eur J Health Econ.* 2008; 8 (suppl. 2): S49-S60.

MACHADO MAA, ACURCIO FA, BRANDÃO CMR, FALEIROS DR, JÚNIOR AAG, CHERCHIGLIA ML. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2011; 45 (3) 590-8.

MAINI R, ST CLAIR EW, BREEDVELD F, FURST D, *et al.*. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *The Lancet.* 1999; 354: 1932-39.

MARQUES-NETO JF, GONÇALVES ET, LANGEN LFOB, CUNHA MFL, RADOMINSKI S, OLIVEIRA SM, *et al.* Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.

MATHIAS SD, COLWELL HH, MILLER DP, MORELAND LW, *et al.*. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clinical Therapeutics.* 2000; 22 (1): 128-139.

MEASE PJ, COHEN S, GAYLIS NB, CHUBICK A, *et al.*. Efficacy and safety or retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE Trial. *The Journal of Rheumatology.* 2010; 37: 917-27.

MICHAUAD K, MESSE J, CHOI HK, WOLFE F. Direct medical cost and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48 (10): 2750-62.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC. Medicamentos biológicos (Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatoide. Brasília (DF): Secretaria de Ciência, Tecnologia e

Insumos Estratégicos; 2012 Jun. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. [citado 27 Jan 2013]. Disponível em: [http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992\\_109700.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992_109700.pdf).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Assistência farmacêutica: instruções técnicas para sua organização. Brasília, 2001.

MIYASAKA N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANCE study. *Mod. Rheumatol.* 2008; 18: 252-62. DOI: 10.1007/s10165-008-0045-0.

MONTEIRO RDC, ZANINI AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2008; 44 (1): 25-33.

MORELAND LW, SCHIFF MH, BAUMGARTNER SW, TINDALL EA, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999; 139: 478-86.

MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, *et al.* Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia.* 2011; 51 (3): 207-19.

MOTA LMH, LAURINDO IMM, NETO LLS. Princípios Gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2010; 56 (3): 360-2.

ORLEWSKA E, ANCUTA I, ANIC B, CODRENAU C, DAMJANOV N, DJUKIC Pet *al.* Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Moint.* 2011; 17 (4): SR1-13.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO – PNUD [Internet]. Brasil: Ranking do IDH dos Municípios do Brasil 2003. [citado em 27 jan 2012]. Disponível em: [http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/IDH\\_Municipios\\_Brasil\\_2000.aspx?indiceAccordion=1&li=li\\_Ranking2003](http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/IDH_Municipios_Brasil_2000.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Ranking2003).

RIGBY W, FERRACCIOLI G, GREENWALD M, ZAZUETA-MONTIEL B, *et al.* Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care & Research.* 2011; 63 (5): 711-20. DOI: 10.1002/acr.20419.

ROSCATI KL. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

ROSENSTEIN ED, N KRAMER. Felty's and Pseudo-Felty's Syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism;* 1991: 21 (3): 129-42.

ROSKATI KL. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.

RUOF J, HULSEMAN JL, MITTENDORF T, HANDELMANN S, VAN DER SCHULENBURG JM, ZEIDLER H, MERKESDAL S. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann RheumDis*. 2003; 62: 544-50.

SANTOS JB. Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da Artrite Reumatoide [Dissertação]. Faculdade de Farmácia: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.

SARTI FM, CAMPINO ACC. Fundamentos de economia, economia da saúde de farmacoconomia. In: NITA ME, SECOLI SR, NOBRE MRC, ONO-NITA SK, CAMPINO ACC, SARTI FM, *et al.*. Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 225-36.

SCHIFF M, KEISERMAN M, CODDING C, SONGCHAROEN S, *et al.* Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1096-103. DOI: 10.1136/ard.2007.08002.

SCHNEIDERS RE. 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]. Faculdade de Ciências da Saúde: Universidade de Brasília; 2012.

SENNA ER, BARROS AL, SILVA EO, COSTA IF, PEREIRA LV, CICONELLI RM, *et al.* Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-7.

SOARES MRMP, NETO ETR, LUZ KR, CICONELLI RM, PINHEIRO MM. Estratégia de troca entre agentes anti-TNF-alfa não melhora a capacidade funcional em pacientes com artrite reumatoide de longa evolução. *Ver Bras Reumatol*. 2012; 52 (1): 3-15.

SOUBRIER M, PUÉCHAL X, SIBILIA J, MARIETTE X, *et al.* Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. *Rheumatology*. 2009; 40: 1429-34. DOI: 10.1093/rheumatology/kep261.

St. CLAIR EW, van der HEIJDE DMFM, SMOLEN JS, MAINI RN, *et al.* Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2004; 50 (11): 3432-43. DOI: 10.1002/art.20568.

STRAN V, BALBIR-GURMAN A, PAVELKA K, EMERY P, *et al.* Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. *Rheumatology*. 2006; 45: 1505-13.

TAK PP, RIGBY WF, RUBBERT-ROTH A, PETERFRY CG, *et al.*. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with rituximab plus methotrexate in early active rheumatoid arthritis: the IMAGE trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 1-8. DOI: 10.1136/ard.2010.137703.

THE EUROQOL GROUP (1990). Euro Qol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 16 (3): 199-208.

TRAVASSOS C, OLIVEIRA EXG, VIACAVA F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006; 11 (4): 975-86.

TSAO NW, BANSBACK NJ, SHOJANIA K, MARRA C. The issue of comparators in economic evaluations of biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26: 659–676. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.012.

Van de PUTTE LBA, ATKINS C, MALAISE M, SANY J, *et al.*. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 508-16. DOI: 10.1136/ard.1003.013052.

Van der HEIJDE D, KLARESCOG L, RODRIGUES-VALVERDE V, CODREANU C, *et al.*. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54 (4): 1063-74. DOI: 10.1002/art.21655.

Van der HEIJDE D, KLARESKOG L, LANDEWÉ R, BRUYN AW, *et al.*. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56 (12): 3928-39. DOI: 10.1002/art.23141.

Van DER VELDE G, PHAM B, MACHADO M, IERACI L, WITTEMAN W, BOMBARDIER C, *et al.*. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63: 65–78. doi: 10.1002/acr.20338.

Van VOLLENHOVEN RF, ERNESTAM S, GEBOREK P, PETERSSON IF, *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 randomized trial. *The Lancet*. 2009; 374: 459-66.

VARELA AM, RODRIGUEZ JB, FREIRE AC. Aproximación al coste del tratamiento farmacológico em la artritis reumatoide em España. *An Med Interna (Madrid)*. 2003. 3 (20): 114-21.

VENSON R, WIENS A, CORRER CJ, OTUKI MF, GROCHOCKI MC, PONTAROLLI DRS, PONTATOLO R. Avaliação econômica das anticitocinas: adalimumabe,

etanercepte e Infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Pará. *Revista de Saúde Coletiva*. 2011; 21 (2): 359-76.

VERSTAPPEN SMM, VERKLEIJ H, BIJLSMA JWJ, BUSKENS E, KRUIZE AA, HEURKENS AHM *et al.*. Determinants of direct cost in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 817-24.

WEINBLATT ME, KEYSTONE EC, FURST DE, MORELAND LW, *et al.*. Adalimumabe, a fully human anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate. *The ARMADA Trial. Arthritis & Rheumatism*. 2003; 1: 35-45. DOI: 10.1002/art.10697.

WEINBLATT ME, KREMER JM, BANKHURST AD, BULPITT KJ, *et al.*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340 (4): 253-59.

WESTHOVENS R, YOCUM D, HAN J, BERMAN A, *et al.*. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities. *Arthritis & Rheumatism*. 2006; 54 (4): 1075-86. DOI: 10.1002/art.21734.

WIENS A, GROCHOCKI MC, PONTAROLLI DRS, VENSON R, CORRER CJ, PONTAROLO R. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012; 52 (2): 203-213.

WU B, WILSON A, WANG F-F., WANG S-L., WALLACE DJ, WEISMAN MH, *et al.* Cost Effectiveness of Different Treatment Strategies in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in China. *PLoS One*. 2012;7: e47373. doi: 10.1371/journal.pone.0047373. pmid:23056637

ZHANG F, HOU Y, HUANG F, WU D, *et al.*. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006; 9: 127-130.

**ANEXO A - APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

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 26 de maio de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Maria Teresa Marques Amaral", is written over a faint horizontal line.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

**ANEXO B- PARECER COEP PARA INCLUSÃO DO QUESTIONÁRIO EUROQOL (EQ-5D)**

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 C – ESCALA DE JADAD MODIFICADA

<b>Randomização</b>	<p>O estudo foi descrito como randomizado? (incluindo palavras como randomizado, aleatório e randomização?)</p> <p>O método usado foi produzido numa sequência de randomização apropriada?</p> <p>O método usado foi produzido numa sequência de randomização inapropriada?</p>
<b>Mascaramento</b>	<p>Quando possível, a alocação da intervenção ou controle foi mascarada do coletor ou avaliador?</p> <p>O método de mascaramento foi apropriado?</p>
<b>Perda dos participantes</b>	<p>Foi realizada uma descrição dos participantes excluídos ou que abandonaram o tratamento?</p> <p>Uma análise de intenção de tratamento foi realizada e reportada?</p>
<b>Escores</b>	<p><b>0-2</b> → Qualidade pobre/ Alto risco de bias</p> <p><b>3-4</b> → Qualidade apropriada / Moderado risco de bias</p> <p><b>5-6</b> → Alta qualidade/ Baixo risco de bias</p>

### ANEXO D – AVALIAÇÃO DE VIÉS (REVMAN 5.1)

Viés	Julgamento	Suporte para julgamento
Geração aleatória da sequência de alocação (viés de seleção)		
Sigilo da alocação (viés de seleção)		
Cegamento dos participantes e pessoal (viés de desempenho)		
Cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção)  Desfecho:		
Cegamento de avaliação de resultados (viés de detecção)  Desfecho:		
Dados de desfechos incompletos  Curto prazo: _____		
Dados de desfechos incompletos  Longo prazo: _____		
Relato Seletivo dos desfechos		

## ANEXO E –CADERNO DE QUESTIONÁRIOS DA COORTE PROSPECTIVA



**Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais**

## DADOS DO PACIENTE

Código do Paciente

--	--	--	--	--	--

<b>Nome do Paciente*</b>									
<b>Endereço</b>									
<b>Número/Complemento</b>									
<b>Bairro</b>									
<b>Cidade</b>									
<b>CEP</b>									
<b>Estado</b>									
<b>Telefone 1</b>									
<b>Telefone 2</b>									
<b>CPF</b>									
<b>Nome Mãe</b>									
<b>1-Sexo*</b>	<input type="checkbox"/> 1-feminino <input type="checkbox"/> 2-masculino <input type="checkbox"/> 9-IGN								
<b>2-Data Nascimento</b>	<table border="1" style="width: 100%; height: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> <td style="width: 20px;"></td> </tr> </table> IGN=99/99/9999								
<b>3-Raça</b>	<input type="checkbox"/> 1-Branca <input type="checkbox"/> 2-Preta <input type="checkbox"/> 3-Parda <input type="checkbox"/> 4-Amarela <input type="checkbox"/> 5-Indígena <input type="checkbox"/> 6-Outros <input type="checkbox"/> 9-IGN								
<b>4-GRS</b>	<input type="checkbox"/> 1-Belo Horizonte <input type="checkbox"/> 2-Juiz de Fora <input type="checkbox"/> 3-Uberaba <input type="checkbox"/> 4-Uberlândia <input type="checkbox"/> 5-Varginha								
<b>5-Doença Reumática</b>	<input type="checkbox"/> 1-Artrite reumatoide <input type="checkbox"/> 2-Artrite psoriática <input type="checkbox"/> 3-Espondilite Anquilosante								
<b>6-Estado civil</b>	<input type="checkbox"/> 1-solteiro <input type="checkbox"/> 2-casado <input type="checkbox"/> 3-amigado, amasiado <input type="checkbox"/> 4-separado <input type="checkbox"/> 5-divorciado <input type="checkbox"/> 6-viúvo <input type="checkbox"/> 7-outros <input type="checkbox"/> 9-IGN								
<b>7-Escolaridade</b>	<input type="checkbox"/> 101- analfabeto <input type="checkbox"/> 102-primário incompleto <input type="checkbox"/> 103-primário completo <input type="checkbox"/> 104-ginasial incompleto <input type="checkbox"/> 105-ginasial completo <input type="checkbox"/> 106-colegial incompleto <input type="checkbox"/> 107-colegial completo <input type="checkbox"/> 108-superior incompleto <input type="checkbox"/> 109-superior completo <input type="checkbox"/> 9-IGN								
<b>8-O entrevistado assinou o termo de consentimento?</b>	<input type="checkbox"/> 1-Sim <input type="checkbox"/> 2-Não Se a resposta for “sim” registre 8-NA na questão 9 e passe para a questão 10. Se a resposta for “não” especifique o motivo da não participação.								
<b>9-Por que o entrevistado não quis participar?</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA Especificar:								

**VISITA**

**r**

10-Data da visita 1

2 0

**Entrevistador**

11-Nome completo

**Dados da doença**

12-Tempo da doença em meses

**13-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas**

13A-Adalimumabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13B-Rituximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13C-Etanercepte	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13D-Infliximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13E-Corticóide	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13F-Ibuprofeno	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13G-Diclofenaco	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13H-Meloxicam	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13I-Nimesulida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13J-Celecoxibe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13L-Sulfasalazina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13M-Metotrexato	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13N-Leflunomida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13O-Azatioprina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13P-Ciclosporina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13Q-Tacrolimus	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13R-Outros	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
13S-Especificar:	<input type="checkbox"/> 8-NA

### Uso prévio de medicamentos para doenças reumáticas

<b>14-DMARD prévio</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>15-Se sim, quais? Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA
<b>16-Biológico prévio?</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>17-Se sim, especificar:</b>	
<b>17A</b>	<b>1</b> <input type="checkbox"/> 8-NA
<b>17B</b>	<b>2</b> <input type="checkbox"/> 8-NA
<b>17C</b>	<b>3</b> <input type="checkbox"/> 8-NA
<b>18-Falha ao biológico 1?</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>19-Se sim, motivo da troca:</b>	<input type="checkbox"/> 1-falha primária <input type="checkbox"/> 2-falha secundária <input type="checkbox"/> 3-eventos adversos <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>20-Falha ao biológico 2?</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>21-Se sim, motivo da troca:</b>	<input type="checkbox"/> 1-falha primária <input type="checkbox"/> 2-falha secundária <input type="checkbox"/> 3-eventos adversos <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>22-Falha ao biológico 3?</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>23-Se sim, motivo da troca:</b>	<input type="checkbox"/> 1-falha primária <input type="checkbox"/> 2-falha secundária <input type="checkbox"/> 3-eventos adversos <input type="checkbox"/> 8-NA <input type="checkbox"/> 9-IGN

## 24 Comorbidades

<b>24A-AIDS</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24B-Demência</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24C-Depressão</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24D-Diabetes com complicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24E-Diabetes sem complicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24F-Distúrbio dos lipídios (colesterol, HDL e triglicerídeos)</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24G-Doença cérebro vascular, incluindo carótidas</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24H-Doença crônica do fígado e cirrose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24I-Doença diverticular intestinal</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24J-Doença pulmonar crônica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24K-Doença vascular periférica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24L-Hemiplegia ou paraplegia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24M-Hipertensão arterial sistêmica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24N-Infarto agudo do miocárdio</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24O-Infecção crônica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24P-Insuficiência cardíaca congestiva</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24Q-Insuficiência coronariana</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24R-Insuficiência renal crônica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24S-Neoplasia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24T-Obesidade</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24U-Osteoporose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24V-Úlcera</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24W-Outros</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>24X-Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA

## 25-CDAI - Artrite reumatoide e artrite psoriática

### Avaliação Médica

25A-Direita					25B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
25A1-Ombro	0	1	0	1	25B1-Ombro	0	1	0	1
25A2-Cotovelo	0	1	0	1	25B2-Cotovelo	0	1	0	1
25A3-Punho	0	1	0	1	25B3-Punho	0	1	0	1
25A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	25B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
25A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	25B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
25A14-Joelho	0	1	0	1	25B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

### 25C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0 _____ Sem atividade	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Atividade máxima	

### 25D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 _____ Sem atividade	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Atividade máxima	

### 25E-Escala de dor

0 _____ Sem dor	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Pior dor possível	

## 26-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

26A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum Intenso

26B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum Intenso

26C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum Intenso

26D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum Intenso

26E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum Intenso

26F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 30 min \_\_\_\_\_ 1h \_\_\_\_\_ 1h30 \_\_\_\_\_ 2h **Aval (0-10)**

26G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem Atividade  
atividade máxima

## 27-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →	de			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz
<b>Você é capaz de</b>				
27A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar	0	1	2	3
27B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
27C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e	0	1	2	3
27D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
27E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
27F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
27G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
27H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
27I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
27J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
27K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
27L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
27M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
27N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
27O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
27P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
27Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
27R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
27S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
27T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo	0	1	2	3

### 27U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 27U1-Assento do vaso mais alto    
  27U2-Banco no chuveiro    
  27U3-Abridor de potes  
 27U4-Barras de apoio no chuveiro    
  27U5-Objetos com cabo longo para alcance    
  27U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)  
 27U7 Outros (especificar)

### 27V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 27V1-Higiene    
  27V2-Pegar e abrir objetos  
 27V3-Alcançar objetos    
  27V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

## 28-EQ-5D

**Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.**

**28A-Mobilidade**

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

**28B-Cuidados Pessoais**

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

**28C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)**

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

**28D- Dor/Mal Estar**

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

**28E-Ansiedade/Depressão**

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

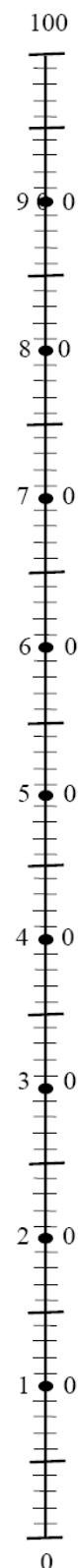
28F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado  
de saúde hoje

O melhor estado de  
saúde imaginável



O pior estado de  
saúde imaginável



**VISITA**

**2**

30-Data da visita 2

2 0

**Entrevistador**

31-Nome completo

**32-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas**

32A-Adalimumabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32B-Rituximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32C-Etanercepte	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32D-Infliximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32E-Corticóide	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32F-Ibuprofeno	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32G-Diclofenaco	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32H-Meloxicam	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32I-Nimesulida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32J-Celecoxibe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32L-Sulfasalazina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32M-Metotrexato	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32N-Leflunomida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32O-Azatioprina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32P-Ciclosporina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32Q-Tacrolimus	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32R-Outros	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
32S-Especificar:	<input type="checkbox"/> 8-NA

33-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

1-falha primária  2-falha secundária  3-eventos adversos  8-NA  9-IGN

## 34-Eventos adversos

<b>34A-Acidente vascular cerebral</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34B-Alopecia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34C-Artralgia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34D-Artrite séptica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34E-Astenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34F-Bronquite/Asma</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34G-Câncer/Tumor/Neoplasia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34GA- Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA
<b>34H-Cefaléia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34I-Celulite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34J-Colecistite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34K-Colelitíase</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34L-Diarréia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34M-Dispepsia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34N-Dispnéia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34O-Doença desmielinizante</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34P-Doença diverticular intestinal</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34Q-Dor abdominal superior</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34R-Dor lombar</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34S-Enxaqueca</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34T-Epistaxe</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34U-Febre</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34V-Fratura óssea por fragilidade</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34W-Gripe</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34X-Hemorragia digestiva</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34Y-Hemorragia no local de aplicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34Z-Hepatite B</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AA-Hepatite C</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AB-<i>Herpes zoster</i></b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AC-Hipercolesterolemia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN

<b>34AD-Hipertensão arterial sistêmica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AE-Hipotensão</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AH-Infecção fúngica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AI-Infecção urinária</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AK-Leucopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AL-Linfopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AM-Linfoma</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AN-Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AO-Morte</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AP-Náusea</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AQ-Osteoporose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AR-Pancreatite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AS-Peritonite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AT-Pielonefrite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AU-Plaquetopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AW-Prurido</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AX-Rash cutâneo</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AY-Reação no local de aplicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34AZ-Rinite alérgica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BA-Septicemia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BB-Tuberculose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BD-Urticária</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BE-Outros</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>34BF-Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA

### 35-CDAI - Artrite reumatoide e artrite psoriática

#### Avaliação Médica

35A-Direita					35B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
35A1-Ombro	0	1	0	1	35B1-Ombro	0	1	0	1
35A2-Cotovelo	0	1	0	1	35B2-Cotovelo	0	1	0	1
35A3-Punho	0	1	0	1	35B3-Punho	0	1	0	1
35A4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B4-1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B5-2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B6-3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B7-4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	35B8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
35A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	35B13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
35A14-Joelho	0	1	0	1	35B14-Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

#### 35C-Avaliação global da atividade da doença - Médico

0	10	<b>Aval (0-10)</b>
Sem atividade	Atividade máxima	<input type="text"/>

#### 35D-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0	10	<b>Aval (0-10)</b>
Sem atividade	Atividade máxima	<input type="text"/>

#### 35E-Escala de dor

0	10	<b>Aval (0-10)</b>
Sem dor	Pior dor possível	<input type="text"/>

### 36-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

36A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

36B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

36C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

36D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

36E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

36F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 30 min \_\_\_\_\_ 1h \_\_\_\_\_ 1h30 \_\_\_\_\_ 2h **Aval (0-10)**

36G-Avaliação global da atividade da doença - Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem \_\_\_\_\_ Atividade  
atividade \_\_\_\_\_ máxima

### 37-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →	de			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz
<b>Você é capaz de</b>				
37A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar	0	1	2	3
37B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
37C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e	0	1	2	3
37D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
37E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
37F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
37G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
37H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
37I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
37J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
37K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
37L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
37M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
37N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
37O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
37P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
37Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
37R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
37S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
37T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo	0	1	2	3

#### 37U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 37U1-Assento do vaso mais alto   
 37U2-Banco no chuveiro   
 37U3-Abridor de potes   
 37U4-Barras de apoio no chuveiro   
 37U5-Objetos com cabo longo para alcance   
 37U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)   
 37U7 Outros (especificar)

#### 37V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 37V1-Higiene   
 37V2-Pegar e abrir objetos   
 37V3-Alcançar objetos   
 37V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

### 38-EQ-5D

**Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.**

**38A-Mobilidade**

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

**38B-Cuidados Pessoais**

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

**38C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)**

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

**38D- Dor/Mal Estar**

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

**38E-Ansiedade/Depressão**

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

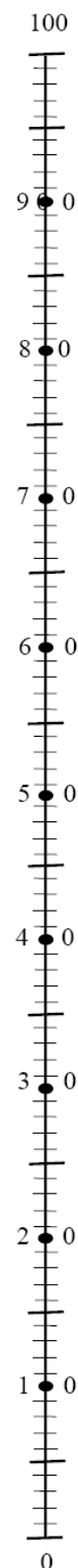
38F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado  
de saúde hoje

O melhor estado de  
saúde imaginável



O pior estado de  
saúde imaginável



**VISITA**

**3**

40-Data da visita 3

2 0

**Entrevistador**

41-Nome completo

**42-Medicamentos em uso no momento para doenças reumáticas**

42A-Adalimumabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42B-Rituximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42C-Etanercepte	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42D-Infliximabe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42E-Corticóide	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42F-Ibuprofeno	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42G-Diclofenaco	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42H-Meloxicam	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42I-Nimesulida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42J-Celecoxibe	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42K-Hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42L-Sulfasalazina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42M-Metotrexato	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42N-Leflunomida	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42O-Azatioprina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42P-Ciclosporina	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42Q-Tacrolimus	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42R-Outros	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
42S-Especificar:	<input type="checkbox"/> 8-NA

43-Se houve troca do biológico, especificar motivo:

 1-falha primária  2-falha secundária  3-eventos adversos  8-NA  9-IGN

## 44- Eventos adversos

<b>44A-Acidente vascular cerebral</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44B-Alopecia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44C-Artralgia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44D-Artrite séptica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44E-Astenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44F-Bronquite/Asma</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44G-Câncer/Tumor/Neoplasia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44GA- Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA
<b>44H-Cefaléia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44I-Celulite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44J-Colecistite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44K-Colelitíase</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44L-Diarréia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44M-Dispepsia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44N-Dispnéia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44O-Doença desmielinizante</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44P-Doença diverticular intestinal</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44Q-Dor abdominal superior</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44R-Dor lombar</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44S-Enxaqueca</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44T-Epistaxe</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44U-Febre</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44V-Fratura óssea por fragilidade</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44W-Gripe</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44X-Hemorragia digestiva</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44Y-Hemorragia no local de aplicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44Z-Hepatite B</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AA-Hepatite C</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AB-<i>Herpes zoster</i></b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AC-Hipercolesterolemia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN

<b>44AD-Hipertensão arterial sistêmica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AE-Hipotensão</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AF-Infecção do trato respiratório inferior/pneumonia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AG-Infecção do trato respiratório superior/sinusite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AH-Infecção fúngica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AI-Infecção urinária</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AJ-Insuficiência coronariana/Infarto agudo do miocárdio</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AK-Leucopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AL-Linfopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AM-Linfoma</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AN-Lúpus eritematoso sistêmico</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AO-Morte</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AP-Náusea</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AQ-Osteoporose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AR-Pancreatite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AS-Peritonite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AT-Pielonefrite</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AU-Plaquetopenia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AV-Presença de anticorpo antinuclear (FAN)</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AW-Prurido</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AX-Rash cutâneo</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AY-Reação no local de aplicação</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44AZ-Rinite alérgica</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BA-Septicemia</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BB-Tuberculose</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BC-Úlcera péptica gástrica/duodenal</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BD-Urticária</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BE-Outros</b>	<input type="checkbox"/> 1-sim <input type="checkbox"/> 2-não <input type="checkbox"/> 9-IGN
<b>44BF-Especificar:</b>	<input type="checkbox"/> 8-NA

## 45-CDAI - Artrite reumatoide e artrite psoriática

### Avaliação Médica

45A-Direita					45B-Esquerda				
Articulação	Dor		Edema		Articulação	Dor		Edema	
45A1-Ombro	0	1	0	1	45B1-Ombro	0	1	0	1
45A 2-Cotovelo	0	1	0	1	45B2-Cotovelo	0	1	0	1
45A3- Punho	0	1	0	1	45B3- Punho	0	1	0	1
45A4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B4- 1ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B5- 2ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B6- 3ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B7- 4ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A8-5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1	45B8- 5ª Metacarpo falangeana	0	1	0	1
45A9-1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B9- 1ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A10-2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B10- 2ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A11-3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B11- 3ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A12-4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B12- 4ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A13-5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1	45B13- 5ª Interfalangeana proximal	0	1	0	1
45A14-Joelho	0	1	0	1	45B14- Joelho	0	1	0	1

0 = Ausente, 1 = Presente

#### 45C-Avaliação global da atividade da doença – Médico

0 _____ Sem atividade	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Atividade máxima	

#### 45D-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 _____ Sem atividade	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Atividade máxima	

#### 45E-Escala de dor

0 _____ Sem dor	10	<b>Aval (0-10)</b> <input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
	Pior dor possível	

### 46-BASDAI – Espondilite anquilosante e artrite psoriática

Coloque uma marca em cada linha abaixo, indicando sua resposta para cada questão relacionada à semana passada.

46A-Como você descreveria o grau de fadiga ou cansaço que você tem tido?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

46B- Como você descreveria o grau total de dor no pescoço, nas costas e no quadril relacionada à sua doença?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

46C-Como você descreveria o grau total de dor e edema (inchaço) nas outras articulações sem contar com pescoço, costas e quadril?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

46D-Como você descreveria o grau total de desconforto que você teve ao toque ou à compressão em regiões do corpo doloridas?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

46E-Como você descreveria a intensidade da rigidez matinal que você tem tido a partir da hora em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Nenhum \_\_\_\_\_ Intenso

46F-Quanto tempo dura sua rigidez matinal a partir do momento em que você acorda?

0 \_\_\_\_\_ 30 min \_\_\_\_\_ 1h \_\_\_\_\_ 1h30 \_\_\_\_\_ 2h **Aval (0-10)**

46G-Avaliação global da atividade da doença – Paciente

0 \_\_\_\_\_ 10 **Aval (0-10)**  
Sem \_\_\_\_\_ Atividade  
atividade \_\_\_\_\_ máxima

## 47-HAQ – Health Assessment Questionnaire

Nível de dificuldade →	Você é capaz de			
	Sem qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de
47A Vestir-se, inclusive amarrar os cordões dos sapatos e abotoar	0	1	2	3
47B Lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
47C Levantar-se de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e	0	1	2	3
47D Deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
47E Cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
47F Levar à boca um copo ou uma xícara cheia de café, leite ou	0	1	2	3
47G Abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
47H Caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
47I Subir 5 degraus?	0	1	2	3
47J Lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
47K Tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
47L Sentar-se e levantar-se de um vaso sanitário?	0	1	2	3
47M Levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5kg que está posicionado um pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
47N Curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
47O Segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
47P Abrir potes ou vidros de conservas que tenham sido	0	1	2	3
47Q Abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
47R Fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
47S Entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
47T Realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo	0	1	2	3

### 47U- Por favor, marque qualquer APOIO ou APARELHO que você geralmente usa em qualquer destas atividades

- 47U1-Assento do vaso mais alto   
  47U2-Banco no chuveiro   
  47U3-Abridor de potes   
  47U4-Barras de apoio no chuveiro   
  47U5-Objetos com cabo longo para alcance   
  47U6-Objetos com cabo longo no banho (como escova para o corpo)
- 47U7 Outros (especificar)

### 47V- Por favor, marque qualquer das categorias nas quais você geralmente necessita de AJUDA DE OUTRAS PESSOAS

- 47V1-Higiene   
  47V2-Pegar e abrir objetos   
  47V3-Alcançar objetos   
  47V4-Andar na vizinhança e fazer tarefas domésticas

## 48-EQ-5D

**Neste momento, queremos entender como está o seu estado de saúde atual. Eu vou ler três afirmações em cada questão e você deverá indicar qual delas melhor descreve o seu estado de saúde hoje.**

**48A-Mobilidade**

- 1- Não tenho problemas em andar
- 2 - Tenho alguns problemas em andar
- 3 - Estou limitado a ficar na cama

**48B-Cuidados Pessoais**

- 1- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais, p. ex. me lavar ou vestir
- 2 - Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
- 3 - Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho(a)

**48C-Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)**

- 1- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 2 - Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
- 3 - Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

**48D- Dor/Mal Estar**

- 1- Não tenho dores ou mal estar
- 2 - Tenho dores ou mal estar moderados
- 3 - Tenho dores ou mal estar extremos

**48E-Ansiedade/Depressão**

- 1- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)
- 2 - Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)
- 3 - Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)

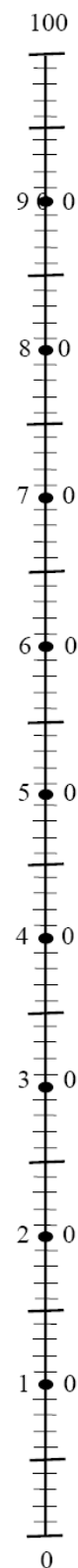
48F-

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

O seu estado  
de saúde hoje

O melhor estado de  
saúde imaginável



O pior estado de  
saúde imaginável



# ANEXO

# I

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
(Projeto aprovado pelo Comitê de Ética - ETIC 0069.0.203.000-11)  
**AVALIAÇÃO DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTICORPOS**  
**MONOCLONAIS ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFILIXIMABE E RITUXIMABE**  
**UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE, ARTRITE**  
**PSORIÁTICA E ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM MINAS GERAIS**

Você está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa, que tem como objetivo avaliar a efetividade e a segurança do uso dos agentes biológicos: adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe em pacientes com artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Sua participação é muito importante e totalmente voluntária. Caso você concorde em participar, o convidaremos a participar de consultas de acompanhamento, nas quais serão coletados dados referentes à evolução de seu quadro de saúde: medidas de atividade das condições reumatológicas e para avaliação da qualidade de vida, comorbidades (outras doenças existentes), reações adversas e utilização de medicamentos. Em nenhum momento haverá associação dos dados que estão no seu prontuário com o seu nome ou qualquer informação que identifique você.

A qualquer momento você poderá tirar suas dúvidas a respeito da pesquisa. Se decidir por não participar, isso não vai interferir no seu atendimento pela Gerência Regional de Saúde. Se o senhor(a) aceitar participar, a qualquer momento você poderá desistir de continuar a fazer parte desta pesquisa, sem que isso traga qualquer problema ao seu acompanhamento.

**CONSENTIMENTO**

Eu li e entendi esse termo, tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas com o(a) pesquisador(a) e concordo em participar da pesquisa.

---

Assinatura do paciente

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do pesquisador

Dúvidas: Prof. Dr. Francisco de Assis Acúrcio: (31) 3409-6855/email:  
gpfe.farmacia@gmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31) 3409-4592

## **ANEXO F – ARTIGO 1: PERFIL DE GASTOS COM O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATÓIDE PARA PACIENTES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE EM MINAS GERAIS – 2008 A 2013**

### **Resumo**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença crônica que afeta cerca de 1% da população adulta. No estudo de coorte histórica de pacientes de Minas Gerais registrados no Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) em 2008-2013, foram identificados 11.573 indivíduos. A perspectiva foi a do financiador público e os valores observados como gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) foram ajustados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) de dezembro de 2015. O Etanercept foi o tratamento mais caro. A análise múltipla mostrou uma relação negativa entre o aumento das despesas e idade, sexo feminino e diagnóstico de entrada na coorte, e relação positiva para as variáveis Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) e o uso de medicamentos bloqueadores do fator de necrose tumoral (ANTI-TNF). Este estudo identificou os fatores que têm impacto sobre o gasto com o tratamento medicamentoso da AR. Também apontou que métodos que permitem extrair dados demográficos e de gastos de sistemas de informação administrativos podem ser ferramentas importantes na construção de estudos econômicos capazes de subsidiar as avaliações econômicas de saúde, especialmente do ponto de vista da gestão. Palavras-chave: Artrite Reumatoide; Farmacoeconomia; Sistema Único de Saúde; Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF).

### **Abstract**

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic condition that affects about 1% of the adult population. In a historical cohort of Minas Gerais State, 11,573 RA patients registered in the Outpatient Information System (or SIA, in Portuguese) between 2008 and 2013 were identified. For this

study we adopted the public funder's perspective and the values were adjusted by the national inflation index (or IPCA, in Portuguese) of December 2015. The cohort mean age was 52 years old and most of the patients were women. Etanercept was the most expensive treatment. Multiple regression analysis indicated a negative association between higher expenditure and age, female sex, and diagnosis at entry in the cohort and positive association between high expenditure and the Human Development Index (HDI) of the municipality and use of anti-tumor necrosis factor agents. This study identified the factors that impact on RA drug treatment expenditure. Also we showed that methods that enable extracting demographic and expenditure data of administrative information systems may represent important tools in the construction of economic studies to subsidize health economic evaluations, especially from the point of view of the managers. Keywords: Arthritis, Rheumatoid; Economics, Pharmaceutical; Unified Health System; Drugs from the Specialized Component of Pharmaceutical Care (or CEAF, in Portuguese).

### **Introdução**

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, autoimune, que pode levar à destruição cartilaginosa e óssea<sup>1,2</sup>. É uma condição crônica e progressiva que afeta cerca de 0,5% a 1% da população mundial adulta, preferencialmente mulheres e indivíduos na faixa etária de 40 a 60 anos<sup>1,2,3</sup>. A prevalência na população brasileira foi estimada entre 0,2 e 1%<sup>4,5</sup>. Alamanos *et al.* (2006) observaram que diferenças nos métodos de identificação e registros de casos, bem como diferenças na prática médica, no acesso aos cuidados de saúde e a variabilidade na prevalência de riscos ambientais e fatores genéticos, podem influenciar nas taxas observadas nos estudos avaliados<sup>6</sup>.

Os primeiros doze meses da doença são considerados uma “janela de oportunidade” e pacientes tratados neste período têm melhores prognósticos<sup>1,2,3,7</sup>. No Brasil, os medicamentos são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), anteriormente denominado Programa Nacional de Medicamentos de Dispensação Excepcional/Alto Custo (PMAC). Este componente inclui medicamentos considerados de alto custo, que são aqueles de alto valor agregado ou, que pela cronicidade do tratamento se tornam excessivamente caros para serem financiados pela população<sup>8</sup>.

Estudo avaliando os gastos de todos os pacientes cadastrados no PMAC, iniciando tratamento entre 2000 e 2004, constatou que indivíduos utilizando infliximabe (o primeiro medicamento biológico disponibilizado pelo CEAF para o tratamento da AR) apresentaram a segunda maior média de gasto no período<sup>9</sup>. Costa et al. (2014)<sup>10</sup>, ao avaliar os gastos com este medicamento no CEAF, indicaram diferença significativa nos valores despendidos conforme sexo, diagnóstico e macrorregião de residência do paciente. Também houve diferença significativa nos gastos analisados neste estudo para seguimentos terapêuticos distintos<sup>10</sup>. O tempo de tratamento também pode ser um fator importante na variabilidade dos gastos com o tratamento da AR uma vez que tratamentos mais caros podem substituir os tratamentos tradicionais e de menor valor agregado na busca por melhores resultados terapêuticos<sup>11</sup>.

O CEAF é executado e gerenciado pelos Estados e financiado em conjunto com o Ministério da Saúde por meio do Fundo de Ações Estratégicas e Compensação (FAEC). A aquisição dos medicamentos que compõem o CEAF pode ser realizada de forma centralizada no Ministério da Saúde ou de forma descentralizada nos estados. Para este último caso, o financiamento por parte do Ministério da Saúde é realizado por meio dos valores estabelecidos para a Autorização

de Procedimentos de Alta Complexidade/Custo (APAC), que são então utilizados como parâmetro para ressarcimento aos estados dos valores despendidos na aquisição dos medicamentos. Os valores das APACs integram o conjunto de dados do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA)<sup>12</sup>. Desta forma, os valores apresentados no SIA/SUS para o CEAF incluem apenas os gastos despendidos pelo Ministério da Saúde com o ressarcimento aos estados, podendo ou não refletir o custo real de compra descentralizada do medicamento. Cabe salientar que melhorias nas ferramentas de gestão do CEAF ao longo do tempo também pode promover variabilidade nos gastos do SUS com estes medicamentos na medida em aumentam a qualidade dos registros.

Assim, com o intuito de contribuir para o conhecimento acerca do tratamento medicamentoso desta doença, este artigo tem por objetivo apresentar uma avaliação do perfil dos gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide utilizado por pacientes do SUS em Minas Gerais (MG), no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013.

### **Métodos**

Este estudo é parte integrante do Projeto de Pesquisa “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, infliximabe, etanercepte e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatoide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer nº ETIC 0069.0.203.000-11).

### **Tipo de estudo**

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva composta por pacientes que utilizaram medicamentos de alto custo para o tratamento da AR no estado de MG, no período de janeiro

de 2008 a setembro de 2013. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AR estabelece um prazo de 3 a 6 meses para verificar falha terapêutica do tratamento<sup>2</sup>. Desta forma foram incluídos na coorte os pacientes que completaram o período mínimo de seis meses de acompanhamento.

Utilizou-se a base de dados do SIA do SUS/MG pareada pelo método de *linkage* determinístico-probabilístico conforme descrito por Cherchiglia et al. (2007)<sup>13</sup>. Para isso utilizou-se software *Freely Extensible Biomedical Record Linkage – Febrl*, versão 0.3<sup>14</sup>. Segundo os autores, o *linkage* teve como objetivo encontrar os registros de um mesmo paciente nos diferentes arquivos da base de dados para unificá-los. O método de *linkage* determinístico foi aplicado aos identificadores únicos confiáveis e/ou com base em comparação de múltiplos identificadores. Já o método de *linkage* probabilístico foi aplicado nos arquivos que apresentavam problemas de consistência, erros ou informações não declaradas<sup>13</sup>.

Para identificação dos indivíduos da coorte de MG, foram considerados os Códigos Internacionais de Doença (CID), bem como os códigos de procedimentos definidos pelo PCDT (2006)<sup>2</sup> da AR. Os medicamentos incluídos na análise foram Adalimumabe (ADA); Etanercepte (ETA); Infliximabe (INF); Metotrexato (MTX); Azatioprina (AZA); Ciclosporina (CIC); Cloroquina (CLO); Hidroxicloroquina (HID); Leflunomida (LEF) e Sulfassalazina (SUL).

### **Avaliação dos gastos**

A avaliação dos gastos foi realizada considerando a perspectiva do financiador público e foi limitada aos gastos ambulatoriais de medicamentos registrados no SIA/SUS. Para precificação dos medicamentos, utilizou-se a média dos valores registrados no sítio eletrônico do Banco de

Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS) para cada ano de acompanhamento (QUADRO 1). A pesquisa de preços foi realizada em março de 2016 e os valores foram atualizados utilizando-se o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para dezembro de 2015. Para os medicamentos que não apresentavam registro de preços no BPS, foram utilizados os valores registrados como aprovados no sítio eletrônico do DATASUS para o cálculo das médias dos valores unitários. Considerando que os dados de gastos foram extraídos de uma base de dados administrativa que não registra todos os custos envolvidos com o tratamento, assumiu-se os gastos registrados no SIA/SUS como “*proxy*” dos custos do tratamento da AR para análise dos dados. Na perspectiva adotada, gasto é definido como despesa com bens ou serviços adquiridos enquanto custo compreende o valor de todos os recursos gastos na produção de um bem ou serviço.

Quadro 1 – Média ponderada de valores unitários para os medicamentos utilizados pelos indivíduos da Coorte calculada a partir de dados registrados no sítio eletrônico do Banco de Preços em Saúde (Valores em R\$ atualizados para 12/2015\*)

Ativo	Unidade de compra	Ano											
		2008		2009		2010		2011		2012		2013	
		MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP	MP	DP
Adalimumabe 40mg	Seringa	2.887,19	266,47	2.633,62	260,36	2.999,12	194,09	2.438,78	264,29	2.458,55	-	2.339,98	9,14
Azatioprina 50mg	Comprimido	1,17	0,50	1,45	0,53	0,76	0,53	1,20	0,49	0,53	0,58	1,11	0,18
Ciclosporina 25mg	Capsula	1,33	0,39	0,86	0,55	0,56	0,44	1,07	0,56	0,60	0,23	1,01	0,46
Ciclosporina 50mg	Capsula	2,95	0,58	1,71	1,01	0,95	0,90	0,92	1,19	0,93	0,24	0,51	-
Ciclosporina 100mg	Capsula	3,26	2,02	2,51	0,29	3,66	1,91	1,22	-	5,07	-	0,79	-
Ciclosporina 100mg/mL Solução Oral	Frasco 50 ml	196,10	78,84	168,80	65,20	240,43	83,02	227,17	72,04	193,95	45,10	NR	NR
Cloroquina 150mg	Comprimido	0,22	-	0,18	0,23	0,32	0,17	0,29	1,30	NR	NR	0,42	-
Etanercepte 25mg	Frasco ampola	820,97	2,92	791,28	5,65	766,80	89,37	753,04	16,47	738,95	1,33	697,88	7,13
Etanercepte 50mg	Frasco ampola	NR	NR	1.583,88	39,50	1.583,32	123,39	1.522,93	10,88	1.414,39	38,05	1.370,56	-
Hidroxicloroquina	Comprimido	1,41	0,14	1,37	0,06	1,31	0,37	1,39	0,35	1,17	0,68	1,09	-
Infliximabe 10mg/mL	Frasco ampola	2.789,54	182,50	2.636,11	238,53	2.619,78	221,76	2.764,72	-	2.461,47	212,31	2.094,91	-
Leflunomida 20mg	Comprimido	8,93	0,04	8,46	0,90	8,08	0,66	7,66	1,93	7,10	0,81	6,77	-
Metotrexato 25mg	Ampola 2mL	NR	NR	7,32	0,85	7,09	0,66	13,02	5,49	6,35	-	6,35	-
Metotrexato 2,5mg	Comprimido	0,85	0,14	0,82	0,06	0,79	0,08	0,79	0,25	0,79	0,09	0,77	0,08
Sulfassalazina 500mg	Comprimido	0,71	0,02	0,68	0,23	0,71	0,23	0,62	0,21	0,58	0,00	0,56	0,02

DP = Desvio Padrão; MP = Média Ponderada; NR = Não Registrado.

\* utilizando-se o Índice de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), IBGE

Desta forma, os gastos foram contabilizados para cada indivíduo e avaliados como gasto médio mensal (GMM) para cada esquema terapêutico observado no intervalo de acompanhamento da coorte. A fim de sintetizar a apresentação dos resultados, os medicamentos foram classificados em quatro categorias conforme seu mecanismo de ação farmacológico: 1. Medicamentos Modificadores do Curso da Doença Sintéticos, exceto MTX – Outros MMCD sintéticos (CLO, HID, LEF e SUL); 2. METOTREXATO - MTX; 3. Bloqueadores do fator de necrose tumoral associados ou não aos outros MMCD sintéticos ou MTX - Anti-TNF ( $\pm$ MMCD ou MTX) (ADA, ETA e INF) e, 4. Imunossuppressores - IMUNO (AZA e CIC).

### **Análise estatística**

A estatística descritiva dos dados coletados foi realizada por meio de medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e distribuições de frequências para as variáveis categóricas. Com a finalidade de melhor representar, nos modelos estatísticos adotados, as características sociodemográficas dos municípios de residência dos indivíduos incluídos na coorte, utilizou-se o IDH-M. O índice para cada município foi obtido no sítio eletrônico do IBGE<sup>15</sup>.

Para a identificação dos fatores que influenciaram o GMM com medicamentos no período estudado, realizaram-se análises de regressão linear bivariada e múltipla. As variáveis independentes incluídas na análise bivariada foram idade, sexo, tempo de acompanhamento, ano de entrada na coorte, CID identificado no início do acompanhamento, medicamento de início de tratamento e IDH-M do município de residência identificado no início do acompanhamento. O modelo final da regressão linear múltipla incluiu as variáveis independentes com resultado estatisticamente significativo a um nível de 5% na análise de

regressão linear bivariada. Foram realizados a análise dos gráficos de resíduos e o teste de Breusch-Pagan para testar a homoscedasticidade.

### **Resultados**

A coorte de MG incluiu 11.573 indivíduos. Destes, a maioria (81,3%) era do sexo feminino com idade média de 52 ( $\pm 15$ ) anos (TAB.1). Os diagnósticos mais frequentes observados no início do acompanhamento foram “Outras artrites reumatóides soropositivas” (43,9%) e “Síndrome de Felty” (25,2%). A maioria dos pacientes iniciou o acompanhamento na coorte em uso de Outros MMCD sintéticos (66,8%) (TAB.1). Em relação à distribuição dos pacientes conforme o IDH-M do município de residência no primeiro registro de acompanhamento, observou-se que 53,1% dos pacientes residiam em municípios com IDH-M até 0,80.

Tabela 1 – Características dos pacientes que fizeram uso de medicamentos de alto custo para o tratamento da Artrite Reumatoide no Sistema Único de Saúde de Minas de Gerais, no período de janeiro de 2008 a setembro de 2013 (N=11.573)

<b>Características dos pacientes</b>		
<b>Idade<sup>1</sup></b>		
Média (±DP)	51,7 (±14,6)	
<b>Sexo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
F	9.412	81,3
M	2.161	18,7
<b>Ano de início</b>		
2008	2.641	22,8
2009	1.222	10,6
2010	1.095	9,5
2011	4.120	35,6
2012	2.024	17,5
2013	471	4,1
<b>Diagnóstico<sup>1</sup></b>		
Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	5.078	43,9
Síndrome de Felty (M05.0)	2.916	25,2
Artrite reumatoide soronegativa (M06.0)	1.769	15,3
Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas (M05.3)	887	7,7
Outros	923	8,0
<b>Medicamento<sup>1</sup></b>		
Outros MMCD sintéticos	7.726	66,8
Anti-TNF (±MMCD ou MTX)	2.176	18,8
Metotrexato	1.555	13,4
Imunossupressores	116	1,0
<b>IDH-M<sup>1</sup></b>		
0,00-0,77	2.857	24,7
0,78-0,80	3.290	28,4
0,81-0,83	2.652	22,9
0,84 ou mais	2.774	24,0

<sup>1</sup> Variável observada no primeiro registro do indivíduo na coorte.

MMCD=Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; Anti-TNF= Anti-tumor necrosis fator; MTX=Metotrexato.

A maior parte dos pacientes permaneceu durante todo o período de acompanhamento no tratamento com o medicamento identificado no primeiro registro. Quando a mudança de tratamento foi identificada, observou-se que houve alteração no GMM. O tratamento dos pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de MTX (11%) foi o de menor GMM no período de análise ( $p < 0,001$ ). Este gasto aumentou de forma significativa quando um Anti-TNF

foi introduzido ( $p < 0,001$ ). Resultados semelhantes foram observados para os pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de outros MMCD sintéticos ( $p < 0,001$ ) (TAB.2).

Dos pacientes que iniciaram o tratamento com ADA ( $\pm$  MMCD ou MTX) (9%), 12% mudaram para outro esquema terapêutico: MMCD ou MTX em monoterapia ou outro Anti-TNF ( $\pm$  MMCD ou MTX). A mudança para um dos MMCD sintéticos resultou em um decréscimo no GMM em comparação à manutenção do tratamento inicial e em um acréscimo no GMM quando a mudança foi para outro Anti-TNF ( $\pm$  MMCD ou MTX) ( $p < 0,001$ ). A mesma tendência foi observada para os pacientes que iniciaram o tratamento com INF ( $\pm$  MMCD ou MTX) (3%) ( $p < 0,001$ ). O tratamento dos pacientes que iniciaram o acompanhamento em uso de ETA ( $\pm$  MMCD ou MTX) (7%) foi o de maior GMM no período de análise ( $p < 0,001$ ). Para estes pacientes, tanto a mudança para um dos MMDC sintéticos quanto para outro Anti-TNF resultou em queda no GMM ( $p < 0,001$ ).

Achados interessantes em relação ao tempo de acompanhamento também podem ser observados na tabela 2. No grupo dos Anti-TNF observou-se um maior tempo médio de acompanhamento para o INF ( $p < 0,001$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa na comparação entre os tempos médios de acompanhamento para pacientes tratados com ETA ( $\pm$  MMCD ou MTX) e ADA ( $\pm$  MMCD ou MTX). Entre os MMCD sintéticos (MMCD ou MTX), o MTX apresentou o menor tempo médio de acompanhamento ( $p > 0,001$ ). Na comparação com os Anti-TNF, os MMCD sintéticos (MTX ou outros) só não apresentaram maior tempo médio de acompanhamento que o INF ( $p < 0,05$ ). O tempo médio de acompanhamento deste medicamento também foi maior que o observado para os IMUNO ( $p > 0,05$ ). Esta tendência não foi observada para as comparações de tempo médio de acompanhamento entre os IMUNO e ADA ( $p < 0,001$ ), ETA ( $p < 0,001$ ), MMCD ( $p < 0,001$ ) e MTX ( $p > 0,05$ ). Para os grupos que

iniciaram o tratamento com MMCD sintéticos (MMCD ou MTX) ou com IMUNO, o tempo médio de acompanhamento aumentou com a associação de um Anti-TNF ( $p < 0,001$ ). Nos grupos que iniciaram o tratamento com Anti-TNF, o tempo médio de acompanhamento aumentou com a troca por outro Anti-TNF ( $p < 0,001$ ).

Tabela 2 – Descrição dos gastos médios mensais ambulatoriais por seguimento terapêutico - janeiro de 2008 a setembro de 2013 (valores atualizados para dezembro de 2015 conforme IPCA)

Seguimento Terapêutico	N	%	Tempo médio de acompanhamento (meses)	Gasto médio Mensal (R\$)
<b>Iniciaram com ADA</b>	<b>990</b>	<b>9</b>	<b>26,72 (±14,20)</b>	<b>2.330,59</b>
ADA (± MMCD ou MTX)	870	88	26,18 (±14,24)	2.339,61
ADA (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	58	6	28,41 (±13,92)	1.135,44
ADA (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	62	6	32,65 (±12,46)	3.321,99
<b>Iniciaram com ETA</b>	<b>866</b>	<b>7</b>	<b>27,04 (±14,34)</b>	<b>4.434,76</b>
ETA (± MMCD ou MTX)	753	87	25,62 (±13,47)	4.736,39
ETA (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	59	7	32,94 (±15,58)	2.027,06
ETA (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	54	6	41,49 (±15,68)	2.859,31
<b>Iniciaram com INF</b>	<b>369</b>	<b>3</b>	<b>39,43 (±20,63)</b>	<b>2.138,72</b>
INF (± MMCD ou MTX)	254	69	33,11 (±17,75)	2.038,74
INF (± MMCD ou MTX)-Outro Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	96	26	44,30 (±22,24)	2.681,40
INF (± MMCD ou MTX)-MMCD ou MTX	19	5	55,17 (±18,83)	733,28
<b>Iniciaram com MTX</b>	<b>1.266</b>	<b>11</b>	<b>28,91 (±17,49)</b>	<b>173,29</b>
MTX	765	60	26,16 (±16,63)	21,22
MTX-MMCD	373	29	20,48 (±13,82)	79,16
MTX-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	104	8	34,11 (±16,11)	1.650,76
MTX+MMCD	24	2	33,63 (±18,39)	81,36
<b>Iniciaram com MMCD sintéticos exceto MTX</b>	<b>6.837</b>	<b>59</b>	<b>34,34 (±19,14)</b>	<b>425,04</b>
MMCD	5.376	79	32,71 (±18,75)	168,35
MMCD-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	1.087	16	41,80 (±19,12)	1.809,04
MMCD-MTX	374	5	36,01 (±19,52)	92,21
<b>Iniciaram com Imuno</b>	<b>89</b>	<b>1</b>	<b>37,34 (±22,11)</b>	<b>616,91</b>
IMUNO	48	54	29,26 (±19,66)	132,55
IMUNO-Anti-TNF (± MMCD ou MTX)	21	24	46,01 (±19,78)	2.174,37
IMUNO-MMCD ou MTX	20	22	47,65 (±23,14)	144,02
<b>OUTROS</b>	<b>1.156</b>	<b>10</b>	<b>42,26 (±17,74)</b>	<b>641,96</b>
<b>Total</b>	<b>11.573</b>	<b>100</b>	<b>33,52 (±18,70)</b>	<b>938,33</b>

ADA=Adalimumabe; ETA=Etanercepte; INF=Infliximabe; IMUNO=Imunossuppressores; MMCD=Medicamentos Modificadores do Curso da Doença; Anti-TNF= Anti-tumor necrosis fator; MTX=Metotrexato.

A tabela 3 apresenta os resultados da regressão linear múltipla. O modelo final é capaz de explicar em torno de 67% da variabilidade do GMM ( $R^2=66,72\%$ ). Este é menor com o aumento da idade dos pacientes ( $p<0,001$ ) e quando estes são do sexo masculino ( $p>0,05$ ). O tempo de acompanhamento também parece impactar no GMM, que aumenta com o aumento do tempo

de acompanhamento ( $p < 0,001$ ), assim como ocorre em relação ao ano de entrada na coorte, não sendo estatisticamente significativo apenas para o ano de 2013.

Em comparação ao CID de registro mais frequente entre os pacientes da coorte, “Outras artrites reumatóides soropositivas”, apenas os CID “Artrite reumatóide soronegativas” ( $p < 0,001$ ), “Artrite Idiopática Juvenil” ( $p < 0,001$ ) e Vasculite reumatóide ( $p < 0,05$ ) impactaram de forma estatisticamente significativa no GMM. Pacientes com estes diagnósticos registrados no início do acompanhamento apresentaram tendência de menor gasto.

A tendência de menor gasto para pacientes em uso de MTX no início do acompanhamento também foi identificada nesta análise ( $p < 0,001$ ). Pacientes que residiam em municípios de maior IDH-M apresentaram maior GMM, sendo este resultado estatisticamente significativo apenas para a faixa 0,81-0,83 ( $p < 0,05$ ). A análise de resíduos e o teste de Breusch-Pagan studentizado demonstrou que o modelo final é adequado para analisar a relação linear entre o gasto médio mensal e as variáveis incluídas ( $p < 0,001$ ).

Tabela 3 - Análise multivariada do gasto médio mensal ambulatorial dos usuários do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais que utilizaram medicamentos para tratamento da Artrite Reumatoide (janeiro de 2008 a setembro de 2013)

<b>Variável dependente</b>			
Gasto médio mensal			
<b>Variável explicativa</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>p</b>
<b>Intercepto</b>	225,56	56,98	<0,001
<b>Idade</b>	-3,12	0,56	<0,001
<b>Sexo</b>			
Feminino/Masculino	27,86	19,88	>0,05
<b>Tempo de acompanhamento (meses)</b>	6,90	0,71	<0,001
<b>Ano de entrada na coorte</b>			
2009/2008	92,39	30,10	<0,05
2010/2008	198,91	33,62	<0,001
2011/2008	237,01	30,23	<0,001
2012/2008	202,96	38,74	<0,001
2013/2008	101,31	54,32	>0,05
<b>CID<sup>1</sup></b>			
Síndrome de Felty (M05.0)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	19,79	20,18	>0,05
Artrite reumatoide soronegativa (M06.0)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	-75,08	22,97	0,001
Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas (M05.3)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	9,63	30,19	>0,05
Outras artrites reumatoides especificadas (M06.8)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	-24,48	37,83	>0,05
Artrite Idiopática Juvenil (M08.0)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	-248,74	63,57	<0,001
Doença reumatoide do pulmão (M05.1)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	-38,91	72,05	>0,05
Vasculite reumatoide (M05.2)/Outras artrites reumatoides soropositivas (M05.8)	-233,00	122,43	<0,05
<b>Esquema Terapêutico<sup>1</sup></b>			
MTX/MMCD	-219,19	23,30	<0,001
ADA/MMCD	1.915,46	28,82	<0,001
ETA/MMCD	4.012,50	30,52	<0,001
INF/MMCD	1.609,61	44,42	<0,001
IMUNO/MMCD	259,28	79,23	0,001
<b>IDH-M do município de residência<sup>1</sup></b>			
0,78-0,80/0,00-0,77	25,21	21,23	>0,05
0,81-0,83/0,00-0,77	51,59	22,47	<0,05
0,84 ou mais/0,00-0,77	3,00	22,84	>0,05

<sup>1</sup> Variável observada no primeiro registro do indivíduo na coorte.

$\beta$  = Variação esperada para o gasto médio mensal com o aumento de uma unidade da variável explicativa analisada.

## Discussão

Neste estudo observou-se que a maioria dos pacientes era mulher e tinha idade entre 37 e 67 anos, com média de idade de 52 anos. No Brasil, o perfil dos pacientes em relação ao sexo e idade não é diferente do observado para a coorte de MG<sup>16,17,18,19,20,21,22,23</sup>. Estudos internacionais incluindo pacientes com AR apresentaram achados semelhantes<sup>24,25,26,27,28,29,30,31,32</sup>. Os motivos para maior frequência da doença em mulheres podem estar relacionados à possível influência hormonal no processo inflamatório causador da AR<sup>18,31,32,33</sup>, bem como ao maior percentual de utilização dos serviços de saúde por pessoas do sexo feminino<sup>34</sup>.

Dentre os diagnósticos mais frequentes observados na coorte, o “Síndrome de Felty” é o que chama mais atenção. Apesar deste diagnóstico ser uma condição de baixa prevalência entre os pacientes acometidos por AR<sup>35</sup>, o mesmo foi identificado para 25% dos indivíduos da coorte de MG. Este diagnóstico também foi observado entre os mais frequentes em Costa *et al.* (2014)<sup>10</sup> sendo que os autores atribuem essa alta prevalência a dois fatores principais: limitações de utilização de banco de dados administrativos que podem sofrer erros no registro das informações e dificuldade em se determinar a Síndrome de Felty que pode ser confundida com a “pseudo-síndrome de Felty”, com prevalência duas vezes maior que a primeira<sup>10</sup>.

O tratamento da AR varia de acordo com o estágio, a atividade e a gravidade da doença e tem por objetivos melhorar a qualidade de vida dos pacientes, controlar a progressão das lesões articulares, prevenir a perda funcional e diminuir a dor<sup>19,24,31</sup>. Abreu *et al.* (2006)<sup>16</sup> relataram que, no período de 1979 a 1994, o tratamento predominante para artrite reumatoide incluía o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), seguido do uso de corticoides. Os autores observaram que ao longo dos anos estes tratamentos entraram em desuso dando lugar aos MMCD sintéticos, principalmente ao MTX<sup>16</sup>.

A introdução dos MMCD biológicos no mercado mundial se deu em 1998 com a aprovação do ETA nos Estados Unidos<sup>18,29</sup>. No Brasil, estes medicamentos passaram a ser disponibilizados pelo SUS em 2006 com a publicação do PCDT<sup>2</sup> para o tratamento da AR. Este último, em consonância com as diretrizes para o tratamento da AR<sup>36</sup>, recomenda o início do tratamento com MTX e, em caso de contraindicação, pode-se utilizar outros MMCD sintéticos<sup>2</sup>. Para os pacientes com menor risco de mau prognóstico, o tratamento com antimaláricos passa a ser a primeira escolha e, em caso de falha com o MMCD em monoterapia, a associação entre eles é indicada<sup>36</sup>. O início da terapia com os MMCD biológicos é indicado após seis meses de terapia com MMCD sintéticos e persistência de atividade doença moderada a alta<sup>36</sup>. Recomenda-se a associação destes medicamentos aos MMCD sintéticos e, apenas em caso de contraindicação absoluta a estes últimos, utilizar MMCD biológicos em monoterapia<sup>36</sup>. Em caso de falha com MMCD biológico inicial, pode-se trocar por outro biológico<sup>36</sup>.

No presente estudo, a maioria dos pacientes iniciou o acompanhamento em tratamento com MTX ou outros MMCD. Torna-se necessário ressaltar que, por se tratar de um estudo cuja fonte de dados é administrativa, os achados podem não refletir em plenitude a prática clínica. Considerando que o ponto de corte de início de acompanhamento da coorte é janeiro 2008, o tratamento experimentado pelos indivíduos antes desta data não foi observado. Este fato pode explicar o alto percentual de indivíduos que iniciaram o tratamento com ANTI-TNF. Estudo realizado no Paraná que avaliou apenas pacientes em uso de Anti-TNF, em que a fonte de dados também foi administrativa, observou que 44% dos pacientes receberam tratamento com ETA, 40% com ADA e 16% com INF<sup>22</sup>.

Assim como no presente estudo, em Florianópolis/SC (2010) foi observado que a maioria dos pacientes iniciou o tratamento com MMCD associados e ao longo do tratamento passaram a

utilizar Anti-TNF em monoterapia ou MMCD em monoterapia<sup>18</sup>. De acordo com o Registro Brasileiro de Biológicos (BIOBADA BRASIL), no período entre 2008 e 2012, 44% dos pacientes foram tratados com INF, 29% com ADA e 27% com ETA. Desses, 43% estavam em uso associado com MMCD e 30% com corticosteroides<sup>37</sup>. Estudo multicêntrico realizado em países do Centro e do Leste da Europa mostrou que o acesso a medicamentos biológicos para o tratamento da AR variou entre 1,0 a 5,0% dos pacientes<sup>32</sup>. Segundo os autores, o uso destes medicamentos em diferentes países refletem preferências e prioridades dos mesmos<sup>32</sup>.

O tempo médio de permanência dos indivíduos na coorte de MG foi de 33,5 ( $\pm 18,7$ ) meses e variou conforme o seguimento terapêutico. Observou-se maior tempo médio de acompanhamento para os casos de associação ou troca do Anti-TNF. Este achado pode estar relacionado ao fato destes medicamentos se diferenciarem dos MMCD clássicos por sua especificidade contra alvos terapêuticos definidos, o que lhes fornece características importantes para o tratamento da AR como rápido início de ação, resposta sustentada e maior tolerabilidade<sup>19</sup>.

Pacientes que iniciaram com INF trocaram de Anti-TNF em maior frequência do que aqueles que iniciaram com ADA ou ETA. A troca de um Anti-TNF por outro pode ser uma opção terapêutica em casos de ineficácia ou intolerância ao primeiro, uma vez que, apesar de apresentarem eficácia semelhante, não são idênticos nos aspectos de estrutura molecular, farmacocinética, mecanismo de ação, potencial de formação de autoanticorpos e anticorpos humanos anti-quiméricos ou anti-humanos, indução de apoptose e posologia<sup>38</sup>. Sendo o presente estudo fruto de análise de um banco de dados administrativos, é carente de dados relacionados ao estado clínico do paciente e, por isso, não foi possível avaliar os fatores que influenciam a troca de esquema terapêutico na coorte de MG.

O avanço do tratamento da AR com a inclusão dos Anti-TNF é reconhecido. Entretanto, os custos das novas tecnologias empregadas devem ser considerados antes da incorporação e durante seu uso para avaliação de sua manutenção nos protocolos de tratamento estabelecidos. Segundo Carias *et al.* (2011)<sup>39</sup>, os gastos com o CBAF aumentou cerca de 159% no período de 2003 a 2006. Ainda segundo os autores, em 2007, o gasto com medicamentos especializados chegou à esfera de R\$ 2,3 bilhões e os medicamentos para AR representaram 10,4% deste valor<sup>39</sup>.

Em MG, os esquemas terapêuticos de maior GMM por paciente foram aqueles que incluíam o uso dos Anti-TNF. Para fins de comparação, os valores de gastos/custos de estudos nacionais citados na sequência dessa discussão foram também atualizados pelo IPCA para valores de dezembro de 2015. Achados semelhantes foram observados por Wiens *et al.* (2012)<sup>22</sup> ao considerar os dados de dispensação de medicamentos de alto custo registrados no sistema informatizado do Paraná em março de 2010. Bagatini (2010)<sup>18</sup> apontou para um custo direto anual com a assistência prestada ao paciente com AR de R\$ 30.223,67 por paciente/ano. Deste valor, 70,4% foram financiados pelo SUS e os medicamentos contribuíram com 91,4% para sua composição<sup>18</sup>. Foram considerados custos diretos médicos pelos autores os custos com medicação essencial e secundária, administração de medicamento parenterais, consultas médicas, urgências médicas, terapias e atividades físicas, exames complementares e hospitalizações<sup>18</sup>. Em Florianópolis, o custo direto médico estimado para o tratamento da AR por paciente foi de R\$ 28.097,85, sendo observada diferenças significativas nos custos diretos para pacientes tratados com MMCD (R\$ 6.259,09) e aqueles tratados com Anti-TNF (R\$ 59.961,07)<sup>18</sup>.

Em estudo realizado por Venson *et al.* (2011)<sup>40</sup>, foram identificados os seguintes custos anuais para o tratamento da AR no ano de 2008: MTX=R\$ 183,08; INF=R\$ 25.652,84; ADA=R\$ 29.916,67; ETA=R\$ 37.055,54. Em 2012, o Ministério da Saúde identificou que o medicamento de maior gasto anual era o ETA (R\$ 37.170,30), seguido do ADA (R\$ 36.721,66) e INF (R\$ 25.721,27)<sup>20</sup>. Segundo Lundkvist *et al.* (2008)<sup>41</sup>, o custo médio anual por paciente varia conforme o protocolo adotado em cada país, bem como de acordo com a metodologia adotada por cada estudo para estimá-lo. Em um estudo multicêntrico realizado em países da Europa central e oriental, também foram observadas diferenças para o custo anual por paciente<sup>32</sup>.

Para a coorte de MG avaliou-se, também, as variáveis que poderiam explicar o GMM no tratamento da AR. A análise múltipla apontou para uma relação negativa entre idade e maior gasto médio mensal após o controle pelas outras variáveis ( $p < 0,001$ ). Uma possível explicação pode ser o fato de que a média de idade entre os indivíduos que iniciaram o acompanhamento com MMCD foi maior do que entre aqueles que iniciaram o acompanhamento com algum Anti-TNF ( $p < 0,0001$ ), considerando que o tratamento com estes últimos é significativamente mais caro do que o tratamento com MMCD. Michaud *et al.* (2003)<sup>28</sup> observaram perfil semelhante em estudo realizado nos Estados Unidos onde ocorreu redução anual do gasto com o tratamento da AR com o aumento da idade, para indivíduos acima de 65 anos.

O tempo também foi fator determinante para o aumento do GMM ao longo do acompanhamento ( $p < 0,001$ ). Achados de uma análise econômica do tratamento da AR apontaram para uma progressão de custo que ocorre ao longo do tempo de tratamento devido à substituição de MMCD mais antigos pelos mais novos que são mais caros<sup>42</sup>. Na coorte na coorte de MG, indivíduos em idade superior a 70 anos apresentaram menor tempo médio de acompanhamento,

29,91 ( $\pm 17,25$ ) meses ( $p < 0,001$ ). Este achado também pode explicar a redução do GMM com o avançar da idade. Relação positiva entre o sexo feminino e o maior GMM com o tratamento da AR também foi encontrada. Esse resultado é coerente com a maior frequência da doença em mulheres e a maior utilização de serviços de saúde por elas<sup>34</sup>. Estudos demonstram que o custo da doença pode variar de acordo com o tempo de doença, com sua evolução e com o tipo de esquema terapêutico utilizado<sup>25,28,32</sup>.

Para a avaliação do perfil sociodemográfico dos participantes da coorte, utilizou-se como indicador o IDH-M. Segundo o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), quanto maior o IDH, maior o desenvolvimento nas áreas: renda, educação e saúde<sup>42</sup>. Em MG, os pacientes eram residentes em municípios que estavam distribuídos proporcionalmente entre as faixas de IDH-M e observou-se relação positiva entre o maior IDH-M do município de residência do indivíduo e o aumento GMM. Este resultado pode estar relacionado com o fato de locais mais desenvolvidos economicamente possuírem maior acesso aos serviços de saúde e, principalmente, maior concentração de reumatologistas<sup>10,22,43,44</sup>.

Estudo realizado por Travassos e Col. (2006)<sup>43</sup> demonstrou que o acesso aos serviços de saúde no Brasil é influenciado pela condição social dos indivíduos, bem como pelo local de residência. Para este último fator, o estudo indicou que o acesso aos serviços de saúde melhora com o grau de desenvolvimento socioeconômico da região de residência<sup>43</sup>. Wiens *et al.* (2012)<sup>22</sup> corroboram com esses achados ao observar que metade dos brasileiros com AR não possuem diagnóstico estabelecido e as principais barreiras para o acesso ao tratamento da doença são: baixa disponibilidade de reumatologistas, dificuldades de acesso da população aos medicamentos e demora no agendamento de consultas médicas.

Observou-se significância estatística para a relação negativa entre alguns diagnósticos identificados à entrada na coorte de MG e o GMM. Um estudo europeu estimou que os custos diretos para cada paciente aumentam, por ano, duas vezes mais para aqueles com alta atividade da doença quando comparados com aqueles com baixa atividade da doença<sup>41</sup>. Em relação ao esquema terapêutico adotado, aqueles que incluíam os medicamentos Anti-TNF possuem maior GMM em comparação com aqueles que incluíam outros MMCD ( $p < 0,001$ ). Monteiro *et al.* (2008)<sup>42</sup> encontraram resultados semelhantes ao avaliar os custos dos diferentes ciclos de tratamento elaborados a partir das recomendações do protocolo clínico para tratamento da AR da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Na Alemanha<sup>45</sup> e na Espanha<sup>24</sup> foram observados resultados similares.

### **Limitações do método**

Os dados foram extraídos de banco de dados administrativos que têm por finalidade a gestão financeira do CEAF e que são alimentadas por informações fornecidas pelas Secretarias de Estado da Saúde. Portanto, a qualidade desta informação é dependente dos processos envolvidos no registro e na disponibilização dos dados por sistemas de informação. Sendo assim, é possível a existência de dados incorretos causados por erros na alimentação das bases de dados ou de sub-registros que podem culminar em sub ou superestimação das análises realizadas.

Outra limitação importante do presente estudo refere-se ao fato de que os gastos analisados abrangem apenas aqueles relacionados aos valores de medicamentos registrados no SIA/SUS, que representam os valores reembolsados pelo Ministério da Saúde e não os valores reais dos recursos de saúde utilizados. Por não incluir outros gastos ambulatoriais como, por exemplo,

gastos despendidos para infusão do INF, podem subestimar o custo real do tratamento da Artrite Reumatoide.

### **Conclusão**

A avaliação na coorte de Minas Gerais, a partir da construção de sua linha de cuidado por meio do pareamento probabilístico de base dados administrativas, permitiu identificar alguns fatores que podem impactar no gasto com o tratamento medicamentoso da AR, uma doença crônica com importante impacto econômico para o SUS.

Observou-se que este gasto é influenciado por características como sexo, idade dos pacientes, tempo de acompanhamento e condições sociodemográficas. Verificou-se que o nível de desenvolvimento dos municípios onde residem estes pacientes atua de forma negativa no gasto com o tratamento da AR e este fato pode estar relacionado ao acesso aos serviços de saúde, à consulta com reumatologistas e, conseqüentemente, ao acesso à terapias mais avançadas. Apesar dos desafios apresentados para a garantia do cuidado ao paciente portador de AR, a coorte de Minas Gerais apontou para o cumprimento do protocolo de tratamento proposto pelo Ministério da Saúde e que este protocolo mostra coerência com protocolos estabelecidos em outros países.

Cabe ressaltar que os estudos nacionais publicados que abordam os custos com o tratamento da Artrite Reumatoide são, em sua maioria, de descrição da composição dos gastos e/ou custo registrados em bases administrativas do SUS. Desta forma, geralmente não abordam os fatores que podem influenciar na variabilidade dos mesmos. Neste sentido, a maior contribuição desse estudo é a proposição de uma metodologia que demonstra a possibilidade de, a partir de bancos de dados administrativos, realizar avaliações de custos/gastos das linhas de cuidado adotadas

no SUS, bem como dos principais fatores que podem influenciar sua variabilidade. Este fato é de grande relevância ao considerarmos que, no Brasil, não é usual o desenvolvimento de sistemas de informação que têm a finalidade de coletar dados clínicos para utilização na gestão do sistema de saúde. Sistemas de informação que possibilitam extrair tanto dados clínicos quanto de custos/gastos podem ser ferramentas importantes na construção de estudos econômicos em saúde que permitam subsidiar as avaliações de políticas públicas de saúde, tanto do ponto de vista clínico como do ponto de vista da gestão.

### **Referências**

1. Mota LMH, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Fronzas LSR, Bertolo MB *et al.*. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011; 51 (3): 207-19.
2. Ministério da Saúde. Portaria SCTIE/MS nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: artrite reumatoide. *Diário Oficial da União* 2006; 06 nov.
3. Mota LMH, Laurindo IMM, Neto LLS. Princípios Gerais do tratamento da artrite reumatoide inicial. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010; 56 (3): 360-2.
4. Marques-Neto JF, Gonçalves ET, Langen LFOB, Cunha MFL, Radominski S, Oliveira SM, et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Rev Bras Reumatol* 1993; 33:169-73.
5. Senna ER, Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LV, Ciconelli RM, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol* 2004; 31:594-7.

6. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36(3):182-8.
7. Furst DE, Schiff MH, Fleishmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D et al.. Adalimumabe, a fully anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab IN Rheumatoid arthritis). *J Rheumatol.* 2003; 30: 2563-71.
8. Ministério da Saúde. Assistência farmacêutica: instruções técnicas para sua organização. Brasília, 2001.
9. Brandão CMR, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com Medicamentos de Alto Custo: Uma Análise Centrada no Paciente. *Value in Health.* 2011; 14: S71-S77.
10. Costa JO, Almeida AM, Júnior AAG, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Acurcio FA. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com Infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública.* 2014; 30 (2): 283-95.
11. Monteiro RDC, Zanini AC. Análise de custo do tratamento medicamentoso da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2008; 44 (1): 25-33.
12. Conselho Nacional de Secretários da Saúde. Para entender a gestão do programa nacional de dispensação em caráter excepcional. Brasília, 2004. 100p.
13. Cherchiglia ML, Júnior AFG, Andrade EIG, Machado CJ, Acúrcio FA, Junior WM et al.. A construção da base de dados nacional em Terapia Renal Substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico probabilístico.

Revista Brasileira de Estudos de População, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 163-167, jan./jun. 2007.

14. CHRISTEN P.; CHURCHES T.; HEGLAND, M. A parallel open source data linkage system. Disponível em: <<http://citeseer.ist.psu.edu/christen04parallel.html>>. Acesso em: 06/mar./2005.

15. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – IDH-M. Disponível em: <http://cidades.ibge.gov.br/cartograma/mapa.php?lang=&coduf=31&codmun=310620&idtema=118&codv=v01&search=minas-gerais|belo-horizonte|sintese-das-informacoes->. Acesso em: março de 2016.

16. Abreu MM, Kowalski SC, Ciconelli RM, Ferraz MB. Avaliação do perfil sociodemográfico, clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com artrite reumatoide que participaram de projetos de pesquisa na Escola Paulista de Medicina, nos últimos 25 anos. *Rev Bras Reumatol.* 2006; 46 (2): 103-9.

17. Cavalcanti MP. Levantamento estatístico dos pacientes atendidos pela ADORE (Associação dos Portadores de Doença Reumática) [Trabalho de Conclusão de Curso]. Departamento de Fisioterapia: Universidade Tuiuti do Paraná; 2006.

18. 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]. Faculdade da Farmácia: Universidade Federal de Santa Catarina; 2010.

19. Faleiro LR, Araújo LHR, Varavallo MA. A terapia Anti-TNF- $\alpha$  na artrite reumatoide. The Anti-TNF-  $\alpha$  therapy in the rheumatoid arthritis. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde.* 2011; 32 (1): 77-94.

20. Ministério da Saúde (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC). Medicamentos biológicos (Infliximabe, etanercepte, adalimumabe, rituximabe, abatacepte, tocilizumabe, golimumabe e certolizumabe pegol) para o tratamento da Artrite Reumatoide. Brasília (DF): Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; 2012 Jun. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. [citado 27 Jan 2013]. Disponível em: [http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992\\_109700.pdf](http://formsus.datasus.gov.br/imgarq/8793/1101992_109700.pdf).
21. Louzada-Junior P, Souza BDB, Toledo RA, Ciconelli RM. Análise descritiva das características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no estado de São Paulo, Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 2007; 47 (2): 84-90.
22. Wiens A, Grochocki MC, Pontarolli DRS, Venson R, Correr CJ, Pontarolo R. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012; 52 (2): 203-213.
23. Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Estudo de custo-análise do tratamento da artrite reumatoide grave em um município do sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2013; 29 (Sup.): S81-S91.
24. Varela AM, Rodriguez JB, Freire AC. Aproximación al coste del tratamiento farmacológico em la artritis reumatoide em España. *An Med Interna (Madrid)*. 2003. 3 (20): 114-21.
25. Ruof J, Hulsemann JL, Mittendorf T, Handelsmann S, van der Schulenburg JM, Zeidler H, Merkesdal S. Costs of rheumatoid arthritis in Germany: a micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 544-50.

26. Kolbelt G, Eberhardt K, Geborek P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: cost and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63: 4-10.
27. Hallert E, Husberg M, Skogh T. 28-joint count disease activity score at 3 months after diagnosis or early rheumatoid arthritis is strongly associated with direct and indirect costs over the following 4 years: the Swedish TIRA project. *Rheumatology.* 2011; 50: 1259-67.
28. Michaud K, Messe J, Choi HK, Wolfe F. Direct medical cost and their predictors in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2003; 48 (10): 2750-62.
29. Birnbaum HG, Pike C, Banerjee R, Waldman T, Cifaldi M. Changes in utilization and costs for patients with rheumatoid arthritis, 1997 to 2006. *Pharmacoeconomics.* 2012; 30 (4): 323-36.
30. Kvamme MK, Lie E, Kvien TK, Kristiansen IS. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: data from real-life follow-up or patients in the NOR-DMARD registry. *Rheumatology.* 2012; 51: 1618-27.
31. Schneiders RE. 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]. Faculdade de Ciências da Saúde: Universidade de Brasília; 2012.
32. Orlewska E, Ancuta I, Anic B, Codrenau C, Damjanov N, Djukic P et al.. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries. *Med Sci Moint.* 2011; 17 (4): SR1-13.

33. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2005; 4: 130-6.
34. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências - Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro : IBGE, 2015. 100 p.
35. Rosenstein ED, N Kramer. Felty's and Pseudo-Felty's Syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 1991; 21 (3): 129-42.
36. Ministério da Saúde. Portaria nº710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. *Diário Oficial da União* 2013; 27 jun.
37. Fafá BP, Louzada-Junior P, Titton DC, *et al.* Drug survival and causes of discontinuation of the first anti-TNF in ankylosing spondylitis compared with rheumatoid arthritis: analysis from BIOBADABRASIL. *Clin Rheumatol* 2015;34:921-7.
38. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor Necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9 (52): 1-27. DOI: 10.1186/1471-2474-9-52.
39. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Medicamentos de dispensação excepcional: histórico e gastos do Ministério da Saúde do Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2011; 45 (2): 233-40.
40. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli DRS, Pontatolo R. Avaliação econômica das anticitocinas: adalimumabe, etanercepte e

Infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Pará. *Revista de Saúde Coletiva*. 2011; 21 (2): 359-76.

41. Lundkvist J, Kastang F, Kolbelt G. The Burden of rheumatoid arthristis and access to treatment: health burden an cost. *Eur J Health Econ*. 2008; 8 (suppl. 2): S49-S60.

42. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – PNUD [Internet]. Brasil: Ranking do IDH dos Municípios do Brasil 2003. [citado em 27 jan 2012]. Disponível em:

[http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/IDH\\_Municipios\\_Brasil\\_2000.aspx?indiceAccordion=1&li=li\\_Ranking2003](http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/IDH_Municipios_Brasil_2000.aspx?indiceAccordion=1&li=li_Ranking2003).

43. Travassos C, Oliveira EXG, Viacava F. Desigualdades geográficas e sociais no acesso aos serviços de saúde no Brasil: 1998 e 2003. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2006; 11 (4): 975-86.

44. Albuquerque CP. Inequalidade na distribuição de reumatologistas no Brasil: correlação com local de residência médica, Produto Interno Bruto e Índice de Desenvolvimento Humano. *Rev Bras Reumatol*. 2014; 54 (3): 166-71.

45. Verstappen SMM, Verkleij H, Bijlsma JWJ, Buskens E, Kruize AA, Heurkens AHM et al.. Determinants of direct cost in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 817-24.

## **ANEXO G – ARTIGO 2 - TITLE: COST-UTILITY ANALYSIS: ADALIMUMAB AND ETANERCEPT IN USE BY PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS IN A PROSPECTIVE COHORT STUDY IN MINAS GERAIS / BRAZIL**

### **INTRODUCTION**

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory, autoimmune disease of unknown etiology that usually results in joint lesion and physical incapacitation. The production of different cytokines, such as tumor necrosis factor (TNF) and interleukins (IL), has a strong effect on the inflammatory process. The disease affects small peripheral joints, especially those on hands and feet. It may also affect other organs, thus increasing the severity and morbidity of the condition, and reducing life expectancy by 5 to 10 years[1,2,3]. Major progress has been made in treating RA through early identification and treatment of the disease, The economic burden of RA is high for societies, including modern drug treatment costs[4].

In Brazil, access to healthcare, including pharmaceutical assistance, represents a constitutional right of every citizen. Thus, the public health provider (Sistema Público de Saúde (SUS)) provides most of the care countrywide. Nevertheless, approximately 25% of the population have some level of private healthcare coverage, and uses both existing systems. The SUS provides RA treatment through the Pharmaceutical Assistance Specialized Component (CEAF) which is regulated by the Health Ministry with a Clinical Protocol and Therapeutic Guideline (PCDT)[5]. Most of the population resorts to SUS for costly drugs, such as those used in RA treatment. Key treatment objectives in this case include preventing and controlling joint lesions, preventing the loss of function, reducing pain and maximizing the quality of life of patients<sup>1</sup>. Medical evaluation of the disease must occur at least every two months, until the condition goes into remission or very low activity[1]. This evaluation is conducted with the use of a composite index of clinical activity, such as the Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), or the Disease Activity Score (DAS or DAS 28)[1].

Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) are usually indicated as soon as an RA diagnosis is confirmed. On the other hand, immunosuppressant drugs are only used against more severe disease manifestations, due to their high toxicity[3]. Thus, biological agents may constitute viable alternatives for patients who do not respond well to synthetic DMARDs (sDMARDs), including anti-TNF agents such as adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA) and

infliximabe; lymphocyte B depleters, such as rituximabe; and co-stimulation modulators, such as abatacepte[1]. Switching of biological agents may be indicated when no response is obtained at the beginning of treatment, when drug response is lost after a period of time, or when undesirable side-effects occur[1]. The SUS provides ADA and ETA for the treatment of RA since 2006.

Despite a noticeable advancement in RA treatment with the development of biological agents, the costs of these new technologies must be taken into account before their incorporation into treatments, during the course of their action and in the overall evaluation of established protocols. According to Carias *et al.* (2011)[6], CEARF expenses increased by 159% between 2003 and 2006. In 2007, government expenses with specialty drugs reached R\$ 1.4 billion and RA drugs represent 10.4% of this value[6]. Buendgens *et al.* (2013)[7] estimated the direct annual cost of health assistance provided to each RA patient at approximately US\$ 10,000. Drugs represent 90,8% of these costs. The SUS accounted for 73.6% of the total direct medical costs, and 79.3% of the costs of drugs[7].

Due to increasing public demand for better drugs and elevated costs of new technologies, the economic evaluation of costs and benefits provides a critical tool for well-founded decision-making by managers of the public healthcare system. A cost-utility analysis (CUA) represents an important option, which incorporates criteria of quality of life, and patient preferences when measuring intervention benefits. Clinical outcome measured in quality-adjusted life years (QALY), provides an indicator that combines amount of time with quality of life for a given condition, associating mortality, morbidity and preferences[8,9]. The aim of the present study was to conduct a CUA comparing anti-TNF agents, ADA and ETA, provided by SUS for the treatment of RA in the state of Minas Gerais, Brazil.

## **METHODS**

This study is part of the research Project entitled “Effectiveness and safety of the monoclonal antibodies adalimumabe, infliximabe, etanercepte and rituximabe in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in Brazil and Minas Gerais” conducted by the Research Groups in Pharmacoepidemiology and Health Economics of the Federal University of Minas Gerais.

### *Study design*

We conducted a CUA where the evaluated interventions were ADA ( $\pm$ sDMARD) and ETA ( $\pm$ sDMARD). The ADA is provided by CEAF in a full syringe with 40 mgs of the drug. The recommended treatment for adults involves two 40 mg doses regularly administered subcutaneously twice per month[5]. ETA is provided in ampoules containing 25 mg or 50 mg of the drug, and in full syringes containing 50 mg of ETA. The recommended treatment for adults involves one 50 mg dose administered subcutaneously every week, totaling four per month[5].

### *Measuring results*

#### **Effectiveness and Utility**

We conducted an open prospective cohort study with RA patients[10]. Interviews were conducted by RA residents and pharmacists trained in data collection. The interviews occurred in three moments: first administration (baseline), another after six months, and after 12 months[10]. During interviews, sociodemographic variables were assessed (age, sex, marital status, education and race), clinical history including the type and duration of the disease since its diagnosis were investigated. The CDAI was applied as a measure of disease activity, and the overall quality of life was assessed by the EuroQol-5D (Eq-5D)[10]. The CDAI is an index for disease activity assessment and comprises the evaluation of pain and swelling located in the shoulder, elbow, wrist, knee, metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints[11]. The EQ-5D health questionnaire is a generic tool to assess the quality of life that identifies 243 possible states of health, based on 5 dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression, with 3 alternatives for each[12]. In the present study, we selected a cohort of participants who initiated the use of ADA ( $\pm$ sDMARD) or ETA ( $\pm$ sDMARD) and completed at least one year with regular follow-ups. The prospective cohort included 150 individuals, among whom a majority was composed of women, with average age of 54 ( $\pm$ 13) years, married, with eight or more years of study, and of self-declared white race. Time since disease diagnosis was on average 9 ( $\pm$ 7) years, during which 97% of the patients used at least one sDMARD. At the beginning of the study, all patients had high disease activity

according to the CDAI classification ( $>22$ ). The average utility obtained with the EQ-5D in the first visit was  $0.567 (\pm 0.177)$  (TAB.1).

Table 1 – Patient characteristics at the baseline interview – prospective cohort

<b>Characteristics</b>	<b>ADA</b>		<b>ETA</b>		<b>Total</b>		<b>p-value</b>
<b>Age (years)</b>							
Mean ( $\pm$ SD)	54 ( $\pm$ 12)		54 ( $\pm$ 13)		54 ( $\pm$ 13)		0.964
<b>Time since diagnosis (years)</b>							
Mean ( $\pm$ SD)	9 ( $\pm$ 7)		9 ( $\pm$ 7)		9 ( $\pm$ 7)		0.793
<b>Sex</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Female	100	90%	32	82%	132	88%	0.184
Male	11	10%	7	18%	18	12%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Self-declared race</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
White	48	43%	14	36%	62	41%	0.681
Mixed	42	38%	17	44%	59	39%	
Black	15	14%	7	18%	22	15%	
Others	6	5%	1	3%	7	5%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Marital status</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Married	64	58%	26	67%	90	60%	0.725
Single	23	21%	7	18%	30	20%	
Divorced	11	10%	2	5%	13	9%	
Others	13	12%	4	10%	17	11%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Years of study</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
$\leq$ 8 years	43	39%	12	31%	55	37%	0.439
$>$ 8 years	66	59%	27	69%	93	62%	
Not known	2	2%	0	NA	2	1%	
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>RA drug use</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Previous use of sDMARDs	108	97%	38	97%	146	97%	0.963
<b>Total</b>	111	100%	39	100%	150	100%	
<b>Disease activity (CDAI)</b>							
Mean ( $\pm$ SD)	23 ( $\pm$ 14)		28 ( $\pm$ 17)		25 ( $\pm$ 15)		0.079
<b>Quality of life (EQ-5D)</b>							
Mean ( $\pm$ SD)	0.560 ( $\pm$ 0.185)		0.589 ( $\pm$ 0.150)		0.567 ( $\pm$ 0.177)		0.370

The CDAI was used as a measure of effectiveness according to parameters established by the Brazilian Rheumatology Society[3]. Treatments were considered successful when the disease went into remission (CDAI  $\leq$  2,8) or low activity (CDAI  $\leq$  10). EQ-5D results from the three

visits were used as a measure of utility in comparison with values previously validated for the population of Minas Gerais[13].

### **Costs**

Costs were obtained from a historical cohort composed of every patient who used high-cost drugs for the treatment of RA in the state of Minas Gerais, between January 2008 and September 2013, and who had at least six months of follow-up visits.

Drug prescription data were collected from the SUS outpatient information system (SIA), where the administrative and billing information from the Brazilian Ministry of Health is recorded in the forms named Authorization for High-complexity/cost Procedures (APAC). The identification of individuals with RA was conducted with the use of the international disease code (ICD-10 M05.x and M06,x), as well as with the RA procedure codes defined in the PCDT that was valid during the study period[5].

Drug prices were estimated from the average value recorded in the Database of Health Prices (BPS) of the Brazilian Health Ministry during each follow-up year. Prices were brought to present value with the Extended National Consumer Price Index – IPCA/IBGE and converted to American dollars with the exchange rate of December 2015. Costs associated with each patient corresponding to the drugs used were calculated and transformed into a mean monthly cost (MMC) for each therapeutic plan followed in during the period of cohort evaluation. We defined discontinuation of medication as the failure to have a medication dispensing for 30 days after the date when the last supply would necessarily end if the prescription were strictly followed. Switching to another anti-TNF drug was also considered a therapy discontinuation. On the other hand, medication persistence was defined as the duration of time from initiation to discontinuation of therapy.

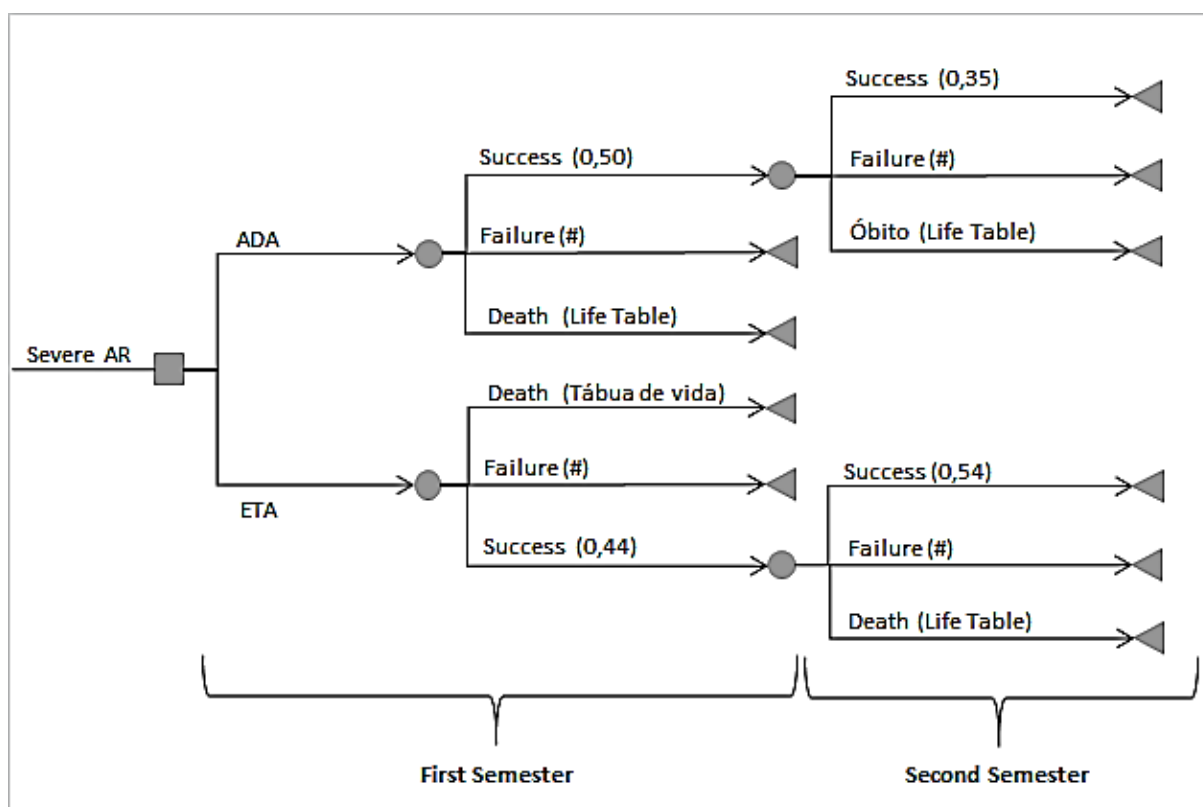
### ***Model for economic evaluation***

The economic model compared two therapeutic alternatives: adalimumabe and etanercepte. We developed a Markov model with six-month cycles, and time horizon of five years. We applied a 5% discount rate for effectiveness and costs, as recommended by the Methodological Guidelines for the Economic Assessment of Health Technologies, of the Ministry of

Health[14]. We adopted the perspective of the SUS as public healthcare provider. The economic analysis was conducted with the software TreeAge Pro 2014 (TreeAge Software, Williamstown, MA).

To structure the model, we took into account the transition probability obtained from the prospective cohort study. The scenarios built into the model were: after initiating treatment with etanercepte ( $\pm$ sDMARD) or adalimumabe ( $\pm$ sDMARD), the patient could remain in the same course of treatment, change to a different therapeutic plan that did not include the initial anti-TNF, or the patient could die (FIG.1). Patients who persisted in the treatment were included in the model. These individuals could enjoy the success or failure of the adopted therapeutic course. Success was defined as maintaining or attaining disease remission or low activity, according to CDAI parameters. The probability of death applied to all groups was that of the general population (Life table).

Figure 1 – Graphic representation of the economic model adopted



As a premise of the model, patients were considered to have severe RA with high disease activity at the beginning of the treatment cycle with one of the anti-TNF drugs evaluated (TAB.1). We also assumed a majority of patients to be women at the average age of 52 ( $\pm 12$ ) years, as observed with the Minas Gerais prospective cohort (TAB.1).

### *Sensitivity analysis*

We performed the sensitivity analysis by altering the individual values of effectiveness and cost, considering the maximum and minimum values for each variable: mean values of utility and average cost, after six and twelve months of follow-up. A one-way sensitivity analysis was conducted. In the context of this analysis, we varied the probability of success according to maximum and minimum values for each six months of the study. For the first semester, the probability of success of the ADA ( $\pm$ sDMARD) group varied from 0.50 to 0.41 and 0.59, and for the ETA ( $\pm$ sDMARD) group from 0.44 to 0.27 and 0.61. For the second semester, the probability of success of the ADA ( $\pm$ sDMARD) group varied from 0.35 to 0.26 and 0.44, and for the ETA ( $\pm$ sDMARD) group from 0.54 to 0.37 and 0.71.

## **RESULTS**

The therapeutic plans used by the open cohort of patients during the 12 months of evaluation were classified as ADA ( $\pm$ sDMARD) and ETA ( $\pm$ sDMARD). The majority of patients initiated the study with high or moderate disease activity, and a decline in this activity was observed in the two groups, ADA ( $\pm$ sDMARD) ( $p=0.001$ ) and ETA ( $\pm$ sDMARD) ( $p=0.001$ ). There was no significant difference between the groups in the baseline measures of utility. An increase in the average values of utility was observed for both groups after one year of follow-up: 0.129 QALY for the ADA ( $\pm$ sDMARD) group ( $p=0.010$ ), and 0.112 QALY for the ETA ( $\pm$ sDMARD) group ( $p=0.005$ ). According to the EQ-5D, quality of life improved for patients who had successful therapies in both groups and during the entire follow-up period (TAB.2). Both groups enjoyed significant effectiveness gains, in the reduction of disease activity and in the increase in QALY, but there were no significant differences between the groups when these variables were compared.

Table 2 – QALY results for each treatment group and therapy outcome

Semester	Drug	Result	Mean	Min	Max	SD
1 <sup>st</sup>	ADA	Sucess	0.801	0.288	1.000	0.167
		Failure	0.639	0.339	1.000	0.144
	ETA	Sucess	0.806	0.568	1.000	0.199
		Failure	0.613	0.288	1.000	0.162
2 <sup>nd</sup>	ADA	Sucess	0.789	0.421	1.000	0.168
		Failure	0.678	0.288	1.000	0.162
	ETA	Sucess	0.748	0.542	1.000	0.162
		Failure	0.638	0.288	0.638	0.199

From the historical Minas Gerais cohort of RA patients, 1,590 individuals were selected from the beginning of treatment with one of the therapeutic plans ADA ( $\pm$ sDMARD) or ETA ( $\pm$ sDMARD) for the evaluation of treatment persistence and costs. Of the ADA ( $\pm$ sDMARD) group of patients, 72.0% and 59.0% persisted on therapy at the end of the six and twelve months of follow-up, respectively. Of the ETA ( $\pm$ sDMARD) group of patients, 75.0% and 65.3% persisted on therapy after the same periods of follow-up. The treatment involving ETA was on average costlier than the ADA treatment for patients who persisted in the treatment for more than six months ( $p < 0.001$ ) (TAB.3).

Table 3 – Mean cost associated with six months of persistent treatment under different therapeutic plans (US\$)

Semester	Drug	Mean	Min	Mas	SD
1 <sup>st</sup>	ADA	3,355.15	465.61	8,667.47	1,363.35
	ETA	6,920.33	496.70	11,732.03	2,545.95
2 <sup>nd</sup>	ADA	3,945.72	1,034.35	11,401.49	1,051.35
	ETA	7,303.42	496.70	8,667.47	2,294.41

The CUA indicated that, when patients persisted in the initial therapeutic course, treatment with ADA ( $\pm$ sDMARD) is more cost-effective in comparison with the ETA ( $\pm$ sDMARD) treatment, after five years of treatment. The former group displayed an incremental effectiveness of 0.365 QALY at a lower cost than the latter group. The treatment with ETA ( $\pm$ sDMARD) had an incremental cost of US\$ 79,148.34 per QALY in comparison with the ADA ( $\pm$ sDMARD) treatment (TAB.4)

Table 4 – Cost-utility and sensitivity analyses

Anti-TNF drug (±sDMARD)	Cost (US\$)	Incremental cost (US\$)	QALY	Incremental QALY	CER (US\$)	ICER (US\$)	Dominance
<b>Cost-utility analysis</b>							
ADA	32,511.93	0.00	6.777	0.000	4,797.63	0.00	Dominated
ETA	60,722.80	28,210.87	6.420	-0.356	9,458.05	-79,148.34	
<b>One-way analysis of sensitivity</b>							
<b>Scenario 1 – ADA cost variation (US\$) starting from the second semester of treatment for patients who had a successful therapy</b>							
ADA (875.03)	12,533.69	0.00	6.777	0.000	18,495.39	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	59,244.76	6.420	-0.356	11,180.05	-166,216.90	
ADA (2,305.62)	42,618.60	0.00	6.777	0.000	6,289.03	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	29,159.85	6.420	-0.356	11,180.05	-81,810.78	
ADA (3,736.21)	72,703.50	782.57	6.777	0.000	10,728.52	2,595.33	Dominated
ETA	71,778.45	0.00	6.420	-0.356	11,180.05	0.00	
ADA (5,166.80)	27,576.14	0.00	6.777	0.000	4,069.28	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	44,202.31	6.420	-0.356	11,180.05	-124,013.84	
ADA (6,597.40)	57,661.05	0.00	6.777	0.356	8,508.77	0.00	Non-dominated
ETA	71,778.45	14,117.40	6.420	0.000	11,180.05	-39,607.73	
<b>Scenario 2 – ETA cost variation (US\$) starting from the second semester of treatment for patients who had a successful therapy</b>							
ADA	38,431.29	27,142.96	6.777	0.356	5,671.13	76,152.19	Non-dominated
ETA (420.19)	11,288.33	0.00	6.420	0.000	1,758.25	0.00	
ADA	38,431.29	12,020.43	6.777	0.356	5,671.13	33,724.47	Non-dominated
ETA (1,859.77)	26,410.86	0.00	6.420	0.000	4,113.70	0.00	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (3,299.35)	41,533.39	3,102.10	6.420	-0.356	6,469.15	-8,703.24	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (4,738.93)	56,655.92	18,224.63	6.420	-0.356	8,824.60	-51,130.96	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (6,178.51)			6.420	-0.356	11,180.05	-93,558.68	
<b>Scenario 3 – ADA QALY variation starting from the second semester of treatment for patients whose therapy failed</b>							
ADA (0.288)	38,431.29	0.00	3.412	0.000	11,262.00	0.00	Non-dominated
ETA	71,778.45	33,347.16	6.420	3.008	11,180.05	11,087.07	
ADA (0.466)	38,431.29	0.00	4.948	0.000	7,767.16	0.00	Non-dominated
ETA	71,778.45	33,347.16	6.420	1.472	11,180.05	22,649.63	
ADA (0.644)	38,431.29	0.00	6.483	0.000	5,927.67	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	33,347.16	6.420	-0.063	11,180.05	-528,123.97	
ADA (0.822)	38,431.29	0.00	8.019	0.000	4,792.64	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	33,347.16	6.420	-1.599	11,180.05	-20,860.35	
ADA (1.000)	38,431.29	0.00	9.554	0.000	4,022.42	0.00	Dominated
ETA	71,778.45	33,347.16	6.420	-3.134	11,180.05	-10,640.32	
<b>Scenario 4 – ETA QALY variation starting from the second semester of treatment for patients whose therapy failed</b>							
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (0.288)	71,778.45	33,347.16	3.490	-3.287	20,567.38	-10,145.97	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (0.466)	71,778.45	33,347.16	4.980	-1.796	14,412.80	-18,562.62	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Dominated
ETA (0.644)	71,778.45	33,347.16	6.470	-0.306	11,093.25	-108,907.69	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Non-dominated
ETA (0.822)	71,778.45	33,347.16	7.961	1.184	9,016.56	28,163.04	
ADA	38,431.29	0.00	6.777	0.000	5,671.13	0.00	Non-dominated
ETA (1.000)	71,778.45	33,347.16	9.451	2.674	7,594.80	12,469.27	

The one-way sensitivity analysis included a variation in the costs of treatments and of QALY for the first and second semesters, for each treatment group, and for each possible therapy outcome, failure or success. Table 5 shows the results for those variables, when changed, affected the cost-effectiveness ratio.

We observed that the increase in the costs of treatment with ADA ( $\pm$ sDMARD) and the reduction in the costs of treatment with ETA ( $\pm$ sDMARD) resulted in the inversion of the cost-effectiveness relationship, making ETA the therapeutic alternative with better cost-utility. The variation in QALY in the second semester of treatment for patients whose therapies failed, also affected in a similar way the cost-effectiveness of both treatment groups (TAB.4). Varying the probability of success of the therapies did not affect CUA results.

## DISCUSSION

In the present study, most patients started their prospective follow-ups with severe RA, and a reduction in disease activity as well as an increase in QALY was observed with both evaluated treatment courses. The group of patients treated with ETA ( $\pm$ sDMARD) had higher QALY after 12 months of follow up in comparison with the group treated with ADA ( $\pm$ sDMARD) ( $p=0.648$ ). Santos *et al.* (2015)[10] suggested that ETA and ADA had similar levels of effectiveness after a systematic review of the effectiveness of biological drugs used for the treatment of RA. The ACU that this pattern was not maintained after five years of treatment. Venson *et al.* (2010)[15], while comparing treatments that included ADA, ETA and Infliximabe against methotrexate monotherapy within a time horizon of 10 years, observed a larger gain of effectiveness with ETA (0.181 QALY), followed by ADA (0.139 QALY). Wu *et al.* (2012)[16] reached results that resembled those of Venson *et al.* (2010)[15].

A cost-effectiveness analysis conducted in Sweden showed a directly proportional relation between incremental costs and QALY[17]. In this previous study, patients who remained under anti-TNF therapy for longer had greater benefits, measured by the HAQ-DI, albeit, at a very high cost[17]. In the present study, the high initial persistence observed in both groups after six and 12 months of follow-ups, could be related with the higher cost and higher QALY during the observation periods of the evaluated cohorts. However, it is worth noting that, despite the observed high persistence, the probability of success for both groups was relatively low during the first year of treatment, reaching approximately 50%. This finding may suggest that follow-ups in Brazil are of poor quality, because the PCDT recommends that disease activity should be evaluated every six months to support the decision to change or not the biological DMARD used.

Regarding treatment costs, values were presented in local currency and in American dollars to facilitate comparisons. After the six-month follow-up, the treatment including ETA was costlier than the other therapy, and this trend was maintained for five years. Similar results were previously reported[15,16]. Treatment with ADA ( $\pm$ sDMARD) was more cost-effective in comparison with the evaluated alternative. In five years, the ETA ( $\pm$ sDMARD) treatment cost more and had lower effectiveness than the ADA ( $\pm$ sDMARD) treatment. Bansback *et al.* (2015)[17] obtained similar results, in spite of using different methodologies for the assessment of costs and effectiveness.

The ICER observed for the treatment with ETA ( $\pm$ sDMARD) was US\$ 79,148.34/QALY in comparison with the ADA ( $\pm$ sDMARD) treatment. In the Swedish studies, when compared with the treatment using sDMARD, these drugs had a ICER of €35.760 (US\$38.910,46)/QALY and €34.167 (US\$37.177,11)/ QALY, respectively[17]. Wu *et al.* (2012)[16] presented values of US\$77,357.7 for the treatment with ETA and US\$57,838.4 for the treatment with ADA. A systematic review found that ICER for ADA ranged from US\$ 63,281 to US\$ 382,982/QALY, while ICER ranged from US\$110,389 to US\$175,721/QALY for treatments including ETA[18].

The authors of another systematic review observed that, in addition to the inclusion or not of indirect costs, other factors may affect the ICER in cost-effectiveness studies including patient clinical history (e.g., prior exposure to sDMARDs, failure or not with biological DMARDs), methods used in the assessment of effectiveness/utility, time horizons, discount rates, analytical perspective, and source of effectiveness data (e.g., RCT or observational studies), among others[19]. Other systematic reviews reached similar conclusions[13,20]. Bansback *et al.* (2015)[17] observed that baseline age, mortality and utility values obtained with the HAQ-DI can also affect the cost-effectiveness ratio.

Cost variation was an important factor in the sensitivity analysis that drove an inversion of the observed RCE. Thus, drug pricing policies adopted in Brazil can significantly affect the cost and choice of RA treatment, reducing the burden on SUS with no losses to effectiveness.

## CONCLUSIONS

Several obstacles stand in the way of standardized cost-effectiveness studies focused on RA. Beyond the identification of drug RCEI, numerous different methods are used in Brazil and the world in this type of study. Specifically regarding RA, the variation in methods occurs at every stage comprising a cost-effectiveness analysis. Differences were found in premises such as the characterization of study populations according to clinical history, the inclusion of indirect costs, measures of direct costs, instruments for the evaluation of effectiveness/utility, and LDP definition, among other factors that had considerable effects on final results. The lack of comparative studies focused on drugs in the same therapeutic class, such as the anti-TNF, represents another important limitation of studies on RA therapy cost-effectiveness[17].

The model proposed here used effectiveness/utility data from a prospective cohort of patients who were accompanied in Belo Horizonte, state of Minas Gerais, during one year. Only direct costs with drugs were included in the model. These costs were derived from a historical cohort of RA patients from the state of Minas Gerais. For this reason, we adopted a five-year time horizon for the model, with six-month follow-up cycles. These characteristics may limit the potential extrapolation of results to other populations. Nevertheless, this model may be improved as new evidence on the effectiveness of the drugs evaluated are revealed from the ongoing observational study under way in Belo Horizonte.

Our study points to important factors that could affect therapy outcome and costs to the public health system. As observed, there were no significant differences in therapy results between treatment groups, but this analysis indicates both alternatives should be maintained in the RA PCDT, despite the cost difference, because of how individual patients may respond given their clinical history. Nevertheless, changes to the clinical practice are warranted, because patients have persisted with treatment even after therapeutic failure. Such changes would improve patients' lives, but would also increase the efficiency of government spending with therapies that have results. Finally, we conclude that both therapeutic alternatives are valuable from the perspective of the public healthcare provider, when the PCDT is correctly applied to clinical practice and to the follow-up of RA patients.

## REFERENCES

1. Bertolo MB, Brenol CV, Schainberg CG, Neubarth F, Lima FAC, Laurindo EM et al

2. .. Update on the brazilian consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2007; 47 (3): 151-59.
3. MOTA LMH, CRUZ BA, BRENOL CV, PEREIRA IA, ET AL.. 2011 CONSENSUS OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY FOR DIAGNOSIS AND EARLY ASSESSMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2011; 51 (3): 207-19.
4. Braunwald E, Kasper DL, Fauci AS, Jameson JL, Longo DL, Hauser S. *Medicina Interna de Harrison*. Porto Alegre: Artmed, 2013.
5. Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics*. 2014; 32(9): 841-851
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 710, de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. *Diário Oficial da União* 2013; 27 jun.
7. Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health *Revista de Saúde Pública*. 2011; 45 (2): 233-40.
8. Buendgens FB, Blatt CR, Marasciulo ACE, Leite SN, Farias MR. Cost analysis of treatment for severe rheumatoid arthritis in a city in Southern Brazil. *Cad. Saude*. 2013; 29 (Sup): S81-S91.
9. Sarti FM, Campino ACC. Fundamentos de economia, economia da saúde de farmacoconomia. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino ACC, Sarti FM, et al.. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 225-36.
10. Roskati KL. *Introdução à Farmacoconomia*. Porto Alegre: Artmed, 2010. 280p.
11. Santos JB. *Avaliação da efetividade dos medicamentos biológicos para o tratamento da Artrite Reumatoide [Dissertação]*. Faculdade de Farmácia: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
12. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23 (5), supl. 39, p. 100-8.
13. The EuroQol Group (1990). Euro Qol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 16 (3): 199-208.
14. Andrade MV, Noronha K, Maia AC, Kind P, Lins C, Menezes RM *et al.*. *Estimação dos parâmetros de valorização dos estados de saúde em minas gerais a partir do EQ-5D*. Belo Horizonte: UFMG/CEDEPLAR, 2014. 65 p. ISSN 2318-2377.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação*

Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.

16. Venson R, Wiens A, Correr CJ, Otuki MF, Grochocki MC, Pontarolli DRS, Pontatolo R. Avaliação econômica das anticitocinas: adalimumabe, etanercepte e Infliximabe no tratamento da artrite reumatoide no Estado do Pará. *Revista de Saúde Coletiva*. 2011; 21 (2): 359-76.
17. Wu B, Wilson A, Wang F-f., Wang S-l., Wallace DJ, Weisman MH, et al. Cost Effectiveness of Different Treatment Strategies in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis in China. *PLoS One*. 2012;7: e47373. doi: 10.1371/journal.pone.0047373. pmid:23056637
18. Bansback NJ, Brennan A, Gharnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 995–1002. doi: 10.1136/ard.2004.027565.
19. Tsao NW, Bansback NJ, Shojania K, Marra C a. The issue of comparators in economic evaluations of biologic response modifiers in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26: 659–676. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.012.
20. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, Kontinen YT, Nordstrom D, Blom M. The Costo-Effectiveness or Biologics for the treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Plos One*. 2015; 1-27. DOI: 10.1371/journal.pone.0119683.
21. Van der Velde G, Pham B, Machado M, Ieraci L, Witteman W, Bombardier C, et al. Cost-effectiveness of biologic response modifiers compared to disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63: 65–78. doi: 10.1002/acr.20338.